

L'enfant schizophrène

L'enfance du schizophrène

Chez le même éditeur

Dans la collection...

Psychiatrie en milieu carcéral, par P. Thomas, 2011.

Stigmatisation en psychiatrie et en santé mentale, par J.-Y. Giordana, 2010.

Psychiatrie, VIH et hépatite C. Quels enjeux de santé publique ? Quels enjeux pour la société ? par J.-P. Lang, 2009.

La conscience dans tous ses états. Approches anthropologique et psychiatrique : cultures et thérapies, par S. Baud et N. Midol, 2009.

Les cliniques de la précarité. Contexte social, psychopathologie et dispositifs, par J. Furtos, 2008.

L'évaluation des pratiques professionnelles en psychiatrie, par M.-C. Hardy-Baylé et J.-M. Chabot, 2008.

Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, par D. Baily et M.-C. Mouren, 2007.

Les traitements du trouble obsessionnel compulsif, par B. Aouzerate et J.-Y. Rotgé, 2007.

Le diagnostic en psychiatrie : questions ethniques, par A. Danion-Gillat, 2006.

Les représentations sociales de la schizophrénie, par F.-S. Kohl, 2006.

Addictions et psychiatrie, par M. Reynaud, 2005.

Psychotraumatismes : prises en charges et traitements, par G. Vaiva *et al.*, 2005.

Mesurer les événements de vie en psychiatrie, par Ph. Gorwood, 2004.

Retrouvez tous les ouvrages du congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française sur www.elsevier-masson.fr et sur www.cpnlf.fr

L'enfant schizophrène

L'enfance du schizophrène

Daniel Bailly

Professeur des universités, praticien hospitalier, pôle universitaire de psychiatrie, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille; Institut des neurosciences cognitives de la Méditerranée, faculté de médecine, UMR 6193 CNRS, université de la Méditerranée/assistance publique-hôpitaux de Marseille

Avec la participation

d'Éric Fakra

Praticien hospitalier, pôle universitaire de psychiatrie, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille; Institut des neurosciences cognitives de la Méditerranée, faculté de médecine, UMR 6193 CNRS, université de la Méditerranée/assistance publique-hôpitaux de Marseille



ELSEVIER
MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
ISBN : 978-2-294-71922-6

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

ABRÉVIATIONS

ACE	<i>active cognitive therapy for early psychosis</i>
BSABS	<i>bonn scale for the assessment of basic symptoms</i>
CBCL	<i>child behavior checklist</i>
CNV	<i>copy number variation</i>
CPT	<i>continuous performance task</i>
DMPEA	<i>3-4 diméthoxyphényl éthylamine</i>
DNSP	<i>danish national schizophrenia project</i>
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i>
EDIE	<i>early detection and intervention evaluation</i>
EGF	<i>évaluation globale du fonctionnement</i>
EPPIC	<i>early psychosis prevention and intervention centre</i>
GRIP	<i>graduated recovery intervention program</i>
GRNS-EDIP	<i>german research network on schizophrenia—early detection and intervention program</i>
NMDA	<i>N-méthyl D-aspartate</i>
OR	<i>odds ratio</i>
PACE	<i>personal assessment and crisis evaluation</i>
PEPP	<i>prevention and early intervention program for psychoses</i>
PRIME	<i>prevention through risk identification management and education</i>
QI	<i>quotient intellectuel</i>
RISC	<i>rust inventory of schizotypal cognitions</i>
RMSE	<i>root mean square error</i>
SIPS	<i>structured interview for prodromal syndromes</i>
SIS	<i>structured interview for schizotypy</i>
SOPS	<i>scale of prodromal symptoms</i>
TCC	<i>thérapie cognitivo-comportementale</i>
TMT	<i>trail making test</i>
WAIS-R	<i>wechsler adult intelligence scale—revised</i>
WISC-R	<i>wechsler intelligence scale for children—revised</i>

Responsables d'édition du Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française

Rédacteur en chef :

Professeur P. Thomas, secrétaire général

Comité d'édition :

Professeur M. Bourgeois

Professeur J.D Guelfi

Docteur J.P Chabannes

Professeur D. Bailly

Professeur P. Martin

Docteur P. Schoendorff

Docteur J. Burgonse

Professeur G. Darcourt

Professeur J. Palazzolo

Professeur L. Schmitt

Docteur C. Spadone

Docteur D. Szekely

Docteur H. Weibel

Conseiller pour le prix « Premières Communications » :

Docteur V. Aubin-Brunet

Comité scientifique :

Président :

Professeur L. Schmitt

Membres :

Professeur M. Ansseau

Professeur D. Bailly

Professeur F. Baylé

Professeur V. Camus

Professeur M. Delage

Professeur P. Martin

Professeur C. Mille

CHAPITRE 1

Historique du concept de schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent

L'intérêt porté au cours de ces dernières années à la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent a fait naître l'espoir d'une avancée notable dans la compréhension des mécanismes étiopathogéniques en cause dans ce trouble [45]. Certes, certaines données suggèrent que la schizophrénie infantile pourrait représenter une variante de la maladie observée chez l'adulte, à la fois cliniquement plus sévère et revêtant plus fréquemment un caractère familial [10, 45]. Mais depuis les premières observations, rapportées au début du xx^e siècle, débats et controverses restent vifs quant à la nature de la maladie décrite chez ces enfants : s'agit-il réellement de la même maladie que celle classiquement reconnue chez l'adulte ?

L'histoire de la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent est un long chemin parsemé d'embûches, dont on peut penser que l'aboutissement actuel ne représente encore qu'une étape. Méconnues en premier lieu comme entité, les psychoses de l'enfant sont décrites par la suite sous des formes et des appellations diverses. Au fil des ans, elles sont découvertes et redécouvertes par des auteurs successifs qui tentent de les classer, influencés aussi par l'évolution des idées et des recherches sur les psychoses de l'adulte. En ce qui concerne la schizophrénie, il est aujourd'hui admis que les données issues des recherches chez l'adulte sont applicables, dans une certaine mesure, à l'enfant et à l'adolescent. Il n'en demeure pas moins que la plupart des auteurs s'accordent à dire que des ajustements appropriés au développement de l'enfant et de l'adolescent sont nécessaires.

De la reconnaissance des psychoses de l'enfance à la démence précocissime

C'est à la fin du xix^e siècle que débute l'histoire des psychoses de l'enfance. En 1874, dans son traité *La physiologie et la pathologie de l'esprit*, Maudsley décrit

ce qu'il appelle alors la « folie de la vie précoce ». Son approche était déjà développementale. Ainsi, il écrit : « Si l'idée d'une évolution progressive des facultés mentales est correcte, la folie rencontrée chez les enfants doit être de la forme la plus simple ; là où aucune faculté mentale n'a été organisée, aucun désordre de l'esprit ne peut se manifester de façon évidente... L'importance d'un trouble mental possible est clairement limitée par le degré d'existence des facultés mentales... les faits observés s'accordent avec la théorie ; lorsqu'un enfant, en raison d'une hérédité défectueuse ou d'influences néfastes durant la vie utérine, est né avec un tel degré extrême d'instabilité de l'élément nerveux... » De façon similaire à ce qui est alors décrit chez l'adulte, Maudsley individualise sept types de « folie de la vie précoce », parmi lesquelles la monomanie, la folie cataleptoïde, la manie, la mélancolie et la folie affective [41].

La délimitation du champ de la folie à début précoce par Maudsley apparaît comme un repère ayant permis la reconnaissance des psychoses de l'enfance en tant qu'objet de recherche pour la psychiatrie. En 1883, dans son traité *Le traitement de la folie*, Spitzka aborde la question des psychoses infantiles, qu'il considère comme rares et causées par l'hérédité, la frayeur, les changements brusques de température, ou la masturbation [32]. À la fin du XIX^e siècle, pas moins de quatre ouvrages sont publiés, traitant de ce sujet [32].

À la même époque, Kraepelin élabore sa nosologie. Celle-ci remplace désormais la conception jusque-là admise d'une psychose unique englobant tous les troubles mentaux [24]. En 1896, il isole la catatonie de Kahlbaum [28], l'hébéphrénie de Hecker [26], la détérioration simple et certains états paranoïdes des termes génériques d' « aliénation » et de « folie » et les rassemble dans une nouvelle catégorie diagnostique qu'il dénomme « démence précoce ». Pour Kraepelin, tous ces troubles résultent d'un processus de dégénérescence dont l'origine organique n'est pas encore démontrée mais qui débute précocement et aboutit à une détérioration plus ou moins irréversible des aptitudes mentales et instrumentales [35]. De même, il rassemble les psychoses thymiques décrites par ses prédécesseurs sous des appellations diverses (folies alternes, intermittentes, circulaires, à double forme) en une maladie unique, la « folie maniaco-dépressive », à laquelle il assigne une prédisposition constitutionnelle et reconnaît un pronostic favorable malgré la tendance au retour des accès. Ce faisant, il introduit une dichotomie dans les psychoses majeures qui ne cessera par la suite d'être remise en cause [36].

En 1906, De Sanctis étend le champ de la « démence précoce » aux enfants et introduit le terme de « démence précocissime » afin de bien marquer le début particulièrement précoce des troubles. Il souligne que ce ne sont pas seulement les enfants retardés mentaux qui présentent un « comportement psychotique » ; d'autres enfants, qui ne sont pas retardés mentaux, peuvent également être affectés par une psychose à début précoce. Il mentionne plusieurs facteurs étiologiques possiblement à l'origine des troubles : prédisposition héréditaire, alcoolisme parental surtout du père ; maladies toxiques aiguës ou chroniques, telles que la coqueluche, les infections intestinales, la pleurésie, le rachitisme, et les traumatismes psychiques (dont l'inclusion dans le cadre des « maladies

toxiques » paraît ici surprenante); facteurs inhérents au développement de l'enfant [18]. Dans le même temps, en 1909, Heller publie plusieurs cas d'enfants présentant ce qu'il appelle une « démence infantile » [27], condition dont les caractéristiques sont précisées par la suite, en 1922, par Zappert : « La maladie débute entre l'âge de 3 et 4 ans chez des enfants qui présentaient jusqu'à un développement physique et mental absolument normal. Rapidement, des troubles du langage alertent les parents sur l'existence d'un état anormal. D'abord, les jeunes enfants mutilent les mots qu'ils étaient capables auparavant de prononcer. Puis apparaît une écholalie. Celle-ci est suivie par la perte progressive de la capacité à articuler jusqu'à ce que l'enfant régresse à une forme de langage oral de type babillage. Finalement, le langage spontané est entièrement perdu et la compréhension des mots entendus va progressivement être altérée. Les enfants sont très agités et présentent des peurs intenses et des épisodes d'excitation qui parfois peuvent revêtir un caractère hallucinatoire. En quelques mois, ils deviennent complètement déments sans toutefois montrer leur déficit intellectuel dans leurs expressions faciales. Ils perdent souvent le contrôle des fonctions sphinctériennes et ne sont pas sensibles aux influences de l'éducation. Le plus souvent, leur motricité n'est pas altérée et les données cliniques neurologiques restent normales. La démence devient stationnaire sans pour le moins interférer avec la santé physique. » [65] Plusieurs observations de même type sont simultanément rapportées en Allemagne, en France, en Italie et en Suisse, donnant lieu à de vives polémiques, en particulier sur le plan étiologique [17, 29]. Dans la révision de son texte *La démence précoce et la paraphrénie*, en 1919, Kraepelin note que la démence précoce peut débiter durant l'enfance, mais il n'isole pas de formes particulières à cet âge de la vie [37].

Si l'indépendance nosologique de la démence précocissime est discutée par Weygandt [64], de fait, les termes de « démence précocissime » et de « démence infantile » ont été par la suite rapidement abandonnés, en raison de leur utilisation extensive pour des pathologies de nature diverse et d'étiologie inconnue.

Quand les psychoses de l'enfance deviennent les schizophrénies de l'enfance

En 1911, supposant que les troubles désignés par Kraepelin sous le terme de « démence précoce » n'ont pas une étiologie homogène, Bleuler les rassemble dans le « groupe des schizophrénies », tout en indiquant que « ce concept pouvait n'avoir seulement qu'une valeur temporaire attendu qu'il se pourrait qu'il faille par la suite le réduire, dans le même sens que les découvertes en bactériologie ont nécessité une subdivision des pneumonies en fonction des différents agents étiologiques ». Suivant la voie ouverte par Kraepelin mais contestant le caractère inéluctable de l'évolution dementielle, il s'attache plutôt à en préciser la symptomatologie. Influencé par l'apport récent des conceptions psychodynamiques de Freud et de Jung, il comprend la symptomatologie clinique de l'affection comme principalement déterminée par des élaborations secondaires aux

dysfonctionnements sous-jacents. Il distingue ainsi deux groupes de symptômes, d'une part les symptômes primaires, qui consistent pour lui en un trouble des associations et qui représentent une conséquence directe du processus pathologique, et d'autre part les symptômes secondaires, « réaction de l'âme malade au processus morbide de base ». Parmi ces symptômes secondaires, il introduit le terme d'« autisme » pour désigner la perte de contact avec la réalité, le repli dans un monde pour soi, avec la prédominance absolue ou relative de la vie intérieure. Pour Bleuler, le début de la maladie est insidieux, difficile à repérer, car souvent d'allure pseudo-névrotique et décrit comme une modification du caractère. S'il apporte ces précisions à partir de cas ayant débuté à l'adolescence ou à l'âge adulte, il ne discute pas des formes débutant durant l'enfance [15].

C'est en 1933 qu'apparaît le terme de « schizophrénie infantile », introduit par Potter. Sous ce diagnostic, Potter désigne un groupe d'enfants présentant une perte d'intérêt pour l'environnement, des troubles de la pensée (barrage, condensation, persévération, incohérence), un manque de réciprocité émotionnelle, une diminution et une distorsion des affects, et des changements dans la motricité avec une tendance à développer des stéréotypies [50].

D'autres auteurs tentent d'appliquer directement aux enfants les différentes catégories diagnostiques proposées par Kraepelin. Ce faisant, ils mettent surtout en évidence l'existence de différences notables par rapport à ce qui est observé chez l'adulte, à la fois dans le mode de début des troubles (certains enfants ont un début aigu, d'autres un début plus insidieux) et dans l'évolution des troubles [25].

En 1937, Lutz s'attache à décrire des formes cliniques et à mieux définir le cadre de la schizophrénie de l'enfant. Pour Lutz, la schizophrénie de l'enfant se caractérise par des troubles relationnels (rupture des relations, modes de relations de remplacement, types de relations bizarres), qui plus tard aboutissent à une perte du besoin de relations. Le résultat de ces troubles relationnels est un mode d'isolement typique. Dans le domaine affectif, apparaissent une sorte d'hébétude, une dissociation et une déstructuration de l'affect; en ce qui concerne l'activité, on note des modifications globales se présentant sous forme d'apathie ou d'excitation impulsive. Lutz accorde une attention considérable au facteur temps dans le diagnostic de schizophrénie chez l'enfant, non seulement à cause de la spécificité selon l'âge de certains symptômes, mais aussi à cause de la dépendance de l'apparition des troubles par rapport au développement global de la personnalité du sujet malade [39]. En 1947, Bender individualise trois formes cliniques de schizophrénie chez l'enfant : la forme pseudo-déméntielle, la forme pseudo-névrotique, et la forme pseudo-psychopathique. Elle en souligne les principales caractéristiques : prédisposition héréditaire pour la schizophrénie; survenue précoce d'une crise physiologique ou organique; variation des signes et des symptômes en fonction des stades du développement; influence des défenses adaptatives et des facteurs environnementaux sur la symptomatologie observée. Sa formulation évite la distinction entre organique et fonctionnel et met surtout l'accent sur la nature psychobiologique des troubles [12]. En 1974, Goldfarb proposera de classer les schizophrénies de l'enfant en deux types, « organique » et « non organique » [23].

À la même époque, en 1943, Kanner isole un syndrome particulier qu'il dénomme « autisme précoce de l'enfant ». Ce syndrome se distingue de la schizophrénie du fait de l'extrême isolement de l'enfant, de son détachement de l'ambiance au cours de sa première année de vie. Il se distingue de l'oligophrénie en raison de la bonne potentialité intellectuelle de l'enfant. Kanner indique que ce diagnostic peut être posé lorsque ni l'histoire de l'enfant, ni l'examen neurologique, ni les données de laboratoire (y compris l'électro-encéphalogramme) ne suggèrent une lésion organique du cerveau. Il décrit des traits de caractère fréquemment retrouvés chez les parents de ces enfants, qui sont des intellectuels aux tendances obsessionnelles [30]. Sous le terme de « psychopathie autistique », Asperger décrit, en 1944, un syndrome distinct de celui de Kanner. Ce syndrome se manifeste vers l'âge de 4–5 ans et se caractérise par un contact très perturbé mais superficiellement possible chez des enfants intelligents qui n'acceptent rien d'autrui, dont la mimique et le geste sont également perturbés et les activités ludiques stéréotypées. Les traits particuliers de ce syndrome seraient l'absence d'évolutivité, l'absence de troubles de la pensée, et l'absence de dissociation affective [8]. À partir de bases psychanalytiques, Mahler isole, en 1952, deux types de psychose infantile qu'elle dénomme « psychose autistique primaire » et « psychose symbiotique » [40].

Plutôt que d'essayer de définir des catégories diagnostiques distinctes, certains auteurs préfèrent utiliser des termes génériques tels que « enfants atypiques » pour désigner les enfants présentant des signes de fragmentation du soi s'entrelaçant avec la psychopathologie maternelle [51]. De fait, la plupart des auteurs utilisent la catégorie générale des « schizophrénies de l'enfance » pour désigner les enfants présentant des symptômes psychotiques.

Tout au long de la première moitié du xx^e siècle, la schizophrénie chez l'enfant a été l'objet de controverses, notamment en ce qui concerne sa définition. Le débat d'idées tournait surtout autour des conceptions « unitaire » et « pluraliste » des psychoses de l'enfant, certains auteurs soulignant les similitudes observées entre les différents types de psychoses infantiles et l'impact de l'âge de début des troubles sur l'évolution de la symptomatologie [13]. Cette position a dominé jusque dans les années 1950–1970 : le DSM-II et la CIM-8 regroupent tous les troubles psychotiques de l'enfant, y compris l'autisme, dans la catégorie générale des « schizophrénies de l'enfance » [1, 46]. Kanner lui-même, dans la 4^e édition de son traité *La psychiatrie de l'enfant*, en 1972, inclut l'autisme dans le chapitre sur la schizophrénie [31]. En France, c'est le terme de « psychose » qui reste employé, avec une différenciation entre les psychoses précoces et les psychoses plus tardives [19, 43].

Vers un démembrement des psychoses de l'enfance

Il faut attendre les années 1970 et les travaux de Kolvin [33, 34] et de Rutter [55, 56] pour que des frontières diagnostiques précises soient établies entre les différents types de psychoses infantiles. À partir des études d'Eisenberg [20, 21], d'Anthony [5–7], de Rimland [52] et des siennes, Rutter conclut que la

distinction la plus claire parmi les psychoses de l'enfance est celle que l'on fait entre le syndrome de Kanner, qui commence pendant les deux premières années de la vie, et les désordres apparaissant plus tardivement durant l'enfance, qui sont similaires à ceux observés dans la schizophrénie de l'adulte. En dehors de l'âge de début, il en souligne aussi les principales différences : le taux bas de schizophrénie retrouvé dans la parenté des enfants ayant une psychose à début précoce, comparé à la fréquence élevée observée dans les familles des enfants schizophrènes dont la psychose a débuté plus tardivement ; le niveau socio-économique élevé des parents des enfants ayant une psychose à début précoce, comparé au niveau globalement plus moyen des parents des enfants schizophrènes dont la psychose a débuté plus tardivement ; différences dans le *pattern* des fonctions cognitives ; différences évolutives, des hallucinations et des idées délirantes pouvant apparaître chez les enfants schizophrènes, alors qu'elles sont extrêmement rares chez les enfants ayant une psychose à début précoce [55, 56]. Kolvin donne des critères de classification assez comparables et souligne aussi les similitudes observées entre la schizophrénie de l'enfant et celle de l'adulte [33, 34].

C'est cette distinction qui va désormais prévaloir et guider l'évolution progressive des classifications. De ce point de vue, la CIM-9 apparaît comme une classification de transition. Tout en continuant à inclure la schizophrénie (dans sa forme de l'enfance) au côté de l'autisme infantile dans une catégorie diagnostique générale intitulée « psychoses spécifiques de l'enfance », elle admet aussi que la schizophrénie dans sa forme adulte peut également survenir au cours de l'enfance [47]. Le DSM-III au contraire introduit une séparation nette entre l'autisme infantile et la schizophrénie. Dans le DSM-III apparaît une nouvelle catégorie diagnostique générale dénommée « troubles globaux du développement », incluant l'ensemble des troubles observés chez l'enfant, dont l'autisme infantile, se caractérisant par des déviations du développement de nombreuses fonctions psychologiques fondamentales impliquées dans l'acquisition des aptitudes sociales et du langage, comme l'attention, la perception, le sens de la réalité et la motricité. Le terme de « psychose » est abandonné, dans la mesure où ces troubles, autrefois regroupés sous des appellations diverses (psychoses infantiles, schizophrénies de l'enfance, enfants atypiques) ont, pour les auteurs, peu de relations avec les troubles psychotiques de la vie adulte. Les troubles schizophréniques, caractérisés par la présence d'idées délirantes, d'hallucinations et d'altérations du cours de la pensée, sont quant à eux regroupés dans une catégorie diagnostique à part entière, sans différenciation suivant l'âge de début [2]. La CIM-10 [48], le DSM-III-R [3] puis le DSM-IV [4] confirment cette nouvelle orientation. Dans la CIM-10 et le DSM-IV, l'autisme infantile mais aussi le syndrome d'Asperger et le trouble désintégratif de l'enfance sont regroupés dans une catégorie diagnostique intitulée « troubles envahissants du développement », ces troubles, manifestes dès les cinq premières années de la vie, partageant un certain nombre de caractéristiques communes, telles qu'une altération qualitative du développement des interactions sociales et des modalités de communication ainsi qu'un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et

répétitif. Il y est admis que les symptômes essentiels de la schizophrénie – idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté) – sont identiques quel que soit l'âge du sujet, et que les critères diagnostiques utilisés chez l'adulte sont applicables à l'enfant et à l'adolescent [4, 48]. Le DSM-IV souligne cependant que chez l'enfant, un discours ou un comportement désorganisés peuvent aussi se rencontrer dans d'autres troubles, comme les troubles de la communication, les troubles envahissants du développement, les mouvements stéréotypés ou le trouble déficit de l'attention/hyperactivité, et reconnaît quelques particularités propres à cet âge de la vie, comme des idées délirantes et des hallucinations moins élaborées que chez l'adulte ou des hallucinations visuelles plus fréquentes [4]. En France, le terme de « psychoses » a continué à être utilisé pour désigner un ensemble de troubles regroupant à la fois l'autisme infantile et les psychoses schizophréniques survenant dans l'enfance ou débutant à l'adolescence, mais aussi les psychoses précoces déficitaires, les dysharmonies psychotiques et les psychoses dysthymiques [44].

Parallèlement à cette évolution, les travaux sur la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent, désormais appelée « schizophrénie à début précoce », vont se multiplier. Ces travaux conduisent à la constatation que la notion de schizophrénie à début précoce recouvre en fait deux situations bien distinctes : d'une part, les schizophrénies débutant avant la puberté (avant l'âge de 12 ans), maintenant désignées sous le terme de « schizophrénie à début très précoce », qui représentent les formes les plus rares mais aussi les plus sévères ; d'autre part, les schizophrénies débutant à l'adolescence (après la puberté), dont les caractéristiques se rapprochent davantage des schizophrénies de l'âge adulte [63].

Des questions qui restent ouvertes

L'intérêt porté à la schizophrénie de l'enfant à partir des années 1980 a aussi conduit à utiliser avec excès ce diagnostic. Plusieurs auteurs ont ainsi identifié un groupe d'enfants présentant une altération marquée du fonctionnement dans de multiples domaines, en particulier sur les plans cognitif et social, chez qui le diagnostic de schizophrénie avait été posé à tort. Tous ces enfants présentaient des retards ou des troubles du développement. Tous présentaient des déficits neuropsychologiques (portant notamment sur l'attention, le contrôle des impulsions et la régulation des affects) et d'importantes difficultés d'adaptation sociale. On retrouvait toujours chez eux un ou plusieurs symptômes correspondant à diverses catégories diagnostiques, telles que les troubles de la personnalité de type borderline ou schizotypique, le trouble des conduites ou le trouble déficit de l'attention/hyperactivité. De plus, tous ces enfants rapportaient des symptômes psychotiques transitoires ou subcliniques : expériences hallucinatoires, fantasmes excessifs et inappropriés pour l'âge, instabilité de l'humeur avec crises de colère [38, 42, 60]. En l'absence de catégorie diagnostique précise pouvant rendre compte du tableau clinique présenté par ces enfants, le

terme de « trouble multiple et complexe du développement » a été proposé par Towbin [59]. Cette notion, parfois confondue avec les troubles envahissants du développement non spécifiés, est assez proche du concept de dysharmonies psychotiques développé en France à partir de 1967 par Misès [58]. Elle pose de nouveau le problème des rapports entre les troubles envahissants du développement et les troubles schizophréniques, et ce d'autant qu'un grand nombre d'enfants schizophrènes manifestent précocement des retards de développement et des anomalies de comportement ne répondant pas aux critères diagnostiques stricts du trouble autistique mais pouvant être pris rétrospectivement pour des symptômes témoignant d'un trouble envahissant du développement [11]. Si ces données soulignent le risque de qualifier à tort de « schizophrènes » tous les enfants présentant des déficits développementaux et des troubles psychotiques intermittents, elles montrent aussi qu'un certain nombre d'enfants avec des *patterns* psychopathologiques complexes ne répondent pas aux critères des différentes catégories diagnostiques incluses dans les classifications actuelles.

Dans le même ordre d'idée, les études chez l'enfant et l'adolescent reposent aussi de manière aiguë le problème des frontières diagnostiques entre la schizophrénie et les psychoses affectives. La schizophrénie et le trouble bipolaire partagent chez l'enfant et l'adolescent de nombreux symptômes communs, d'ordre thymique et psychotique. Des perturbations de l'humeur sont habituellement rapportées chez les enfants et les adolescents diagnostiqués comme schizophrènes [9, 11]. Parallèlement, toutes les études soulignent la fréquence des symptômes psychotiques (idées délirantes, hallucinations) observés chez les enfants et les adolescents diagnostiqués comme ayant un trouble bipolaire [22, 49], les épisodes thymiques revêtant souvent à cet âge une « coloration schizophrénique » [57]. De plus, les études de suivi montrent qu'un certain nombre d'enfants et d'adolescents diagnostiqués primitivement comme schizophrènes sont ultérieurement diagnostiqués comme ayant un trouble bipolaire, un trouble schizo-affectif ou encore un trouble de la personnalité de type *borderline* [9, 11]. Si ces données ne signifient pas obligatoirement qu'il existe un continuum clinique et physiopathologique entre la schizophrénie et le trouble bipolaire, elles posent de nouveau la question ancienne et jamais vraiment résolue de la dualité ou de l'unicité étiologique des psychoses majeures [61]. Elles posent le problème des limites du concept de « spectre de la schizophrénie », qui restent encore à l'heure actuelle floues et imprécises [16].

Enfin, de façon plus générale, se pose la question de la place à donner aux symptômes autres que ceux requis pour porter le diagnostic de schizophrénie. Tous les enfants et les adolescents diagnostiqués comme schizophrènes présentent des symptômes appartenant à diverses autres catégories diagnostiques. Comme chez l'adulte, les études ayant utilisé des entretiens diagnostiques standardisés rapportent chez l'enfant et l'adolescent schizophrènes des taux de comorbidité particulièrement élevés, les diagnostics les plus fréquemment retrouvés étant le trouble déficit de l'attention/hyperactivité, le trouble oppositionnel avec provocation ou des conduites, la dépression, et le trouble anxiété de séparation [53, 54]. La question qui persiste est de savoir si ces

symptômes associés justifient un diagnostic additionnel, ou s'ils doivent être considérés comme faisant partie intégrante du tableau clinique de la schizophrénie au risque de focaliser la prise en charge sur le trouble psychotique et de négliger les conséquences délétères qui pourraient résulter d'un éventuel autre trouble comorbide [14].

Conclusion

La reconnaissance, dans les années 1970, de la schizophrénie infantile en tant qu'entité clinique spécifique, comparable au trouble décrit chez l'adulte, a conduit à un accroissement considérable des travaux sur ce qu'il est convenu d'appeler maintenant les schizophrénies à début précoce. Il n'est pas sûr cependant que ces travaux aient abouti à une meilleure appréhension de la définition et des limites du concept de « schizophrénie » chez l'enfant et l'adolescent. Toutes les études soulignent les difficultés rencontrées, au moins lors de la phase initiale du trouble, pour distinguer la schizophrénie des troubles envahissants du développement, des troubles multiples et complexes du développement, ou encore des psychoses affectives. Toutes soulignent la fréquence des symptômes associés retrouvés chez les enfants et les adolescents schizophrènes. À ce titre, elles montrent bien les difficultés et les risques d'un repérage diagnostique fondé sur une nosographie fixée et délimitée en fonction de la pathologie de l'adulte. L'émergence de la psychopathologie développementale et les données issues des études sur les enfants à risque pour la schizophrénie ont conduit à poser clairement le problème de l'expression différentielle du trouble en fonction des stades du développement [62]. Dire que les changements que connaissent les enfants et les adolescents au cours de leur développement, dans les domaines affectif, cognitif et social, peuvent avoir une influence sur l'expression clinique des troubles psychotiques apparaît certes comme une évidence. Mais si ces données soulignent bien les limites des classifications actuelles, elles remettent aussi en cause, et peut-être de façon plus fondamentale encore, l'approche catégorielle adoptée dans ces classifications.

Références

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2nd ed. Washington DC : American Psychiatric Association; 1968.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington DC : American Psychiatric Association; 1980.
- [3] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. revised. Washington DC : American Psychiatric Association; 1987.
- [4] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC : American Psychiatric Association; 1994.
- [5] Anthony EJ. An experimental approach to the psychopathology of childhood : autism. *Br J Med Psychol* 1958; 31 : 211–55.
- [6] Anthony EJ. An aetiological approach to the diagnosis of psychosis in childhood. *Z Kinderpsychiatr* 1958; 25 : 89–96.

- [7] Anthony EJ. Low-grade psychosis in childhood. In : Richards BW, editor. Proceedings of the London conference on the scientific study of mental deficiency 1960, vol. 2. Dagenham : May and Baker; 1962. p. 398–410.
- [8] Asperger H. Die «autistischen psychopathen» im Kindesalter. Arch Psychiatr Nervenkr 1944; 117 : 76–136.
- [9] Bailly D. Adolescence et schizophrénie. L'Encéphale 2009; 35(Suppl. 1) : S10–1.
- [10] Bailly D, de Chouly de Lenclave MB. Un trouble rare et peu étudié : la schizophrénie chez l'enfant. À propos d'une observation. L'Encéphale 2004; 30 : 540–7.
- [11] Bailly D, Viellard M, Duverger H, et al. Un diagnostic méconnu : la schizophrénie chez l'enfant. Ann Méd Psychol 2003; 161 : 652–9.
- [12] Bender L. Childhood schizophrenia : clinical study of one hundred schizophrenic children. Am J Orthopsychiatry 1947; 17 : 40–56.
- [13] Bender L, Faretta G. The relationship between childhood schizophrenia and adult schizophrenia. In : Kaplan AR, editor. Genetic factors in schizophrenia. Springfield : Charles C Thomas; 1972. p. 28–64.
- [14] Bermanzohn PC, Porto L, Arlow PB, et al. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia : a clinical study of co-occurring syndromes. Schizophr Bull 2000; 26 : 517–25.
- [15] Bleuler E. Dementia praecox oder gruppe der schizophrenien. In : Aschaffenburg G, editor. Handbuch der psychiatrie. Vienne : Deuticke; 1911 special part fasc. 4.
- [16] D'Amato T, Karoumi B. Facteurs de risque et schizophrénie. In : Dalery J, D'Amato T, editors. La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. 2^e éd. Paris : Masson; 1999. p. 35–67.
- [17] De Ajuriaguerra J. Les psychoses de l'enfant. In : De Ajuriaguerra J, editor. Manuel de psychiatrie de l'enfant. 2^e éd. Paris : Masson; 1974. p. 751–816.
- [18] De Sanctis S. Sopra alcuna varietà della demenza precoce. Riv Sper Freniatr Med Leg Alien Ment 1906; 141–65.
- [19] Diatkine R, Stein C, Kalmanson D. Psychoses infantiles. Encycl Méd Chir. Psychiatrie 1959; 37299 : M10.
- [20] Eisenberg L. The fathers of autistic children. Am J Orthopsychiatry 1957; 27 : 715–24.
- [21] Eisenberg L, Kanner L. Early infantile autism 1943–1955. Am J Orthopsychiatry 1956; 26 : 556–66.
- [22] Faedda GL, Baldessarini RJ, Suppes T, et al. Pediatric-onset bipolar disorder : a neglected clinical and public health problem. Harv Rev Psychiatry 1995; 3 : 171–95.
- [23] Goldfarb W. Growth and change of schizophrenic children : longitudinal study. New York : VH Winston and Sons; 1974.
- [24] Griesinger W. Die pathologie und therapie psychischer krankheiten. Stuttgart : Krabbe; 1845.
- [25] Harris JC. Schizophrenia : a neurodevelopmental disorder. In : Harris JC, editor. Developmental neuropsychiatry, vol. II. Assessment, diagnosis, and treatment of developmental disorders. Oxford : Oxford University Press; 1998. p. 404–26.
- [26] Hecker E. Die hebephrenie. Virchows Arch (Pathol Anat) 1871; 52 : 394–429.
- [27] Heller T. Über dementia infantilis (Verblödungsprozess im Kindesalter). Zeitschrift für die Erforschung und Behandlung des jugendlichen Schwachsinn 1909; 2 : 17–28.
- [28] Kahlbaum KL. Die katatonie oder das spannungsirresein. Berlin : Hirschwald; 1874.
- [29] Kanner L. The major psychoses. In : Kanner L, editor. Child psychiatry. Springfield : Charles C Thomas; 1935. p. 484–507.
- [30] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child 1943; 2 : 217–50.
- [31] Kanner L. Child psychiatry. 4th ed. Springfield : Charles C Thomas; 1972.
- [32] Kanner L. Childhood psychosis : an historical overview. In : Kanner L, editor. Childhood psychosis : initial studies and new insights. New York : VH Winston and Sons; 1973.
- [33] Kolvin I. Studies in childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. Br J Psychiatry 1971; 118 : 381–4.

-
- [34] Kolvin I. Psychoses in childhood : a comparative study. In : Rutter M, editor. *Infantile autism : concepts, characteristics and treatment*. Edimbourg : Churchill Livingstone; 1971. p. 7–26.
- [35] Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. (Translated by Barclay RM.) Huntington NY : Robert E Krieger; 1971 (ouvrage original publié en 1896).
- [36] Kraepelin E. *Psychiatrie* (6^e Aufl). Leipzig : Barth; 1899.
- [37] Kraepelin NE. *Dementia praecox and paraphrenia*. (Translated by Barclay RM from the 8th German edition of the *Textbook of psychiatry*.) Edimbourg : Livingstone; 1919.
- [38] Kumra S, Jacobsen Lk, Lenane M, et al. «Multidimensionally impaired disorder» : is it a variant of very early-onset schizophrenia ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 : 91–9.
- [39] Lutz J. *Über schizophrenie im kindersalter*. Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr 1937; 39 : 335–72.
- [40] Mahler M. On child psychosis and schizophrenia : autistic and symbiotic infantile psychoses. In : Harrison S, McDermott J, editors. *Childhood psychopathology*. New York : International Universities Press; 1952. p. 670–87.
- [41] Maudsley H. *The physiology and pathology of the mind*. Westport Conn. : Greenwood Publishing Group; 1977 (ouvrage original publié en 1874).
- [42] McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Looking for childhood-onset schizophrenia : the first 71 cases screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 : 636–44.
- [43] Mises R. Origines et évolution du concept de psychose chez l'enfant. *Confront Psychiatr* 1969; 3 : 9–29.
- [44] Mises R, Quemada N. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. In : *Présentation générale et mode d'utilisation*. 2^e éd Paris : Publications du CTNERHI; 1992.
- [45] Nicolson R, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia : rare but worth studying. *Biol Psychiatry* 1999; 46 : 1418–28.
- [46] Organisation mondiale de la santé. *Glossaire et guide de classification des troubles mentaux à utiliser en liaison avec la classification internationale des maladies*, huitième révision. Genève : OMS; 1974.
- [47] Organisation mondiale de la santé. *Troubles mentaux : glossaire et guide de classification en concordance avec la neuvième révision de la classification internationale des maladies*. Genève : OMS; 1979.
- [48] Organisation mondiale de la santé. *CIM-10. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Genève : OMS; 1992.
- [49] Othman S, Bailly D, Bouden A, et al. Troubles bipolaires chez l'enfant et l'adolescent. Une étude clinique à partir de 50 cas. *Ann Méd Psychol* 2005; 163 : 138–46.
- [50] Potter HW. Schizophrenia in children. *Am J Psychiatry* 1933; 89 : 1253–70.
- [51] Rank B. Adaptation of psychoanalytic techniques for the treatment of young children with atypical development. *Am J Orthopsychiatry* 1949; 19 : 130–9.
- [52] Rimland B. The differentiation of childhood psychoses : an analysis of checklists for 2218 psychotic children. *J Autism Child Schizophr* 1971; 1 : 161–74.
- [53] Ross RG, Heinlein S, Tregellas H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 88 : 90–5.
- [54] Russell AT, Bott L, Sammons C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28 : 399–407.
- [55] Rutter M. Psychotic disorders in early childhood. In : Coppen A, Walk A. Eds. *Recent developments in schizophrenia*. Br J Psychiatry 1967; special publication n° 1 : 133–58.
- [56] Rutter M. Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Dev Disord* 1972; 2 : 315–37.

- [57] Strober MA. La maladie bipolaire. In : Mouren-Siméoni MC, Klein RG, editors. Les dépressions chez l'enfant et l'adolescent. Faits et questions. Paris : Expansion Scientifique Publications; 1997. p. 187-96.
- [58] Tordjman S, Ferrari P, Golse B, et al. «Dysharmonies psychotiques» et «multiplex developmental disorder» : histoire d'une convergence. *Psychiatr Infant* 1997; XL : 473-504.
- [59] Towbin KE. Pervasive developmental disorder not otherwise specified. In : Cohen DJ, Volkmar FR, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2nd ed. New York : Wiley; 1997. p. 123-47.
- [60] Towbin KE, Dykens EM, Pearson GS, et al. Conceptualizing «borderline syndrome of childhood» and «childhood schizophrenia» as a developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32 : 775-82.
- [61] Verdoux H, Bourgeois M. Schizophrénie et trouble bipolaire : dichotomie ou continuum ? *Ann Méd Psychol* 1994; 152 : 75-8.
- [62] Watkins JM, Asarnow RF, Tanguay P. Symptom development in childhood onset schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29 : 865-78.
- [63] Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia : a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992; 22 : 601-25.
- [64] Weygandt W. Idiotie und dementia praecox. *Zeitschrift für die Erforschung und Behandlung des jugendlichen Schwachsinn* 1907; 1 : 311.
- [65] Zappert J. Dementia infantilis (Heller). *Monatsschr Kinderheilkd* 1922; 22 : 389-97.

CHAPITRE 2

Pourquoi s'intéresser à l'enfance des schizophrènes ?

Depuis le début du ^{xx}^e siècle, l'étiopathogénie de la schizophrénie a fait l'objet de nombreuses spéculations, allant de l'éventualité d'une psychogenèse pure aux hypothèses neurobiologiques les plus diverses. Cependant, aucun des modèles proposés n'a jamais pu rendre compte, à lui seul, du processus pathologique en cause. Aujourd'hui, la grande majorité des auteurs s'accorde sur le caractère étiologique multifactoriel du trouble et sur le fait que le processus schizophrénique ne peut être réduit à l'action d'une seule catégorie de facteurs. Ce qui pose question, comme l'écrivait Henri Ey en 1975, c'est l'articulation de ces facteurs entre eux au sein d'un modèle synthétique cohérent. En avance sur les connaissances de son époque dans le domaine des neurosciences, sa théorie organo-dynamique visait à répondre à cet objectif en intégrant les différentes conceptions que l'on pouvait avoir de l'étiopathogénie de la schizophrénie : psychanalytiques, sociogénétiques, mais aussi génétiques et organicistes au nom du postulat selon lequel « la psychiatrie ne saurait être anencéphale » [11, 12]. Si la théorie organo-dynamique d'Henry Ey, trop systématique, n'a pas résisté à la critique du temps, les progrès modernes de la génétique et surtout des neurosciences ont donné raison à son auteur, ouvrant la voie à l'élaboration de nouveaux modèles capables d'intégrer les résultats de diverses recherches à première vue disparates.

Bref retour sur une histoire riche et mouvementée

Dans les années 1950–1960, à une époque où les conceptions psychanalytiques, sociologiques et anthropologiques de la schizophrénie apparaissaient encore plutôt séduisantes, la révolution psychopharmacologique mettait enfin en évidence l'intérêt de son approche biologique. Aujourd'hui, refuser de prendre en compte les nombreux faits qui témoignent de l'intervention de facteurs biologiques au sens le plus large dans le processus schizophrénique apparaîtrait comme une hérésie, tant leur réalité scientifique est désormais démontrée. Mais, comme le soulignent de nombreux auteurs, quel qu'en soit le poids, cette réalité ne doit pas conduire, à l'inverse, à sous-estimer l'importance des déterminants psychologiques.

De la psychanalyse à la neuropsychologie cognitive

Pendant longtemps, le modèle du développement de la personnalité proposé par la métapsychologie freudienne a offert une perspective opératoire privilégiée d'approche et de compréhension de la psychose schizophrénique, les psychanalystes considérant la psychose schizophrénique comme la manifestation d'une « régression narcissique ». Bien avant la psychanalyse, il existait une tradition philosophique (Leibniz, Kant, Schelling, Nietzsche) et psychiatrique (Lelut, Moreau de Tours, Baillanger, Seglas) qui reliait les hallucinations, maître-symptôme de la psychose, aux forces inconscientes (les « causes morales », les passions, les « idées fixes »). Mais c'est Freud qui a véritablement introduit dans la psychiatrie le grand courant d'interprétation analytique des délires par la distinction des « processus primaire [et] secondaire » et par la mise en évidence de la projection symbolique des données inconscientes. À cet égard, si l'analyse du cas Schreber (1911) représente un travail fondamental, on peut aussi citer *Pour introduire le narcissisme* (1914), *La perte de la réalité dans la névrose et dans la psychose* (1914), et la présentation du cas de l'Homme au Loup (1918). Après Freud, ce sont les travaux de Mélanie Klein, de 1934 à 1955, qui vont inspirer la plupart des psychanalystes qui se sont occupés de la psychose. Pour Mélanie Klein, la « régression schizophrénique » doit être comprise comme un retour à la position schizoparanoïde, caractérisée par l'appréhension du sujet et des objets sur un mode partiel, à son angoisse de morcellement et aux mécanismes de défense normaux chez l'enfant à cette période du développement : clivage du Moi et de l'objet, projection, identification projective. Le schizophrène est alors comme entouré de mauvais objets fragmentés, éclatés, projetés hors de lui-même. Son ambivalence affective traduit son partage entre le désir de l'introjection du bon objet et la crainte de l'introjection du mauvais objet. C'est cette théorie que les auteurs anglais (Bion, Winnicott, et dans une certaine mesure Balint) vont reprendre, les psychanalystes français l'adoptant avec des modifications. J. Lacan (1937–1959) et son école vont ainsi préciser la dialectique kleinienne des bons et mauvais objets dans la perspective du discours. C'est un complément à la théorie kleinienne par l'introduction d'un troisième terme : l'enfant enfermé dans le désir de la mère ne peut aboutir à la triangulation œdipienne primitive. C'est la thèse de la « forclusion du nom du père », faille primordiale, manque-à-jamais d'une expérience qui ne permet pas la symbolisation, l'accès au langage, la « métaphore paternelle », l'accès à « la loi de la castration humanisante » (F. Dolto). L'école de Nacht (Racamier, Lebovici) et A. Green (dans son rapport au Congrès de Montréal en 1970) vont reprendre des idées analogues dans un style psychanalytique plus classique. Il s'agit toujours de saisir la genèse du délire dans la régression à un niveau archaïque de l'expérience, chez l'enfant très jeune, avant la parole [5, 12, 31, 34, 40]. Historiquement, les études psychanalytiques sur la psychose schizophrénique ont précédé les travaux qui sont exposés ensuite. Si on leur reconnaît aujourd'hui certaines faiblesses conceptuelles, on peut cependant dire qu'elles en ont largement inspiré certains.

Pour les cognitivistes comme pour les psychanalystes, l'activité mentale est une activité de représentation. Mais les méthodes d'approche diffèrent. L'approche cognitive soutient une psychologie scientifique qui prend pour objets les phéno-

mènes mentaux, processus de pensée et de représentation, mémoire, langage, et en rend compte par des modèles se référant à la notion de traitement de l'information. Si l'apport des sciences cognitives a contribué au renouvellement de la psychologie et de la neuropsychologie contemporaines, les premières descriptions des troubles cognitifs dans la schizophrénie remontent en fait à la fin du XIX^e siècle, à une époque où l'expression kraepelinienne de « démence précoce » connotait à la fois un désordre cognitif primaire et une évolution vers un déclin fonctionnel et intellectuel quasi inéluctable. Pour Kraepelin, ce désordre cognitif touchait plusieurs fonctions comme l'attention, la motivation, l'apprentissage ou la résolution de problèmes. Après un relatif désintérêt des psychiatres pour ces observations préliminaires, les dernières décennies ont vu se multiplier les travaux portant sur l'étude des troubles cognitifs dans la schizophrénie, notamment du fait du handicap fonctionnel qu'ils entraînent, une association qu'avaient déjà repérée Kraepelin et Bleuler. Leurs résultats montrent que 85 % environ des patients schizophrènes présentent, à des degrés variables, des déficits cognitifs, les troubles perceptifs, mnésiques, attentionnels ou stratégiques retrouvés n'apparaissant cependant pas spécifiques de la schizophrénie. Observables dès le premier épisode psychotique, certains de ces déficits sont présents avant même le début de la maladie. Si tous les auteurs s'accordent sur ces faits, des divergences existent cependant dans la manière de les considérer. Pour certains, les données cognitives doivent être traitées comme des variables descriptives ou comme des indices de vulnérabilité, c'est-à-dire comme des facteurs de risque pour la schizophrénie. De ce point de vue, les anomalies cognitives observées peuvent être reliées aux hypothèses génétiques ou neurodéveloppementales de la schizophrénie. Pour d'autres, les anomalies cognitives seraient directement explicatives des symptômes cliniques, comme par exemple les troubles de la pensée ou les hallucinations. Vu sous cet angle, l'apport cognitif a permis d'enrichir l'approche neuropsychologique de la schizophrénie, l'objectif étant alors de corrélérer les symptômes aux anomalies cognitives, et celles-ci aux dysfonctionnements neurobiologiques. Différentes hypothèses ont ainsi été avancées pour rendre compte des troubles schizophréniques. Schématiquement, ces hypothèses portent sur une perturbation des interactions fonctionnelles assurant la planification, la préparation, l'initiation et la régulation de l'action, et impliquant les structures préfrontales, temporolimbiques et sous-corticales striatales [15, 17, 18, 38]. Ces travaux particulièrement riches montrent bien l'intérêt des recherches collaboratives réunissant psychologues et spécialistes en neurosciences. Peut-être peut-on souhaiter qu'une telle collaboration s'établisse un jour entre psychanalystes et neurobiologistes.

Le rôle du milieu

L'intérêt porté à l'environnement familial et social du schizophrène a surtout consisté, dans un premier temps, à y chercher les facteurs responsables des perturbations psychologiques initiant le processus schizophrénique, alimentant ainsi les controverses sur les places respectives de l'hérédité et du milieu.

À la suite des travaux de Kretschmer et de Bleuler soulignant la fréquence des traits pathologiques retrouvés chez les parents des schizophrènes, de nombreux auteurs, des années 1930 aux années 1960, ont cherché à mettre en évidence une responsabilité directe du milieu familial sur l'organisation de la personnalité de l'enfant et son orientation vers la « prépsychose ». À ce titre, la « mère schizophrénogène » a été représentée selon différentes modalités, mais en soulignant toujours soit sa tendance à surprotéger l'enfant, soit sa froideur et son éloignement. A. Green, dans sa thèse en 1957, relève la fréquence et le caractère hautement pathogène des dysharmonies familiales retrouvées chez les schizophrènes, comportant à la fois « annihilation » du père et « défiguration » du rôle de la mère [20]. À la même époque, l'école de Lidz décrit la famille du schizophrène comme une famille ne permettant pas à l'enfant son identification en lui présentant des modèles contradictoires qui entraînent des pensées paralogiques. Deux types de perturbations du couple parental seraient concernés : la « division du couple » qui, par des troubles de la communication entre les parents, l'incapacité de chacun à vivre ses émotions et à supporter celles de l'autre, entraîne tantôt une domination virile d'où la femme est exclue, tantôt une domination féminine qui exclut le mari, tantôt une double dépendance avec retrait mutuel ; et la « déviation du couple » qui se caractérise par la présence chez l'un des partenaires de traits franchement pathologiques. Dans le même ordre d'idée, les travaux de Wynne (1958) constituent un véritable système d'interprétation psychodynamique de la schizophrénie dans son organisation familiale. Wynne décrit la « pseudo-mutualité » et son corollaire, la « pseudo-hostilité », deux types d'organisation familiale ayant la même valeur dynamique et aboutissant en définitive à noyer les tensions, les élans et même les perceptions dans une économie affective et perceptive de bas niveau caractérisée par une attention émoussée, l'incohérence et la fluctuation des contacts, la pauvreté des investissements, une tonalité dépressive générale. Milieu clos et secret, aux relationnelles formelles et dépersonnalisées, la famille constitue dès lors une « sous-culture » qui favorise l'intériorisation des caractéristiques du groupe : fragmentation de l'expérience, diffusion de l'identité, troubles du mode de perception et de communication. Par la suite, les travaux de l'école de Palo-Alto, avec notamment Bateson et Watzlawick, conduisent à proposer un modèle théorique des troubles de la communication dans le milieu familial des schizophrènes [48]. Ils soulignent la fréquence avec laquelle la communication est déformée par un effort de disqualification à l'égard des membres du groupe vécus comme menaçant pour son unité. Le recours de plus en plus fréquent à des injonctions simultanément positives et négatives crée des situations de « double lien » qui ne comportent plus aucune issue concrète et peuvent induire une fuite dans l'imaginaire. De la réponse du sujet à cette situation en « double lien » dépendra la forme clinique de schizophrénie présentée [10, 12, 34, 40].

Le rôle des facteurs socioculturels a été étudié de différents points de vue : rôles de la classe sociale, de la société industrielle, de la religion, des changements de culture, de l'urbanisation et de divers autres facteurs écologiques.

Mais c'est G. Devereux (1939–1965) qui, le premier, donne de l'ampleur aux théories sociologiques de la schizophrénie. Pour G. Devereux, la schizophrénie représente la « psychose ethnique type des sociétés civilisées complexes », une « psychose fonctionnelle » par « inculcation du modèle schizoïde » : détachement, réserve, hyperactivité, absence d'affectivité dans la vie sexuelle, morcellement des activités qui ne requièrent qu'un engagement partiel, effacement de la frontière entre le réel et l'imaginaire, infantilisme et dépersonnalisation lui paraissent être les traits marquants de notre culture privilégiant l'évolution vers la schizophrénie. C'est sur cette base théorique que se développe le mouvement antipsychiatrique (Laing, Cooper, Esterson) niant le caractère pathologique des prétendues « maladies mentales ». Laing, dans ses deux principaux ouvrages, *Le Moi divisé* (1960) et *La politique de l'expérience* (1967), s'efforce de montrer que les maladies mentales ne peuvent entrer dans un système de diagnostic médical qu'au prix d'une inadmissible distorsion de la réalité [22, 23]. Pour lui, ceux que les psychiatres appellent « schizophrènes » sont en réalité des sujets victimes de la répression qu'exerce à leur rencontre une société elle-même perturbée : c'est de la répression que le psychotique tire la nécessité d'une réaction abusivement baptisée « maladie mentale ». Sans aller jusqu'à ces prises de position extrêmes, il est aujourd'hui démontré que la schizophrénie est associée à un bas niveau socio-économique, son incidence augmentant parallèlement aux difficultés sociales dans les zones les plus défavorisées [9, 12, 34, 38, 40].

Bien que s'appuyant sur une pratique clinique importante, les modèles de la schizophrénie issus de ces travaux ne reposent en définitive que sur des données dont, pour la plupart, la validité scientifique n'a jamais été démontrée. Comme l'indiquent Fossati et Allilaire, au cours d'une deuxième période plus récente, on va au contraire assister à une véritable cooptation par le milieu scientifique de la question de la psychopathologie de la schizophrénie. Des chercheurs issus d'horizons aussi divers que la neurochimie du cerveau, l'électrophysiologie ou la psychophysiologie vont participer à des études extensives sur l'influence de l'environnement dans la schizophrénie. L'environnement va dès lors être conçu de manière élargie, recouvrant à la fois la notion de milieu biologique interne et la notion de contexte externe, familial ou social [14].

La question de l'hérédité

Si l'on attribue généralement à Morel l'idée que les psychoses sont, au moins en partie, héréditaires et si cette question a fait l'objet de grandes enquêtes dès le début du xx^e siècle notamment en Allemagne et dans les pays scandinaves, c'est surtout à partir du milieu du xx^e siècle que se développe l'épidémiologie génétique qui regroupe l'ensemble des études familiales, sur les jumeaux et les enfants adoptés. En fait, ces études se sont longtemps heurtées au problème de la définition même de la schizophrénie. Si Kraepelin avait forgé le concept, il l'avait fait sans donner aucun signe incontestable de la maladie. L'utilisation, à partir des années 1970, de critères dits « opérationnels » a permis en partie de résoudre ce problème. Quoi qu'il en soit, un grand nombre de recherches réalisées dans

la première moitié du ^{xx}e siècle attestait déjà l'existence d'une agrégation familiale des cas de schizophrénie (Rudin, Verschuer, Kallmann, Plananski) et d'un taux de concordance chez les jumeaux monozygotes très nettement supérieur à celui retrouvé chez les jumeaux dizygotes (Kallmann, Luxenburger, Slater). Une analyse des principales études publiées dans les années 1960 et 1970 indique que chez les apparentés de premier degré d'un patient schizophrène, le risque de développer la maladie est en moyenne 10 fois supérieur à celui observé dans la population générale. Cette même analyse indique que le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes peut être estimé aux alentours de 45 % [19]. Si les études réalisées après 1980, plus rigoureuses sur le plan méthodologique, retrouvent des taux de récurrence et de concordance un peu plus faibles, leurs résultats n'en apparaissent pas moins globalement superposables à ces données déjà anciennes. À partir des années 1960, les études d'adoption (Karlsson, Heston, Kety, Rosenthal) confirment le caractère génétique de la transmission familiale de la schizophrénie [9, 12, 34, 37, 38]. La mise en évidence du facteur héréditaire dans la schizophrénie conduit logiquement aux deux questions qui lui sont inhérentes : quelle est la nature de ce facteur héréditaire ? de quel type d'hérédité s'agit-il ?

La prédisposition héréditaire à la schizophrénie ne serait-elle pas inscrite dans la forme du corps ? C'est à cette question que tentent de répondre Kretschmer (1921) et son école. Dans son travail princeps portant sur 175 schizophrènes, Kretschmer montre que près de la moitié d'entre eux sont du type « leptosome ». Ce type humain, répondant au « nerveux » d'Hippocrate, au « cérébral » de la typologie française, au « longiligne asthénique » de l'école italienne, à l'« ectomorphe » de Sheldon ou au « nerveux faible » de Pavlov, va s'imposer comme témoignant d'une prédisposition pour la schizophrénie, et ce d'autant plus que Kretschmer et son école relient ce biotype à un psychotype correspondant au type « introverti » de Jung (1907) et au type « schizotyme » de Bleuler (1920). Les études sur l'hérédité vont par la suite faire un large usage de la notion de schizoïdie. Mais s'agit-il bien d'hérédité, se demandent Alanen (1958) et Bleuler (1972) pour qui ce type de caractère serait plutôt acquis sous l'influence du milieu familial. Sur quels critères s'appuyer pour établir le lien entre un facteur repéré comme prédisposant à la schizophrénie et son caractère héréditaire ? Cette question a conduit progressivement à la définition de ce qu'on appelle aujourd'hui les marqueurs génétiques. Ainsi, selon Gershon, pour qu'un phénomène soit considéré comme un marqueur génétique, il doit obéir à trois critères simples : entraîner un risque accru pour la maladie, être transmissible dans les familles avec une incidence qui est fonction du degré de parenté, cette transmission devant se faire de manière conjointe à celle de la maladie. Les recherches actuelles portent non seulement sur des paramètres cliniques mais aussi sur des paramètres neuropsychologiques, électrophysiologiques ou issus de la neuro-imagerie [12, 36–38].

Dès le début du ^{xx}e siècle, différentes hypothèses ont été proposées concernant les schémas de transmission héréditaire. À l'hypothèse formulée par Rudin (1916) et Kallmann (1938) d'une transmission mendélienne simple déterminée par un gène délétère unique a succédé l'hypothèse d'une hétérogénéité géné-

tique selon laquelle la maladie pourrait relever de gènes uniques différents d'une famille à l'autre. Ces théories monogéniques n'ont cependant pas résisté à la complexité du phénomène et aux progrès de la biologie moléculaire, et les années 1970 ont vu progressivement s'imposer l'idée selon laquelle la maladie était vraisemblablement sous la dépendance de plusieurs gènes. Différents modèles polygéniques ont été depuis proposés, certains d'entre eux admettant l'hypothèse d'un effet « gène majeur », l'un des gènes impliqués ayant un effet plus important que les autres, d'autres postulant un mécanisme polygénique strict, tous les gènes impliqués ayant le même poids. La constatation de l'existence d'un phénomène d'« anticipation », se traduisant par un âge de début de la maladie de plus en plus précoce et par une augmentation de la gravité des symptômes au fil des générations, a conduit plus récemment à avancer d'autres mécanismes possibles [9, 28, 36–38].

L'explosion des données biologiques

Dès le début du xx^e siècle, de très nombreux travaux ont été réalisés visant à mettre en évidence une corrélation significative entre d'éventuels troubles anatomiques, biologiques ou humoraux et le processus schizophrénique.

Les premières recherches sur l'atrophie cérébrale et sur l'histopathologie du cortex et du diencéphale (Joseph, Lhermitte, Marchand, Guiraud, Vogt) sont demeurées incertaines, aboutissant à la conclusion, dans les années 1960, qu'aucune lésion propre ne témoignait de la schizophrénie. L'utilisation dans les 1950 de la pneumo-encéphalographie et surtout l'apparition à la fin des années 1970 de la tomодensitométrie puis de la résonance magnétique nucléaire ont cependant permis de confirmer l'existence de modifications de la neuro-anatomie macroscopique dans la schizophrénie et d'émettre des hypothèses sur leur lien avec la physiopathologie des troubles. Après la découverte initiale de Johnstone (1976) rapportant une occurrence élevée d'élargissements ventriculaires, plusieurs travaux confirment ce résultat. D'autres travaux font aussi le plus souvent état soit de modifications des régions temporales, soit de modifications plus diffuses du cortex. Parallèlement, la mise en évidence d'anomalies neuroradiologiques suscite une reprise des études histopathologiques qui étaient tombées en relative désuétude. Dans la plupart des cas, ces études retrouvent, chez certains schizophrènes, des anomalies cytoarchitecturales prédominant le plus souvent dans le lobe temporal et plus spécifiquement dans la région hippocampique. Une autre évolution technique ouvre la voie, dans les années 1980, à de nouvelles possibilités d'exploration des modifications du fonctionnement cérébral observées dans les troubles psychiatriques. Les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle permettent d'objectiver des particularités statiques et dynamiques, comme une hypofrontalité ou des hypoactivations lors de tâches cognitives, chez nombre de patients schizophrènes. Si ces études confirment l'inscription biologique de nombreux symptômes psychotiques, elles renforcent aussi les hypothèses postulant une correspondance entre certaines dimensions cliniques du trouble et des modifications affectant des régions cérébrales distinctes [12, 25, 26, 34, 35].

De très nombreuses recherches ont aussi exploré tous les aspects de la physiologie générale chez les schizophrènes dans l'espoir de trouver des troubles assez constants pour prendre une valeur étiologique. Des perturbations métaboliques, avec diminution de la tolérance aux hydrates de carbone, ont été étudiées et décrites dans la perspective d'un dysfonctionnement hépatique. On a également fait de la schizophrénie un aspect pathologique du stress (Hoagland) et on a recherché des dysfonctionnements endocriniens (glandes sexuelles, thyroïde, surrénales) et cardiovasculaires pouvant en témoigner. Tous ces travaux reposaient en fait le plus souvent sur des présuppositions d'actions pathogènes, qui plus est, très éloignées de l'intimité et de la complexité du fonctionnement cérébral. Aussi, c'est tout naturellement que les recherches se sont progressivement concentrées sur la neurophysiologie cérébrale. Dans les années 1950, de nombreux auteurs s'intéressent aux « *model-psychoses* » ou psychoses induites par certaines drogues, telles les drogues hallucinogènes (LSD, mescaline, psilocybine) ou les amphétamines. C'est sur les médiateurs chimiques de l'activité cérébrale que les auteurs dirigent leurs hypothèses d'action de ces drogues. Il est démontré que les amphétamines, et plus particulièrement la D-amphétamine qui augmente préférentiellement la libération de dopamine, induisent chez l'homme un état psychique comparable à celui observé chez les schizophrènes (Connell). Parallèlement, ces mêmes années voient le développement de la psychopharmacologie avec la découverte, en 1952, de la chlorpromazine et de ses propriétés antipsychotiques (Laborit, Delay). Dans les années suivantes (1960–1970), est mise en évidence l'existence d'une corrélation entre l'efficacité clinique des neuroleptiques et le blocage de la transmission dopaminergique, notamment par l'intermédiaire des récepteurs D2 (Carlsson et Lindqvist, Seeman). L'action antipsychotique des antagonistes dopaminergiques et l'effet psychogène des agonistes conduisent logiquement à la conclusion que la schizophrénie est due à un excès de transmission dopaminergique, affectant plus particulièrement les récepteurs de type D2. L'hypothèse dopaminergique a résisté à l'épreuve du temps et à l'évolution des méthodes d'exploration, même si la théorie d'une simple « hyperactivité dopaminergique » dans la schizophrénie apparaît aujourd'hui dépassée, les hypothèses actuellement explorées reposant sur le fait que les expressions comportementales des changements d'activité dopaminergique résultent non pas d'une augmentation ou d'une diminution de cette activité mais plutôt d'une modification de l'équilibre fonctionnel que les voies dopaminergiques créent entre les différentes structures cérébrales innervées. De plus, il est aujourd'hui démontré qu'en interaction avec les systèmes dopaminergiques interviennent aussi d'autres systèmes de neurotransmission, tels les systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques ou glutamatergiques. La recherche d'une substance toxique qui serait à l'origine de la schizophrénie a aussi d'emblée été l'objet de nombreux travaux. Beaucoup d'auteurs, après Kraepelin, ont incriminé un processus endotoxique, concluant à une causalité chimique de la maladie. Dans les années 1950, des auteurs ont soulevé l'hypothèse d'une intoxication par des toxines colibacillaires, la structure chimique de ces dérivés de la pathologie hépato-intestinale les rapprochant de la mescaline et de l'indoléthylamine responsables de psychoses induites (Baruk et Buscaino).

Par la suite, deux substances sont apparues dignes d'intérêt : la taraxéine, une macroglobuline anormale supposée appartenir au groupe des bêta-globulines, aux propriétés neurotoxiques et capable de modifier le comportement des animaux d'expérience (Leach, Geiger); et la DMPEA, un dérivé indolique apparaissant en chromatographie dans l'urine des patients schizophrènes sous forme d'une tache rose supposée être la trace d'un métabolite anormal doué des propriétés psychotomimétiques de certains agonistes sérotoninergiques comme le LSD (Friedholf et van Winkle, Bourdillon). En fait, aucune toxine n'a jamais pu être retrouvée comme susceptible d'être responsable de la schizophrénie, mais cette idée toute simple a ouvert la voie aux recherches sur l'implication possible du système immunitaire dans la biologie du trouble. Ainsi, dès les années 1970, l'hypothèse d'une maladie auto-immune est avancée, certains auteurs, prudents, suggérant que les phénomènes d'auto-immunité pouvaient jouer un rôle, d'autres, plus téméraires, affirmant que des anticorps agissant contre des cellules cérébrales étaient présents dans la schizophrénie (Baruch, Heath). Aujourd'hui, si le système immunitaire apparaît particulièrement sensible à l'évolution de la schizophrénie, son rôle dans le développement de la maladie est beaucoup moins bien établi, même si l'incompatibilité rhésus a été retrouvée associée à une augmentation du risque de survenue du trouble [7, 12, 16, 24, 34, 35, 38, 41, 44].

Si les progrès de la biochimie ont permis d'éclairer un certain nombre d'hypothèses sur la biologie de la schizophrénie, le développement de l'électrophysiologie va apporter les outils nécessaires pour approcher de façon expérimentale le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes. De très nombreux travaux ont été consacrés aux modifications des tracés électro-encéphalographiques observées chez les patients schizophrènes. Dès les années 1950, ont été relevés des anomalies suggérant des lésions « organiques » ou des tracés analogues à ceux des épileptiques (Hill, Grinker et Serota, Heath, Dongier). L'une des premières modifications caractéristiques décrites a été l'observation d'une hyperréactivité anormale lors de l'ouverture des yeux (Shagass). Par la suite, ces anomalies ont pu être précisées par des méthodes de quantification des activités électriques cérébrales, objectivant, en accord avec les données de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, des modifications de la répartition topographique de ces activités. Parallèlement, la mise en évidence de l'effet des psychotomimétiques sur les potentiels évoqués visuels et auditifs (Purpura, McLean) a conduit, à partir des années 1960–1970, à rechercher des modifications dans les réponses évoquées chez les patients schizophrènes. Il a ainsi été démontré que les patients schizophrènes présentaient des anomalies caractéristiques lors de l'enregistrement des potentiels évoqués visuels suscités par un flash (Shagass). Le développement des techniques a aussi permis de montrer que ces activités électriques se prolongeaient bien après la réponse strictement sensorielle à la stimulation par des potentiels liés aux processus cognitifs mis en jeu et formant ce qu'on a appelé les « potentiels liés aux événements ». Il existe aujourd'hui une abondante littérature sur le sujet, avec des résultats parfois contradictoires mais qui témoignent du caractère fructueux de cette voie de recherche. L'étude du niveau global d'éveil, au travers surtout de la mesure de l'activation du

système nerveux autonome, a également fait l'objet de nombreux travaux. Dès les années 1950, des auteurs rapprochaient la défaillance des réponses à l'adaptation, retrouvée au test de Thorn chez les patients schizophrènes, aux symptômes cardiovasculaires fréquents dans la maladie et concluaient à l'existence dans la schizophrénie d'une inertie du système sympathique (Hoskins). Si ces travaux, déjà anciens, reposaient essentiellement sur la mesure des paramètres cardiaques ou respiratoires, les plus récents utilisent deux autres techniques expérimentales : la fréquence critique de fusion et la réponse électrodermale. Leurs résultats vont dans le même sens, témoignant d'une moindre sensibilité du système sympathique aux stimuli émotionnels avec une diminution de l'habitation. Enfin, les perturbations de l'activité sensorielle occupant une place de premier plan dans les manifestations cliniques de la maladie, de nombreux auteurs ont cherché à mettre en évidence chez les patients schizophrènes des anomalies de la physiologie sensorielle. Diverses perturbations ont ainsi pu être rapportées, incluant une asymétrie de l'acuité auditive, des troubles de l'identification des odeurs (défaut de discrimination) et des altérations de la poursuite oculaire [4, 12, 42].

Le rôle des facteurs événementiels

La multiplication des travaux témoignant de l'existence de perturbations biologiques dans la schizophrénie s'est accompagnée d'une réorientation des recherches portant sur le rôle des événements de vie dans l'étiopathogénie du trouble. Si les premiers travaux, dans les années 1940–1950, mettaient déjà l'accent sur certains événements survenant à des périodes clés du développement (frustrations précoces, invasion pubertaire, traumatismes sexuels précoces), c'est surtout dans une perspective psychologique qu'ils étaient envisagés. Dès lors que des anomalies biologiques ont été mises en évidence de façon assez constante, la question de leur origine s'est posée. Déjà présentes dans la littérature de la première moitié du ^{xx} siècle, plusieurs hypothèses portant sur l'intervention de facteurs capables de perturber le développement fœtal ou postnatal du cerveau vont faire, jusqu'à aujourd'hui, l'objet de très nombreux travaux.

La constatation de la fréquence des encéphalites de l'enfance dans le passé des déments précoces (Vermeulen, Courtois) et des séquelles déficitaires liées aux maladies infectieuses s'accompagnant de confusion mentale a conduit à penser que des mécanismes associés à des agents infectieux pouvaient interférer avec le développement cérébral des enfants et être responsables ultérieurement de troubles psychotiques. Dans les années 1960, certains auteurs n'hésitaient pas à rapporter la schizophrénie à une étiologie virale (Malis). Aujourd'hui, si une relation significative a été notée entre la naissance de futurs schizophrènes et les déclarations de maladies infectieuses comme la rougeole, la poliomyélite ou la varicelle, c'est l'hypothèse d'une exposition au virus de la rubéole ou au virus de la grippe en période périnatale qui retient surtout l'attention. Des études ont aussi suggéré l'existence d'un lien entre des carences nutritionnelles, caloriques, vitaminiques ou protéiques, et le risque ultérieur de schizophrénie. Une relation de causalité directe entre l'exposition à des déficits

nutritionnels et la schizophrénie ne peut cependant pas être aujourd'hui affirmée, les carences nutritionnelles pouvant n'être impliquées qu'indirectement dans l'étiopathogénie du trouble, en augmentant par exemple la vulnérabilité vis-à-vis des infections. Sur le modèle des psychoses induites, il a également été envisagé que l'exposition de l'enfant *in utero* à des agents neurotoxiques (substances psycho-actives, médicaments, métaux lourds, radiations ionisantes) pouvait affecter le développement cérébral avec des effets psychocomportementaux retardés. Dans le même ordre d'idée, ont été aussi incriminés des traumatismes physiques (traumatismes craniocérébraux) ou psychologiques (expériences de stress précoces) survenant en période périnatale ou infantile. Enfin, dès les années 1930, des auteurs suggéraient qu'une large proportion de schizophrénies était liée à des séquelles tardives de traumatismes survenant lors de l'accouchement (Rosanoff). Cette hypothèse, par la suite tombée dans l'oubli, a fait l'objet, depuis les années 1980, de nombreux travaux. Aujourd'hui, des données convergentes laissent penser que les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement peuvent effectivement jouer un rôle étiologique dans la schizophrénie [9, 12, 34, 38, 46].

La vulnérabilité : un cadre pour l'élaboration de modèles étiopathogéniques

Des modèles étiologiques parcellaires et réducteurs

L'étiopathogénie de la schizophrénie a été à l'origine de nombreuses constructions théoriques explicitant tour à tour, au gré des modes et des passions, le poids des facteurs psychologiques, sociologiques ou biologiques dans la genèse de la maladie. Bien que reposant sur des méthodologies scientifiquement de plus en plus rigoureuses, ces différents modèles s'avèrent cependant incapables de restituer la complexité des réalités de la clinique, proposant de fait une vision parcellaire et morcelée du trouble. Pour Zubin et Spring, l'insuffisance des conceptions théoriques sur la schizophrénie provient d'une part de leur incapacité à différencier les niveaux d'analyse phénoménologique et étiologique, d'autre part de leur impossibilité à définir des bases psychopathologiques communes à tous les schizophrènes. Ce constat, presque aussi vieux que le concept même de schizophrénie, soulève plusieurs questions qui ont alimenté, à partir des années 1970, la réflexion sur la manière d'appréhender la psychopathologie du trouble : comment concilier les résultats de la recherche avec les faits cliniques ? comment intégrer dans un modèle qui soit cohérent les résultats de recherches aussi disparates ? Comme le remarquent plusieurs auteurs dont Henri Ey, schématiquement, deux tendances se dégagent des recherches sur le processus schizophrénique. L'une, plus ancienne et traditionnelle, cherche à établir des corrélations statiques entre des symptômes et des « lésions » conformément à l'esprit de la médecine anatomoclinique. L'autre, plus moderne bien que déjà évoquée par Bleuler, consiste à envisager l'évolution de la schizophrénie comme liée au développement de la personne et aux obstacles qu'il rencontre. Ces deux

tendances, *a priori* opposées, apparaissent en fait complémentaires dès lors que l'on admet que le processus dynamique d'évolution de la schizophrénie est soumis à certaines conditions neurobiologiques héréditaires ou résultant d'événements intercurrents [11, 12, 14, 50].

C'est dans ce contexte que Zubin et Spring réactualisent la réflexion sur la notion de vulnérabilité à la schizophrénie, déjà esquissée à l'époque de Bleuler. Pour Zubin et Spring, la vulnérabilité d'un individu par rapport à une affection particulière est la mesure de la facilité et de la fréquence avec lesquelles il développe cette maladie lors de l'action d'agents perturbateurs de son homéostasie. Cette notion de vulnérabilité, qui n'est pas propre à la schizophrénie et qui peut s'appliquer à d'autres troubles mentaux, est à rapprocher du concept de diathèse et de prédisposition développé par Jaspers dès les années 1910 pour qui l'expression des phénomènes psychopathologiques résultait de la combinaison des influences environnementales et des susceptibilités héréditaires. Comme le soulignent Fossati et Allilaire, ce qui est novateur dans les conceptions de Zubin et Spring, c'est la distinction que ces auteurs opèrent entre la vulnérabilité, qui est une condition permanente, et les épisodes schizophréniques, qui ne sont que des états récurrents. Ce n'est pas la schizophrénie qui apparaît comme un trouble chronique, mais la vulnérabilité à produire des épisodes psychotiques. C'est dans une perspective semblable que s'inscrivent les travaux de Ciompi pour qui l'hypothèse la plus plausible pour rendre compte de l'hétérogénéité des formes évolutives de la schizophrénie est celle d'un processus de vie tout à fait ouvert, chez des individus vulnérables, influencé par un grand nombre de variables interagissant tant sur le plan psychosocial que sur le plan biologique. Ainsi définie, la notion de vulnérabilité offre un cadre théorique général facilitant l'étude des interactions entre les facteurs biologiques et environnementaux et permettant d'organiser et de hiérarchiser les données communes émanant des divers modèles écologiques, psychogénétiques et biologiques de la schizophrénie. À la suite de Zubin et Spring qui proposaient de concentrer les efforts de la recherche sur l'étude de la nature et des circonstances d'apparition de la vulnérabilité à la schizophrénie, de nombreux travaux ont enrichi ce renouvellement des conceptions des rapports entre le fait biologique et le fait psychologique [2, 6, 14, 32, 33, 39, 50].

La ou les schizophrénies ?

La multiplicité des formes cliniques de la schizophrénie, la diversité des devenir et de la réponse aux traitements ont été pendant longtemps autant d'arguments avancés par de nombreux auteurs pour soutenir l'existence de plusieurs sous-types d'affections qui seraient déterminés par des étiologies différentes. Murray, par exemple, propose de distinguer, en fonction de l'âge de début des troubles, trois sous-types de schizophrénie qu'il rattache à des déterminants génétiques et environnementaux différents [30]. D'autres auteurs, comme Crow et Andreasen, ont proposé de considérer la schizophrénie comme la voie finale commune d'entités nosologiques distinctes résultant probablement elles-mêmes de causes multifactorielles [1, 8]. À l'opposé de ces conceptions néokraepeli-

niennes, la notion de vulnérabilité s'inscrit plutôt dans la continuité des travaux de Bleuler et plaide en faveur d'une théorie unitaire de la schizophrénie. Pour Bleuler, les symptômes observés dans la schizophrénie n'ont pas tous la même valeur diagnostique ni la même signification psychopathologique. Les symptômes primaires, qui traduisent les dysfonctionnements de base à l'origine du trouble, doivent être distingués des symptômes secondaires, qui ne sont que le reflet de processus d'adaptation. Cette hiérarchisation des symptômes implique de considérer que des facteurs extrinsèques à l'étiopathogénie de la schizophrénie interfèrent avec le cours évolutif naturel de la maladie. C'est dans cette perspective que s'inscrivent les travaux sur la vulnérabilité. Pour nombre d'auteurs actuels, les différentes formes cliniques et évolutives de la schizophrénie doivent être appréhendées comme la résultante des interactions entre une vulnérabilité commune et permanente liée aux troubles fondamentaux, d'origine multifactorielle, et des facteurs stressants obligeant le schizophrène à mettre en œuvre des réponses adaptatives [2, 14, 39]. Ainsi Tatossian écrivait-il déjà dans les années 1980 [45] : « L'évolution d'un schizophrène est le fait non de sa schizophrénie mais de son entourage, de ses soignants et précisément de ce qui n'est pas schizophrénique chez le malade lui-même. »

En route vers le modèle neurodéveloppemental

Si Kraepelin considérait la schizophrénie comme une pathologie neurodégénérative survenant chez l'adulte, les premiers travaux sur les schizophrénies à début précoce, durant l'enfance, vont concourir à remettre en cause cette conception. Bender, dans les années 1940, puis Fish, dans les années 1970, montrent qu'il existe une continuité entre les schizophrénies débutant durant l'enfance et les schizophrénies de l'âge adulte tout en soulignant la présentation « neurobiologique » plus sévère que revêtent les schizophrénies à début précoce, ce qui les conduit à suggérer l'existence d'un « déficit neuro-intégratif hérité » [3, 13]. Au fur et à mesure de l'évolution des idées et des recherches, de nombreux autres arguments vont être avancés en faveur de l'hypothèse d'un trouble du développement cérébral.

Sur le plan épidémiologique, les études d'incidence, qui montrent qu'avec des taux d'incidence cumulée identiques dans les deux sexes on observe une différence dans l'âge d'apparition de la maladie qui est plus tardif chez les femmes, plaident en faveur de la perspective développementale, suggérant chez ces dernières un seuil de vulnérabilité plus élevé. De même, les divers facteurs environnementaux retrouvés associés à une augmentation du risque de schizophrénie amènent à penser que tout événement susceptible d'interférer précocement avec le développement cérébral peut jouer un rôle dans l'apparition de la maladie, en particulier chez des individus génétiquement vulnérables. Sur le plan clinique, les anomalies physiques mineures fréquemment observées chez les schizophrènes (anomalies cranio-bucco-faciales, des extrémités et des empreintes digitales) apparaissent comme autant de stigmates témoignant de perturbations développementales. Sur le plan biologique enfin, le fait que les anomalies neuro-anatomiques mises en évidence par l'imagerie cérébrale (dilatation

des ventricules cérébraux et atrophie de plusieurs structures cérébrales) soient présentes lors du premier épisode psychotique et qu'elles soient non évolutives dans le temps amène à penser que celles-ci préexistent au début clinique de la maladie. De plus, les anomalies cytoarchitecturales observées dans les études neurohistologiques post-mortem (désorganisation de l'architecture corticale et position ectopique basse de certains neurones corticaux) ne peuvent être expliquées que comme des conséquences de perturbations développementales survenues au cours de la vie intra-utérine, au moment de la mise en place de l'organisation corticale. Pour de nombreux auteurs, toutes ces données constituent autant d'arguments directs et indirects en faveur d'une altération du développement cérébral à l'origine de la schizophrénie. Ainsi, dès 1987, dans un éditorial du *British Medical Journal*, Murray et Lewis posaient-ils la question : « La schizophrénie est-elle un trouble neurodéveloppemental ? » [29] Aujourd'hui, même si de nombreuses questions persistent, l'approche neurodéveloppementale inaugurée par Weinberger [49] paraît fournir une explication plausible des processus pathologiques à l'œuvre dans la schizophrénie, les données issues de l'expérimentation animale apportant aussi des arguments allant dans le sens de cette hypothèse [21, 27, 38, 43, 47].

Conclusions

À quel moment situer le début du processus schizophrénique ? Quel que soit le modèle psychologique, sociologique ou biologique considéré, cette question a traversé de tout temps les recherches sur l'étiopathogénie de la schizophrénie. Avec les progrès réalisés tant sur le plan méthodologique que dans le domaine technique, force a été de constater que ces différentes approches, qui prennent pour objet les unes le développement anormal de la personnalité et les autres les conditions biologiques de ces anomalies, ne pouvaient pas être opposées mais qu'elles étaient complémentaires. Dès lors, l'idée s'est progressivement imposée que la schizophrénie devait être considérée comme un processus évolutif permanent, d'origine multifactorielle, mettant en jeu les rapports entre un sujet et son environnement. Cette évolution a notamment permis de dépasser l'alternative hérédité-milieu et de placer au premier plan de la recherche le problème des interactions entre ces deux facteurs. Ce faisant, elle a surtout ouvert de nouvelles perspectives dans l'approche étiopathogénique de cette maladie, qui aujourd'hui se focalisent sur l'hypothèse neurodéveloppementale et sur les modèles de vulnérabilité. L'approche neurodéveloppementale, plus neuropathologique qu'étiologique, postule que la schizophrénie résulterait d'une interaction entre une ou des lésions corticales, un développement cérébral par ailleurs normal, et une difficulté à assumer l'accroissement des stress cognitifs et psychosociaux survenant à l'adolescence. Les modèles dits de vulnérabilité sont des modèles multifactoriels intégratifs qui tentent de rendre compte de la variabilité des données expérimentales et cliniques et qui considèrent que la survenue et l'évolution d'un trouble schizophrénique sont déterminées par des interactions complexes entre divers facteurs ; leur objectif est de proposer des hypothèses explicatives tant sur l'étiopathogénie du trouble que sur la diversité de son cours évolutif. Quelle

que soit l'approche considérée, on conçoit aisément l'intérêt qui peut être porté à l'enfance des schizophrènes, tant sur le plan de la recherche que sur le plan de la pratique clinique. Sur le plan étiologique, nous l'avons vu, la question posée est celle des facteurs intervenant dans le déterminisme de cette vulnérabilité ou à l'origine des anomalies précoces du développement cérébral. Sur le plan clinique, il s'agit d'identifier des « indicateurs » potentiels de cette vulnérabilité ou de ces anomalies cérébrales. Ces deux démarches, complémentaires, visent aussi au repérage précoce des sujets à risque et à l'élaboration de stratégies de prévention, dont les moyens et l'efficacité sont à démontrer.

Références

- [1] Andreasen NC. Negative v. positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 33 : 789-94.
- [2] Azorin JM. Les modèles de vulnérabilité dans la schizophrénie. Paris : Doin ; 1997.
- [3] Bender L. Childhood schizophrenia : clinical study of one hundred schizophrenic children. *Am J Orthopsychiatry* 1947 ; 17 : 40-56.
- [4] Bougerol T, Benraiss A. Explorations psycho-physiologiques. In : Scotto JC, Bougerol T, editors. *Les schizophrénies. Aspects actuels*. Paris : Flammarion ; 1997. p. 128-40.
- [5] Bougerol T, Huber JP, Liauzu JP, et al. Schizophrénie. In : Porot A, editor. *Manuel alphabétique de psychiatrie*. 7^e éd Paris : PUF ; 1996. p. 619-30.
- [6] Ciompi L. The dynamics of complex biological-psychosocial systems. Four fundamental psycho-biological mediators in the long term evolution of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989 ; 155(Suppl. 5) : 15-21.
- [7] Costentin J. Aspects neuro-chimiques et pharmacologiques des schizophrénies. L'hypothèse dopaminergique. In : Scotto JC, Bougerol T, editors. *Les schizophrénies. Aspects actuels*. Paris : Flammarion ; 1997. p. 141-63.
- [8] Crow TJ. Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 1981 ; 139 : 251-4.
- [9] D'Amato T, Karoumi B. Facteurs de risque et schizophrénie. In : Dalery J, D'Amato T, editors. *La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives*. 2^e éd. Paris : Masson ; 1999. p. 35-67.
- [10] Demangeat M, Bargues JF. Les conditions familiales du développement de la schizophrénie. Paris : Masson ; 1972.
- [11] Ey H. La notion de schizophrénie. Séminaire de Thuir (février-juin 1975). Paris : Desclée de Brouwer ; 1977.
- [12] Ey H, Bernard P, Brisset C. Les psychoses schizophréniques. In : Ey H, Bernard P, Brisset C, editors. *Manuel de psychiatrie*. 5^e éd Paris : Masson ; 1978. p. 534-615.
- [13] Fish B. Neurobiologic antecedents of schizophrenia in children : evidence for an inherited, congenital neurointegrative defect. *Arch Gen Psychiatry* 1977 ; 34 : 1297-313.
- [14] Fossati P, Allilaire JF. Psychopathologie et influence de l'environnement : les approches théoriques actuelles sur la vulnérabilité à la schizophrénie. In : Scotto JC, Bougerol T, editors. *Les schizophrénies. Aspects actuels*. Paris : Flammarion ; 1997. p. 74-87.
- [15] Frith CD. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove : Lawrence Erlbaum ; 1992.
- [16] Galinowski A. De la « pink spot » à la neuro-psycho-immunologie moderne. In : Scotto JC, Bougerol T, editors. *Les schizophrénies. Aspects actuels*. Paris : Flammarion ; 1997. p. 103-10.
- [17] Georgieff N. Recherches cognitives et schizophrénie. In : Dalery J, D'Amato T, editors. *La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives*. 2^e éd Paris : Masson ; 1999. p. 203-51.

-
- [18] Georgieff N, Dalery J, Marie-Cardine M. Approches cognitive et neuro-psychologique de la schizophrénie. In : Scotto JC, Bougerol T, editors. Les schizophrénies. Aspects actuels. Paris : Flammarion; 1997. p. 88–102.
- [19] Gottesman I, Shields J. Schizophrenia : the epigenetic puzzle. Cambridge : Cambridge University Press; 1982.
- [20] Green A. Le milieu familial des schizophrènes. Paris : Thèse de Médecine; 1957.
- [21] Kulynych JJ, Weinberger DR. Perspective neurodéveloppementale de l'étiologie de la schizophrénie. In : Dalery J, D'Amato T, editors. La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. 2^e éd. Paris : Masson; 1999. p. 267–82.
- [22] Laing RD. La politique de l'expérience. Paris : Stock; 1969.
- [23] Laing RD. Le Moi divisé. Paris : Stock; 1970.
- [24] Lançon C, Farisse J. Hypothèses non-dopaminergiques des schizophrénies. In : Scotto JC, Bougerol T, editors. Les schizophrénies. Aspects actuels. Paris : Flammarion; 1997. p. 164–81.
- [25] Martinot JL. Imagerie neuro-anatomique et fonctionnelle des psychoses schizophréniques. In : Scotto JC, Bougerol T, editors. Les schizophrénies. Aspects actuels. Paris : Flammarion; 1997. p. 111–27.
- [26] Martinot JL. Imagerie cérébrale des psychoses schizophréniques. In : Dalery J, D'Amato T, editors. La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. 2^e éd. Paris : Masson; 1999. p. 101–47.
- [27] McDonald C, Fearon P, Murray RM. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia 12 years on : data and doubts. In : Rapoport JL, editor. Childhood onset of « adult » psychopathology. Clinical and research advances. Washington DC : American Psychiatric Press; 2000. p. 193–220.
- [28] McGue M, Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc 1991; 240 : 174–81.
- [29] Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? BMJ 1987; 295 : 681–2.
- [30] Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, et al. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. Schizophr Bull 1992; 18 : 319–32.
- [31] Nacht S, Racamier P. La théorie psychanalytique du délire. Rev Psychanalyse 1958; 22 : 417–574.
- [32] Norman RMG, Malla AK. Stressful life events and schizophrenia 2 : conceptual and methodological issues. Br J Psychiatry 1993; 162 : 166–74.
- [33] Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. Schizophr Bull 1984; 10 : 300–12.
- [34] Porot A, Kammerer T, Mondszaïn ML, et al. Schizophrénie. In : Porot A, editor. Manuel alphabétique de psychiatrie. 5^e éd. Paris : PUF; 1975. p. 579–87.
- [35] Richter D. Somatic aspects of schizophrenia. Londres : Pergamon Press; 1957.
- [36] Rogue P. Situation du facteur génétique en psychiatrie. Apports de l'étude des marqueurs génétiques. Montpellier : Thèse de Médecine; 1984.
- [37] Rogue P. Génétique des schizophrénies. In : Scotto JC, Bougerol T, editors. Les schizophrénies. Aspects actuels. Paris : Flammarion; 1997. p. 182–96.
- [38] Saoud M, D'Amato T. La schizophrénie de l'adulte. Paris : Masson; 2006.
- [39] Saoud M, Dumas P. Modèles de vulnérabilité à la schizophrénie. In : Dalery J, D'Amato T, editors. La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. 2^e éd. Paris : Masson; 1999. p. 81–99.
- [40] Scotto JC, Bougerol T. Psychopathologie : notions classiques. In : Scotto JC, Bougerol T, editors. Les schizophrénies. Aspects actuels. Paris : Flammarion; 1997. p. 70–3.
- [41] Smythies JR. Schizophrenia. Chemistry, metabolism and treatment. Springfield : Ch. Thomas; 1963.
- [42] Steinhauer SR, Gruzeliér JH, Zubin J. Handbook of schizophrenia. Vol. 5 : neuropsychology, psychophysiology and information processing. Amsterdam : Elsevier; 1991.

- [43] Tarrant CJ, Jones PB. Biological markers as precursors to schizophrenia : specificity, predictive ability, and etiological significance. In : Rapoport JL, editor. Childhood onset of « adult » psychopathology. Clinical and research advances. Washington DC : American Psychiatric Press ; 2000. p. 65–102.
- [44] Tassin JP. Schizophrénie et neurotransmission. In : Dalery J, D'Amato T, editors. La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. 2^e éd. Paris : Masson ; 1999. p. 149–69.
- [45] Tatossian A. Les tâches d'une génétique des psychoses. À propos des modèles psychotiques : psychose unitaire et vulnérabilité psychotique. In : Fedida P, Guyotat J, Robert JM, editors. Génétique clinique et psychopathologie. Villeurbanne : Simep ; 1982. p. 92–103.
- [46] Verdoux H. Complications obstétricales et schizophrénies. In : Dalery J, D'Amato T, editors. La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. 2^e éd Paris : Masson ; 1999. p. 69–79.
- [47] Verdoux H. Modèles animaux et hypothèse neurodéveloppementale des schizophrénies. In : Dalery J, D'Amato T, editors. La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. 2^e éd. Paris : Masson ; 1999. p. 253–66.
- [48] Watzlawick P, Helmick-Beavin J, Jackson D. Une logique de la communication. Paris : Le Seuil ; 1972.
- [49] Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987 ; 44 : 660–9.
- [50] Zubin J, Spring B. Vulnerability - a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 1977 ; 86 : 103–26.

CHAPITRE 3

Épidémiologie et clinique de la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent

Comme indiqué dans les nouvelles classifications internationales (DSM-IV, CIM-10), il est aujourd'hui admis que le diagnostic de schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent repose sur les mêmes critères que ceux utilisés chez l'adulte [5, 67]. Cette position a le mérite, à première vue, de faciliter les études comparatives en fonction de l'âge de début des troubles ainsi que les études de suivi visant à préciser l'existence ou non d'une continuité entre les troubles de l'enfant et ceux retrouvés à l'âge adulte. Cependant, elle ne permet, chez l'enfant et l'adolescent, de ne retenir que les cas où les troubles sont comparables à ceux observés chez l'adulte. C'est dire que la question d'une éventuelle variation de la symptomatologie en fonction des stades du développement se trouve ici, de fait, éludée. Comme le soulignent de nombreux auteurs, l'utilisation de critères diagnostiques identiques quel que soit l'âge du sujet n'est pas sans poser de problèmes. Sur le plan pratique, par exemple, faire la distinction entre des symptômes témoignant d'un trouble psychotique, tels que les idées délirantes, et les fantaisies imaginatives si fréquemment observées chez l'enfant n'est pas toujours facile. Par ailleurs, les hallucinations, considérées comme un des symptômes caractéristiques du trouble, ne témoignent pas nécessairement chez l'enfant et l'adolescent d'une schizophrénie : elles peuvent être observées dans d'autres conditions pathologiques, comme les troubles émotionnels ou du comportement, mais aussi chez des enfants et des adolescents normaux [23, 31, 71, 78]. Il en est de même pour les troubles du cours de la pensée, dont l'apparition et l'expression clinique semblent avant tout dépendre du niveau de développement cognitif [18]. D'autres troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent peuvent ainsi partager avec la schizophrénie de nombreux signes et symptômes communs.

Il n'est pas contestable que la schizophrénie représente aussi chez l'enfant et l'adolescent une catégorie diagnostique valide [66]. Mais c'est un diagnostic souvent difficile. À ce titre, de nombreux auteurs soulignent le risque de voir utiliser le diagnostic de schizophrénie de manière extensive et excessive, et ce

d'autant plus lorsqu'il s'agit d'enfants ou d'adolescents sévèrement perturbés et/ou présentant des symptômes psychotiques [4, 10, 11].

Données épidémiologiques

Si la schizophrénie est classiquement considérée comme une maladie relativement rare chez l'enfant et l'adolescent, peu d'études épidémiologiques sont actuellement disponibles qui permettraient d'en préciser la prévalence réelle. Avant les années 1980, la plupart des études regroupaient à la fois des enfants autistes et schizophrènes sous le terme général de « psychose infantile ». De nos jours, les difficultés persistantes chez l'enfant et l'adolescent dans le diagnostic différentiel entre schizophrénie, psychoses affectives et autres troubles psychotiques font que de nombreuses études portent encore globalement sur les « psychoses à début précoce » ou les « troubles du spectre schizophrénique ». Quoi qu'il en soit, on estime généralement que la prévalence des schizophrénies à début précoce, durant l'enfance et l'adolescence, est environ 50 fois inférieure à celle des schizophrénies débutant à l'âge adulte [47].

La notion de schizophrénie à début précoce recouvre en fait deux situations bien distinctes : d'une part, les schizophrénies débutant durant l'enfance, avant l'âge de 12 ans, maintenant désignées sous le terme de « schizophrénie à début très précoce », qui représentent les formes les plus rares (moins de 20 % de l'ensemble des schizophrénies à début précoce) mais aussi les plus sévères ; d'autre part, les schizophrénies débutant durant l'adolescence, après l'âge de 12 ans, dont les caractéristiques se rapprochent davantage des schizophrénies de l'âge adulte [92]. Une étude portant sur 312 jeunes patients hospitalisés pour schizophrénie montre, par exemple, que seuls quatre sujets (1,2 %) avaient reçu le diagnostic de schizophrénie avant l'âge de 13 ans, 28 (8,9 %) avant l'âge de 15 ans, et 284 (91 %) entre l'âge de 15 et 18 ans [84]. Deux études se sont attachées à préciser la prévalence des schizophrénies à début très précoce, chez des enfants âgés de moins de 12 ans. Leurs résultats retrouvent des taux de prévalence respectivement de 0,19/10 000 [15] et de 0,16/10 000 [34, 35]. Aucune étude n'a porté spécifiquement sur la période de l'adolescence, la schizophrénie chez l'adolescent étant considérée comme identique à la schizophrénie de l'adulte jeune, les données de la littérature montrant que le pic de fréquence de début des troubles schizophréniques se situait entre l'âge de 15 et 30 ans [6]. L'incidence et la prévalence de la schizophrénie augmentent nettement à partir de l'âge de 14–15 ans, avec une incidence estimée dans cette tranche d'âge de l'ordre de 1 à 2/10 000/an [83]. S'il est démontré que la puberté influe sur la maturation neurobiologique, aucune association n'a été retrouvée entre cette augmentation et le statut pubertaire [29].

La plupart des études retrouvent une surreprésentation masculine dans les schizophrénies à début précoce, avec un sex-ratio de l'ordre de 2 : 1 [13, 38, 39, 59, 74, 92, 93]. En fait, ces études montrent que la surreprésentation masculine concerne surtout les schizophrénies à début très précoce (avant l'âge de 12 ans), le sex-ratio ayant tendance par la suite à s'équilibrer avec l'âge. Même

si la différence apparaît moins nette avant l'âge de 18 ans [14], ces résultats pourraient être liés à un effet d'échantillonnage dans la mesure où plusieurs études ont montré que l'âge moyen de début des troubles chez les hommes était inférieur d'environ 5 ans par rapport aux femmes. De plus, le début plus tardif des troubles chez les femmes, principalement retrouvé dans les formes paranoïdes, s'accompagne d'autres particularités cliniques : meilleure adaptation prémorbide, intrication plus fréquente avec des symptômes thymiques, meilleure réponse initiale au traitement neuroleptique, pronostic plus favorable [12, 56, 75]. Plusieurs hypothèses ont été émises pour rendre compte de ces différences. Certains auteurs mettent en avant l'effet antidopaminergique, *neuroleptic-like*, des œstrogènes [41, 75, 76] ; d'autres, la vulnérabilité plus grande chez l'homme du système nerveux central aux facteurs de stress environnementaux, en raison d'une maturation plus lente aboutissant à une latéralisation plus marquée des fonctions cérébrales [65] ; pour d'autres encore, ces différences pourraient être d'ordre génétique, sous la dépendance d'un ou plusieurs gènes situés sur le chromosome X [21, 54].

Aspects cliniques

Modes de début

Le mode de début des troubles semble varier en fonction de l'âge. Dans la grande majorité des cas, la schizophrénie chez l'enfant débute soit sur un mode insidieux, soit sur un mode chronique [2, 7, 8, 38, 50]. Asarnow *et al.* ont évalué le mode de début des troubles dans deux études portant respectivement sur 17 et 21 enfants schizophrènes âgés de 7 à 13 ans. Dans la première étude, le début des troubles est qualifié d'insidieux dans 47 % des cas, de chronique dans 47 % des cas, et d'aigu dans seulement 6 % des cas [7]. Dans la seconde étude, le début des troubles est qualifié d'insidieux dans 95 % des cas, et d'aigu dans seulement 5 % des cas [8]. Dans l'étude d'Alaghband-Rad *et al.*, portant sur 23 enfants schizophrènes dont les troubles ont débuté avant l'âge de 13 ans, le début des troubles est qualifié d'insidieux dans 62 % des cas, et de subaigu dans 35 % des cas [2]. À l'inverse, chez l'adolescent, le mode de début peut être soit aigu (< 1 an), soit insidieux [50, 59, 61, 93].

Fonctionnement prémorbide et phase prodromique

Des symptômes comportementaux divers et des perturbations du fonctionnement psychosocial précèdent généralement l'apparition des troubles (jusque dans 90 % des cas dans certaines études), en particulier dans les schizophrénies à début très précoce. Les perturbations prémorbides les plus fréquemment rapportées incluent des difficultés d'adaptation sociale et un isolement relationnel, des troubles du comportement, des difficultés scolaires, des troubles du langage et de la communication, et des retards de développement [2, 7, 8, 24, 38, 43, 50, 59, 91, 93].

La durée de la phase prodromique précédant immédiatement l'apparition des troubles schizophréniques peut varier de quelques jours à plusieurs années, les symptômes observés pouvant représenter un changement net par rapport au fonctionnement antérieur ou correspondre à l'exacerbation de traits de personnalité et de caractéristiques comportementales prémorbides [94]. Plusieurs études soulignent la diversité des symptômes pouvant être observés au cours de cette phase : affects émoussés ou inappropriés, retrait social, baisse des performances scolaires, bizarreries de comportement, dysphorie, manifestations anxieuses, manque d'initiatives marqué, langage vague ou pauvre, pensées étranges ou magiques, expériences sensorielles étranges, plaintes somatiques (troubles du sommeil ou de l'appétit), incurie [2, 94]. Le début des troubles schizophréniques chez l'enfant et l'adolescent étant généralement insidieux, il est en fait souvent difficile de le distinguer des perturbations prémorbides et prodromiques [94].

Signes cliniques

Parmi les symptômes caractéristiques du trouble, les hallucinations, les troubles du cours de la pensée et l'émoussement affectif sont fréquemment rapportés chez les enfants et les adolescents schizophrènes, tandis que les idées délirantes et les symptômes catatoniques semblent plus rares [39, 74, 93]. Une étude récente portant sur des adolescents et des adultes jeunes montre que certains symptômes, tels que la discordance affective, les troubles du cours de la pensée et la détérioration du fonctionnement psychosocial par rapport au niveau prémorbide, sont significativement associés à un début précoce du trouble, durant l'adolescence [57].

Les hallucinations apparaissent comme les symptômes les plus fréquemment rapportés dans les schizophrénies à début précoce. Des hallucinations auditives sont retrouvées dans 75 à 80 % des cas environ [8, 39, 50, 74], et jusque dans 95 % des cas chez les enfants âgés de 13 ans et plus [38]. Des hallucinations visuelles, le plus souvent associées à des hallucinations auditives, sont aussi notées dans 30 à 50 % des cas [8, 38, 39, 50, 74]. Les hallucinations cénesthésiques et olfactives sont beaucoup plus rares [8, 38, 74]. En règle générale, les hallucinations apparaissent plus fréquentes chez les enfants âgés d'au moins 8 ans [30].

Les idées délirantes sont moins fréquentes que les hallucinations. Pour certains auteurs, elles seraient même rares, n'apparaissant le plus souvent qu'après l'âge de 9 ans [93]. Des études signalent cependant leur présence dans 45 à 80 % des cas [8, 38, 39, 50, 74]. Dans leur étude portant sur 35 enfants schizophrènes âgés de 4 à 13 ans, Russell *et al.* notent que les idées délirantes à thèmes somatiques et persécutifs sont les plus fréquentes (20 % des cas pour chacun de ces deux types d'idées délirantes), tandis que les idées délirantes à thèmes mystiques ou de contrôle de la pensée sont rares (3 %) [74].

De nombreux auteurs soulignent les changements observés avec le développement dans les hallucinations et les idées délirantes, non seulement dans leurs

thèmes (jouets, animaux, monstres...) [74] mais aussi en termes de complexité d'élaboration [13, 74, 91, 92]. Pour certains auteurs, l'augmentation de la complexité d'élaboration des hallucinations et des idées délirantes ne refléterait pas uniquement le développement des capacités cognitives et des compétences langagières, mais pourrait aussi être liée pour une part à l'histoire naturelle du trouble [74].

Enfin, des troubles du cours de la pensée sont observés dans 40 à 100 % des cas, uniquement chez les enfants âgés de plus de 6 ans [8, 37, 50, 74]. Par rapport à des sujets normaux, les enfants et les adolescents schizophrènes présentent trois types d'altérations caractéristiques du cours de la pensée : relâchement des associations, pensée illogique, altération des habiletés à discourir. Incohérence et pauvreté du contenu du discours sont en revanche beaucoup plus rarement observées [1, 19, 20, 58].

Toutes ces données montrent que l'âge joue un rôle essentiel dans le tableau clinique des schizophrénies à début précoce et posent la question de la variation de la symptomatologie en fonction des stades du développement. À ce titre, des auteurs ont analysé l'évolution des symptômes observés chez des enfants et des adolescents diagnostiqués comme schizophrènes. Leurs résultats montrent que, typiquement, durant la première enfance, sont retrouvés le plus souvent un retard et des anomalies de langage, un retard psychomoteur avec hypotonie, un manque de sensibilité et des réponses bizarres aux stimulations de l'environnement. Durant la seconde enfance, apparaissent une labilité de l'humeur, des comportements d'agrippement inappropriés, des réactions inexplicables de colère, et une hyperactivité. Plus tardivement, au cours de la pré-adolescence, surviennent les altérations du cours de la pensée, le manque et la discordance dans le domaine de l'affectivité, auxquels font suite, au cours de l'adolescence, les hallucinations et les idées délirantes caractéristiques du trouble [91].

Le niveau de développement cognitif et langagier semble également influencer sur la présentation clinique du trouble [90–92]. Au moins 10 à 20 % des enfants et des adolescents schizophrènes présenteraient un fonctionnement intellectuel limite ou un retard mental [7, 24, 36, 39, 48, 50, 59, 61, 93]. Il est certes difficile de préciser l'impact du processus pathologique sur le déficit cognitif observé. Quoi qu'il en soit, les tableaux cliniques les plus typiques sont retrouvés chez les enfants et les adolescents présentant un niveau intellectuel normal [13].

Formes cliniques

Peu d'études se sont intéressées aux formes cliniques observées dans les schizophrénies à début précoce. Leurs résultats apparaissent, à première vue, contradictoires, certaines études retrouvant une surreprésentation des types « désorganisé » et « indifférencié » [61, 93], d'autres, une plus grande fréquence du type « paranoïde » [24]. Certains auteurs soulignent les difficultés de catégorisation rencontrées dans les schizophrénies à début précoce, tant les tableaux cliniques observés sont atypiques [92]. Pour d'autres, le type « paranoïde » serait aussi fréquemment observé chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte

[66]. Ces résultats divergents pourraient être en fait liés à des biais d'échantillonnage, une étude montrant que les symptômes positifs augmentaient de façon linéaire avec l'âge et étaient associés à un quotient intellectuel supérieur à 85, tandis que les symptômes négatifs étaient associés à la présence de désordres cérébraux [13].

Comorbidité et problèmes diagnostiques

Les études ayant utilisé des entretiens diagnostiques standardisés rapportent des taux de comorbidité particulièrement élevés chez les enfants et les adolescents schizophrènes [73, 74]. La place des symptômes autres que ceux requis pour porter le diagnostic de schizophrénie reste cependant l'objet de controverses : ces symptômes justifient-ils un diagnostic additionnel ou doivent-ils être considérés comme des caractéristiques associées ? Quoi qu'il en soit, la fréquence de ces symptômes souligne bien les difficiles problèmes de diagnostic différentiel rencontrés dans les schizophrénies à début précoce, en particulier lors de la phase initiale du trouble [4, 94].

Troubles envahissants du développement

De nombreuses études soulèvent le problème des parentés possibles et des limites diagnostiques entre la schizophrénie et le trouble autistique. Dans l'étude d'Asarnow et Ben-Meir, quatre des 17 enfants schizophrènes étudiés (23,5 %) présentaient également un diagnostic associé de trouble envahissant du développement [7]. D'autres études soulignent aussi la fréquence des enfants ayant répondu aux critères diagnostiques du trouble autistique avant la survenue de la schizophrénie : 23 % des cas dans l'étude de Cantor *et al.* [17], 39 % des cas dans l'étude de Watkins *et al.* [91]. Dans l'étude d'Alaghband-Rad *et al.*, huit des 23 enfants schizophrènes étudiés (35 %) avaient présenté des signes de trouble envahissant du développement, dont trois (13 %) les critères complets du trouble autistique [2]. Russell *et al.* retrouvent également chez neuf des 35 enfants de leur étude (26 %), avant le début de la schizophrénie, des symptômes variés, tels qu'une écholalie et/ou des stéréotypies motrices, habituellement observés dans les troubles envahissants du développement, sans que ces enfants présentent toutefois tous les critères nécessaires au diagnostic de trouble autistique [74]. En fait, il apparaît surtout qu'un grand nombre d'enfants schizophrènes manifestent précocement des retards de développement et des anomalies de comportement ne répondant pas aux critères diagnostiques stricts du trouble autistique mais pouvant être pris rétrospectivement pour des symptômes témoignant d'un trouble envahissant du développement [70]. Ainsi, Kolvin note que si une écholalie est retrouvée chez 6 % des enfants schizophrènes, 49 % présentent un retard de développement psychomoteur et 46 % un retard de langage [50]. Plusieurs études montrent cependant que le risque de schizophrénie n'est pas plus élevé chez les enfants présentant un trouble envahissant du développement que dans la population générale [15, 89]. De fait,

la schizophrénie apparaissant comme un trouble neurodéveloppemental, elle peut partager avec le trouble autistique des signes et des symptômes communs, même si les données actuelles plaident plutôt en faveur d'une distinction très nette entre les deux troubles [42, 79].

Troubles multiples et complexes du développement

Dans le même ordre d'idée, plusieurs auteurs ont identifié un groupe d'enfants présentant une altération marquée du fonctionnement dans de multiples domaines, en particulier sur les plans cognitif et social, chez qui le diagnostic de schizophrénie était souvent posé à tort. Tous ces enfants avaient présenté, dans la petite enfance, des retards ou des troubles du développement. Tous présentaient, à des degrés divers, des déficits neuropsychologiques affectant le domaine visuospatial, l'attention, le contrôle des impulsions, la régulation des émotions et/ou le langage, en particulier dans son versant réceptif. Tous avaient d'importantes difficultés d'adaptation sociale, mais sans présenter les altérations qualitatives des interactions sociales caractéristiques des troubles envahissants du développement. Sur le plan clinique, un ou plusieurs symptômes correspondant à diverses catégories diagnostiques, telles que les troubles de la personnalité de type *borderline* ou schizotypique ou le trouble des conduites, étaient généralement retrouvés, mais sans atteindre toutefois tous les critères requis. De même, un trouble déficit de l'attention/hyperactivité était fréquemment retrouvé, mais sans que ce diagnostic puisse rendre compte à lui seul de l'ensemble du tableau clinique. Enfin, tous ces enfants rapportaient des symptômes psychotiques intermittents ou subcliniques : expériences hallucinatoires, fantasmes excessifs et inappropriés pour l'âge, instabilité de l'humeur avec crises de colère quasi quotidiennes [51, 63, 86]. En l'absence de catégorie diagnostique précise pouvant rendre compte du tableau clinique présenté par ces enfants, Towbin a proposé le terme de « troubles multiples et complexes du développement » [85]. La question persiste cependant de savoir si ce tableau clinique peut être considéré comme une entité diagnostique autonome ou s'il n'est que l'expression précoce d'une évolution ultérieure vers la schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques [51, 80]. Quoi qu'il en soit, sur le plan thérapeutique, ces enfants ne répondraient pas au traitement antipsychotique [63].

Troubles de l'humeur

Des perturbations de l'humeur sont habituellement rapportées dans les schizophrénies à début précoce, avec une fréquence de l'ordre de 27 à 83 % [37, 53, 90]. Les études ayant utilisé des entretiens diagnostiques standardisés retrouvent chez les enfants et les adolescents schizophrènes des troubles de l'humeur caractérisés de type dépressif (dépression, dysthymie) dans 30 à 37 % des cas, de type maniaque dans 4 % des cas [73, 74]. Parallèlement, tous les auteurs soulignent la « coloration schizophrénique » habituelle des épisodes thymiques observés à cet âge de la vie, la fréquence des épisodes maniaques

avec caractéristiques psychotiques (hallucinations, idées délirantes) observés chez les enfants et les adolescents présentant un trouble bipolaire variant, selon les études, de 15 à 75 %, celle des épisodes dépressifs avec caractéristiques psychotiques de 55 à 70 % [27, 68, 82]. De fait, la schizophrénie et les psychoses affectives partagent chez l'enfant et l'adolescent de nombreux symptômes communs, d'ordre thymique et psychotique [61, 93]. Toutes ces données posent le problème des frontières diagnostiques entre schizophrénie, trouble bipolaire et trouble schizo-affectif, et peuvent rendre compte de la fréquence des erreurs diagnostiques observées à cet âge de la vie [4, 10, 11, 16, 60, 61]. Environ 50 % des adolescents présentant un trouble bipolaire seraient diagnostiqués primitivement comme schizophrènes [46].

Plusieurs éléments peuvent aider au diagnostic différentiel entre schizophrénie et psychoses affectives. Sur le plan clinique, plusieurs études montrent que chez l'enfant et l'adolescent le début des troubles apparaît le plus souvent insidieux dans la schizophrénie, alors que dans le trouble bipolaire il est le plus souvent aigu, marqué par des perturbations de l'humeur non seulement plus fréquentes mais aussi plus sévères. De même, la durée de l'épisode psychotique apparaît plus longue dans la schizophrénie, et le statut post-critique significativement plus altéré [7, 8, 93, 95]. L'étude de l'histoire prémorbide peut également avoir une certaine valeur diagnostique. En règle générale, l'histoire prémorbide des enfants et des adolescents schizophrènes témoigne de perturbations significativement plus importantes (retards et troubles du développement, retrait social, altération des relations avec les pairs) que chez les enfants et les adolescents présentant un trouble bipolaire ou un trouble schizo-affectif [7, 8, 43, 59, 93]. Enfin, l'étude des antécédents familiaux montre que des antécédents de schizophrénie sont significativement plus fréquemment retrouvés chez les parents du premier degré des enfants et des adolescents schizophrènes, alors que chez les parents du premier degré des enfants et des adolescents présentant un trouble bipolaire ou un trouble schizo-affectif sont plus fréquemment observés des antécédents de troubles de l'humeur [9, 26, 92].

Troubles émotionnels et comportementaux non psychotiques

Plusieurs études soulignent la fréquence des troubles émotionnels et du comportement observés chez les enfants et les adolescents schizophrènes, les diagnostics les plus fréquemment retrouvés incluant, par ordre de fréquence décroissante, le trouble déficit de l'attention/hyperactivité, le trouble oppositionnel avec provocation ou des conduites, le trouble anxiété de séparation, le trouble anxiété généralisée et les phobies simples [40, 73, 74]. Parallèlement, de nombreuses études soulignent la fréquence des symptômes apparemment psychotiques (hallucinations, instabilité relationnelle, instabilité affective, comportement désorganisé) retrouvés chez les enfants et les adolescents présentant des troubles émotionnels et/ou comportementaux non psychotiques, ces derniers pouvant être diagnostiqués à tort comme schizophrènes [22, 31, 44,

60, 61]. Comparés aux enfants et aux adolescents schizophrènes, ces enfants et ces adolescents présentent peu ou pas de symptômes négatifs, de bizarreries de comportement et de troubles du cours de la pensée [33, 60]. Les études de suivi montrent qu'ils ont plutôt tendance à évoluer vers des troubles de la personnalité non psychotiques, notamment de type *borderline* ou antisocial [32, 55, 61, 84].

Dans le même ordre d'idée, des symptômes apparemment psychotiques sont fréquemment rapportés chez les enfants et les adolescents maltraités, en particulier chez ceux présentant un état de stress post-traumatique [28]. Là encore, ces enfants et ces adolescents peuvent être diagnostiqués à tort comme schizophrènes, et ce d'autant plus que des antécédents de maltraitance ne sont pas rares dans les schizophrénies à début précoce [60]. En fait, les symptômes apparemment psychotiques rapportés chez les enfants et les adolescents présentant un état de stress post-traumatique correspondent plutôt à des phénomènes anxieux et/ou dissociatifs, incluant les craintes et les pensées intrusives ainsi que les sentiments d'irréalité ou de dépersonnalisation [3, 44, 60].

Trouble obsessionnel-compulsif

Faire la différence entre un trouble obsessionnel-compulsif et une schizophrénie n'est pas toujours simple chez l'enfant et l'adolescent. La ténacité et l'irrationalité apparemment quasi délirante de certaines peurs obsessionnelles observées chez l'enfant et l'adolescent, la bizarrerie de leurs rituels, le caractère irrésistible de l'agitation, de l'agressivité et des crises de colère qu'ils peuvent manifester en lien avec leurs obsessions et leurs compulsions conduisent parfois à évoquer le diagnostic de schizophrénie. L'absence d'hallucinations et de troubles du cours de la pensée et la préservation du contact avec la réalité en dehors des préoccupations obsessionnelles-compulsives permettent en général d'écarter ce diagnostic. Les tests projectifs peuvent également être ici utiles [49]. Il n'en demeure pas moins que les deux troubles peuvent coexister. Dans une étude portant sur des adolescents schizophrènes dont les troubles avaient débuté après l'âge de 11 ans, des auteurs ont individualisé un sous-groupe particulier caractérisé par la survenue de symptômes obsessionnels-compulsifs durant la phase prodromique. Ce sous-groupe se distinguerait par une forte prédominance masculine, une fréquence plus élevée d'anomalies périnatales et de troubles neurologiques, et par une durée plus longue de la phase prodromique [45]. Environ 20 % des enfants et des adolescents schizophrènes présenteraient également un trouble obsessionnel-compulsif associé [73].

Abus de substances

De nombreuses études soulignent la fréquence des abus de substances retrouvés chez les adolescents schizophrènes, avec des taux de comorbidité pouvant aller jusqu'à 50 %. Elles montrent aussi qu'il n'est pas rare que des abus de substances soient observés lors de la première apparition des symptômes

psychotiques [52, 59, 61, 69, 77]. Dans ces cas, la question peut se poser d'un trouble psychotique induit par la ou les substances consommées. La persistance des symptômes après une période suffisamment longue d'abstinence (plus d'une semaine en règle générale) doit faire évoquer le diagnostic de schizophrénie [4]. Il semble cependant aujourd'hui clairement démontré que les abus de substances peuvent précipiter l'apparition d'une schizophrénie chez les adolescents à risque, présentant notamment des traits de personnalité schizotypique ou des antécédents familiaux de schizophrénie [10, 25, 62, 81, 88].

Affections médicales

S'ils ne sont pas nécessaires au diagnostic de schizophrénie, tout enfant ou adolescent présentant des symptômes psychotiques doit bénéficier d'un examen pédiatrique et d'investigations complémentaires (bilans génétique, biologique, électrophysiologique; imagerie cérébrale). De nombreuses affections médicales sont susceptibles d'induire des troubles psychotiques : épilepsies, lésions du système nerveux central (tumeurs cérébrales, malformations congénitales, traumatismes craniocérébraux), maladies neurodégénératives, maladies métaboliques et anomalies génétiques (endocrinopathies, maladie de Wilson), encéphalopathies toxiques, maladies infectieuses (encéphalites, méningites, infection par le virus de l'immunodéficience humaine) [4]. Certaines de ces affections peuvent possiblement avoir un rôle étiologique dans la survenue d'une schizophrénie, comme c'est le cas, par exemple, pour le syndrome vélo-cardio-facial [64, 87].

Évolution

La phase aiguë de la maladie est marquée par la prédominance des symptômes positifs (hallucinations, idées délirantes, discours et comportement désorganisés), ainsi que par une détérioration significative du fonctionnement psychosocial de l'enfant ou de l'adolescent. Cette phase dure environ 1 à 6 mois, voire plus, en fonction notamment de la réponse au traitement antipsychotique [94]. Avec le temps, la symptomatologie des phases aiguës peut changer, les symptômes négatifs ayant tendance à prendre le devant sur les symptômes positifs [72].

Il s'ensuit une phase de récupération qui dure généralement plusieurs mois et durant laquelle l'enfant ou l'adolescent continue à présenter un handicap significatif dans son fonctionnement [94]. Ce handicap est principalement lié aux symptômes négatifs (affects émoussés, perte de volonté, retrait social), même si certains symptômes positifs peuvent persister [72]. De plus, certains patients peuvent développer une dépression post-psychotique, caractérisée par un émoussement des affects et une dysphorie.

Les enfants et les adolescents schizophrènes peuvent présenter de longues périodes (plusieurs mois, voire plus) entre les épisodes psychotiques, sans aucun symptôme positif significatif. Chez les patients ayant présenté plus d'un épisode psychotique, la récupération s'avère cependant incomplète dans environ

80 % des cas. De plus, durant cette phase résiduelle, la plupart des patients vont continuer à présenter, à des degrés variables, des symptômes négatifs entraînant des perturbations dans leur fonctionnement psychosocial [94].

Classiquement, la schizophrénie évolue sur un mode cyclique, avec une détérioration du fonctionnement psychosocial qui va s'avérer progressivement croissante après chaque cycle. Si certains patients peuvent ne présenter qu'un cycle, la plupart en présentent plusieurs [8, 24, 61, 93]. Après 10 ans d'évolution environ, les phases aiguës tendent à s'estomper, laissant la place à un état résiduel marqué par la prédominance des symptômes négatifs, avec un handicap variable [94]. Plus que chez l'adulte, de nombreuses études soulignent aussi la fréquence des évolutions sur un mode chronique, les patients restant cliniquement symptomatiques durant des années malgré la mise en place d'un traitement adapté [8, 61, 93].

Conclusion

Depuis 30 ans, les recherches sur les schizophrénies à début précoce se sont multipliées. Sur le plan clinique, on s'est attaché à mieux préciser la symptomatologie du trouble chez l'enfant et l'adolescent et son évolution avec les stades du développement. Il n'en demeure pas moins que le diagnostic de schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent reste un diagnostic difficile. Toutes les études soulignent les difficultés rencontrées, au moins lors de la phase initiale du trouble, pour distinguer la schizophrénie des troubles envahissants du développement, des psychoses affectives, ou encore d'autres troubles mentaux d'ordre émotionnel ou comportemental. Aussi, en pratique, est-il recommandé de réévaluer régulièrement la symptomatologie observée, tant les risques d'erreurs diagnostiques sont grands [4].

Ces données posent à l'évidence le problème de la reconnaissance précoce du trouble. Si la schizophrénie est un trouble rare chez l'enfant et l'adolescent, c'est aussi un trouble grave, au pronostic souvent défavorable. À ce titre, méconnaître le diagnostic de schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent peut être aussi lourd de conséquences sur le plan évolutif que de le poser à tort.

Références

- [1] Abu-Akel A, Caplan R, Guthrie D, et al. Childhood schizophrenia : responsiveness to questions during conversation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000 ; 39 : 779–86.
- [2] Alaghband-Rad J, McKenna K, Gordon CT, et al. Childhood-onset schizophrenia : the severity of premorbid course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 ; 34 : 1273–83.
- [3] Altman H, Collins M, Mundy P. Subclinical hallucinations and delusions in nonpsychotic adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 1997 ; 38 : 413–20.
- [4] American Academy of child and adolescent psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 ; 40 (7 Suppl.) : 4S–23S.
- [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC : American Psychiatric Association ; 1994.
- [6] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 (4 Suppl.) : 1–63.

- [7] Asarnow JR, Ben-Meir S. Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders : a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern and severity of impairment. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29 : 477-88.
- [8] Asarnow JR, Tompson MC, Goldstein MJ. Childhood onset schizophrenia : a follow-up study. *Schizophr Bull* 1994; 20 : 647-70.
- [9] Badner JA. The genetics of bipolar disorder. In : Geller B, Del Bello MP, editors. *Bipolar disorder in childhood and early adolescence*. New York : The Guilford Press; 2003. p. 247-54.
- [10] Bailly D. Adolescence et schizophrénie. *L'Encéphale* 2009; 35 (Suppl. 1) : S10-9.
- [11] Bailly D, Viellard M, Duverger H, et al. Un diagnostic méconnu : la schizophrénie chez l'enfant. *Ann Med Psychol* 2003; 161 : 652-9.
- [12] Beratis S, Gabriel J, Hoidas S. Age at onset in subtypes of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1994; 20 : 287-96.
- [13] Bettes B, Walker E. Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children. *J Child Psychol Psychiatry* 1987; 28 : 555-67.
- [14] Blanz B, Schmidt Mh, Detzner U, et al. Is there a sex-specific difference in onset age of schizophrenia that started before age 18? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1994; 3 : 267-76.
- [15] Burd L, Kerbeshian J. A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26 : 347-50.
- [16] Calderoni D, Wudarsky M, Bhango R, et al. Differentiating childhood-onset schizophrenia from psychotic mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 : 1190-6.
- [17] Cantor S, Evans J, Pearce J, et al. Childhood schizophrenia : present but not accounted for. *Am J Psychiatry* 1982; 139 : 758-62.
- [18] Caplan R. Thought disorder in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 : 605-15.
- [19] Caplan R. Communication deficits in children with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 1994; 20 : 671-4.
- [20] Caplan R, Guthrie D, Tang B, et al. Thought disorder in childhood schizophrenia : replication and update of concept. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39 : 771-8.
- [21] Crow TJ. Schizophrenia as a genetic encephalopathy. *Recent Prog Med* 1990; 81 : 738-45.
- [22] Del Becaro MA, Burke P, McCauley E. Hallucinations in children : a follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27 : 462-5.
- [23] Egde H, Kolvin I. Childhood hallucinations. *J Child Psychol Psychiatry* 1972; 13 : 279-87.
- [24] Eggers C. Course and prognosis in childhood schizophrenia. *J Autism Child Scizophr* 1978; 8 : 21-36.
- [25] Eisner A, McClellan J. Substances of abuse. In : Werry JS, Aman MG, editors. *Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. 2nd ed. New York : Plenum; 1998. p. 297-328.
- [26] Erlenmeyer-Kimling I, Hildoff Adamo U, Rock D, et al. The New York High-Risk Project : prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 : 1096-102.
- [27] Faedda GL, Baldessarini RJ, Suppes T, et al. Pediatric-onset bipolar disorder : a neglected clinical and public health problem. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 3 : 171-95.
- [28] Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Psychiatric diagnoses of maltreated children : preliminary findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31 : 863-7.
- [29] Frazier JA, Alaghband-Rad J, Jacobsen L, et al. Pubertal development and onset of psychosis in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997; 70 : 1-7.
- [30] Garra ME. Psychotic children with hallucinations. *Br J Psychiatry* 1984; 145 : 74-7.

- [31] Garralda ME. Hallucinations in children with conduct and emotional disorders, I : the clinical phenomena. *Psychol Med* 1984 ; 14 : 589-96.
- [32] Garralda ME. Hallucinations in children with conduct and emotional disorders, II : the follow-up study. *Psychol Med* 1984 ; 14 : 597-604.
- [33] Garralda ME. Characteristics of the psychoses of late onset in children and adolescents : a comparative study of hallucinating children. *J Adolesc* 1985 ; 8 : 195-207.
- [34] Gillberg C. Epidemiology of early onset schizophrenia. In : Remschmidt H, editor. *Schizophrenia in children and adolescents*. Cambridge : University Press ; 2001. p. 43-59.
- [35] Gillberg G, Wahlstrom J, Forsman A, et al. Teenage psychoses - epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-, peri-, and neonatal periods. *J Child Psychol Psychiatry* 1986 ; 27 : 87-98.
- [36] Goldberg TE, Karson CN, Leleszi JP, et al. Intellectual impairment in adolescent psychosis : a controlled psychometric study. *Schizophr Res* 1988 ; 1 : 261-6.
- [37] Green W, Campbell M, Hardesty A, et al. A comparison of schizophrenic and autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984 ; 23 : 399-409.
- [38] Green WH, Padron-Gayol M. Schizophrenic disorder in childhood : its relationship to DSM-III criteria. In : Shagass C, editor. *Biological psychiatry*. Amsterdam : Elsevier ; 1986. p. 1484-6.
- [39] Green WH, Padron-Gayol M, Hardesty AS, et al. Schizophrenia with childhood onset : a phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992 ; 31 : 968-76.
- [40] Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995 ; 245 : 80-92.
- [41] Häfner H, Riecher A, Maurer K, et al. How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia ? *Psychol Med* 1989 ; 19 : 903-18.
- [42] Harris JC. Schizophrenia : a neurodevelopmental disorder. In : Harris JC, editor. *Developmental neuropsychiatry, vol. II. Assessment, diagnosis, and treatment of developmental disorders*. Oxford : Oxford University Press ; 1998. p. 404-26.
- [43] Hollis C. Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia : a case control study of premorbid developmental impairments. *Br J Psychiatry* 1995 ; 166 : 489-95.
- [44] Hornstein JL, Putman FW. Clinical phenomenology of child and adolescent dissociative disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992 ; 31 : 1077-85.
- [45] Iida J, Iwasaka H, Hirao F, et al. Clinical features of childhood-onset schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms during the prodromal phase. *Psychiatr Clin Neurosci* 1995 ; 49 : 201-7.
- [46] Joyce PR. Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med* 1984 ; 14 : 145-9.
- [47] Karno M, Norquist GS. Schizophrenia : epidemiology. In : Kaplan VHI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry, vol. I*. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1989. p. 699-705.
- [48] Kenny JT, Friedman L, Findling RL, et al. Cognitive impairment in adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 1613-5.
- [49] King Ra, Scahill L. The assessment and coordination of treatment of children and adolescents with OCD. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999 ; 8 : 577-97.
- [50] Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 1971 ; 6 : 209-34.
- [51] Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, et al. « Multidimensionally impaired disorder » : is it a variant of very early-onset schizophrenia ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998 ; 37 : 91-9.
- [52] Kutcher S, Kachur E, Marton P, et al. Substance abuse among adolescents with chronic mental illnesses : a pilot study of descriptive and differentiating features. *Can J Psychiatry* 1992 ; 37 : 428-31.
- [53] Kydd RR, Werry JS. Schizophrenia in children under 16 years. *J Autism Dev Disord* 1982 ; 12 : 343-57.

- [54] Laval SH, Dann JC, Butler RJ, et al. Evidence for linkage to psychosis and cerebral asymmetry (relative hand skill) on the X chromosome. *Am J Med Genet* 1998; 81 : 420–7.
- [55] Lofgren DP, Bemporad J, King J, et al. A prospective follow-up study of so-called borderline children. *Am J Psychiatry* 1991; 148 : 1541–7.
- [56] Loranger AW. Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 : 157–61.
- [57] Luoma S, Hakko H, Ollinen T, et al. Association between age at onset and clinical features of schizophrenia : the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Eur Psychiatry* 2008; 23 : 331–5.
- [58] Makowski D, Waternaux C, Lajonchere CM, et al. Thought disorder in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 23 : 147–65.
- [59] McClellan J, McCurry C. Neurocognitive pathways in the development of schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998; 3 : 320–32.
- [60] McClellan J, McCurry C. Early onset psychotic disorders : diagnostic stability and clinical characteristics. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999; 8 (Suppl. 2) : 1S–7S.
- [61] McClellan JM, Werry JS, Ham M. A follow-up study of early onset psychosis : comparison between outcome diagnoses of schizophrenia, mood disorders and personality disorders. *J Autism Dev Disord* 1993; 23 : 243–62.
- [62] McGuire PK, Jones P, Harvey I, et al. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res* 1995; 15 : 277–81.
- [63] McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Looking for childhood-onset schizophrenia : the first 71 cases screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 : 636–44.
- [64] Murphy KC, Owen MJ. Velo-cardio-facial syndrome : a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179 : 397–402.
- [65] Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, et al. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18 : 319–32.
- [66] Nicolson R, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia : rare but worth studying. *Biol Psychiatry* 1999; 46 : 1418–28.
- [67] Organisation mondiale de la santé. CIM-10. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Genève : OMS; 1993.
- [68] Othman S, Bailly D, Bouden A, et al. Troubles bipolaires chez l'enfant et l'adolescent. Une étude clinique à partir de 50 cas. *Ann Med Psychol* 2005; 163 : 138–46.
- [69] Pencer A, Addington J, Addington D. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence : a 2-year follow-up. *Psychiatry Res* 2005; 35–43.
- [70] Petty LP, Ornitz EM, Michelman JD, et al. Autistic children who become schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 : 129–35.
- [71] Pilowsky D, Chambers WJ. Hallucinations in childhood. Washington DC : American Psychiatric Press; 1986.
- [72] Remschmidt H, Martin M, Schulz E, et al. The concept of positive and negative schizophrenia in child and adolescent psychiatry. In : Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT, editors. Positive versus negative schizophrenia. Berlin : Springer-Verlag; 1991. p. 219–42.
- [73] Ross RG, Heinlein S, Tregellas H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 88 : 90–5.
- [74] Russell AT, Bott L, Sammons C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28 : 399–407.
- [75] Salokangas RK, Honkonen T, Saarinen S. Women have later onset than men in schizophrenia - but only in its paranoid form. Results of the DSP project. *Eur Psychiatry* 2003; 18 : 274–81.
- [76] Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990; 16 : 185–94.

- [77] Shoval G, Zalsman G, Nahshoni E, et al. The use of illicit substances in adolescent schizophrenia inpatients. *Int J Adolesc Med Health* 2006; 18 : 643–8.
- [78] Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Gruber K, et al. Subclinical hallucinations in adolescent outpatients : an outcome study. *Schizophr Res* 2009; 108 : 265–71.
- [79] Sporn AL, Addington AM, Gogtay N, et al. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia : comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol Psychiatry* 2004; 55 : 989–94.
- [80] Sprong M, Becker HE, Schothorst PF, et al. Pathways to psychosis : a comparison of the pervasive developmental disorder subtype multiple complex developmental disorder and the « at risk mental state ». *Schizophr Res* 2008; 99 : 38–47.
- [81] Stirling J, Barkus EJ, Nabosi L, et al. Cannabis-induced psychotic-like experiences are predicted by high schizotypy. Confirmation of preliminary results in a large cohort. *Psychopathology* 2008; 41 : 371–8.
- [82] Strober M, Carlson G. Predictors of bipolar illness in adolescents with major depression : a follow-up investigation. *Adolesc Psychiatry* 1982; 10 : 299–319.
- [83] Takei N, Lewis G, Sham P, et al. Age-period-cohort analysis of the incidence of schizophrenia in Scotland. *Psychol Med* 1996; 26 : 963–73.
- [84] Thomsen PH. Schizophrenia with childhood and adolescent onset : a nationwide register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94 : 187–93.
- [85] Towbin KE. Pervasive developmental disorder not otherwise specified. In : Cohen DJ, Volkmar FR, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2nd ed. New York : Wiley; 1997. p. 123–47.
- [86] Towbin KE, Dykes EM, Pearson GS, et al. Conceptualizing « borderline syndrome of childhood » and « childhood schizophrenia » as a developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32 : 775–82.
- [87] Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 : 1536–43.
- [88] Verdoux H, Tournier M, Cougnard A. Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res* 2005; 79 : 69–75.
- [89] Volkmar FR, Cohen DJ. Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148 : 1705–7.
- [90] Volkmar FR, Cohen DJ, Hoshino Y, et al. Phenomenology and classification of the childhood psychoses. *Psychol Med* 1988; 18 : 191–201.
- [91] Watkins JM, Asarnow RF, Tanguay P. Symptom development in childhood onset schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29 : 865–78.
- [92] Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia : a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992; 22 : 601–25.
- [93] Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders : a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30 : 457–65.
- [94] Werry JS, Taylor E. Schizophrenia and allied disorders. In : Rutter M, Hersov L, Taylor E, editors. *Child and adolescent psychiatry : modern approaches*. 3rd ed. Oxford : Blackwell Scientific; 1994. p. 594–615.
- [95] Zeitlin H. The natural history of psychiatric disorder in children. Oxford : Oxford University Press; 1986.

CHAPITRE 4

Devenir des enfants et des adolescents schizophrènes

Le démembrement des psychoses de l'enfance dans les années 1970 et la reconnaissance de la schizophrénie infantile comme entité clinique autonome comparable au trouble décrit chez l'adulte ont permis le développement des études de suivi visant à préciser son évolution et le devenir des patients. Ces études restent cependant peu nombreuses et la plupart d'entre elles sont rétrospectives. La relative rareté du trouble schizophrénique chez l'enfant et l'adolescent et l'importance des moyens à mettre en œuvre pour la réalisation de telles études peuvent l'expliquer. De plus, leur comparaison et leur synthèse s'avèrent souvent difficiles, en raison notamment de l'hétérogénéité des populations étudiées et de la diversité des méthodes utilisées. Les procédures de sélection des patients, les critères d'inclusion, les systèmes de classification, la durée du suivi et les critères évolutifs retenus varient le plus souvent d'une étude à l'autre. Leurs résultats corroborent néanmoins l'idée maintenant admise que les schizophrénies à début précoce représentent une variable cliniquement plus sévère de la maladie observée chez l'adulte [4, 25].

Stabilité du diagnostic

Comme le soulignent de nombreux auteurs, les résultats des études de suivi peuvent être influencés par les difficultés rencontrées pour poser le diagnostic de schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent et la fréquence des erreurs diagnostiques observées à cet âge de la vie [1, 3, 4]. Werry *et al.*, par exemple, ont suivi, sur des périodes allant de 1 à 16 ans (moyenne : 5 ans), 59 patients âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble psychotique, dont 34 initialement diagnostiqués comme ayant une schizophrénie, 13 un trouble schizophréniforme, 11 un trouble bipolaire, et 1 un trouble schizo-affectif. À la fin de la période de suivi, 30 patients étaient diagnostiqués comme ayant une schizophrénie (tous initialement diagnostiqués comme schizophrènes), 23 un trouble bipolaire (dont 55 %

initialement diagnostiqués comme ayant une schizophrénie, un trouble schizophréniforme ou un trouble schizo-affectif), et 6 un trouble schizo-affectif [37].

Quoi qu'il en soit, les résultats de toutes les études sur le devenir des enfants et des adolescents diagnostiqués comme schizophrènes montrent que si plusieurs années plus tard un certain nombre d'entre eux sont toujours diagnostiqués comme schizophrènes, d'autres sont diagnostiqués comme ayant d'autres troubles mentaux. La proportion des enfants et des adolescents primitivement diagnostiqués comme schizophrènes qui voient leur statut diagnostique changer à la fin de la période de suivi varie cependant, selon les études, de 2,5 à 50 % (tableau 4.1). La plupart des études étant rétrospectives, cette différence peut sans nul doute être rapportée aux progrès réalisés dans les techniques d'enregistrement des symptômes psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent, permettant aujourd'hui de mieux cerner le diagnostic de schizophrénie à cet âge de la vie [4]. Dans l'étude de Remschmidt *et al.*, par exemple, 76 patients traités consécutivement pour une schizophrénie à début précoce entre 1920 et 1961 avaient été initialement retenus. En fait, après réanalyse des données disponibles par deux psychiatres indépendants, il s'est avéré que seuls 38 patients (50 %) présentaient effectivement à leur admission tous les critères actuellement requis pour le diagnostic de schizophrénie [27]. L'analyse de la méthodologie utilisée dans les études de suivi répertoriées dans le tableau 4.1 montre que les résultats obtenus en termes de stabilité du diagnostic de schizophrénie varient, au moins en partie, en fonction des procédures de sélection des sujets et des critères d'inclusion retenus. Comme le souligne l'étude de Calderoni *et al.*, en l'absence d'évaluation clinique précise, incluant l'utilisation d'entretiens diagnostiques structurés, nombre d'enfants et d'adolescents présentant un trouble psychotique de l'humeur peuvent être à tort diagnostiqués comme schizophrènes [6].

Évolution générale

Classiquement, la schizophrénie évolue sur un mode cyclique, avec une détérioration du fonctionnement psychosocial qui s'avère progressivement croissante après chaque cycle. Aussi, les résultats des études de suivi peuvent-ils dépendre aussi de la durée du suivi et de la phase de la maladie au cours de laquelle l'évaluation est réalisée. De plus, comme indiqué précédemment, ces résultats peuvent également être influencés par les changements observés au cours du suivi sur le plan diagnostique.

Profils évolutifs

Asarnow *et al.* ont suivi, sur des périodes allant de 2 à 7 ans, 18 patients âgés de 7 à 13 ans diagnostiqués primitivement comme schizophrènes. Globalement, en termes d'adaptation générale, 56 % des patients ont manifesté une amélioration notable de leur fonctionnement tout au long du suivi, et 44 % une amélioration minime ou une aggravation. À la fin de la période de suivi, 28 % des patients pouvaient être considérés comme ayant présenté une évolution satisfaisante, avec un niveau d'adaptation psychosociale relativement bon, 22 % des patients étant décrits en rémission complète (absence totale de symptômes).

TABLEAU 4.1. Stabilité du diagnostic de schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent.

Auteurs (références)	N Schizophrénie et critères d'inclusion	Âge (ans)	Durée du suivi (ans)	Diagnostics à la fin du suivi
Zeitlin, 1986 [40]	8 Cliniques	8–15	Âge adulte	Schizophrénie : 4 (50 %) Autres diagnostics : 4 (50 %), dont 3 trouble bipolaire et 1 trouble de la personnalité non spécifié
Eggers, 1978 [7] Eggers, 1989 [8]	57 Cliniques	7–13	6–40 (moyenne : 16)	Schizophrénie : 41 (72 %) Autres diagnostics : 16 (28 %) trouble schizo-affectif
Werry <i>et al.</i> , 1991 [37]	34 DSM-III-R	7–17	1–16 (moyenne : 5)	Schizophrénie : 30 (88 %) Autres diagnostics : 4 (12 %) trouble bipolaire et trouble schizo-affectif
Asarnow <i>et al.</i> , 1994 [2]	18 DSM-III	7–13	2–7	Schizophrénie : 13 (72 %) Autres diagnostics : 5 (28 %), dont 1 trouble des conduites, 2 trouble schizo-affectif et 2 trouble dysthymique
Thomsen, 1996 [31]	209 Cliniques	< 18	> 10	Schizophrénie : 134 (64 %) Autres diagnostics : 75 (36 %), dont 44 trouble de la personnalité de type <i>borderline</i> ou antisocial
Maziade <i>et al.</i> , 1996 [24]	41 ICD-10 DSM-III-R	8–17	14,8 ± 6,1	Schizophrénie : 40 (97,5 %) Autres diagnostics : 1 (2,5 %) trouble bipolaire
Hollis, 2000 [15]	51 ICD-9	14 ± 1,6	11,8 ± 5,5	Schizophrénie : 41 (80 %) Autres diagnostics : 10 (20 %), dont 2 trouble bipolaire, 2 trouble schizo-affectif, 4 trouble psychotique non spécifié et 2 trouble non psychotique
Röpcke et Eggers, 2005 [29]	26 ICD-9	16 ± 1,5	10–21 (moyenne : 15)	Schizophrénie : 23 (88 %) Autres diagnostics : 3 (12 %), dont 2 trouble schizophréniforme et 1 trouble schizo-affectif
Remschmidt <i>et al.</i> , 2007 [27]	38 ICD-10	8–16	33–51 (moyenne : 42)	Schizophrénie : 35 (92 %) Autres diagnostics : 3 (8 %), dont 1 trouble bipolaire, 1 trouble schizo-affectif et 1 trouble névrotique

Une analyse détaillée de ces 18 patients montre cependant que 5 d'entre eux ont changé de statut diagnostique au cours du suivi (2 trouble schizo-affectif, 2 trouble dysthymique, et 1 trouble des conduites). Sur les 13 patients ayant conservé le diagnostic de schizophrénie tout au long de la période de suivi, 11 (85 %) ont évolué sur un mode chronique, seuls 2 (15 %) étant décrits en rémission complète à la fin du suivi [2]. Les résultats des études d'Eggers, portant sur 57 patients âgés de 7 à 13 ans diagnostiqués primitivement comme schizophrènes, vont dans le même sens. Globalement, à la fin de la période de suivi allant de 6 à 40 ans (moyenne : 16 ans), 20 % des patients étaient décrits en rémission complète, 30 % comme présentant une adaptation sociale satisfaisante ou bonne, et 50 % comme présentant un handicap sévère [7]. Là encore cependant, il s'est avéré qu'à la fin de la période de suivi, 16 patients avaient changé de statut diagnostique (trouble schizo-affectif). Comparativement aux données initiales, ces 16 patients diagnostiqués comme ayant un trouble schizo-affectif se sont révélés avoir une évolution plus favorable [8]. Quarante-quatre des 57 patients inclus dans la première étude ont été revus après une période moyenne de suivi de 42 ans. Les résultats obtenus étaient comparables à ceux initialement retrouvés : 25 % des patients étaient décrits en rémission complète, 25 % en rémission partielle, et 50 % comme présentant un handicap chronique [9]. L'étude de Fleischhaker *et al.* a porté sur une population similaire comprenant 81 adolescents âgés de 11 à 18 ans, 67 schizophrènes et 14 présentant un trouble schizo-affectif, suivis sur des périodes allant de 4 à 14 ans (moyenne : 9,5 ans). Globalement, à la fin de la période de suivi, 19 % des patients étaient décrits en rémission complète et 11 % en rémission partielle ; 28 % des patients avaient vu leurs troubles évoluer sur un mode chronique et 42 % sur un mode épisodique. L'évolution fondée sur les scores obtenus à l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) était jugée bonne (scores EGF : 71–100) dans 20 % des cas, moyenne (scores EGF : 41–70) dans 38 % des cas, et mauvaise (scores EGF : ≤ 40) dans 42 % des cas [10].

Hollis a suivi sur une période moyenne de 11 ans 51 patients (âge moyen : $14 \pm 1,6$ ans) primitivement diagnostiqués comme schizophrènes, qu'il a comparé à 42 patients (âge moyen : $14,4 \pm 1,6$ ans) primitivement diagnostiqués comme présentant un trouble psychotique non schizophrénique. À la fin de la période de suivi, 10 des 51 patients primitivement diagnostiqués comme schizophrènes avaient changé de statut diagnostique (2 trouble bipolaire, 2 trouble schizo-affectif, 4 trouble psychotique non spécifié, 2 trouble non psychotique), et 8 des 42 patients primitivement diagnostiqués comme présentant un trouble psychotique non schizophrénique étaient diagnostiqués comme schizophrènes. Globalement, l'évolution des patients primitivement diagnostiqués comme schizophrènes s'est révélée significativement plus mauvaise : rémission complète 12 % *versus* 52 %, alternance de rémission complète et incomplète 8 % *versus* 7 %, rémission incomplète 32 % *versus* 31 %, absence totale de rémission 48 % *versus* 10 % [15]. Plus récemment, Remschmidt *et al.* ont suivi, sur une période moyenne de 42 ans, 38 patients âgés de 8 à 16 ans primitivement diagnostiqués comme schizophrènes. À la fin de la période de suivi, seuls 3 patients avaient vu

leur statut diagnostique changer (1 trouble bipolaire, 1 trouble schizo-affectif, et 1 trouble névrotique). L'évolution, fondée sur les scores obtenus à l'échelle EGF, s'est avérée bonne (scores EGF : 71–100) dans 16 % des cas, moyenne (scores EGF : 41–70) dans 24 % des cas, et mauvaise (scores EGF : ≤ 40) dans 60 % des cas [27].

Enfin, Röpcke et Eggers ont suivi sur des périodes allant de 10 à 21 ans (moyenne : 15 ans) 39 adolescents (âge moyen : 16 ans) admis pour un premier épisode psychotique, dont 26 initialement diagnostiqués comme schizophrènes. À la fin de la période de suivi, 29 patients étaient diagnostiqués comme schizophrènes. Globalement, 8 % des patients étaient décrits en rémission complète, 56 % en rémission partielle, et 36 % comme ayant des troubles sévères et chroniques. L'évolution, fondée sur les scores obtenus à l'échelle EGF, était jugée bonne (scores EGF : > 60) dans 21 % des cas, moyenne (scores EGF : 51–60) dans 28 % des cas, et mauvaise (scores EGF : < 51) dans 51 % des cas [29].

Compte tenu de la fréquence des erreurs diagnostiques observées chez l'enfant et l'adolescent, certains auteurs n'ont inclus dans leurs analyses que les sujets chez qui le diagnostic de schizophrénie était confirmé à la fin de la période de suivi. Ce faisant, les résultats obtenus apparaissent moins bons que ceux retrouvés dans les autres études. Werry *et al.* rapportent une rémission complète des troubles (définie comme l'absence de nouvel épisode schizophrénique après celui ayant motivé le diagnostic) dans seulement 3 % des cas de leur échantillon de 30 patients, âgés de 7 à 17 ans, suivis sur une période allant de 1 à 15 ans (durée moyenne du suivi : 4 ans). Dans 90 % des cas, les troubles se sont avérés évoluer sur un mode chronique ou incluant au minimum trois épisodes schizophréniques. Comparativement, 9 % des patients diagnostiqués comme ayant un trouble psychotique de l'humeur étaient décrits en rémission complète, 45 % des patients ayant vu leurs troubles évoluer sur un mode chronique ou comprenant au minimum trois épisodes thymiques [37]. De même, sur 40 patients âgés de 8 à 17 ans suivis en moyenne durant 14 ans, Maziade *et al.* rapportent une rémission complète des troubles (définie comme l'absence totale de symptômes associée à un fonctionnement psychosocial normal durant les trois dernières années) dans seulement 5 % des cas. Dans 74 % des cas, l'évolution est jugée défavorable ou très défavorable, 40 % des patients ayant vu leurs troubles évoluer sur un mode chronique [24].

Au total, l'ensemble de ces données témoigne d'une évolution générale plutôt défavorable. Comme le montrent d'autres études [11, 17], comparativement aux troubles psychotiques non schizophréniques, le pronostic des schizophrénies à début précoce apparaît plutôt mauvais. Si l'on ne retient que les sujets chez qui le diagnostic de schizophrénie a été confirmé tout au long de la période de suivi, on constate que sur des périodes moyennes de suivi allant de 4 à 14 ans, seuls 3 à 15 % des sujets sont décrits en rémission complète, 40 à 90 % des sujets ayant vu leurs troubles évoluer sur un mode chronique [2, 24, 37].

Données ayant trait à la prise en charge

Les données recueillies ayant trait à la prise en charge de ces sujets reflètent, en règle générale, le mauvais pronostic évolutif des schizophrénies à début précoce.

Plusieurs études se sont intéressées à la fréquence et/ou à la durée des hospitalisations durant la période de suivi. L'étude d'Inoue *et al.* a porté sur 19 adolescents âgés de 10 à 17 ans présentant une schizophrénie ou un épisode psychotique aigu suivis durant 3 ans. À la fin de la période de suivi, 21 % des patients étaient hospitalisés [16]. Dans l'étude d'Hollis, portant sur une période moyenne de suivi de 11 ans, 32 % des patients primitivement diagnostiqués comme schizophrènes avaient passé la majorité de leur temps en hôpital psychiatrique ou en placement long séjour, contre 17 % pour les patients primitivement diagnostiqués comme présentant un trouble psychotique non schizophrénique [15]. Dans l'étude de Röpcke et Eggers, la durée totale moyenne de séjour en hôpital psychiatrique après la première admission était évaluée à presque 2 ans (59 jours à 1907 jours) sur une période moyenne de suivi de 15 ans [29]. Dans l'étude de Lay *et al.*, sur les 65 adolescents schizophrènes âgés de 11 à 17 ans suivis sur une période moyenne de 12 ans, 36 (55 %) avaient été hospitalisés plus de deux fois après leur première admission. À la fin de la période de suivi, 15 % étaient hospitalisés en psychiatrie, 54 % bénéficiaient d'une prise en charge en ambulatoire avec traitement médicamenteux, et 5 % d'une prise en charge en ambulatoire sans traitement médicamenteux [21]. Trois études rapportent le nombre total moyen d'hospitalisations directement liées aux troubles schizophréniques observées durant la période de suivi. Leurs résultats varient peu malgré des durées moyennes de suivi notablement différentes, suggérant une fréquence de ré-hospitalisations plus élevée dans les premières années d'évolution du trouble : $2,0 \pm 1,4$ sur une période moyenne de 4 ans dans l'étude de Vyas *et al.* [34], $3,9 \pm 2,6$ sur une période moyenne de 9,5 ans dans l'étude de Fleischhaker *et al.* [10], et $3,9 \pm 3,2$ sur une période moyenne de 42 ans dans l'étude de Remschmidt *et al.* [27].

Certaines études ont recensé les traitements médicamenteux reçus par ces sujets. Dans l'étude d'Asarnow *et al.*, les 18 patients inclus recevaient un traitement antipsychotique, auquel étaient associés chez 4 d'entre eux d'autres traitements médicamenteux (lithium, carbamazépine, antidépresseur, méthylphénidate) [2]. De même, dans l'étude de Vyas *et al.*, tous les patients inclus étaient sous traitement antipsychotique, 91 % d'entre eux recevant un neuroleptique atypique et 9 % un neuroleptique conventionnel [34]. Dans l'étude de Werry *et al.*, à la fin de la période de suivi allant de 1 à 15 ans, 90 % des patients étaient sous neuroleptiques, 3 % sous thymorégulateurs, 7 % des patients ne recevant aucun traitement médicamenteux. La compliance au traitement était par ailleurs jugée mauvaise dans 33 % des cas [37]. Dans l'étude de Maziade *et al.*, à la fin de la période de suivi (moyenne : 14 ans), 92,5 % des patients recevaient un traitement antipsychotique. La réponse au traitement antipsychotique était jugée mauvaise dans 43 % des cas, de moyenne à mauvaise dans 19 % des cas, de bonne à moyenne dans 22 % des cas, et bonne dans seulement 5 % des cas [24].

Devenir psychosocial

Plusieurs auteurs se sont intéressés au devenir des enfants et des adolescents schizophrènes en termes d'adaptation psychosociale. Leurs résultats confirment aussi le mauvais pronostic évolutif général des schizophrénies à début précoce.

Données générales

Statut marital, situation familiale et conditions de vie

La plupart des études rapportent des données concernant la situation sociofamiliale des patients à la fin de la période de suivi. Même si ces données varient en fonction de l'âge des patients, elles témoignent en règle générale d'une vie relationnelle et sociale relativement pauvre.

Dans l'étude de Vyas *et al.*, à l'âge moyen de 19 ans, 78 % des patients inclus vivaient encore chez leurs parents, 17 % vivaient de façon indépendante, et 5 % étaient placés en institution [34]. Dans l'étude de Fleischhaker *et al.*, 85 % des patients, âgés en moyenne de 26 ans, étaient célibataires, 6 % étaient mariés, et 9 % avaient un(e) partenaire attitré(e); 51 % des patients vivaient dans des conditions de logement normales, 32 % dans des conditions de logement protégées, et 17 % étaient hospitalisés à temps partiel ou complet [10]. De même, dans l'étude de Lay *et al.*, 91 % des patients, âgés en moyenne de 28 ans, étaient célibataires, 4,5 % étaient mariés, et 4,5 % divorcés; 15 % des patients vivaient seuls, 11 % vivaient avec un partenaire, 42 % vivaient chez leurs parents, et 32 % étaient placés en institution [21]. Dans l'étude de Röpcke et Eggers, à l'âge moyen de 31,5 ans, 69 % des patients vivaient seuls, et 31 % avec un partenaire ou dans leur propre famille [29]. Enfin, dans l'étude de Remschmidt *et al.*, 74 % des patients, âgés en moyenne de 55 ans, étaient célibataires, 18 % étaient mariés, 5 % étaient divorcés, et 3 % veufs [27].

L'étude d'Hollis montre que comparativement aux enfants et aux adolescents présentant un trouble psychotique non schizophrénique, le devenir des enfants et des adolescents schizophrènes apparaît, sur le plan relationnel et social, significativement moins bon : à la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 27 ans, 0 % des patients schizophrènes *versus* 5 % des patients présentant un trouble psychotique non schizophrénique étaient mariés, 2 % *versus* 21 % avaient un(e) partenaire attitré(e), 14 % *versus* 31 % n'avaient que des amis, 40 % *versus* 29 % n'avaient de contacts réguliers qu'avec les voisins ou d'autres patients, et 44 % *versus* 14 % n'avaient aucun contact social [15].

Niveau scolaire et statut professionnel

Les données concernant le niveau scolaire atteint par ces sujets et leur statut professionnel vont dans le même sens.

Dans l'étude d'Inoue *et al.*, 37 % des adolescents inclus avaient des activités régulières, 42 % étant jugés incapables d'apprentissages ou avec des capacités limitées [16]. Dans l'étude de Fleischhaker *et al.*, à la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 26 ans, 29,5 % des patients n'avaient aucun diplôme

ni aucune qualification, 42 % avaient obtenu un diplôme correspondant à la fin des études primaires, et 28,5 % un diplôme de niveau secondaire; 29 % des patients avaient des activités régulières qu'ils exerçaient dans des conditions normales, 53 % travaillaient dans le cadre d'un atelier protégé ou au sein d'une institution clinique, et 18 % n'avaient aucune activité [10]. Dans l'étude de Röpcke et Eggers, seuls 23 % des patients avaient achevé une formation professionnelle diplômante. À la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 31,5 ans, 5 % des patients poursuivaient des études universitaires, 23 % avaient un travail régulier, 41 % travaillaient dans le cadre d'un atelier protégé, d'un programme de réhabilitation ou au sein d'une institution clinique, et 31 % n'avaient aucune activité [29]. Dans l'étude de Remschmidt *et al.*, 74 % des patients n'avaient obtenu aucun diplôme, 18 % avaient obtenu un diplôme correspondant à la fin des études primaires, et 8 % un diplôme correspondant à la fin des études secondaires. À la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 55 ans, 71 % des patients étaient sans emploi, 5 % avaient un emploi régulier, et 24 % étaient pensionnés [27]. L'étude de Lay *et al.* montre qu'à âge égal, le niveau scolaire des patients souffrant d'une schizophrénie à début précoce est très significativement inférieur à celui de la population générale. De plus, si 92 % des patients inclus dans cette étude avaient débuté une formation professionnelle, les résultats montrent que cette formation était d'un niveau inférieur au niveau scolaire atteint dans 60 % des cas et que dans presque 50 % des cas elle avait été abandonnée sans l'obtention du diplôme correspondant. À la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 28 ans, 29 % des patients avaient un emploi non protégé, 23 % travaillaient dans le cadre d'un atelier protégé, 23 % avaient des activités non rémunérées au sein d'une institution clinique, et 25 % n'avaient aucune activité [21].

Deux études montrent que là encore, comparativement aux enfants et aux adolescents présentant d'autres troubles psychotiques, le devenir des enfants et des adolescents schizophrènes apparaît significativement moins bon. Dans l'étude d'Hollis, à l'âge moyen de 27 ans, 60 % des patients schizophrènes *versus* 33 % des patients présentant un trouble psychotique non schizophrénique n'avaient obtenu aucun diplôme scolaire ou professionnel, le temps moyen passé en activités professionnelles durant la période de suivi apparaissant aussi très significativement inférieur chez les patients schizophrènes [15]. Dans l'étude de Werry *et al.*, à la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 18–20 ans, 17 % des patients schizophrènes *versus* 48 % des patients présentant un trouble psychotique de l'humeur avaient des activités (scolaires ou professionnelles) à temps complet, 35 % *versus* 17 % avaient des activités à temps partiel, et 48 % *versus* 35 % n'avaient aucune activité [37].

Situation financière et niveau d'indépendance matérielle

Corrélativement, la situation financière et le degré d'autonomie des patients souffrant d'une schizophrénie à début précoce apparaissent, à l'âge adulte, plutôt précaires.

Dans l'étude de Lay *et al.*, à l'âge moyen de 28 ans, seuls 25 % des patients subvenaient à leurs besoins, 38 % dépendaient de leurs parents ou de leur conjoint, et 37 % dépendaient de l'assistance publique [21]. Dans l'étude de Röpcke et Eggers, à l'âge moyen de 31,5 ans, seuls 23 % des patients avaient des revenus réguliers provenant de leur travail ou de celui de leur conjoint, 69 % recevaient une assistance financière publique, et 8 % étaient pensionnés [29].

Dans l'étude d'Hollis, le pourcentage de temps passé à vivre de façon indépendante durant toute la période du suivi apparaît très significativement inférieur chez les patients schizophrènes (< 1 %) comparativement aux patients présentant un trouble psychotique non schizophrénique (74 %). À la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 27 ans, seuls 20 % des patients schizophrènes *versus* 50 % des patients présentant un trouble psychotique non schizophrénique vivaient de façon indépendante [15]. De même, dans l'étude de Werry *et al.*, à la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 18–20 ans, seuls 7 % des patients schizophrènes *versus* 51 % des patients présentant un trouble psychotique de l'humeur vivaient de façon indépendante, 13 % *versus* 30 % étaient partiellement dépendants, et 67 % *versus* 17 % étaient totalement dépendants [37].

Facteurs possiblement en cause

Toutes ces données montrent que les troubles schizophréniques à début précoce, durant l'enfance ou l'adolescence, interfèrent de façon significative avec le fonctionnement psychosocial des sujets et compromettent gravement, à terme, leur devenir. Par comparaison aux troubles schizophréniques débutant à l'âge adulte, le devenir des patients présentant une schizophrénie à début précoce apparaît, en règle générale, moins bon [14]. L'étude d'Häfner et Nowotny, par exemple, montre que le handicap social occasionné par les troubles schizophréniques est significativement plus important lorsque les troubles débutent avant l'âge de 21 ans [13]. Deux facteurs peuvent certainement rendre compte des effets délétères des schizophrénies à début précoce sur l'adaptation psychosociale des sujets.

Toutes les études soulignent les changements observés avec l'évolution dans la symptomatologie des schizophrénies à début précoce [23, 24]. Progressivement, les phases aiguës s'estompent, laissant la place à un état résiduel marqué par la prédominance des symptômes négatifs [38]. Dans l'étude de Fleischhaker *et al.*, par exemple, à la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 26 ans, 33 % des patients présentaient des symptômes négatifs sévères, 35 % des symptômes négatifs modérés, et 32 % des symptômes négatifs minimes. À l'inverse, seuls 10 % présentaient des symptômes positifs sévères, 42 % des symptômes positifs modérés, et 48 % des symptômes positifs minimes [10]. Dans l'étude de Remschmidt *et al.*, sur les 16 patients directement évalués à la fin de la période de suivi, à l'âge moyen de 55 ans, 75 % avaient des symptômes négatifs sévères, 19 % des symptômes négatifs modérés, et 6 % des symptômes négatifs minimes. Seuls 25 % présentaient des symptômes positifs sévères, 19 % des symptômes positifs modérés, et 56 % des symptômes positifs minimes [27].

L'étude de Yang *et al.* montre qu'à l'âge adulte, les scores de symptômes négatifs sont significativement plus élevés lorsque les troubles schizophréniques débutent avant l'âge de 15 ans [39].

Parallèlement, plusieurs études montrent que le quotient intellectuel des enfants et des adolescents schizophrènes diminue progressivement avec l'évolution, probablement en raison de leurs difficultés à acquérir de nouvelles informations et de nouvelles capacités [5, 19]. À l'âge adulte, leurs niveaux scolaire et professionnel apparaissent significativement inférieurs à ce qu'aurait laissé présager leur niveau de compétences prémorbide [16, 21].

Facteurs prédictifs de l'évolution

Dans de nombreuses études, l'âge de début des troubles apparaît comme un facteur influençant significativement l'évolution. Par comparaison aux patients ayant vu leurs troubles débiter à l'adolescence, le devenir psychosocial des patients présentant une schizophrénie à début très précoce, durant l'enfance, apparaît significativement plus altéré, reflétant probablement un profil évolutif sur le plan symptomatique également plus sévère [10, 11, 15, 27, 36]. Les résultats concernant l'influence du sexe sont plus divergents, certaines études observant un devenir, en termes d'adaptation sociale, significativement plus favorable chez les sujets de sexe féminin [10], d'autres ne mettant en évidence aucune différence significative en fonction du sexe [21, 29].

Sur le plan clinique, l'importance de l'altération du fonctionnement prémorbide [7, 21, 23, 29, 34, 36] et l'existence de retards développementaux [10, 27] apparaissent aussi, dans la plupart des études, comme des facteurs influençant défavorablement l'évolution et le devenir psychosocial des patients. Parmi les autres facteurs étudiés, un début insidieux des troubles a été retrouvé associé dans deux études à un devenir sur le plan psychosocial significativement plus défavorable et à des scores de symptômes négatifs à la fin de la période de suivi significativement plus élevés [10, 29]. De même, l'importance de l'altération du fonctionnement psychosocial après le premier épisode psychotique a été retrouvée associée dans trois études à un devenir significativement plus défavorable [7, 21, 36]. Les résultats concernant la durée du premier épisode psychotique ou de la première hospitalisation [10, 21, 29], la nature et l'intensité des symptômes (positifs/négatifs) observés lors du premier épisode psychotique ou lors des épisodes aigus [21, 23, 34, 36] et le nombre d'hospitalisations [21, 34] sont plus divergents. À ce titre, l'étude de Lay *et al.* suggère que les résultats obtenus pourraient en fait dépendre de la nature des critères évolutifs retenus. Dans cette étude, parmi les facteurs étudiés, la durée de la première hospitalisation et un nombre d'hospitalisations supérieur à deux sont retrouvés significativement associés à un devenir plus défavorable sur les plans scolaire et professionnel, tandis que l'intensité des symptômes positifs et l'importance de l'altération des compétences sociales après le premier épisode psychotique et un nombre d'hospitalisations supérieur à deux sont retrouvés significativement associés à un devenir plus défavorable sur les plans relationnel et social [21].

Compte tenu de la fréquence des abus de substances observés chez les adolescents schizophrènes, d'autres auteurs se sont plus particulièrement intéressés à l'influence de ce facteur sur l'évolution des troubles et le devenir des patients [33]. La consommation abusive de cannabis a été retrouvée associée à une augmentation significative du taux de rechutes, les consommateurs modérés ne se différenciant pas des non-consommateurs [22]. L'abus de substances en général (alcool et drogues illicites) a également été retrouvé associé à une plus grande persistance des symptômes psychotiques et à une augmentation significative du risque de ré-hospitalisations [30]. Par ailleurs, si la consommation de cannabis apparaît associée à une altération significativement plus marquée de la qualité de vie et du devenir scolaire et professionnel dans une étude [26], une autre étude ne retrouve aucune association significative entre l'abus d'alcool ou de drogues et le devenir social des patients [30].

Mortalité

Un autre problème préoccupant concerne le risque de suicide ou de mort accidentelle, estimé dans les schizophrénies à début précoce entre 5 et 15 % [35]. Dans l'étude d'Asarnow *et al.*, sur les 21 patients âgés de 7 à 13 ans initialement retenus, 8 (38 %) présentaient des idées de suicide, et 8 (38 %) avaient déjà fait une tentative de suicide. Sur les 18 patients suivis sur une période de 2 à 7 ans, 1 (5,5 %) est décédé par suicide [2]. Dans l'étude de Werry *et al.*, sur une période moyenne de suivi de 5 ans, soit à l'âge moyen de 18 ans, 13 % des patients étaient décédés dans des circonstances évoquant soit un suicide, soit un accident directement lié aux idées délirantes [37]. Dans l'étude de Lay *et al.*, sur les 96 patients initialement retenus, 4 (4 %) étaient décédés avant la fin de la période de suivi, soit avant l'âge moyen de 28 ans, dont 3 (3 %) par suicide [21]. Dans l'étude de Fleischhaker *et al.*, sur les 101 patients initialement retenus, 6 (6 %) étaient décédés par suicide avant la fin de la période de suivi, soit avant l'âge moyen de 26 ans. À âge égal, le taux de mortalité par suicide dans la population générale était estimé à 2 % [10].

Les résultats de l'étude de Remschmidt *et al.* soulignent bien l'importance de la surmortalité liée aux schizophrénies à début précoce. Les auteurs ont suivi sur une période moyenne de 42 ans deux groupes de patients hospitalisés avant l'âge de 14 ans : un groupe de patients présentant une schizophrénie à début précoce et un groupe de patients présentant des troubles mentaux divers. À la fin de la période de suivi, soit à l'âge moyen de 55 ans, 16 % des patients schizophrènes *versus* 5 % des patients du groupe contrôle étaient décédés par suicide. De plus, 24 % des patients schizophrènes *versus* 13 % des patients du groupe contrôle étaient décédés d'une autre cause (cardiaque, accidentelle ou autre). Au total, le taux de mortalité était de 40 % chez les patients schizophrènes *versus* 18 % dans le groupe contrôle [27].

Une étude s'est plus particulièrement intéressée aux facteurs associés au risque de suicide et de tentative de suicide dans les troubles psychotiques débutant à l'adolescence. L'étude a porté sur 88 adolescents, âgés en moyenne de

16 ans, présentant une schizophrénie ou une psychose affective, suivis sur une période moyenne de 11 ans. Durant la période de suivi, 4,5 % des sujets sont décédés par suicide et 25 % ont fait une tentative de suicide. Quatre facteurs ont été retrouvés significativement associés aux tentatives de suicide : une plus grande fréquence de symptômes dépressifs et une moins grande fréquence de symptômes négatifs lors du premier épisode psychotique, un nombre total d'hospitalisations plus élevé, et l'existence d'une dépendance à la nicotine. Inversement, un fort sentiment religieux était retrouvé associé à un moindre risque de tentative de suicide [18]. Deux autres études ont porté sur des populations plus hétérogènes d'adolescents et d'adultes jeunes admis pour un premier épisode psychotique. Leurs résultats apparaissent assez comparables. L'une de ces deux études retrouve quatre facteurs associés à la survenue de tentatives de suicide durant la période de suivi : des antécédents de comportements suicidaires, un plus faible score de symptômes positifs lors de la première admission, une durée plus longue de la première hospitalisation, et l'existence d'un abus de substances durant le suivi [32]. L'autre étude en retrouve deux : la présence de symptômes dépressifs lors du premier épisode psychotique et l'existence d'un abus de psychostimulants (amphétamines, cocaïne) associé [12].

Conclusion

En dépit des problèmes méthodologiques inhérents aux études rétrospectives, l'ensemble de ces données confirme le mauvais pronostic évolutif des schizophrénies à début précoce. Des études longitudinales prospectives s'avèrent cependant nécessaires, afin notamment de mieux préciser les facteurs en jeu dans l'évolution des troubles et le devenir des patients. Une des questions qui restent encore actuellement sans réponse concerne en particulier l'influence du traitement mis en œuvre, tant au niveau médicamenteux qu'au niveau psychothérapique, comportemental et/ou psychosocial. Seules deux études suggèrent que la nature et l'intensité de la prise en charge pourraient influencer favorablement l'évolution des troubles [2, 28]. Mais si ces études mettent l'accent sur l'importance des interventions psychothérapiques, comportementales et/ou psychosociales, aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'influence du traitement médicamenteux antipsychotique. À ce titre, si les nouveaux antipsychotiques ont fait naître l'espoir d'une meilleure efficacité que les neuroleptiques conventionnels dans les schizophrénies à début précoce, de nombreuses interrogations persistent quant aux conséquences à long terme de leurs effets secondaires endocriniens et métaboliques [20].

Références

- [1] American Academy of child and adolescent psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 ; 40 (7 Suppl.) : 4S–23S.
- [2] Asarnow JR, Tompson MC, Goldstein MJ. Childhood onset schizophrenia : a follow-up study. *Schizophr Bull* 1994 ; 20 : 647–70.

- [3] Bailly D. Adolescence et schizophrénie. *Encéphale* 2009; 35 (Suppl. 1) : S10–19.
- [4] Bailly D, Viellard M, Duverger H, et al. Un diagnostic méconnu : la schizophrénie chez l'enfant. *Ann Med Psychol* 2003; 161 : 652–9.
- [5] Bedwell JS, Keller B, Smith AK, et al. Why does postpsychotic IQ decline in childhood-onset schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1999; 156 : 1996–7.
- [6] Calderoni D, Wudarsky M, Bhango R, et al. Differentiating childhood-onset schizophrenia from psychotic mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 : 1190–6.
- [7] Eggers C. Course and prognosis in childhood schizophrenia. *J Autism Child Schizophr* 1978; 8 : 21–36.
- [8] Eggers C. Schizo-affective psychoses in childhood : a follow-up study. *J Autism Dev Disord* 1989; 19 : 327–42.
- [9] Eggers C, Bunk D. The long-term course of childhood-onset schizophrenia : a 42-year followup. *Schizophr Bull* 1997; 23 : 105–17.
- [10] Fleischhaker C, Schulz E, Tepper K, et al. Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31 : 769–80.
- [11] Gillberg Ic, Hellgren L, Gillberg C. Psychotic disorders diagnosed in adolescence. Outcome at age 30 years. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34 : 1173–85.
- [12] Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Gonzalez C, et al. Predictors of suicide in first-episode affective and nonaffective psychotic inpatients : five-year follow-up of patients from a catchment area in Vitoria, Spain. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 242–7.
- [13] Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245 : 80–92.
- [14] Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. One hundred years of schizophrenia : a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151 : 1409–16.
- [15] Hollis C. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia : diagnostic stability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2000; 157 : 1652–9.
- [16] Inoue K, Nakajima T, Kato NA. longitudinal study of schizophrenia in adolescence. I. The one-to three-year outcome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1986; 40 : 143–51.
- [17] Jarbin H, von Knorring AL. Adult outcome of social function in adolescent-onset schizophrenia and affective psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42 : 176–83.
- [18] Jarbin H, von Knorring AL. Suicide and suicide attempts in adolescent-onset psychotic disorders. *Nord J Psychiatry* 2004; 58 : 115–23.
- [19] Kremen WS, Buka SL, Seidman LJ, et al. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample : a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 1998; 155 : 672–7.
- [20] Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34 : 60–71.
- [21] Lay B, Blanz B, Hartmann M, et al. The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia : a 12-year followup. *Schizophr Bull* 2000; 26 : 801–6.
- [22] Linszen DH, Dingemans P, Lenior M. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 : 273–9.
- [23] Maziade M, Bouchard S, Gingras N, et al. Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. II : Positive/negative distinction and childhood predictors of adult outcome. *Br J Psychiatry* 1996; 169 : 371–8.
- [24] Maziade M, Gingras N, Rodrigue C, et al. Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. I : Nosology, sex and age of onset. *Br J Psychiatry* 1996; 169 : 361–70.

- [25] Nicolson R, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia : rare but worth studying. *Biol Psychiatry* 1999; 46 : 1418–28.
- [26] Pencer A, Addington J, Addington D. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence : a 2-year follow-up. *Psychiatry Res* 2005; 133 : 35–43.
- [27] Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, et al. Forty-two-years later : the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm* 2007; 114 : 505–12.
- [28] Remschmidt H, Martin M, Schulz E, et al. The concept of positive and negative schizophrenia in child and adolescent psychiatry. In : Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT, editors. *Positive versus negative schizophrenia*. Berlin : Springer-Verlag; 1991. p. 219–42.
- [29] Röpcke B, Eggers C. Early-onset schizophrenia. A 15-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14 : 341–50.
- [30] Sorbara F, Liraud F, Assens F, et al. Substance use and the course of early psychosis : a 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Eur Psychiatry* 2003; 18 : 133–6.
- [31] Thomsen PH. Schizophrenia with childhood and adolescent onset : a nationwide register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94 : 187–93.
- [32] Verdoux H, Liraud F, Gonzales B, et al. Predictors and outcome characteristics associated with suicidal behaviour in early psychosis : a two-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103 : 347–54.
- [33] Verdoux H, Tournier M, Cougnard A. Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res* 2005; 79 : 69–75.
- [34] Vyas NS, Hadjulis M, Vourdas A, et al. The Maudsley early onset schizophrenia study. Predictors of psychosocial outcome at 4-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16 : 465–70.
- [35] Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia : a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992; 22 : 601–25.
- [36] Werry JS, McClellan JM. Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31 : 147–50.
- [37] Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders : a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30 : 457–65.
- [38] Werry JS, Taylor E. Schizophrenia and allied disorders. In : Rutter M, Hersov L, Taylor E, editors. *Child and adolescent psychiatry : modern approaches*. 3rd ed. Oxford : Blackwell Scientific; 1994. p. 594–615.
- [39] Yang PC, Liu CY, Chiang SQ, et al. Comparison of adult manifestations of schizophrenia with onset before and after 15 years of age. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91 : 209–12.
- [40] Zeitlin H. *The natural history of psychiatric disorder in children*. Oxford : Oxford University Press; 1986.

CHAPITRE 5

Les signes prédictifs annonciateurs d'une schizophrénie

À la suite des travaux de Zubin et Spring [123], les recherches sur l'étiopathogénie de la schizophrénie tendent de plus en plus aujourd'hui à se situer dans le cadre d'un modèle dit de « vulnérabilité à la schizophrénie », théorie intégrative permettant de mieux rendre compte de la diversité clinique et évolutive du trouble. Corrélativement à ce modèle, se pose la question de l'existence de certaines particularités psychopathologiques et/ou comportementales présentes avant le début de la maladie et qui pourraient constituer des marqueurs précoces de vulnérabilité. Autrement dit, existe-t-il des particularités cliniques permettant de définir les sujets à risque de développer une schizophrénie ? L'intérêt pour cette question s'est vu récemment renouvelé à la suite de travaux suggérant une évolution défavorable du trouble en cas de retard à la mise en place d'un traitement adapté.

Les signes et les symptômes prémorbides

De nombreuses études rétrospectives ont tenté de retracer l'histoire prémorbide des sujets ayant développé une schizophrénie, c'est-à-dire l'histoire de la phase allant de la naissance aux premiers signes précurseurs de la maladie, à la recherche de signes et de symptômes qui pourraient être considérés comme des indicateurs précoces de vulnérabilité. Leurs résultats apparaissent extrêmement disparates, en raison notamment de l'hétérogénéité des moyens d'investigation utilisés. Les signes et les symptômes ainsi retrouvés dans l'enfance des sujets schizophrènes sont multiples, non spécifiques, variables selon l'âge et le sexe : retard et troubles du développement psychomoteur, retard et troubles du langage, anomalies du regard, difficultés alimentaires précoces, troubles du sommeil, énurésie, troubles de la concentration, troubles formels de la pensée, idées « presque » délirantes, difficultés d'adaptation et faibles performances scolaires, troubles de la socialisation (enfants décrits comme introvertis, solitaires, isolés,

passifs, extrêmement sages, repliés sur eux-mêmes, irritables, émotionnellement instables, timides), troubles du comportement (agitation, inhibition, agressivité, bizarreries), troubles anxieux [12, 68, 102, 105, 116].

Des études de cohortes, plus récentes, confirment cependant que l'enfance des sujets futurs schizophrènes se différencie de celle des sujets de la population générale sur de nombreux points : retard et troubles du développement psychomoteur, déficits cognitifs, troubles du comportement [18, 29, 59]. Les études portant sur l'évolution des enfants à haut risque de schizophrénie, c'est-à-dire ayant au moins un parent schizophrène, apportent aussi des données intéressantes et montrent que ceux qui développent une schizophrénie à l'âge adulte présentent, comparativement à des témoins, des retards dans différents domaines du développement et une moins bonne adaptation sociale.

Toutes ces données montrent que des signes et des symptômes prémorbides peuvent être repérés précocement dans l'histoire des sujets schizophrènes. Plusieurs études ont tenté d'en mieux préciser la nature et la spécificité.

Études centrées spécifiquement sur la schizophrénie

Antécédents familiaux et psychopathologie générale

Mednick *et al.* ont lancé en 1962 une étude portant sur 207 enfants de mères schizophrènes [80]. L'évaluation, réalisée entre 1986 et 1989 à l'aide d'un entretien structuré, retrouve une schizophrénie dans 31 cas, des troubles de la personnalité de type schizotypique dans 41 cas, et d'autres troubles mentaux non psychotiques dans 37 cas. L'analyse des rapports des enseignants recueillis au cours de l'enfance retrouve un certain nombre de facteurs prédictifs de la survenue ultérieure d'une schizophrénie : les garçons ayant développé une schizophrénie étaient décrits comme « solitaires, rejetés par les autres », ayant des « comportements inadaptés », et présentant des « problèmes de discipline » ; les filles ayant développé une schizophrénie étaient qualifiées de « nerveuses et passives ». Les enseignants avaient, dans une forte proportion, jugé ces enfants comme à risque de développer des troubles psychotiques [93].

Dans une perspective comparable, une étude américaine a été lancée en 1971, portant sur 79 enfants de parents schizophrènes, 57 enfants de parents présentant des troubles de l'humeur, et 133 témoins. L'évaluation réalisée à l'âge adulte montre que le diagnostic de schizophrénie n'est retrouvé que chez les enfants issus de parents schizophrènes. Pour l'ensemble des troubles appartenant au spectre de la schizophrénie, le taux retrouvé chez les enfants de parents schizophrènes est significativement supérieur à celui observé chez les témoins (18,5 % *versus* 1,1 %), mais comparable à celui retrouvé chez les enfants issus de parents présentant des troubles de l'humeur (10 %), en raison principalement de la fréquence du trouble schizo-affectif retrouvée chez ces derniers. Des tests neuropsychologiques conduits à l'âge de 9 ans retrouvent des déficits de la mémoire verbale, de l'attention et de la motricité globale chez les enfants qui par la suite ont développé une schizophrénie ou un trouble apparenté, la combinaison de ces trois variables ayant statistiquement une valeur prédictive significative [34]. De même, un abus de substances est retrouvé avec une fréquence significativement

plus élevée chez les enfants ayant développé un trouble appartenant au spectre de la schizophrénie. L'abus de substances interférant de façon significative avec le devenir clinique, les auteurs ont analysé les troubles du comportement retrouvés chez les enfants ne présentant pas d'abus de substances. Les résultats montrent que les enfants qui ont développé à l'âge adulte une schizophrénie ou un trouble apparenté avaient significativement plus de problèmes de comportement, comparativement aux enfants n'ayant développé aucun trouble mental mais aussi aux enfants ayant développé des troubles anxieux, des troubles de l'humeur et/ou des troubles liés à l'utilisation de substances [7].

Ces données rejoignent celles d'une étude plus récente portant sur 75 enfants de parents schizophrènes âgés en moyenne de 15,5 ans. L'évaluation, réalisée à l'aide d'entretiens psychiatriques structurés, montrait que 60 % d'entre eux présentaient au moins un trouble mental. Significativement plus de signes neurologiques mineurs, un moins bon niveau d'adaptation générale et des scores de schizotypie significativement plus élevés étaient également retrouvés chez eux, comparativement à des témoins sains et aux enfants ne présentant pas de trouble mental. Parmi les enfants ayant au moins un trouble mental, ceux diagnostiqués comme ayant des troubles externalisés, et en particulier un trouble déficit de l'attention/hyperactivité, présentaient les scores de schizotypie les plus élevés [60].

Bourgeois et Etchepare ont comparé les antécédents infantiles de 35 sujets schizophrènes et de 35 sujets contrôles, appariés selon l'âge, le sexe, le milieu d'origine et le niveau socio-économique. Durant la petite enfance (0-5 ans), des troubles du comportement sont retrouvés avec une fréquence significativement plus importante chez les sujets schizophrènes : troubles du sommeil, difficultés alimentaires, énurésie, comportements agressifs ou au contraire passivité et inhibition. Durant la seconde enfance, les auteurs remarquent que les comportements agressifs et l'agitation semblent s'estomper alors que persistent et s'accroissent les manifestations de repli, d'isolement, de rêverie et de bizarrerie. Durant cette période, outre la persistance de l'énurésie, des manifestations anxieuses, phobiques et obsessionnelles, sont aussi retrouvées avec une fréquence significativement plus importante chez les sujets schizophrènes. Aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes en ce qui concerne les performances scolaires [14].

Deux études ont utilisé la *child behavior checklist* (CBCL) pour analyser les anomalies comportementales possiblement associées à la survenue ultérieure d'une schizophrénie. L'étude de Miller *et al.* a porté sur des adolescents à haut risque de schizophrénie avec et sans symptômes psychotiques. Les résultats montrent que les scores obtenus aux différentes dimensions de la CBCL avant l'âge de 13 ans étaient comparables dans les deux groupes. Entre l'âge de 13 et 16 ans, une association était retrouvée entre des scores élevés à la dimension « comportements délinquants » et la présence de symptômes psychotiques. À l'exception des dimensions « symptômes somatiques » et « troubles de la pensée », les scores obtenus entre l'âge de 13 et 16 ans sur toutes les autres dimensions de la CBCL, et plus particulièrement sur les dimensions « repli sur soi », « comportements délinquants » et « comportements agressifs », étaient aussi retrouvés significativement prédictifs de la survenue ultérieure d'une schizophrénie [82]. Plus récemment, Muratori *et al.* ont comparé trois

groupes d'adolescents âgés de 12 à 18 ans : un groupe de sujets présentant une schizophrénie à début précoce, un groupe de sujets présentant une anorexie mentale, et un groupe de sujets témoins sains. Les antécédents psychopathologiques ont été analysés à l'aide de deux versions de la CBCL, une version couvrant les trois premières années de la vie, et une version couvrant la période 4–11 ans. Pour la période 2–3 ans, aucune différence significative n'est retrouvée entre les groupes « schizophrénie » et « anorexie mentale », alors qu'une différence significative est observée sur toutes les dimensions de la CBCL entre les groupes « schizophrénie » et « témoins sains », les scores moyens obtenus chez les enfants futurs schizophrènes, bien que n'atteignant pas les seuils cliniques, apparaissant supérieurs à ceux obtenus chez les témoins sains. Pour la période 4–11 ans, les mêmes résultats sont observés entre les groupes « schizophrénie » et « témoins sains ». Comparativement au groupe « anorexie mentale », des scores moyens significativement supérieurs, témoignant de perturbations plus sévères, sont cette fois retrouvés dans le groupe « schizophrénie » sur les dimensions « problèmes sociaux », « troubles de la pensée », « troubles de l'attention » et « compétences scolaires ». Cette étude montre aussi que le profil obtenu à la CBCL reste stable dans le groupe « schizophrénie », le facteur « troubles internalisés » prédominant tout au long de l'évolution : sous le seuil pour la période 2–3 ans, il atteint une signification clinique dans la période 4–11 ans pour devenir la principale dimension pathologique retrouvée à la CBCL lors du premier épisode psychotique [87].

Difficultés relationnelles et troubles de l'adaptation sociale

Un retrait social, une forte tendance à l'isolement, une pauvreté des relations avec les pairs, des difficultés d'adaptation au monde scolaire sont fréquemment retrouvés dans l'histoire prémorbide des enfants et des adolescents schizophrènes [3, 11]. Les données issues des études portant sur l'histoire prémorbide des sujets ayant développé à l'âge adulte une schizophrénie vont dans le même sens.

Plusieurs études, portant sur des enfants et des adolescents hospitalisés en psychiatrie pour des troubles divers, montrent que les difficultés relationnelles et d'adaptation sociale sont un des précurseurs les plus fréquemment retrouvés chez ceux qui développent à l'âge adulte une schizophrénie [2, 51, 92]. Ainsi, dans une revue de la littérature réalisée en 1974, Garmezy notait déjà que l'isolement social constituait la dimension fondamentale la plus fréquemment retrouvée dans l'histoire développementale des schizophrènes [37]. Cette question a été reprise plus récemment par Cannon *et al.* dans une étude portant sur des enfants et des adolescents hospitalisés en psychiatrie pour des troubles divers et comparant ceux qui avaient développé une schizophrénie à l'âge adulte à un groupe d'enfants qui, à l'âge adulte, ne présentaient plus de troubles mentaux. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes dans les relations intrafamiliales. En revanche, des perturbations particulièrement marquées dans les relations avec les pairs et les autres adultes (notamment les enseignants) étaient retrouvées chez les enfants ayant développé ultérieure-

ment une schizophrénie [19]. D'autres études, réalisées en population générale, confirment la valeur prédictive des difficultés relationnelles. Deux études de cohortes portant sur des conscrits de sexe masculin ont montré que la pauvreté du fonctionnement social à l'âge de 16–18 ans était le facteur le plus prédictif du développement ultérieur d'une schizophrénie [28, 73]. Enfin, une étude de cohorte anglaise portant sur les enfants nés en 1946 montre qu'une préférence pour les jeux solitaires était observée avant même l'âge de 4 ans chez ceux qui ont développé ultérieurement une schizophrénie [59].

Si les données sur les difficultés relationnelles et les troubles de l'adaptation sociale apparaissent relativement constantes, elles n'en font pas moins l'objet de critiques. Chez l'enfant et l'adolescent, plusieurs études montrent que des difficultés relationnelles et des troubles de l'adaptation sociale sont retrouvés avec une fréquence significativement plus élevée dans l'histoire prémorbide des sujets ayant développé une schizophrénie à début précoce, comparativement à des sujets présentant d'autres troubles mentaux et notamment une psychose affective à début précoce [52, 53, 76]. Cependant, plusieurs auteurs s'interrogent sur la spécificité et le statut à accorder à ces signes durant l'enfance. Pour Brown et Dodge, l'incapacité à établir des relations satisfaisantes avec les pairs durant l'enfance apparaît probablement plus comme un facteur de risque non spécifique pour la survenue ultérieure de troubles mentaux [16]. Par ailleurs, dans une analyse critique du modèle psychopathologique développemental de la schizophrénie, Hollis et Taylor montrent qu'il est délicat de déterminer dans quelle mesure les difficultés d'adaptation sociale peuvent être considérées comme un marqueur de vulnérabilité ou comme pouvant jouer un rôle étiopathogénique dans le développement des troubles [54].

Méfiance et susceptibilité anormales

Indépendamment des difficultés relationnelles, une méfiance et une susceptibilité anormales sont retrouvées comme le facteur de risque le plus puissant pour le développement ultérieur d'une schizophrénie dans l'étude de Cannon *et al.* portant sur des enfants et des adolescents hospitalisés en psychiatrie pour des troubles divers [19]. L'étude de cohorte de Malmberg *et al.*, portant sur des conscrits de sexe masculin, montre également que le fait de se décrire comme « plus susceptible que les autres » à l'âge de 18 ans est un facteur de risque pour la schizophrénie. Dans cette étude, la combinaison de ce facteur avec trois autres variables – « avoir moins de deux amis », « préférer les relations en petits groupes » et « ne pas avoir de petite amie régulière » – est retrouvée comme multipliant par trente le risque de développer ultérieurement une schizophrénie [73]. Ces données sont à rapprocher des expériences passées rapportées par les patients adultes schizophrènes qui se décrivent durant l'enfance comme particulièrement méfiants et susceptibles [114].

Dans le même ordre d'idée, une étude rétrospective montre que des perturbations de la perception de soi, affectant en particulier les limites de soi et l'identité de soi, sont retrouvées de façon prononcée dans l'enfance des sujets

adultes schizophrènes. Dans cette étude, ces facteurs apparaissent avoir une valeur prédictive significative, plus marquée encore lorsque l'on ne considère que les enfants ayant un développement intellectuel normal ($QI \geq 85$) [51].

Troubles du développement

La schizophrénie est le plus souvent considérée comme un trouble neurodéveloppemental lié à des altérations cérébrales affectant les processus de maturation [49]. Aussi, des anomalies et des retards observés précocement dans le développement peuvent-ils constituer des manifestations neuropathologiques précoces du trouble ou des marqueurs neurodéveloppementaux de vulnérabilité.

Plusieurs études montrent que les comportements déviants et les troubles neurodéveloppementaux (moteurs, cognitifs et perceptifs) retrouvés chez les enfants à haut risque de schizophrénie diffèrent de ceux relevés chez d'autres enfants à risque [13, 74]. Une étude a suivi de la naissance jusqu'à l'adolescence des enfants issus de parents schizophrènes. Ses résultats montrent que comparative-ment à des enfants issus de parents sains ou présentant d'autres troubles mentaux, les enfants de parents schizophrènes sont significativement plus à risque de présenter des problèmes neuromoteurs, cognitifs et attentionnels. Les enfants de parents schizophrènes présentant des problèmes neurodéveloppementaux ont été aussi retrouvés comme ayant un moins bon niveau d'adaptation sociale, un retrait social plus marqué, et plus de symptômes appartenant au spectre de la schizophrénie [48]. De même, une étude montre que comparativement à des sujets témoins sains, les adolescents issus de parents schizophrènes présentent significativement plus de problèmes cognitifs et perceptifs, et ce d'autant plus lorsqu'ils présentent également des troubles psychopathologiques. Les scores de schizotypie, significativement plus élevés que ceux observés chez les sujets témoins sains, ont aussi été retrouvés chez eux négativement corrélés à la qualité du fonctionnement cognitif (attention soutenue et fonctions exécutives) et positivement corrélés à la sévérité des problèmes cognitifs et perceptifs [98]. Ces données rejoignent celles qui montrent que chez les enfants et les adolescents schizophrènes, des anomalies, un retard de langage et un retard du développement psychomoteur prémorbides sont retrouvés dans environ 50 à 70 % des cas [3, 11, 89], significativement plus fréquemment que chez des enfants et des adolescents présentant d'autres troubles mentaux [52]. Ces symptômes prémorbides, et en particulier les troubles du langage, apparaissent d'autant plus fréquents que le trouble schizophrénique débute précocement, avant l'âge de 14 ans [52]. Chez l'adulte, des anomalies développementales prémorbides ont également été retrouvées associées à la survenue d'une schizophrénie.

Plusieurs études ont individualisé un syndrome dysmaturatif, appelé « pandys-maturation » par les auteurs, qui serait retrouvé chez près de la moitié des enfants de parents schizophrènes et plus particulièrement chez ceux qui vont développer à l'âge adulte une schizophrénie ou des troubles apparentés. Ce syndrome dysmaturatif regroupe un ensemble de signes comportant : des retards transitoires suivis d'une accélération et d'un retour à des niveaux normaux dans le développement moteur et/ou visuomoteur ; un profil fonctionnel anormal à l'examen

général du développement (avec des échecs dans des tests psychologiques simples et des réussites dans des tâches plus complexes); et un retard de la croissance squelettique [35, 36, 75].

Dans le même ordre d'idée, Lawrie *et al.* ont montré que comparativement à des sujets témoins sains, les adolescents à haut risque de schizophrénie présentaient significativement plus fréquemment des anomalies physiques minimes (augmentation du périmètre crânien, hypertélorisme) et des signes neurologiques mineurs (en particulier dans le domaine de l'intégration sensorielle). Ces anomalies et ces signes sont retrouvés avec une fréquence comparable chez des patients schizophrènes [66]. D'autres études montrent cependant que des anomalies physiques minimes [79] et des signes neurologiques mineurs [69, 118] sont aussi retrouvés chez des patients présentant d'autres troubles mentaux (autres troubles psychotiques, troubles de l'humeur, troubles liés à l'utilisation de substances). Dans une revue de la littérature consacrée à ces questions, Tarrant et Jones concluent que si des anomalies physiques minimes sont retrouvées avec une fréquence significativement plus importante chez les sujets schizophrènes comparativement à des sujets témoins sains, celles-ci n'apparaissent en aucun cas spécifiques de la schizophrénie lorsqu'on considère l'ensemble des patients présentant des troubles psychotiques. De même, si des signes neurologiques mineurs sont retrouvés avec une plus grande fréquence chez les patients schizophrènes, ceux-ci n'apparaissent pas spécifiques de la schizophrénie. Concernant plus particulièrement la coordination motrice, l'intégration sensorielle et l'intégration séquentielle des événements moteurs, leur stabilité temporelle reste incertaine, même si ces signes neurologiques mineurs ont pu être reliés à des anomalies développementales chez l'enfant. Pour Tarrant et Jones, ces signes neurologiques mineurs peuvent être considérés comme un marqueur-trait de vulnérabilité, témoignant d'un dysfonctionnement cérébral, mais sans valeur prédictive sur l'évolution des sujets [111]. À l'inverse, les anomalies des dermatoglyphes, et notamment leur plus grande asymétrie, semblent être plus spécifiquement observées chez les sujets schizophrènes [103, 111].

Études comparatives schizophrénie–psychoses affectives

Compte tenu des interrogations persistantes concernant les liens entre schizophrénie et psychoses affectives, plusieurs auteurs se sont attachés à essayer de préciser la valeur diagnostique des signes et des symptômes prémorbides. Ces études montrent qu'en règle générale, l'histoire prémorbide des sujets schizophrènes témoigne de perturbations beaucoup plus importantes.

Psychopathologie générale et troubles neurodéveloppementaux

Des auteurs ont évalué de façon longitudinale le niveau de compétences sociales et les symptômes positifs et négatifs observés chez des enfants à risque issus de parents schizophrènes, des enfants issus de parents ayant un trouble affectif, et des enfants témoins sains. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les trois groupes durant l'enfance. À l'adolescence, les résultats montraient que les enfants issus de parents schizophrènes présentaient de plus faibles compétences

sociales et plus de symptômes positifs (troubles du cours de la pensée) et négatifs (pauvreté du discours, émoussement des affects), comparativement à la fois aux enfants issus de parents ayant un trouble affectif et aux enfants témoins sains [31, 32]. Les études portant sur des sujets ayant développé une schizophrénie ou une psychose affective confirment également l'existence de différences significatives dans l'histoire prémorbide de ces deux groupes.

L'étude d'Asarnow et Ben-Meir a porté sur des enfants schizophrènes et déprimés majeurs. Ses résultats montrent que les signes et les symptômes prémorbides retrouvés chez les enfants schizophrènes sont à la fois plus fréquents et plus sévères : pauvreté des relations avec les pairs, faibles performances sur le plan scolaire et quotient intellectuel (QI) bas, difficultés d'adaptation au monde scolaire, manque d'intérêts [9]. L'étude de Werry *et al.* va dans le même sens. Ses résultats montrent que comparés à des enfants et des adolescents présentant un trouble bipolaire, significativement plus de troubles de la personnalité (personnalités « bizarres ») et de troubles neurologiques ainsi qu'un moins bon fonctionnement adaptatif général sont retrouvés dans l'histoire prémorbide des enfants et des adolescents schizophrènes [117].

Une étude de cohorte anglaise portant sur les garçons nés en 1958 et suivis jusqu'à l'âge de 34 ans montre aussi que les signes et les symptômes prémorbides retrouvés chez les sujets ayant développé une schizophrénie sont à la fois plus fréquents et plus sévères que ceux retrouvés chez les sujets ayant développé une psychose affective. Dans l'histoire prémorbide des sujets ayant développé une schizophrénie, sont retrouvés une hyperactivité, des symptômes anxieux, une hostilité vis-à-vis des pairs et des adultes, des troubles cognitifs, de faibles capacités d'apprentissage, et des troubles de la coordination motrice. Chez les sujets ayant développé une psychose affective, seuls sont retrouvés une hyperactivité, une hostilité vis-à-vis des pairs, et des troubles cognitifs [23, 29].

Cannon *et al.* ont recherché, dans une cohorte d'enfants hospitalisés en psychiatrie pour des troubles mentaux divers, les signes et les symptômes prémorbides les plus prédictifs d'une évolution ultérieure vers la schizophrénie ou une psychose affective. Une méfiance et une susceptibilité anormales, des difficultés relationnelles extrafamiliales et un nombre de consultations psychiatriques significativement plus élevé apparaissent comme les facteurs les plus prédictifs retrouvés chez les enfants ayant développé ultérieurement une schizophrénie. Chez les enfants ayant développé une psychose affective, sont retrouvés des symptômes « hystériques » (impressions de dépersonnalisation, symptômes de conversion, troubles de la conscience en l'absence de toute cause somatique), une hyperactivité et des troubles du comportement alimentaire [19].

Walker *et al.* se sont plus particulièrement intéressés aux troubles neurodéveloppementaux. Fondée sur une méthode observationnelle à partir de films familiaux, leur étude a porté sur des sujets ayant développé à l'adolescence ou au début de l'âge adulte une schizophrénie ou un trouble affectif majeur. Les résultats montrent qu'au cours des deux premières années de vie, les sujets ayant développé une schizophrénie présentaient significativement de moins bonnes compétences neuromotrices que les sujets ayant développé un trouble

affectif majeur. Les anomalies observées chez les sujets ayant développé une schizophrénie concernaient essentiellement le côté gauche du corps, incluant des mouvements choréoathétosiques et le maintien des membres supérieurs [115]. À l'inverse, Done *et al.* ne retrouvent aucune différence significative dans les performances linguistiques (production syntaxique, erreurs grammaticales, orthographe) chez des enfants âgés de 11 ans entre ceux ayant développé à l'âge adulte une schizophrénie, une psychose affective ou un trouble névrotique, comparativement à des témoins sains [30].

Fonctionnement adaptatif, cognitif et comportemental

Pour McClellan et McCurry, l'isolement social et les perturbations des relations avec les pairs, dimensions pour eux équivalentes aux symptômes négatifs, constituent les différences essentielles retrouvées dans l'histoire prémorbide des enfants et des adolescents présentant une schizophrénie à début précoce comparativement aux enfants et aux adolescents présentant un trouble bipolaire [76]. Dans le même ordre d'idée, dans une étude portant sur différentes dimensions du développement, Hollis montre que l'altération du fonctionnement social prémorbide est significativement plus marquée chez les adolescents schizophrènes comparativement à des adolescents présentant une psychose affective [53].

Des résultats comparables sont retrouvés dans les études portant sur des adultes. Comparant des sujets schizophrènes et présentant un trouble bipolaire à des sujets sains, Cannon *et al.* retrouvent chez les sujets schizophrènes de faibles compétences scolaires et une détérioration significative de l'adaptation sociale et scolaire durant l'enfance et l'adolescence. Chez les sujets présentant un trouble bipolaire, seule est retrouvée, à un moindre degré, une détérioration de l'adaptation sociale [17]. Comparant des sujets schizophrènes et présentant un trouble schizo-affectif, Norman *et al.* ne retrouvent aucune différence significative entre les deux groupes dans l'adaptation sociale prémorbide, alors que l'adaptation scolaire prémorbide apparaît significativement plus altérée chez les sujets schizophrènes [91].

Dans une étude israélienne de population, Reichenberg *et al.* se sont fondés sur les données cognitives, langagières et comportementales obtenues lors de la conscription, à l'âge de 16–17 ans, et les ont analysées en fonction du devenir des sujets. À partir du registre national des hospitalisations, quatre groupes de sujets ont été constitués : un groupe de sujets ayant développé une schizophrénie, un groupe de sujets ayant développé un trouble bipolaire, un groupe de sujets ayant développé un trouble schizo-affectif et un groupe témoin de sujets n'ayant jamais été hospitalisés, appariés pour l'âge, le sexe et le niveau académique atteint au moment de la conscription. Les résultats montrent que comparativement au groupe témoin et aux sujets ayant développé un trouble bipolaire, les sujets ayant développé une schizophrénie présentaient, à l'âge de 16–17 ans, des déficits significatifs dans pratiquement tous les domaines explorés, tant sur le plan cognitif et langagier que sur le plan comportemental. Les sujets ayant développé un trouble schizo-affectif se montraient moins performants que le

groupe témoin uniquement dans les épreuves mettant en jeu le raisonnement abstrait et la coordination visuospatiale. Comparativement aux sujets ayant développé un trouble bipolaire, leurs performances étaient significativement moins bonnes dans les tests d'intelligence et de lecture. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les sujets ayant développé un trouble bipolaire et le groupe témoin [101]. Ces résultats confirment les différences observées dans toutes les études dans le fonctionnement prémorbide des sujets schizophrènes et présentant un trouble bipolaire et corroborent la distinction nosologique introduite par Kraepelin entre schizophrénie et maladie maniaco-dépressive. Comme ceux obtenus par Norman *et al.* [91], ils posent la question de la position du trouble schizo-affectif, allant ici plutôt dans le sens de son appartenance au spectre de la schizophrénie.

Troubles de la personnalité

Une étude s'est intéressée à la personnalité prémorbide des sujets schizophrènes et présentant d'autres troubles psychotiques (trouble schizo-affectif, trouble bipolaire, troubles psychotiques aigus). Dans cette étude, Dalkin *et al.* ne retrouvent aucune différence significative entre les deux groupes durant l'enfance. À l'adolescence, des traits de personnalité schizoïde sont significativement plus fréquemment retrouvés chez les sujets schizophrènes. À l'âge adulte, des traits de personnalité schizoïde, paranoïaque et explosive sont significativement plus fréquemment retrouvés chez les sujets schizophrènes, alors que les sujets ayant développé d'autres troubles psychotiques présentent plus fréquemment des traits de personnalité histrionique [27]. Ces données sur la personnalité prémorbide sont à rapprocher de celles obtenues dans les études explorant plus largement les troubles psychopathologiques prémorbides, et notamment de celles rapportées par Cannon *et al.* [19].

Valeur prédictive de la symptomatologie prémorbide sur le type de schizophrénie

Plusieurs études suggèrent que la symptomatologie prémorbide pourrait avoir aussi une certaine valeur prédictive sur l'intensité et la stabilité des symptômes négatifs/positifs observés.

Psychopathologie générale

L'étude de Haas et Sweeney est l'une des premières à avoir suggéré l'influence du fonctionnement adaptatif général (social, scolaire, occupationnel, sexuel) prémorbide sur la nature des symptômes présentés et l'évolution du trouble schizophrénique. Dans cette étude, le fonctionnement adaptatif, évalué de l'enfance à l'apparition des premiers symptômes psychotiques, était retrouvé satisfaisant dans 39,5 % des cas, chroniquement altéré dans 39,5 % des cas, et se détériorant progressivement dans 21 % des cas. L'analyse des données cliniques montrait que l'âge d'apparition des premiers symptômes psychotiques et l'âge de la première hospitalisation étaient significativement plus précoces chez

les sujets des deux derniers groupes comparativement aux sujets ayant présenté un fonctionnement adaptatif général prémorbide satisfaisant. Les scores de sévérité des symptômes négatifs mesurés lors de la première hospitalisation étaient significativement plus élevés chez les sujets ayant présenté une détérioration progressive de leur fonctionnement adaptatif [41].

Dans une étude portant sur des enfants et des adolescents présentant une schizophrénie ou une psychose affective, Hollis retrouve une continuité entre l'altération du fonctionnement prémorbide et la symptomatologie négative. La symptomatologie négative apparaît, dans cette étude, significativement associée à une altération plus sévère du fonctionnement prémorbide, dans ses dimensions à la fois développementale (avec en particulier la présence d'une énurésie), comportementale et générale [53]. L'étude de Muratori *et al.*, portant sur des adolescents schizophrènes, suggère aussi que le profil psychopathologique général prémorbide des sujets présentant une prédominance de symptômes négatifs lors du premier épisode psychotique serait significativement plus altéré que chez les sujets présentant une prédominance de symptômes positifs. Les résultats obtenus auprès des parents à l'aide de la CBCL montrent que pour la période 2–3 ans, 40 % des sujets du groupe « forme négative » présentaient un score total (troubles internalisés + troubles externalisés) supérieur au seuil pathologique contre aucun sujet dans le groupe « forme positive ». Pour la période 4–11 ans, le pourcentage de sujets atteignant le seuil pathologique était de 60 % dans le groupe « forme négative » contre 15 % dans le groupe « forme positive » [87].

Dans une étude longitudinale réalisée en population générale, Cannon *et al.* retrouvent chez les sujets ayant développé une schizophrénie une concordance entre la symptomatologie prémorbide observée durant l'enfance et la symptomatologie présentée à l'âge adulte : les rapports des enseignants montrent que les schizophrènes avec une prédominance de symptômes négatifs avaient eu durant l'enfance significativement plus de comportements de type « négatif » (tendance à la solitude, timidité, passivité, tendance à être rejeté par les autres), alors que les schizophrènes avec une prédominance de symptômes positifs avaient présenté significativement plus de comportements prémorbides de type « positif » (enfants décrits comme plus excitables, irritables et/ou agressifs). Pour les auteurs, ces résultats suggèrent l'existence de deux syndromes schizophréniques distincts [18].

Baum et Walker ont interrogé les parents de sujets schizophrènes adultes sur le comportement de leur enfant jusqu'à l'âge de 15 ans. Leurs résultats montrent que le déficit psychomoteur et la désorganisation cognitive observés à l'âge adulte sont positivement corrélés à l'existence de comportements de retrait durant l'enfance. Une corrélation négative est retrouvée entre ces mêmes symptômes et l'existence de traits anxiodépressifs [12].

Niveau d'adaptation sociale et scolaire

Norman *et al.* ont évalué l'adaptation sociale et scolaire prémorbide de 85 patients schizophrènes (premières admissions) suivis pendant 1 an. Leurs résultats montrent l'existence d'une corrélation significative, à l'admission et

après 1 an d'évolution, entre un niveau bas d'adaptation sociale prémorbide et l'intensité des symptômes négatifs (scores obtenus à l'échelle des symptômes négatifs, déficit psychomoteur). Un niveau bas d'adaptation scolaire prémorbide est retrouvé corrélé significativement à l'intensité des symptômes négatifs après 1 an d'évolution [91]. Deux études retrouvent de même une corrélation inverse entre le niveau de performances scolaires prémorbide et l'intensité des symptômes négatifs [70, 110].

Les résultats de l'étude de Bailer *et al.* vont dans le même sens. Ces auteurs ont analysé l'état prémorbide de 163 patients schizophrènes (premières admissions) suivis pendant 5 ans. Leurs résultats suggèrent l'existence d'au moins deux phénotypes distincts de schizophrénie : le premier serait caractérisé par un niveau bas d'adaptation sociale prémorbide, un début insidieux, et une prédominance de symptômes négatifs ; tandis que le second serait caractérisé, à l'inverse, par une bonne adaptation sociale prémorbide, un début aigu, et l'absence de symptômes négatifs stables [10].

Au total, un niveau bas d'adaptation sociale et scolaire prémorbide est retrouvé, dans toutes les études, corrélé significativement à l'intensité et à la stabilité des symptômes négatifs. À l'inverse, les résultats concernant la valeur prédictive du niveau d'adaptation générale sur les symptômes positifs apparaissent plus contradictoires. Si deux études, méthodologiquement discutables, retrouvent de même une corrélation significative entre un niveau bas d'adaptation prémorbide et l'intensité des symptômes positifs durant la période de suivi [8, 71], la plupart des études ne retrouvent aucune association entre le niveau d'adaptation prémorbide et la stabilité des symptômes positifs [10, 65, 91]. Tous ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse émise par Carpenter *et al.* selon laquelle les symptômes négatifs seraient à l'œuvre dès le plus jeune âge et caractériseraient le fonctionnement prémorbide des sujets schizophrènes, à l'inverse des symptômes positifs qui surviendraient plus tardivement et de manière épisodique [21].

Troubles de la personnalité

Dans une étude portant sur 112 patients présentant une schizophrénie relativement récente, Cuesta *et al.* ont recherché l'existence de corrélations entre les dimensions du trouble et les traits de personnalité prémorbides. Les résultats montrent que la dimension « négative » du trouble, et à un moindre degré les dimensions « positive » et « désorganisation », étaient significativement associées aux traits de personnalité schizoïde. Les traits de personnalité sociopathique étaient retrouvés significativement associés à la dimension « désorganisation » du trouble [26]. Dans une étude portant plus largement sur des sujets présentant un premier épisode psychotique, les mêmes auteurs retrouvent, comme précédemment, une association significative entre la dimension « négative » et les traits de personnalité schizoïde. De plus, les résultats suggèrent l'existence d'une association entre la dimension « négative » et les traits de personnalité à la fois passive-dépendante et schizotypique, entre la dimension « hostilité/méfiance » et les traits de personnalité à la fois sociopathique et pas-

sive-dépendante, et entre la dimension « maniaque » et les traits de personnalité obsessionnelle. Au total, les traits de personnalité prémorbides sont retrouvés comme expliquant 17 % de la variance des dimensions psychopathologiques du trouble psychotique [25].

Les signes et les symptômes prodromiques

En dépit de résultats contradictoires [22, 112, 113], l'intérêt pour la phase prodromique est né du fait que plusieurs études ont souligné l'influence négative de la « durée de la maladie avant traitement » sur le pronostic et le taux de rechutes des schizophrénies [24, 50, 64, 72, 77, 90, 119].

La phase prodromique se définit comme la période comprise entre le premier changement comportemental ou psychologique perçu par le sujet ou son entourage et l'apparition du premier symptôme franchement psychotique. Sa durée est éminemment variable, de quelques semaines à plusieurs années. Dans le DSM-III [4] et le DSM-III-R [5], la phase prodromique était individualisée et détaillée en tant que telle, avec les caractéristiques suivantes :

« Détérioration nette du fonctionnement avant la phase active de la maladie, non attribuable à une perturbation de l'humeur ou à un trouble lié à l'utilisation de substances psycho-actives et impliquant au moins deux des symptômes cités ci-dessous :

- isolement social ou repli sur soi nets;
- handicap net du fonctionnement professionnel, domestique, scolaire ou universitaire;
- comportement nettement bizarre (par exemple collectionner les ordures, se parler en public, ou stocker des aliments);
- manque important d'hygiène et de soins apportés à sa personne;
- affect émoussé ou inapproprié;
- discours digressif, vague, trop élaboré, circonscrit ou pauvreté du discours, ou pauvreté du contenu du discours;
- croyances bizarres ou pensée magique, influençant le comportement et en désaccord avec les normes culturelles, par exemple superstition, adhésion à la clairvoyance, télépathie, « sixième sens », « les autres peuvent éprouver mes sentiments », idées surinvesties, idées de références;
- expériences perceptives inhabituelles, illusions récurrentes, sensation de la présence d'une force ou d'une personne en réalité absente;
- manque important d'initiative, d'intérêts, ou d'énergie. »

Les signes et les symptômes cliniques

Des signes et des symptômes peu spécifiques

Dans les années 1990, plusieurs études rétrospectives se sont attachées à essayer de préciser la nature des signes et des symptômes observés durant la phase prodromique, tant chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte.

L'étude d'Alaghband-Rad *et al.* a porté sur 23 enfants schizophrènes dont les troubles avaient débuté avant l'âge de 13 ans. Durant la phase prodromique précédant immédiatement l'apparition des troubles, ils retrouvent, par ordre de fréquence décroissante, les signes et les symptômes suivants : affects émoussés ou inappropriés (71 % des cas), retrait social (65 %), baisse des performances scolaires (65 %), bizarreries du comportement (59 %), manque d'initiatives marqué (53 %), langage vague ou pauvre (47 %), pensées étranges ou magiques (35 %), expériences sensorielles étranges (35 %), incurie (29 %) [1].

L'étude d'Häfner *et al.* a porté sur des patients âgés de 12 à 59 ans présentant un premier épisode schizophrénique. Dans 73 % des cas, une phase prodromique d'environ 5 ans est retrouvée avant l'apparition des premiers symptômes productifs. Les dix symptômes les plus fréquemment observés au cours de cette phase prodromique sont, par ordre de fréquence décroissante : nervosité et inquiétude (19 %), humeur dépressive (19 %), anxiété (18 %), troubles de la pensée et de la concentration (16 %), soucis (15 %), manque de confiance en soi (13 %), perte d'énergie et ralentissement psychomoteur (12 %), baisse du rendement scolaire ou professionnel (11 %), repli sur soi : méfiance (10 %), repli social : baisse de la communication (10 %) [43]. À l'inverse, le retrait social est retrouvé, dans une étude de Jackson *et al.* portant sur 313 patients présentant un premier épisode psychotique, comme le symptôme prodromique le plus fréquemment observé. Les autres symptômes prodromiques relevés dans cette étude – bizarreries du comportement, incurie, affects émoussés ou inappropriés, idées bizarres – sont retrouvés avec une fréquence moindre [56]. Une autre étude de Yung et McGorry souligne aussi la diversité des signes et des symptômes pouvant être observés au cours de la phase prodromique : troubles du sommeil, anxiété, irritabilité, humeur dépressive, idées suicidaires, symptômes obsessionnels-compulsifs, baisse de l'attention et des capacités de concentration, anhédonie [120]. Les mêmes auteurs ont recensé, par ordre de fréquence décroissante, les signes et les symptômes prodromiques les plus couramment rapportés dans la littérature : concentration et attention réduites, pulsion et motivation réduites/anergie, humeur dépressive, troubles du sommeil, anxiété, retrait social, méfiance, détérioration du fonctionnement social, irritabilité [121].

Comme le montrent ces données, les signes et les symptômes rapportés au cours de la phase prodromique varient d'une étude à l'autre et sont souvent peu spécifiques. Ce manque de spécificité peut rendre compte de la fréquence des erreurs diagnostiques, estimée dans l'étude de Jackson *et al.* entre 8 et 30 % pour les « faux positifs » et entre 7 et 23 % pour les « faux négatifs » [56]. De fait, même si la fiabilité des critères retenus est jugée acceptable dans plusieurs études [38, 57, 78], la notion de phase prodromique, individualisée et détaillée dans le DSM-III et le DSM-III-R, a été abandonnée dans le DSM-IV [6]. Une étude de McGorry *et al.* portant sur 61 sujets schizophrènes montre cependant que l'on augmente la valeur prédictive des critères du DSM-III-R lorsque l'on ne prend en considération que les critères « handicap net du fonctionnement professionnel, domestique, scolaire ou universitaire » ou « comportement nettement bizarre » associés au critère « isolement social ou repli sur soi nets » [78].

Des données plus précises

À partir des années 2000, les études se sont multipliées afin d'essayer de mieux préciser la nature et la valeur prédictive des signes et des symptômes cliniques observés durant la phase prodromique. Pour la plupart prospectives et/ou utilisant des instruments d'évaluation standardisés, ces études montrent qu'il est possible de repérer précocement les sujets à risque susceptibles de développer une schizophrénie.

Yung *et al.* ont suivi durant 1 an 49 sujets à risque, âgés de 14 à 28 ans, présentant une histoire familiale de troubles psychotiques, un trouble de la personnalité de type schizotypique ou des symptômes psychotiques subcliniques ou transitoires. Plusieurs instruments d'évaluation standardisés ont été utilisés, explorant la qualité de vie, le fonctionnement adaptatif général et les troubles psychopathologiques. À la fin de la période de suivi, 20 sujets (40,8 %) avaient développé un trouble psychotique caractérisé, dont 13 une schizophrénie. Plusieurs facteurs ont été retrouvés comme ayant une valeur prédictive hautement significative : des symptômes prodromiques présents depuis au moins 900 jours avant la demande de soins, un fonctionnement adaptatif significativement altéré à l'entrée dans l'étude, une plus grande sévérité des troubles psychopathologiques, et la présence de symptômes apparemment psychotiques (symptômes positifs atténués), de symptômes dépressifs cliniquement significatifs et d'une désorganisation. Le fait de présenter quatre ou plus de ces facteurs permettait de prédire la survenue d'un trouble psychotique caractérisé dans les 6 mois avec une sensibilité de 86 %, une spécificité de 91 %, une valeur prédictive positive de 80 % et une valeur prédictive négative de 94 % [122].

Deux études prospectives ont utilisé un entretien diagnostique semi-structuré, le *structured interview for prodromal syndromes* (SIPS), qui comprend cinq composantes : deux échelles évaluant les symptômes prodromiques, une échelle évaluant le fonctionnement adaptatif général, une échelle évaluant les traits de personnalité schizotypique, et une échelle évaluant l'histoire familiale de troubles mentaux. Miller *et al.* ont suivi durant 1 an 29 sujets, âgés en moyenne de 17 ans, admis pour une évaluation diagnostique en raison de la présence possible de symptômes prodromiques. Sur ces 29 sujets, 13 présentaient effectivement à l'entrée dans l'étude les critères d'un syndrome prodromique tels que définis dans le SIPS. Parmi ces 13 sujets, 6 (46 %) ont développé une schizophrénie dans les 6 mois ; à 1 an, 7 (54 %) avaient développé une schizophrénie. Parmi les 16 sujets ne présentant pas à l'entrée dans l'étude les critères d'un syndrome prodromique, aucun n'avait développé une schizophrénie à 1 an [84]. Cannon *et al.* ont suivi pendant 2,5 ans 291 sujets, âgés en moyenne de 18 ans, présentant les critères d'un syndrome prodromique tels que définis dans le SIPS. Les taux d'incidence d'une conversion en un trouble psychotique caractérisé montrent une diminution progressive tout au long de la période de suivi, passant de 13 % durant les six premiers mois à 2,7 % durant les six derniers mois. Au total, la valeur prédictive positive du SIPS a été évaluée à 35 %, avec une diminution progressive du risque de conversion tout au long de la période de suivi. Par comparaison, aucun trouble psychotique n'a été

observé durant la période de suivi dans un groupe contrôle de 134 sujets sains, appariés selon l'âge, le sexe et l'appartenance ethnique. Seuls cinq facteurs ont été retrouvés significativement prédictifs de la survenue d'un trouble psychotique : un risque génétique pour la schizophrénie avec une récente détérioration du fonctionnement, des niveaux élevés de contenu de pensées inhabituels, des niveaux élevés de suspicion/paranoïa, une plus grande altération du fonctionnement social, et des antécédents d'abus de substances. Les analyses montrent que la combinaison de deux ou trois de ces facteurs augmente considérablement la valeur prédictive positive, avec des taux allant de 68 à 80 %, comparativement à la simple présence des critères d'un syndrome prodromique [20].

Plusieurs études ont essayé d'évaluer la valeur prédictive des scores obtenus aux échelles de schizotypie sur l'apparition d'une schizophrénie. Deux instruments ont été principalement utilisés dans ces études : le *structured interview for schizotypy* (SIS), fondé à la fois sur les symptômes rapportés par le patient et sur le jugement de l'interviewer, et qui comprend quatre composantes : retrait social, symptômes psychotiques, dysfonctionnement socio-émotionnel, et comportements bizarres; et le *rust inventory of schizotypal cognitions* (RISC), qui est un autoquestionnaire élaboré pour mesurer les cognitions schizotypiques associées aux symptômes positifs de la schizophrénie. Miller *et al.* ont comparé les scores obtenus au SIS dans quatre groupes de sujets âgés en moyenne de 21 ans : un groupe contrôle de sujets sains, deux groupes de sujets à haut risque de schizophrénie avec et sans symptômes psychotiques, et un groupe de patients schizophrènes. Les résultats montrent des différences significatives entre les quatre groupes, les scores obtenus dans les deux groupes de sujets à haut risque apparaissant intermédiaires entre les scores observés dans le groupe contrôle et ceux retrouvés dans le groupe de patients schizophrènes. Soixante-dix-huit sujets à haut risque ont été suivis sur une période de 39 mois. Sept (9 %) ont développé pendant cette période de suivi une schizophrénie. Parmi les quatre composantes du SIS, la dimension « retrait social » s'est avérée être celle qui avait la meilleure valeur prédictive, et ce indépendamment de la présence ou non de symptômes psychotiques. La combinaison des quatre facteurs du SIS permettait de prédire la survenue d'une schizophrénie avec une sensibilité de 86 %, une spécificité de 96 %, une valeur prédictive positive de 67 %, et une valeur prédictive négative de 99 % [81]. Ces mêmes 78 sujets à haut risque ont bénéficié d'une évaluation à l'aide du RISC. Parmi les sept sujets ayant développé une schizophrénie durant la période de suivi, trois avaient des scores élevés au RISC, et quatre des scores relativement bas. Les trois sujets présentant des scores élevés au RISC à l'entrée dans l'étude ont rapidement développé une schizophrénie, alors que la survenue du trouble s'est avérée beaucoup plus tardive pour les quatre sujets présentant des scores relativement bas. Ces résultats suggèrent que le RISC pourrait être un instrument de dépistage permettant de prédire la survenue imminente d'une schizophrénie [83]. Johnstone *et al.* ont suivi sur une période de 2,5 ans 163 sujets, âgés de 16 à 25 ans, à haut risque de schi-

zophrénie (ayant deux apparentés schizophrènes). Durant la période de suivi, 20 (12%) ont développé une schizophrénie. Parmi les variables étudiées, les scores obtenus à l'entrée dans l'étude au SIS et au RISC se sont avérés avoir une valeur prédictive significative. Concernant le SIS, trois facteurs ont été retrouvés significativement prédictifs de la survenue d'une schizophrénie : le facteur « retrait social », avec une sensibilité de 44 %, une spécificité de 90 %, une valeur prédictive positive de 40 %, et une valeur prédictive négative de 92 % ; le facteur « comportements bizarres », avec une sensibilité de 61 %, une spécificité de 78 %, une valeur prédictive positive de 29 %, et une valeur prédictive négative de 93 % ; et le score total, avec une sensibilité de 89 %, une spécificité de 68 %, une valeur prédictive positive de 29 %, et une valeur prédictive négative de 98 %. Les scores obtenus au RISC se sont avérés significativement prédictifs de la survenue d'une schizophrénie avec une sensibilité de 61 %, une spécificité de 91 %, une valeur prédictive positive de 50 %, et une valeur prédictive négative de 94 % [58].

Enfin, une étude a posé la question de la valeur prédictive des signes et des symptômes prodromiques sur le type de schizophrénie présentée. Dans cette étude, Gourzis *et al.* ont utilisé les critères du DSM-III-R de la phase prodromique auxquels ils ont ajouté une liste de signes et de symptômes non spécifiques définie à partir des données de la littérature, qu'ils ont classifiés en trois groupes : « symptômes négatifs », « symptômes positifs/prépsychotiques », et « symptômes positifs/désorganisation ». L'étude, rétrospective, a porté sur 100 patients schizophrènes âgés de 15 à 39 ans, 50 patients présentant une schizophrénie de type paranoïde, 26 une schizophrénie de type désorganisé, 20 une schizophrénie de type indifférencié, et 4 une schizophrénie de type catatonique. Les symptômes prodromiques retrouvés avec une sensibilité ≥ 90 % sont un isolement marqué pour le type paranoïde, et un handicap net du fonctionnement et un manque important d'initiative, d'intérêts ou d'énergie pour le type désorganisé. Pour le type indifférencié, affect émoussé et handicap net du fonctionnement sont les deux symptômes prodromiques retrouvés avec la plus grande sensibilité (80 %). Les symptômes prodromiques retrouvés avec une spécificité ≥ 90 % sont la suspicion et des croyances bizarres ou pensées magiques pour le type paranoïde et la pauvreté du contenu du discours et un manque important d'hygiène et de soins pour le type désorganisé. Pour le type indifférencié, les symptômes prodromiques retrouvés avec la plus grande spécificité sont les troubles du sommeil (82 %) et la pauvreté du contenu du discours (81 %). Les symptômes prodromiques retrouvés avec la plus grande valeur prédictive positive sont la suspicion pour le type paranoïde, la pauvreté du contenu du discours pour le type désorganisé, et les affects émoussés pour le type indifférencié. Globalement, les symptômes prodromiques « négatifs » et « positifs/désorganisation » étaient retrouvés avec une fréquence significativement plus élevée chez les patients présentant une schizophrénie de type désorganisé ou indifférencié que chez les patients présentant une schizophrénie de type paranoïde. À l'inverse, les symptômes prodromiques « positifs/prépsychotiques » étaient retrouvés avec une fréquence significativement plus élevée chez les patients présentant

une schizophrénie de type paranoïde que chez les patients présentant une schizophrénie de type désorganisé ou indifférencié. Ces résultats suggèrent que le type de schizophrénie que les sujets vont développer pourrait déjà apparaître dans la nature des symptômes prodromiques présentés [38].

Les expériences subjectives

D'autres auteurs ont utilisé une approche de type phénoménologique pour essayer de mieux préciser la nature et la valeur prédictive des signes prodromiques.

Les symptômes de base

Dans les années 1960, Huber décrit un ensemble de déficits discrets, le plus souvent uniquement perçus par le patient lui-même, présents lors de la phase résiduelle de la maladie mais aussi en tout début d'évolution. Ces phénomènes subjectifs, appelés « symptômes de base », regroupent des expériences anormales non psychotiques concernant l'affect, la cognition, la perception et la motricité [39, 55, 63].

Plusieurs études rétrospectives ont montré que ces symptômes de base étaient présents dès la phase prodromique [44, 45]. Klosterkötter *et al.* ont suivi sur une période de 9,6 ans 160 sujets admis pour un bilan diagnostique en raison de plaintes diverses. À l'entrée dans l'étude, ces 160 sujets ont été évalués à l'aide de la *bonn scale for the assessment of basic symptoms* (BSABS), qui est un instrument standardisé donnant des définitions opérationnelles des symptômes de base et se présentant comme un entretien structuré ou semi-structuré. Cent dix sujets présentaient au moins un symptôme prodromique à la BSABS, cinquante n'en présentaient aucun. Durant la période de suivi, 79 sujets (49,4 %) développèrent une schizophrénie. Les résultats montrent que l'absence de symptôme prodromique à l'entrée dans l'étude excluait la survenue d'une schizophrénie avec une probabilité de 96 % (sensibilité : 98 %, prédictions faussement négatives : 1,3 %), tandis que la présence de symptômes prodromiques permettait de prédire la survenue d'une schizophrénie avec une probabilité de 70 % (spécificité : 59 %, prédictions faussement positives : 20 %). Certains symptômes, comme l'intrusion de la pensée, les troubles du langage de type réceptif et les distorsions visuelles, permettaient même de prédire la survenue d'une schizophrénie avec une probabilité allant jusqu'à 91 % (spécificité : 85 à 91 %, prédictions faussement positives : 1,9 à 7,5 %) [61].

Hambrecht *et al.* se sont plus particulièrement attachés à évaluer les anomalies neuropsychologiques subjectives observées chez les sujets présentant des symptômes prodromiques. Leur étude a porté sur 51 sujets potentiellement en phase prodromique, suivis sur une période de 15 mois. Les déficits perçus par les sujets eux-mêmes concernaient essentiellement la perception, la cognition et la réactivité au stress. Cinq sujets (10 %) ont développé une schizophrénie durant la période de suivi. L'analyse des données montre que l'apparition récente ou l'aggravation de ces déficits avaient une certaine valeur prédictive sur la survenue d'une schizophrénie [46].

Pour les auteurs se référant à la théorie phénoménologique, de nombreux symptômes de base peuvent être en fait considérés comme reflétant un trouble de l'expérience de soi [94, 100, 104].

Les troubles de l'expérience de soi

Plusieurs études montrent que de nombreux symptômes reflétant des troubles de l'expérience de soi (expériences de dépersonnalisation, troubles du cours de la conscience, expériences corporelles étranges) sont retrouvés durant la phase prodromique [40, 42, 61, 62].

Se situant dans cette perspective, Møller et Husby se sont donnés pour objectifs de comprendre comment les patients et leur famille percevaient les signes prodromiques et quels types de difficultés les patients rencontraient pour exprimer leurs symptômes. Leur étude a porté sur 19 patients, âgés en moyenne de 22 ans, présentant un premier épisode de schizophrénie. Optant pour une méthode exploratoire fondée sur des entretiens semi-structurés, ils ont pu repérer :

- cinq obstacles subjectifs affectant la capacité des sujets à exprimer leurs changements d'état :
 - changements dans l'expérience vécue apparaissant graduellement de façon continue,
 - capacités compromises pour l'auto-observation mentale, l'élaboration et le contrôle mental,
 - absence de concepts appropriés et de mots pour décrire leur vécu,
 - envahissement par des idées prégnantes enlevant toute importance à la participation et à la communication sociales,
 - modifications de la perception de soi avec repli social;
- quatre obstacles subjectifs affectant leur volonté à exprimer ces changements :
 - absence de confiance et de courage pour raconter,
 - peur des expériences effrayantes et troublantes,
 - idées prégnantes interférant avec la volonté de communiquer ces expériences,
 - volonté active de cacher ces expériences.

Les expériences vécues se révélant être des signes prodromiques ont pu être regroupées en huit dimensions (par ordre de fréquence décroissante) : perturbations de la perception de soi; envahissement par des idées prégnantes; perturbations « neurotiques » (signes d'anxiété, d'agitation, d'irritabilité ou de dépression); troubles du cours de la pensée; prémices d'idées délirantes; perturbations du contrôle mental; élaboration de stratégies d'adaptation; troubles des perceptions usuelles. Quatre types de comportements prodromiques ont par ailleurs été individualisés : quitter l'école, l'université ou le travail; modifications marquées et durables des intérêts; passivité sociale marquée et durable, repli ou comportements d'évitement social extrêmes; changements marqués et durables dans le comportement général et l'apparence [86]. Des perturbations similaires affectant l'expérience de soi ont été rapportées dans d'autres études rétrospectives [96, 120].

Une étude danoise a évalué en détail les troubles de l'expérience de soi chez 155 patients hospitalisés pour un premier épisode pathologique, 57 présentant

un trouble schizophrénique, 43 un trouble schizotypique, et 55 un trouble non schizophrénique. L'analyse des données montre que les troubles de l'expérience de soi, et notamment la perplexité (perte du sens immédiat), les troubles de la perception et les troubles de la conscience de soi sont hautement spécifiques de l'état schizophrénique, significativement associés à la fois aux symptômes négatifs et positifs, et qu'ils caractérisent déjà les symptômes retrouvés durant la phase prodromique. Les résultats montrent qu'ils sont corrélés positivement à la durée du dysfonctionnement social prodromique et qu'ils s'associent en nombre chez les patients ayant une histoire familiale de schizophrénie. Les auteurs ont suivi ces 155 patients sur une période de 5 ans. L'analyse des données a montré que les troubles de l'expérience de soi s'avéraient être un facteur prédictif puissant de la survenue ultérieure d'un trouble schizophrénique chez les patients initialement diagnostiqués comme présentant un état « neurotique » (odds ratio : 12) [47, 88, 94, 95]. Ces résultats ont conduit à l'élaboration d'une échelle d'évaluation des troubles de l'expérience de soi, la *examination of anomalous self-experience* [97].

Les troubles neuropsychologiques et moteurs

Les troubles neurocognitifs

Plusieurs études portent sur la nature et la valeur prédictive des troubles neurocognitifs observés durant la phase prodromique.

Hambrecht *et al.* retrouvent chez 51 patients présentant des symptômes prodromiques, comparativement à un groupe contrôle de sujets sains, des performances significativement moins bonnes aux tests explorant les capacités verbales, l'attention et la mémoire [46]. Simon *et al.* ont évalué un groupe de 93 sujets à risque présentant des symptômes prodromiques et un groupe de 43 patients présentant un premier épisode psychotique. Les sujets présentant des symptômes prodromiques ont été séparés en deux sous-groupes, le premier regroupant les sujets présentant des « symptômes de base à risque », supposés être présents durant toute la phase prodromique, le second regroupant les sujets présentant les critères d'un groupe « à très haut risque » (tels que ceux définis dans le SIPS), supposés être présents durant la période précédant immédiatement l'éclosion du trouble psychotique. Les résultats montrent que les performances observées aux tests neurocognitifs des sujets à risque comme celles des patients psychotiques étaient significativement inférieures aux valeurs normales, avec cependant des différences entre les trois groupes. Les performances des deux groupes de sujets à risque étaient inférieures aux valeurs normales mais supérieures à celles retrouvées chez les patients psychotiques, les performances des sujets « à très haut risque » se situant par ailleurs entre celles observées chez les sujets présentant « des symptômes de base » et celles retrouvées chez les patients psychotiques. Globalement, les fonctions les plus altérées concernaient la mémoire de travail auditive, la fluence verbale et la vitesse de traitement, et la mémoire verbale déclarative. Ces résultats suggèrent que les perturbations neurocognitives pourraient être relativement

modestes durant la phase prodromale initiale et s'aggravaient par la suite au fur et à mesure que l'on se rapprochait de la phase de transition vers un trouble psychotique caractérisé [108]. Les résultats de l'étude de Pukrop *et al.* vont dans le même sens. Pukrop *et al.* ont comparé les profils neurocognitifs observés chez 179 sujets sains, 38 sujets à risque en phase prodromique initiale, 90 sujets à risque en phase prodromique tardive, 86 patients présentant un premier épisode de schizophrénie, et 88 patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes de schizophrénie. L'analyse des données montre que les sujets à risque présentaient des déficits significatifs dans les tests explorant la mémoire verbale et les fonctions exécutives verbales. Comparativement aux sujets à risque en phase prodromique initiale, les sujets à risque en phase prodromique tardive présentaient de plus des déficits attentionnels. Globalement, les performances des sujets à risque étaient supérieures à celles observées chez les patients présentant un premier épisode schizophrénique et, de façon encore plus marquée, à celles observées chez les patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes schizophréniques [99].

Deux études prospectives ont tenté d'évaluer les déficits neurocognitifs prédictifs de la survenue d'une schizophrénie. L'étude de Eastvold *et al.* a porté sur 40 sujets à risque de schizophrénie, 15 patients présentant un premier épisode schizophrénique, et 36 sujets témoins sains. Tous ont été évalués à l'aide d'une batterie de tests explorant la vitesse de traitement, la mémoire de travail, la mémoire épisodique verbale, les fonctions exécutives et le quotient intellectuel. À l'entrée dans l'étude, les sujets à risque présentaient des performances à l'ensemble de ces tests significativement inférieures à celles observées chez les sujets témoins sains, mais supérieures à celles retrouvées chez les patients admis pour un premier épisode schizophrénique. Trente sujets à risque ont été suivis pendant 1 an : 5 (17 %) ont présenté durant la période de suivi un trouble psychotique caractérisé (3 une schizophrénie, 1 un trouble maniaque bipolaire avec caractéristiques psychotiques, et 1 un trouble psychotique non spécifié). Les résultats montrent que comparativement aux 25 sujets à risque n'ayant pas présenté de trouble psychotique caractérisé, les cinq sujets à risque ayant développé un trouble psychotique caractérisé présentaient à l'entrée dans l'étude un profil neurocognitif significativement plus altéré [33]. Lencz *et al.* ont comparé 38 sujets à haut risque de schizophrénie, âgés en moyenne de 16,5 ans, à 39 sujets témoins sains, appariés pour l'âge et le sexe. À l'entrée dans l'étude, globalement, les performances neurocognitives des sujets à haut risque étaient retrouvées significativement inférieures à celles observées chez les sujets témoins sains et à ce que laissait supposer leur propre estimation de leur fonctionnement intellectuel. Les déficits les plus marqués concernaient la mémoire verbale, la mémoire de travail et, à un moindre degré, le fonctionnement visuospatial. Sur les 33 sujets à haut risque suivis, 12 (36 %) ont développé un trouble psychotique caractérisé (6 une schizophrénie, 2 un trouble schizo-affectif, 1 un trouble délirant, et 3 un trouble psychotique non spécifié) sur une période de 25 à 288 semaines. Les résultats à l'entrée

dans l'étude montraient que les scores obtenus en mémoire verbale par ces 12 sujets ayant développé un trouble psychotique caractérisé étaient significativement inférieurs à ceux retrouvés chez les 21 sujets à haut risque demeurant non psychotiques [67].

Autres troubles neuropsychologiques et troubles moteurs

Des études antérieures ayant démontré l'existence de déficits dans la capacité à reconnaître les odeurs chez les patients présentant un premier épisode psychotique, Brewer *et al.* se sont interrogés sur leur valeur prédictive chez les sujets en phase prodromique. Leur étude a porté sur 81 sujets à très haut risque, âgés de 14 à 30 ans, comparés à 31 sujets témoins sains. Durant la période de suivi s'étalant sur 18 mois, 22 (27,2 %) sujets à très haut risque ont développé un trouble psychotique caractérisé, 12 ont été diagnostiqués comme présentant une schizophrénie ou un trouble schizophréniforme, 10 comme présentant un trouble psychotique non schizophrénique (2 trouble dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques, 1 trouble schizo-affectif, 3 trouble bipolaire, 3 trouble psychotique non spécifié, et 1 trouble psychotique induit par une substance). Les résultats montrent que seuls les sujets ayant développé une schizophrénie ou un trouble schizophréniforme présentaient, à l'entrée dans l'étude, des déficits dans la capacité à reconnaître les odeurs [15].

Une autre étude s'est intéressée aux troubles moteurs. Mittal *et al.* ont évalué, à l'aide d'une échelle d'identification des dyskinésies, 121 adolescents, âgés en moyenne de 14 ans, présentant un trouble de la personnalité schizotypique ($n = 32$), un autre trouble de la personnalité ($n = 40$), ou aucun trouble mental ($n = 49$). Durant la période de suivi, tous ces sujets ont bénéficié de trois évaluations, à raison d'une par an. Les résultats montrent qu'à chaque évaluation les sujets ayant un trouble de la personnalité schizotypique présentaient des perturbations motrices significativement plus importantes comparativement aux sujets témoins sains. De plus, seuls les sujets ayant un trouble de la personnalité schizotypique ont vu leurs perturbations motrices s'aggraver significativement tout au long de la période de suivi. À chaque évaluation, les perturbations motrices ont été retrouvées significativement corrélées à la présence de symptômes prodromiques, évalués à l'aide du SIPS [85].

Vers une intégration des différentes approches

Dans une revue de la littérature récente sur l'apport de l'approche phénoménologique dans l'identification des sujets à haut risque de développer un trouble psychotique, Nelson *et al.* plaident en faveur de l'intégration des données issues des recherches sur les symptômes de base et les troubles de l'expérience de soi aux facteurs « trait » et « état » actuellement reconnus comme prédictifs de la survenue d'une schizophrénie. Plus précisément, ces auteurs proposent une démarche en deux temps, consistant d'abord à repérer les sujets présentant des signes et des symptômes prodromiques tels que ceux définis, par exemple, dans le SIPS, puis à rechercher chez ces sujets la présence de symptômes de base

et/ ou de troubles de l'expérience de soi. Pour Nelson *et al.*, cette démarche, qui demande à être validée, devrait permettre d'optimiser le repérage des sujets réellement à risque de développer un trouble psychotique, et donc de réduire la fréquence des « faux positifs » [88].

Plusieurs études vont dans ce sens. Dans une étude portant sur des sujets en phase prodromique initiale et tardive, Schultze-Lutter *et al.*, par exemple, ne retrouvent que peu de corrélations entre les perturbations cognitives objectives et les perturbations cognitives subjectives, suggérant la complémentarité de ces deux approches dans le repérage des sujets à risque [107]. Dans une étude rétrospective portant sur 126 patients admis pour un premier épisode psychotique, les mêmes auteurs ont comparé l'apport respectif de la prise en compte des symptômes de base et des symptômes psychotiques atténués dans le repérage de la phase prodromique. Tous les patients rapportaient avoir présenté des symptômes non spécifiques et des symptômes psychotiques transitoires durant la phase prodromique ; 80,2 % rapportaient avoir présenté des symptômes de base, 74,2 % des symptômes psychotiques atténués, et 64,3 % à la fois des symptômes de base et des symptômes psychotiques atténués. L'analyse de l'évolution de la phase prodromique montrait que les symptômes de base et les symptômes psychotiques atténués étaient apparus dans le même temps (respectivement, en moyenne, 3,3 ans et 3,9 ans avant l'admission), bien après l'apparition des symptômes non spécifiques (en moyenne, 8,2 ans avant l'admission) et avant l'apparition des premiers symptômes psychotiques (en moyenne, 2,3 ans avant l'admission) [106]. Enfin, Simon *et al.* ont montré qu'en adjoignant les symptômes de base aux critères du SIPS, on obtenait un groupe de sujets à risque plus restreint et plus homogène dont les caractéristiques cliniques et cognitives se rapprochent davantage de celles retrouvées chez des patients présentant un premier épisode psychotique [109].

Conclusion

Au cours de ces trente dernières années, les travaux se sont multipliés, montrant que des signes et des symptômes prémorbides et prodromiques peuvent être repérés précocement dans l'histoire des sujets schizophrènes. Ces travaux posent cependant la question de la spécificité de ces signes et de ces symptômes. Si les études les plus récentes plaident en faveur d'une vulnérabilité clinique réelle à la schizophrénie, rejoignant en cela les résultats des travaux montrant que les comportements déviants et les déficits cognitifs retrouvés chez les enfants à haut risque de schizophrénie diffèrent de ceux observés chez d'autres enfants à risque, pour certains auteurs ces signes et ces symptômes prémorbides et prodromiques ne seraient pas spécifiques de la schizophrénie mais témoigneraient d'une vulnérabilité plus générale à la psychose. Afin d'essayer de clarifier cette question, des auteurs ont proposé de distinguer deux types de marqueurs de vulnérabilité : d'une part, les marqueurs liés aux facteurs étiologiques précoces, comme les déficits neurodéveloppementaux ; d'autre part, les marqueurs témoignant d'une maladie mentale latente, comme les symptômes indiquant

une propension à la psychose (aberrations perceptives, idéation magique et anhédonie) et les signes et les symptômes émotionnels et comportementaux (labilité émotionnelle, anxiété sociale, retrait social, passivité, comportements perturbateurs et agressifs) [93]. En fait, cette distinction apparaît peu opérante, dans la mesure où ces deux types de marqueurs peuvent obéir à un double déterminisme, à la fois génétique et environnemental. La question de la spécificité des signes et des symptômes prémorbides et prodromiques ne se pose pas seulement sur un plan théorique. Elle sous-tend aussi la justification des interventions précoces visant à éviter ou à retarder l'apparition des troubles schizophréniques et leurs modalités d'application.

Références

- [1] Alaghband-Rad J, McKenna K, Gordon CT, et al. Childhood-onset schizophrenia : the severity of premorbid course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 ; 34 : 1273–83.
- [2] Ambelas A. Preschizophrenics : adding to the evidence, sharpening the focus. *Br J Psychiatry* 1992 ; 160 : 401–4.
- [3] American Academy of child and adolescent psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescent with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 ; 40 (7 Suppl.) : 4S–23S.
- [4] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington DC : American Psychiatric Association ; 1980.
- [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed, revised. Washington DC : American Psychiatric Association ; 1987.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC : American Psychiatric Association ; 1994.
- [7] Amminger GP, Pape S, Rock D, et al. Relationship between childhood behavioral disturbance and later schizophrenia in the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 525–30.
- [8] Amminger GP, Resch F, Mutschlecher R, et al. Premorbid adjustment and remission of positive symptoms in first-episode psychosis. *Acta Paedopsychiatr* 1997 ; 6 : 212–6.
- [9] Asarnow JR, Ben-Meir S. Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders : a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern and severity of impairment. *J Child Psychol Psychiatry* 1988 ; 29 : 477–88.
- [10] Bailer J, Brauer W, Rey ER. Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia : results of a prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1996 ; 93 : 368–77.
- [11] Bailly D, Viellard M, Duverger H, et al. Un diagnostic méconnu : la schizophrénie chez l'enfant. *Ann Med Psychol* 2003 ; 161 : 652–9.
- [12] Baum KM, Walker EF. Childhood behavioral precursors of adult symptom dimensions in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995 ; 16 : 111–20.
- [13] Bergman AJ, Walker E. The relationship between cognitive functions and behavioural deviance in children at risk for psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1995 ; 36 : 265–78.
- [14] Bourgeois M, Etchepare JJ. Les schizophrènes avant la schizophrénie. Enquête. Comparative et statistique sur les antécédents infantiles de 35 schizophrènes et de 35 sujets de contrôle. *Ann Med Psychol* 1986 ; 144 : 757–65.
- [15] Brewer WJ, Wood SJ, McGorry PD, et al. Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 1790–4.
- [16] Brown J, Dodge KA. Early peer relations and child psychiatry. In : Greenspan S, Weider S, Osofsky J, editors. *Handbook of child and adolescent psychiatry*. New York : John Wiley & Sons ; 1997. p. 304–19.

-
- [17] Cannon M, Jones P, Gilvarry C, et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder : similarities and differences. *Am J Psychiatry* 1997; 154 : 1544-50.
- [18] Cannon M, Jones P, Huttunen MO, et al. School performance in Finnish children and later development of schizophrenia : a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 : 457-63.
- [19] Cannon M, Walsh E, Hollis C, et al. Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *Br J Psychiatry* 2001; 178 : 420-6.
- [20] Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk. A multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 : 28-37.
- [21] Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia : the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145 : 578-83.
- [22] Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, et al. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? *Am J Psychiatry* 2000; 157 : 60-6.
- [23] Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245 : 61-9.
- [24] Crow TJ, McMillan JF, Johnson AL, et al. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986; 148 : 120-7.
- [25] Cuesta MJ, Gil P, Artamendi M, et al. Premorbid personality and psychopathological dimensions in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2002; 58 : 273-80.
- [26] Cuesta MJ, Peralta V, Caro F. Premorbid personality in psychoses. *Schizophr Bull* 1999; 25 : 801-11.
- [27] Dalkin T, Murphy P, Glazebrook C, et al. Premorbid personality in first-onset psychosis. *Br J Psychiatry* 1994; 164 : 202-7.
- [28] Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, et al. Behavioural and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy males. *Am J Psychiatry* 1999; 156 : 1328-35.
- [29] Done DJ, Crow TJ, Johnstone EC, et al. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness : social adjustment at ages 7 and 11. *Br Med J* 1994; 309 : 699-703.
- [30] Done DJ, Leinonen E, Crow TJ, et al. Linguistic performance in children who develop schizophrenia in adult life. Evidence for normal syntactic ability. *Br J Psychiatry* 1998; 172 : 130-5.
- [31] Dworkin RH, Bernstein G, Kaplansky LM, et al. Social competence and positive and negative symptoms : a longitudinal study of children and adolescents at risk for schizophrenia and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148 : 1182-8.
- [32] Dworkin RH, Green Sr, Small NE, et al. Positive and negative symptoms and social competence in adolescents at risk for schizophrenia and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147 : 1234-6.
- [33] Eastvold AD, Heaton RK, Cadenhead KS. Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr Res* 2007; 93 : 266-77.
- [34] Erlenmeyer-Kimling L, Hildoff Adamo U, Rock D, et al. II : The New York High-Risk Project : prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 : 1096-102.
- [35] Fish B. Neurobiological antecedents of schizophrenia in children : evidence for an inherited congenital neurointegrative deficit. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34 : 1297-313.
- [36] Fish B, Marcus J, Hans SL, et al. Infants at risk for schizophrenia : sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 : 221-35.
- [37] Garmezy N. Child at risk : the search for the antecedents of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1974; 8 : 13-90.

- [38] Gourzis P, Katrivanou A, Beratis S. Symptomatology of the initial prodromal phase in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002; 28 : 415–29.
- [39] Gross G. The « basic » symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1989; (7) : 21–5.
- [40] Gross G, Huber G. Psychopathology of basic stages of schizophrenia in view of formal thought disturbances. *Psychopathology* 1985; 18 : 115–25.
- [41] Haas GL, Sweeney JA. Premorbid and onset features of first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18 : 373–86.
- [42] Häfner H, Löffler W, Maurer K, et al. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100 : 105–18.
- [43] Häfner H, Maurer K, Löffler W, et al. Onset and early course of schizophrenia. In : Häfner H, Gattaz WF, editors. *Search for the causes of schizophrenia*. Berlin : Springer-Verlag; 1995. p. 43–66.
- [44] Häfner H, Maurer K, Löffler W, et al. The ABC Schizophrenia Study : a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33 : 380–6.
- [45] Häfner H, Maurer K, Löffler W, et al. The early course of schizophrenia. In : Häfner H, editor. *Risk and protective factors in schizophrenia. Towards a conceptual model of the disease process*. Darmstadt : Steinkopff; 2002. p. 207–28.
- [46] Hambrecht M, Lammertink M, Klosterkötter J, et al. Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome clinic. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43 : s30–7.
- [47] Handest P. The prodromes of schizophrenia doctoral thesis. Copenhagen : University of Copenhagen; 2003.
- [48] Hans SL, Auerbach JG, Auerbach AG, et al. Development from birth to adolescence of children at-risk for schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15 : 384–94.
- [49] Harris JC. Schizophrenia : a neurodevelopmental disorder. In : Harris JC, editor. *Developmental neuropsychiatry, vol. II. Assessment, diagnosis, and treatment of developmental disorders*. Oxford : Oxford University Press; 1998. p. 404–26.
- [50] Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, et al. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome : an eight-year prospective study. *Schizophr Res* 2005; 79 : 85–93.
- [51] Hartmann E, Milofsky E, Vaillant G, et al. Vulnerability to schizophrenia : prediction of adult schizophrenia using childhood information. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 : 1050–6.
- [52] Hollis C. Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia : a case control study of premorbid developmental impairments. *Br J Psychiatry* 1995; 166 : 489–95.
- [53] Hollis C. Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses : diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br J Psychiatry* 2003; 182 : 37–44.
- [54] Hollis C, Taylor E. Schizophrenia : a critique from the developmental psychopathology perspective. In : Keshavan MS, Murray RM, editors. *Neurodevelopment and adult psychopathology*. New York : Cambridge University Press; 1997. p. 213–33.
- [55] Huber G, Gross G, Schüttler R, et al. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1980; 6 : 592–605.
- [56] Jackson HJ, McGorry PD, Dudgeon P. Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis : prevalence and specificity. *Compr Psychiatry* 1995; 36 : 241–50.
- [57] Jackson HJ, McGorry PD, McKenzie D. The reliability of DSM-III prodromal symptoms in first-episode psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90 : 375–8.
- [58] Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, et al. Predicting schizophrenia : findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 2005; 186 : 18–25.

-
- [59] Jones PB, Rodgers B, Murray RM, et al. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the 1946 British birth cohort. *Lancet* 1994; 344 : 1398–402.
- [60] Keshavan M, Montrose DM, Rajarethinam R, et al. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia : relationship to premorbid impairments. *Schizophr Res* 2008; 103 : 114–20.
- [61] Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 158–64.
- [62] Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Wieneke A, et al. Introduction and reliability of the first version of the schizophrenia prediction instrument (SPI-A). *Schizophr Res* 2001; 49 (Suppl. 1) : 4.
- [63] Koehler K, Sauer H. Huber's basic symptoms : another approach to negative psychopathology in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1984; 25 : 174–82.
- [64] Larsen TK, Johannessen JO, Opjordsmoen S. First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis. Pathways to care. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (Suppl.) : 45–52.
- [65] Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, et al. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis on 1-year outcome in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2000; 45 : 1–9.
- [66] Lawrie SM, Byrne M, Miller P, et al. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 178 : 524–30.
- [67] Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, et al. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59 : 863–71.
- [68] Lewine RRJ, Watt N, Prentky RA, et al. Childhood behavior in schizophrenia, personality disorder, depression, and neurosis. *Br J Psychiatry* 1978; 133 : 347–57.
- [69] Lohr JB, Flynn K. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull* 1993; 19 : 551–6.
- [70] Maccabe JH, Albouri E, Fahy TA, et al. Do schizophrenic patients who managed to get to university have a non-developmental form of illness? *Psychol Med* 2002; 32 : 535–44.
- [71] Malla AK, Norman RMG, Manchanda R, et al. Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first episode psychosis. *Psychol Med* 2002; 32 : 1109–19.
- [72] Malla AK, Norman RM, Manchanda R, et al. One year outcome in first episode psychosis : influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res* 2002; 54 : 231–42.
- [73] Malmberg A, Lewis G, David A, et al. Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172 : 308–13.
- [74] Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, et al. Children at risk for schizophrenia : the Jerusalem Infant Development Study. II. Neurobehavioral deficits at school age. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50 : 797–809.
- [75] Marcus J, Hans SL, Nagler S, et al. Review of the NIMH Israeli Kibbutz-city study and the Jerusalem infant development study. *Schizophr Bull* 1987; 13 : 425–38.
- [76] McClellan J, McCurry C. Neurocognitive pathways in the development of schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998; 3 : 320–32.
- [77] McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia : rationale. *Schizophr Bull* 1996; 22 : 201–22.
- [78] McGorry PD, McKenzie D, Jackson HJ, et al. Can we improve the diagnostic efficiency and predictive power of prodromal symptoms for schizophrenia? *Schizophr Res* 2000; 42 : 91–100.
- [79] McNeil TF, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000; 31 : 166–78.
- [80] Mednick SA, Mura M, Schulsinger F, et al. Perinatal conditions and infant development in children with schizophrenic parents. *Soc Biology* 1971; 18 : 103–13.

- [81] Miller P, Byrne M, Hodges A, et al. Schizotypal components in people at high risk of developing schizophrenia : early findings from the Edinburg High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 2002 ; 180 : 179–84.
- [82] Miller PM, Byrne M, Hodges A, et al. Childhood behaviour, psychotic symptoms, and psychosis onset in young people at high risk of schizophrenia : early findings from the Edinburgh High Risk Study. *Psychol Med* 2002 ; 32 : 173–9.
- [83] Miller PM, Lawrie SM, Byrne M, et al. Self-rated schizotypal cognitions, psychotic symptoms and the onset of schizophrenia in young people at high risk of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2002 ; 105 : 341–5.
- [84] Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, 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.
- [85] Mittal VA, Neumann C, Saczawa M, et al. Longitudinal progression of movement abnormalities in relation to psychotic symptoms in adolescents at high risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2008 ; 65 : 165–71.
- [86] Møller P, Husby R. The initial prodrome in schizophrenia : searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophr Bull* 2000 ; 26 : 217–32.
- [87] Muratori F, Salvadori F, D'Arcangelo G, et al. Childhood psychopathological antecedents in early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2005 ; 20 : 309–14.
- [88] Nelson B, Yung AR, Bechdolf A, et al. The phenomenological critique and self-disturbance : implications for ultra-high risk (« prodrome ») research. *Schizophr Bull* 2008 ; 34 : 381–92.
- [89] Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, et al. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia : association with risk factors. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 794–800.
- [90] Norman RM, Lewis SW, Marshall M. Duration of untreated psychosis and its relationship to clinical outcome. *Br J Psychiatry* 2005 ; 48 (Suppl.) : s19–23.
- [91] Norman RMG, Malla AK, Manchanda R, et al. Premorbid adjustment in first episode schizophrenia and schizoaffective disorders : a comparison of social and academic domains. *Acta Psychiatr Scand* 2005 ; 112 : 30–9.
- [92] Offord DR, Cross LA. Behavioural antecedents of adult schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1969 ; 21 : 267–83.
- [93] Olin SCS, Mednick SA. Risk factors of psychosis : identifying vulnerable populations premorbidly (early detection and intervention in schizophrenia). *Schizophr Bull* 1996 ; 22 : 223–40.
- [94] Parnas J. Self and schizophrenia : a phenomenological perspective. In : Kircher T, David A, editors. *The self in neuroscience and psychiatry*. Cambridge : Cambridge University Press ; 2003. p. 127–41.
- [95] Parnas J, Handest P, Saebye D, et al. Anomalies of subjective experience in schizophrenia and psychotic bipolar illness. *Acta Psychiatr Scand* 2003 ; 108 : 126–33.
- [96] Parnas J, Jansson L, Sass LA, et al. Self-experience in the prodromal phases of schizophrenia : a pilot study of first admissions. *Neurol Psychiatr Brain Res* 1998 ; 6 : 107–16.
- [97] Parnas J, Møller P, Kircher T, et al. EASE : examination of anomalous self-experience. *Psychopathology* 2005 ; 38 : 236–58.
- [98] Prasad KM, Sanders R, Sweeney J, et al. Neurological abnormalities among offspring of persons with schizophrenia : relation to premorbid psychopathology. *Schizophr Res* 2009 ; 108 : 163–9.
- [99] Pukrop R, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, et al. Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006 ; 28 : 1388–407.

-
- [100] Raballo A, Maggini C. Experiential anomalies and self-centrality in schizophrenia. *Psychopathology* 2005; 38 : 124–32.
- [101] Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, et al. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 : 2027–35.
- [102] Roff JD, Knight R, Wertheim E. A factor-analytic study of childhood symptoms antecedent to schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1976; 85 : 543–9.
- [103] Rosa A, Cuesta MJ, Peralta V, et al. Dermatoglyphic anomalies and neurocognitive deficits in sibling pairs discordant for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2005; 137 : 215–21.
- [104] Sass La, Parnas J. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull* 2003; 29 : 427–44.
- [105] Schaeffer JL, Ross RG. Childhood-onset schizophrenia : premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 : 538–45.
- [106] Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, et al. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria : symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* 2010; 36 (1) : 182–91.
- [107] Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Pickler H, et al. Relationship between subjective and objective cognitive function in the early and late prodrome. *Br J Psychiatry Suppl* 2007; 51 : s43–51.
- [108] Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, et al. Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr Bull* 2007; 33 : 761–71.
- [109] Simon AE, Dvorsky DN, Boesch J, et al. Defining subjects at risk for psychosis : a comparison of two approaches. *Schizophr Res* 2006; 81 : 83–90.
- [110] Swanson CL, Gur RC, Bilker W, et al. Premorbid educational attainment in schizophrenia : association with symptoms, functioning and neurobehavioral measures. *Biol Psychiatry* 1998; 44 : 739.
- [111] Tarrant CJ, Jones PB. Biological markers as precursors to schizophrenia : specificity, predictive ability, and etiological significance. In : Rapoport JL, editor. *Childhood onset of «adult» psychopathology. Clinical and research advances*. Washington DC : American Psychiatric Press; 2000. p. 65–102.
- [112] Verdoux H, Liraud F, Bergey C, et al. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 2001; 49 : 231–41.
- [113] Vyas NS, Hadjulis M, Vourdas A, et al. The Maudsley early onset schizophrenia study. Predictors of psychosocial outcome at 4-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16 : 465–70.
- [114] Wagner PS. First person account : a voice from another closet. *Schizophr Bull* 1996; 22 : 399–401.
- [115] Walker EF, Savoie T, Davis D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20 : 441–51.
- [116] Watt NF. Patterns of childhood social development in adult schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35 : 160–5.
- [117] Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders : a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30 : 457–65.
- [118] Woods BT, Kinney DK, Yurgelun-Todd D. Neurologic abnormalities in schizophrenic patients and their families. I. Comparison of schizophrenic, bipolar, and substance abuse patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43 : 657–63.

- [119] Wyatt RJ, Green MF, Tuma AH. Long-term morbidity associated with delayed treatment of first admission schizophrenic patients : a re-analysis of the Camarillo State Hospital data. *Psychol Med* 1997; 27 : 261–8.
- [120] Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis : descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30 : 587–99.
- [121] Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of the first-episode psychosis : past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22 : 353–70.
- [122] Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk (« prodromal ») group. *Schizophr Res* 2003; 60 : 21–32.
- [123] Zubin J, Spring B. Vulnerability : a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977; 86 : 103–26.

CHAPITRE 6

Les données sur les facteurs de risque dans les schizophrénies à début précoce corroborent-elles celles classiquement rapportées chez l'adulte ?

L'intérêt porté aux schizophrénies à début précoce a rapidement conduit à s'interroger sur la nature de la maladie décrite chez ces enfants : s'agit-il de la même maladie que celle classiquement reconnue chez l'adulte ? Si les progrès considérables réalisés dans les techniques d'enregistrement des symptômes psychiatriques chez l'enfant ont permis d'apporter des éléments de réponse à cette question sur le plan clinique, ils ont aussi fait naître l'espoir d'une avancée notable dans la compréhension des mécanismes étiopathogéniques en cause dans cette maladie [32, 35, 36].

Le facteur héréditaire

La question du rôle des facteurs génétiques dans l'étiopathogénie de la schizophrénie s'est posée dès l'organisation des critères diagnostiques par Kraepelin, qui avait d'emblée initié des études sur l'« hérédité » de la maladie [37]. Depuis, de nombreuses études d'agrégation familiale, de jumeaux et d'adoption ont démontré l'importance du déterminisme génétique dans la survenue d'une schizophrénie.

Les troubles du spectre de la schizophrénie

Les études d'agrégation familiale

Depuis le début du xx^e siècle, de nombreuses études ont montré l'existence d'une agrégation familiale des cas de schizophrénie. Les études réalisées en Europe entre 1967 et 1978 montrent que le risque global dans la fratrie d'un individu atteint est de 10 %, mais que ce risque augmente considérablement lorsqu'un parent est également atteint (16,7 % contre 9,6 % lorsqu'aucun des deux parents n'est atteint). Le risque de devenir schizophrène lorsqu'un des deux parents est atteint est de 12,8 % [9, 13, 17, 29, 47]. À partir de cinq études réalisées entre 1923 et 1957, Gottesman et Shields estiment à 46 % le risque de développer une schizophrénie pour un enfant issu de deux parents schizophrènes [15]. Globalement, le risque de développer une schizophrénie apparaît deux fois plus élevé dans la fratrie (10,1 %) et chez les enfants (12,8 %) que chez les parents (5,6 %) d'un proposant schizophrène, cette différence étant probablement due au faible taux de reproduction et de mariage des sujets schizophrènes [28]. Plusieurs études réalisées entre 1980 et 1990 rapportent un risque de développer une schizophrénie chez les apparentés de premier degré d'un patient schizophrène (4 à 9 %) plus élevé que chez les apparentés de premier degré de sujets témoins (0 à 2 %) [9, 17]. D'autres études ont montré que dans les familles de proposants schizophrènes les apparentés de premier degré présentent aussi souvent des troubles voisins de la schizophrénie, regroupés sous le terme de « spectre de la schizophrénie ». Ainsi, le risque morbide pour la personnalité schizotypique (2 à 14,6 %) apparaît-il très supérieur à celui retrouvé chez les apparentés de premier degré de sujets témoins (0,3 à 2,1 %). Il en est de même pour la personnalité paranoïaque (1,4 à 7,3 % contre 0,2 à 2,7 %) [9, 17]. Ces études montrent que l'âge de début de la schizophrénie semble être influencé par l'existence d'antécédents familiaux [14].

Une étude, comparant les apparentés de premier degré de 102 sujets présentant une schizophrénie à début précoce, 223 sujets présentant un trouble déficit de l'attention/hyperactivité et 122 sujets contrôles, confirme les données obtenues chez l'adulte. Ses résultats montrent que le risque morbide pour la schizophrénie (4,9 %), la personnalité schizotypique (4,2 %), et plus globalement les troubles appartenant au spectre de la schizophrénie (13,6 %), chez les apparentés des enfants schizophrènes est significativement supérieur à celui retrouvé chez les apparentés des enfants hyperactifs (0,4 %, 0,9 %, 5,4 %) et des enfants témoins (0 %, 0 %, 0,8 %) [2]. Des travaux déjà anciens suggèrent aussi que le poids des facteurs génétiques dans les schizophrénies à début précoce pourrait être plus important que dans les schizophrénies débutant à l'âge l'adulte [23]. Plusieurs études, émanant du même groupe de recherche, ont comparé les résultats obtenus dans les schizophrénies à début précoce, durant l'enfance, à ceux classiquement rapportés dans les schizophrénies de l'adulte. Ces études montrent que si les taux de schizophrénie (1,6 à 3,3 % *versus* 6,5 %) et de trouble schizo-affectif (0,8 à 1,1 % *versus* 2,3 %)

retrouvés chez les apparentés de premier degré des sujets schizophrènes apparaissent comparables dans les deux cas, les taux des troubles de la personnalité schizotypique (11,1 à 12,9 % *versus* 6,9 %) et paranoïaque (11,3 à 14,8 % *versus* 1,4 %), et plus globalement celui des troubles appartenant au spectre de la schizophrénie (23,4 à 25,4 % *versus* 16,1 %), apparaissent plus élevés chez les apparentés de premier degré des sujets présentant une schizophrénie à début précoce que chez les apparentés de premier degré des sujets présentant une schizophrénie ayant débuté à l'âge adulte [32, 35, 36]. Ces données sont confirmées dans une étude ayant comparé directement les antécédents parentaux de 97 patients présentant une schizophrénie à début précoce, 97 patients présentant une schizophrénie ayant débuté à l'âge adulte, et 129 sujets témoins (tableaux 6.1 et 6.2) [31].

Les études de jumeaux

Toutes les études de jumeaux sur la schizophrénie retrouvent une concordance plus grande chez les monozygotes que chez les dizygotes. Dans 11 études réalisées (représentant un total de 620 jumeaux monozygotes et 920 jumeaux dizygotes), la concordance observée chez les monozygotes varie de 31 à 69 % (moyenne : 58 %) contre 0 à 27 % chez les dizygotes (moyenne : 13 %) [13, 17]. Là encore, ces études suggèrent l'existence d'influences génétiques sur l'âge de début de la maladie [21].

TABEAU 6.1. Risque morbide pour les troubles du spectre de la schizophrénie chez les parents de patients présentant une schizophrénie à début précoce (groupe 1), de patients présentant une schizophrénie ayant débuté à l'âge adulte (groupe 2), et de sujets témoins (groupe 3), d'après Nicolson *et al.*, 2003 [31].

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 1 <i>versus</i> groupe 3	Groupe 2 <i>versus</i> groupe 3	Groupe 1 <i>versus</i> groupe 2
Schizophrénie	1,08	1,04	0,00	ns	ns	ns
Trouble schizo-affectif	0,00	0,00	0,00			
Trouble de la personnalité schizotypique	7,29	2,08	0,78	p < 0,01	ns	ns
Trouble de la personnalité paranoïaque	17,98	8,51	0,78	p < 0,01	p < 0,01	ns
Troubles du spectre de la schizophrénie	24,74	11,35	1,55	p < 0,001	p < 0,01	P < 0,05

ns : non significatif.

TABLEAU 6.2. Nombre de symptômes des troubles de la personnalité schizotypique et paranoïaque chez les parents de patients présentant une schizophrénie à début précoce (groupe 1), de patients présentant une schizophrénie ayant débuté à l'âge adulte (groupe 2), et de sujets témoins (groupe 3), d'après Nicolson *et al.*, 2003 [31].

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p
Trouble de la personnalité schizotypique	1,5 ± 1,7	1,0 ± 1,3	0,6 ± 0,9	< 0,001
Trouble de la personnalité paranoïaque	1,6 ± 1,8	1,0 ± 1,5	0,5 ± 0,9	< 0,001

À notre connaissance, une seule étude, déjà ancienne, a porté sur les jumeaux de sujets schizophrènes dont les troubles ont débuté avant l'âge de 15 ans. Cette étude retrouve un taux de concordance chez les monozygotes de 88,2 % contre 22,9 % chez les dizygotes [19].

Les marqueurs neuropsychologiques et neurophysiologiques

Parallèlement à cette approche clinique, de nombreux travaux ont cherché à mettre en évidence des caractéristiques neuropsychologiques et neurophysiologiques transmissibles qui pourraient relever d'un substratum génétique plus simple que le phénotype catégoriel de schizophrénie.

Les déficits neurocognitifs

De nombreuses études ont documenté l'existence de déficits neurocognitifs chez les schizophrènes adultes et leurs apparentés de premier degré, y compris en l'absence de toute expression psychopathologique [8, 10, 16, 20, 24].

Des déficits neurocognitifs comparables à ce qui est observé chez l'adulte, touchant l'attention, la mémoire de travail et les fonctions exécutives, sont retrouvés dans les schizophrénies à début précoce [27, 45], une étude comparant des enfants, des adolescents et des adultes schizophrènes suggérant même que ces déficits pourraient être plus marqués dans les formes débutant durant l'enfance [4]. Deux études ont évalué les performances cognitives des apparentés de premier degré non psychotiques de patients présentant une schizophrénie à début précoce à l'aide des tests classiquement utilisés dans les études familiales chez l'adulte. La première étude a comparé les performances obtenues au *continuous performance task* (CPT), au *trail making test* (TMT), et au *span of apprehension test* chez 79 parents de patients présentant une schizophrénie à début précoce, 190 parents de patients présentant un trouble déficit de l'attention/hyperactivité, et 115 sujets témoins. Les résultats montrent que les performances obtenues au CPT et au TMT chez les parents non psychotiques des

patients présentant une schizophrénie à début précoce sont significativement moins bonnes que celles observées chez les parents des patients présentant un trouble déficit de l'attention/hyperactivité et les sujets témoins, aucune différence significative n'étant retrouvée entre ces derniers [3]. La deuxième étude a comparé les performances obtenues au TMT et aux subtests « vocabulaire » et « appréhension des chiffres » de la WAIS-R (ou du WISC-R) chez 67 parents et 24 frères et sœurs de patients présentant une schizophrénie à début précoce et 114 sujets témoins appariés selon l'âge, le sexe et le niveau éducatif. Les résultats montrent que les performances obtenues au TMT chez les apparentés de premier degré non psychotiques des patients présentant une schizophrénie à début précoce sont significativement moins bonnes que celles retrouvées chez les sujets témoins [12]. Au total, ces deux études montrent que les apparentés de premier degré des patients avec une schizophrénie à début précoce présentent des déficits neurocognitifs touchant l'attention soutenue, la vitesse psychomotrice, la mémoire de travail et les fonctions exécutives, comparables à ce qui est observé chez les apparentés de premier degré des patients adultes [10, 20].

Les troubles de la poursuite oculaire lente

Les troubles de la poursuite oculaire lente constituent également un marqueur de vulnérabilité pour la schizophrénie, sous l'influence de facteurs génétiques, retrouvé chez 50 % environ des apparentés de premier degré des patients schizophrènes adultes [6].

Les patients avec une schizophrénie à début précoce présentent les mêmes anomalies que celles rapportées chez l'adulte : gain (rapport de la vélocité de la cible sur celle de l'œil) faible, *root mean square error* (RMSE, niveau global de poursuite anormale) augmenté, augmentation des saccades anticipatrices [18, 25, 26]. Comparés à 62 sujets témoins, une étude retrouve chez 71 apparentés de premier degré de patients présentant une schizophrénie à début précoce des anomalies similaires à celles décrites chez les apparentés de patients adultes (tableau 6.3) [32]. Une autre étude a procédé à trois groupes d'évaluation : 70 parents de patients présentant une schizophrénie à début précoce *versus* 78 sujets témoins, 64 parents de patients présentant une schizophrénie ayant débuté à l'âge adulte *versus* 47 sujets témoins, 21 frères et sœurs de patients

TABLEAU 6.3. Troubles de la poursuite oculaire lente chez les apparentés de patients présentant une schizophrénie à début précoce, d'après Nicolson *et al.*, 2000 [32].

	Apparentés schizophrénie à début précoce	Contrôles	p
Gain	0,80 ± 0,15	0,85 ± 0,12	0,05
RMSE	3,2 ± 1,7	2,4 ± 0,9	0,002
Poursuite oculaire qualitativement pauvre	21,1 %	4,8 %	0,006

présentant une schizophrénie à début précoce *versus* 36 sujets témoins. Les résultats de cette étude montrent que si les anomalies qualitatives de la poursuite oculaire lente sont significativement plus fréquentes chez les parents des patients schizophrènes comparés à leurs contrôles, les parents et les frères et sœurs des patients présentant une schizophrénie à début précoce diffèrent aussi significativement des sujets témoins sur d'autres mesures (tableaux 6.4 et 6.5) [39].

TABLEAU 6.4. Troubles de la poursuite oculaire lente chez les parents de patients présentant une schizophrénie à début précoce ou ayant débuté à l'âge adulte, d'après Sporn *et al.*, 2005 [39].

	Parents schizophrénie à début précoce <i>versus</i> contrôles	Parents schizophrénie adulte <i>versus</i> contrôles
Score qualitatif continu	2,16 ± 0,84 <i>versus</i> 1,80 ± 0,60*	2,46 ± 0,95 <i>versus</i> 2,21 ± 0,65
Poursuite oculaire qualitativement anormale	16 % <i>versus</i> 1%*	22 % <i>versus</i> 4 %*
RMSE	2,48 ± 1,54 <i>versus</i> 1,72 ± 1,03*	2,86 ± 1,89 <i>versus</i> 2,40 ± 1,30
Gain	0,88 ± 0,11 <i>versus</i> 0,89 ± 0,12	0,81 ± 0,16 <i>versus</i> 0,83 ± 0,14
Saccades de rattrapage	1,53 ± 0,72 <i>versus</i> 1,78 ± 0,80	1,68 ± 0,93 <i>versus</i> 1,77 ± 0,67
Saccades anticipatrices	0,06 ± 0,09 <i>versus</i> 0,05 ± 0,10	0,03 ± 0,08 <i>versus</i> 0,03 ± 0,06

* p ≤ 0,01.

TABLEAU 6.5. Troubles de la poursuite oculaire lente chez les frères et sœurs de patients présentant une schizophrénie à début précoce d'après Sporn *et al.*, 2005 [39].

	Fratrie schizophrénie à début précoce <i>versus</i> contrôles
Score qualitatif continu	1,94 ± 0,97 <i>versus</i> 1,51 ± 0,57
Poursuite oculaire qualitativement anormale	14 % <i>versus</i> 8 %
RMSE	2,17 ± 1,85 <i>versus</i> 1,62 ± 0,93
Gain	0,89 ± 0,11 <i>versus</i> 0,96 ± 0,13*
Saccades de rattrapage	1,57 ± 0,62 <i>versus</i> 1,36 ± 0,38
Saccades anticipatrices	0,08 ± 0,10 <i>versus</i> 0,04 ± 0,05

* p ≤ 0,01.

Les facteurs environnementaux

Si les études épidémiologiques familiales permettent d'affirmer l'existence d'une composante génétique nette à l'origine de la schizophrénie, elles prouvent aussi l'importance des facteurs environnementaux dans son déterminisme. De nombreux facteurs de risque environnementaux, de nature psychosociale et biologique, ont été incriminés dans la survenue d'une schizophrénie [9]. À notre connaissance, seules les complications obstétricales et les troubles de la communication intrafamiliale ont, à ce jour, fait l'objet d'études dans les schizophrénies à début précoce.

Les complications obstétricales

De nombreuses études ont montré que comparés à des sujets témoins sains ou à leurs frères et sœurs, les patients adultes schizophrènes présentent un excès d'antécédents de complications survenues pendant la grossesse ou lors de l'accouchement [43]. Une méta-analyse réalisée à partir des données fournies par 20 études cas-contrôles et deux études de cohortes montre que les sujets exposés à des complications obstétricales ont deux fois plus de risque de développer une schizophrénie que les sujets non exposés [11]. La variable clinique la plus souvent retrouvée corrélée à des antécédents de complications obstétricales est un âge de début précoce de la maladie [22]. Une méta-analyse retrouve une relation dose-effet entre âge de début de la schizophrénie et antécédents de complications obstétricales, les antécédents de complications obstétricales apparaissant d'autant plus fréquents que l'âge de début de la schizophrénie est précoce. Cette même méta-analyse montre que les schizophrènes ayant débuté précocement leur maladie (avant l'âge de 21 ans) ont été plus fréquemment exposés à des complications de l'accouchement (présentation anormale, césarienne) [44]. Ces résultats suggèrent que des facteurs de risque environnementaux précoces pourraient jouer plus particulièrement un rôle dans l'étiopathogénie des schizophrénies débutant durant l'enfance.

Cinq études ont exploré les antécédents de complications obstétricales dans les schizophrénies à début précoce. Une première étude a porté sur 32 sujets ayant débuté une schizophrénie avant l'âge de 14 ans, comparés à 63 sujets témoins psychiatriques non psychotiques hospitalisés avant l'âge de 14 ans. Dans cette étude, les antécédents obstétricaux ont été obtenus directement auprès des mères biologiques. Ses résultats montrent que les sujets présentant une schizophrénie à début précoce ont été significativement plus fréquemment exposés à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement ($OR = 3,5$), et plus particulièrement à une asphyxie néonatale ($OR = 6,8$) [30]. Une seconde étude a porté sur 36 sujets présentant une schizophrénie ayant débuté avant l'âge de 12 ans, comparés à un groupe témoin comprenant 20 de leurs frères et sœurs et 15 frères et sœurs de patients présentant une psychose atypique ayant débuté durant l'enfance. Les antécédents obstétricaux, collectés dans les

dossiers médicaux, ne révèlent ici aucune différence significative entre les deux groupes [34]. Enfin, trois études, émanant du même groupe de recherche, ont comparé respectivement 36, 34 et 31 patients présentant une schizophrénie à début précoce à 35, 30 et 27 de leurs frères et sœurs. Si les taux de complications obstétricales (35 % à 36 %) retrouvés chez les enfants schizophrènes dans ces études sont comparables à ceux classiquement rapportés chez l'adulte (21 % à 32 %), en revanche, là encore, aucune différence significative n'est retrouvée entre les enfants schizophrènes et leurs frères et sœurs (19 à 34 %) [32, 35, 36].

Les troubles de la communication intrafamiliale

Les travaux disponibles concernant le rôle des perturbations de la communication intrafamiliale dans le déterminisme de la schizophrénie chez les patients adultes sont difficiles à interpréter, dans la mesure où ils rendent hasardeuses les déductions sur la qualité des interactions parents/enfants qui régnaient durant l'enfance des patients, c'est-à-dire 10 ou 20 ans plus tôt [38]. Néanmoins, des études suggèrent que le fait de vivre au sein d'une famille présentant un haut niveau d'expression des émotions accroîtrait le risque de schizophrénie [5, 42]. De même, une étude d'adoption finlandaise, tout en confirmant l'importance du facteur héréditaire dans le déterminisme de la maladie, retrouve un risque accru de survenue de la schizophrénie chez les sujets génétiquement vulnérables ayant vécu auprès de parents adoptifs souffrant de troubles psychiatriques [40]. Quoi qu'il en soit, ces études n'apportent que peu d'éléments objectifs permettant d'affirmer que les troubles de la communication parents/enfants et entre parents pourraient constituer un facteur de risque additionnel pour la survenue d'une schizophrénie [46].

Plusieurs études se sont attachées à évaluer l'environnement familial, et plus particulièrement la qualité des transactions familiales, chez les enfants schizophrènes. Les résultats de ces études montrent que, comparativement à des enfants normaux ou déprimés, les enfants schizophrènes présentent plus fréquemment au cours des interactions familiales des difficultés à maintenir leur attention (se traduisant par exemple par une tendance à s'éloigner du sujet faisant l'objet de l'interaction) et des troubles de la pensée (idées bizarres, désorganisées). En retour, leurs parents manifestent plus souvent des attitudes de critiques acerbes et de commentaires sévères. Si ces troubles de la communication intrafamiliale ont parfois été tenus pour déterminants dans l'éclosion de la maladie, ces études montrent aussi que lorsque les parents des enfants schizophrènes sont invités à parler de leur enfant en l'absence de celui-ci, ils ne manifestent pas plus d'hostilité ou d'attitudes émotionnelles excessives que les parents des enfants contrôles. Ces données suggèrent que le comportement des parents des enfants schizophrènes pourrait être, au moins en partie, déterminé par les difficultés de communication que présente leur enfant, et ce d'autant plus que les mêmes difficultés sont retrouvées chez les enfants schizophrènes à l'extérieur du milieu familial [1, 7, 41].

Conclusions

Si, par définition, il existe une continuité sur le plan clinique entre les schizophrénies à début précoce et les schizophrénies débutant à l'âge adulte, les quelques études disponibles sur les facteurs de risque dans les schizophrénies à début précoce vont aussi dans le sens d'une continuité sur le plan étiologique. Les études épidémiologiques familiales suggèrent cependant que le poids des facteurs génétiques dans le déterminisme des schizophrénies à début précoce pourrait être plus important que dans les formes débutant à l'âge adulte. Des auteurs se sont aussi interrogés sur l'apport des données obtenues dans les schizophrénies à début précoce en termes de compréhension des mécanismes impliqués dans le développement de la maladie. Une étude a évalué le fonctionnement prémorbide et les facteurs de risque retrouvés chez 49 enfants schizophrènes ayant débuté leur maladie avant l'âge de 12 ans. Plus de la moitié d'entre eux présentaient des anomalies développementales prémorbides dans chaque domaine exploré (langagier, moteur, social). Une association significative est retrouvée dans cette étude entre l'existence d'anomalies développementales prémorbides de la parole et du langage et la fréquence des facteurs de risque recherchés (complications obstétricales, troubles du spectre de la schizophrénie et troubles de la poursuite oculaire lente chez les apparentés de premier degré), suggérant l'implication dans la pathophysiologie de la schizophrénie des régions cérébrales liées au développement du langage [33].

Références

- [1] Asarnow JR, Goldstein MJ, Ben-Meir S. Parental communication deviance in childhood onset schizophrenia spectrum and depressive disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29 : 825–38.
- [2] Asarnow RF, Nuechterlein KH, Fogelson D, et al. Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia : the UCLA Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 : 581–8.
- [3] Asarnow RF, Nuechterlein KH, Subotnik KL, et al. Neurocognitive impairments in nonpsychotic parents of children with schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder : the University of California, Los Angeles Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 : 1053–60.
- [4] Biswas P, Malhotra S, Malhotra A, et al. Comparative study of neuropsychological correlates in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15 : 360–6.
- [5] Brown GW, Birley JLT, Wing JK. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders : a replication. *Br J Psychiatry* 1972; 121 : 241–58.
- [6] Campion D. Les troubles des mouvements de la poursuite oculaire dans la schizophrénie. In : Dalery J, D'Amato T, editors. *La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives*. 2^e éd. Paris : Masson; 1999. p. 195–201.
- [7] Cook WL, Asarnow JR, Goldstein MJ, et al. Mother-child dynamics in early-onset depression and childhood schizophrenia spectrum disorders. *Dev Psychopathol* 1990; 2 : 71–84.
- [8] Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20 : 31–46.
- [9] D'Amato T, Karoumi B. Facteurs de risque et schizophrénie. In : Dalery J, D'Amato T, editors. *La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives*. 2^e éd. Paris : Masson; 1999. p. 35–67.

- [10] Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, et al. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients : a diagnostic efficiency analysis. *J Abnorm Psychol* 1995 ; 104 : 286–304.
- [11] Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia : a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995 ; 167 : 786–93.
- [12] Gochman PA, Greenstein D, Sporn A, et al. Childhood onset schizophrenia : familial neurocognitive measures. *Schizophr Res* 2004 ; 71 : 43–7.
- [13] Gorwood P. Vulnérabilité génétique dans les pathologies mentales de l'enfant. In : Bailly D, editor. *Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Paris : Doin ; 2002. p. 159–78.
- [14] Gorwood P, Leboyer M, Jay M, et al. Gender and age at onset in schizophrenia. Impact of family history. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 208–12.
- [15] Gottesman II, Shields J. Schizophrenia and genetics : a twin study vantage point. New York : Academic Press ; 1972.
- [16] Harris JG, Adler LE, Young DA, et al. Neuropsychological dysfunction in parents of schizophrenics. *Schizophr Res* 1996 ; 20 : 253–60.
- [17] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Susceptibilité génétique. In : *Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent*. Paris : Les éditions Inserm ; 2002. p. 145–232.
- [18] Jacobsen LK, Hong WL, Hommer DW, et al. Smooth pursuit eye movements in childhood-onset schizophrenia : comparison with attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Biol Psychiatry* 1996 ; 40 : 1144–54.
- [19] Kallman FJ, Roth B. Genetic aspects of preadolescent schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1956 ; 112 : 599–606.
- [20] Keefe RS, Silverman JM, Roitman SE, et al. Performance of nonpsychotic relatives of schizophrenic patients on cognitive tests. *Psychiatry Res* 1994 ; 53 : 1–12.
- [21] Kendler KS, Tsuang MT, Hays P. Age at onset in schizophrenia : a familial perspective. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 881–90.
- [22] Kirov G, Jones PB, Rifkin L, et al. Do obstetric complications cause the earlier age at onset in male than female schizophrenics? *Schizophr Res* 1996 ; 20 : 117–24.
- [23] Kolvin I, Garside RF, Kidd JS. Studies in the childhood psychoses. IV. Parental personality and attitude and childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 1971 ; 118 : 403–6.
- [24] Kremen WS, Seidman LJ, Pepple JR, et al. Neuropsychological risk indicators for schizophrenia : a review of family studies. *Schizophr Bull* 1994 ; 20 : 103–19.
- [25] Kumra S, Bedwell J, Hommer D, et al. Comparison of smooth pursuit eye movements in pediatric patients with childhood-onset schizophrenia and « multidimensionally impaired syndrome ». *Biol Psychiatry* 1998 ; 43 : 68S.
- [26] Kumra S, Sporn A, Hommer DW, et al. Smooth pursuit eye-tracking impairment in childhood-onset psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 1291–8.
- [27] Kumra S, Wiggs E, Bedwell J, et al. Neuropsychological deficits in pediatric patients with childhood-onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified. *Schizophr Res* 2000 ; 42 : 135–44.
- [28] Larson CA, Nyman GE. Differential fertility in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1973 ; 49 : 272–80.
- [29] Leboyer M, Gorwood P, Campion D. Facteurs héréditaires dans la schizophrénie. Éditions techniques. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*. Psychiatrie, 37-290-A-10 1993 : 8p
- [30] Matsumoto H, Takei N, Saito H, et al. Childhood-onset schizophrenia and obstetric complications : a case-control study. *Schizophr Res* 1999 ; 38 : 93–9.
- [31] Nicolson R, Brookner FB, Lenane M, et al. Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 490–5.
- [32] Nicolson R, Lenane M, Hamburger SD, et al. Lessons from childhood-onset schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000 ; 31 : 147–56.

-
- [33] Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, et al. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia : association with risk factors. *Am J Psychiatry* 2000; 157 : 794–800.
 - [34] Nicolson R, Malaspina D, Giedd JN, et al. Obstetrical complications and childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156 : 1650–2.
 - [35] Nicolson R, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia : rare but worth studying. *Biol Psychiatry* 1999; 46 : 1418–28.
 - [36] Nicolson R, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia : what can it teach us? In : Rapoport JL, editor. *Childhood onset of «adult» psychopathology. Clinical and research advances*. Washington DC : American Psychiatric Press. p. 167–92.
 - [37] Rüdín E. *Zur vererbung und neventstehung der dementia praecox*. New York : Springer Verlag Inc; 1916.
 - [38] Singer MT, Wynne LC, Toohey ML. Communication disorders and the families of schizophrenics. In : Wynne LC, Cromwell RL, Matthysse S, editors. *The nature of schizophrenia*. New York : Wiley; 1978.
 - [39] Sporn A, Greenstein D, Gogtay N, et al. Childhood-onset schizophrenia : smooth pursuit eye-tracking dysfunction in family members. *Schizophr Res* 2005; 73 : 243–52.
 - [40] Tienari P, Sorri A, Lahti I, et al. Genetic and psychosocial factors in schizophrenia : the Finnish adoptive family study. *Schizophr Bull* 1987; 13 : 477–95.
 - [41] Tompson MC, Asarnow JR, Goldstein MJ, et al. Thought disorder and communication problems in children with schizophrenia spectrum and depressive disorders and their parents. *J Clin Child Psychology* 1990; 19 : 159–68.
 - [42] Vaughn C, Leff JP. The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. *Br J Psychiatry* 1976; 129 : 125–37.
 - [43] Verdoux H. Complications obstétricales et schizophrénies. In : Dalery J, D'Amato T, editors. *La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives*. 2^e éd. Paris : Masson; 1999. p. 69–79.
 - [44] Verdoux H, Geddes J, Takei N, et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia : an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997; 154 : 1220–7.
 - [45] Weinberger DR, Gallhofer B. Cognitive function in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(Suppl. 4) : S29–36.
 - [46] Wing L. Schizophrenic psychoses : causal factors and risks. In : Williams P, Wilkinson G, Rawnsley K, editors. *The scope of epidemiological psychiatry*. New York : Routledge; 1989.
 - [47] Zerbin-Rüdín E. Genetic aspects of schizophrenia. In : Mitsuda H, Fukuda T, editors. *Biological mechanism of schizophrenia*. Tokyo : Igeku Shoin; 1974. p. 250–7.

CHAPITRE 7

Les apports des données obtenues dans les schizophrénies à début précoce au modèle neurodéveloppemental

E. Fakra

Initialement proposée il y a plus de deux décennies [5, 27, 48], la théorie neurodéveloppementale est à ce jour le modèle étiologique prévalent de la schizophrénie. Cette conception s'intègre dans le modèle plus général dit « de vulnérabilité », lui-même postulant une origine combinée de facteurs génétiques et environnementaux dans le développement de la maladie schizophrénique [4, 18, 32, 33, 40]. Dans sa déclinaison la plus simple, le modèle neurodéveloppemental propose que la schizophrénie soit la résultante d'un dysfonctionnement dans des processus développementaux initiés bien antérieurement aux premiers symptômes.

Un certain nombre d'arguments, issus de plusieurs champs de recherche, viennent soutenir un modèle hypothétique chronologique renforçant cette théorie.

Les facteurs environnementaux et génétiques

Tout d'abord, les patients schizophrènes ont une probabilité plus forte d'avoir vécu des incidents pré- ou périnataux, avec un taux de complications obstétricales deux fois supérieur à ce qui est retrouvé en population générale [1, 2, 44, 45]. De surcroît, un âge d'apparition précoce des troubles schizophréniques est plus fortement associé à des complications obstétricales qu'un âge

d'apparition tardif des troubles [44]. Par la suite, les enfants « pré-schizophréniques » montrent un taux plus important d'anomalies mineures physiques pouvant constituer des indicateurs d'un développement prénatal perturbé de l'ectoderme [46], ainsi que des déviations généralement minimales du développement moteur, cognitif et/ou social. Ainsi, une étude portant sur un suivi de 45 ans d'une cohorte de naissance danoise a démontré que les adultes atteints de schizophrénie présentaient dans leur enfance une fréquence plus élevée de retards dans les principales étapes développementales [41]. Les données de la cohorte de naissance Dunedin a pu mettre en évidence un QI réduit de manière précoce et persistante dans l'enfance [34]. Bien que ces signes soient aspécifiques, ils sont en accord avec l'idée que les premiers symptômes rattachés à la schizophrénie n'apparaissent pas sur un cerveau totalement « indemne » et que des témoignages discrets d'atteintes des fonctions cérébrales sont présents dès le plus jeune âge.

Par ailleurs, un autre faisceau d'arguments vient s'emboîter dans ce modèle. En effet, il apparaît que les études de génétique indiquent également que le développement cérébral précoce pourrait être touché. Ainsi, les approches de gènes candidats (consistant à cibler les gènes pouvant être impliqués dans la schizophrénie sur la base des hypothèses étiopathogéniques) mais également les recherches sur l'ensemble du génome (*genome-wide*, technique plus récente permettant d'analyser l'ensemble du génome) semblent surtout pointer des résultats qui concerneraient les cascades moléculaires impliquées dans le développement cérébral, telles que la cascade neuregulin 1 (NRG1-ERB4) [16], des gènes codant pour des protéines synaptiques (par exemple, NRX1) [35], ou des ions potassium impliqués dans la différenciation neuronale (par exemple KCNH) [17]. Aussi, une grande partie des variants structuraux du génome associés à la schizophrénie, tels que les translocations ou les variabilités du nombre de copies d'un gène (ou CNV pour *copy number variation*), implique des gènes associés aux processus de développement cérébral, comme la prolifération ou la migration neuronale ou encore la formation synaptique [47].

L'image qui se dégage de cette approche neurodéveloppementale est donc celle d'une certaine prédisposition génétique touchant en particulier des gènes associés au développement cérébral, accentuée par des atteintes durant la période pré- et périnatale pouvant entraîner des signes discrets d'altérations du développement dans l'enfance, et enfin la survenue des troubles lors de l'enfance tardive ou de l'adolescence. Cette survenue tardive pourrait être expliquée d'une part par le fait que des liaisons précoces ne se manifesteraient qu'à un stade de maturité plus tardif où les mécanismes compensateurs ne sont plus opérants [43], et d'autre part par le fait que certains mécanismes fins, notamment au niveau de l'organisation préfrontale, ne se manifesteraient qu'à une étape requérant un plus haut degré de complexité. Dès lors, il semblerait que l'étude du développement cérébral puisse donner des indications précises quant à ces hypothèses, et que, selon l'âge d'apparition des symptômes schizophréniques au cours de l'évolution cérébrale, il puisse être possible de distinguer les effets propres dus à l'éclosion des troubles de ceux marquant une vulnérabilité développementale.

Les données d'imagerie cérébrale

Une des données de neuro-imagerie les plus robustes obtenues ces dernières décennies montre que la schizophrénie est fréquemment associée à certaines altérations structurales, en particulier un élargissement des ventricules et une diminution du volume des régions corticales temporales (médiales et supérieures) et préfrontales [23, 39]. Le moment d'apparition, l'évolution et la nature exacte de ces anomalies restent cependant largement inconnus. Il semblerait que si certaines singularités puissent être présentes bien avant la survenue de la maladie (constituant ainsi des marqueurs neurodéveloppementaux précoces), les moments entourant la période de transition dans la pathologie psychotique s'accompagnent aussi de remaniements cérébraux intenses tout à fait propices à l'émergence d'altérations du système nerveux central.

Une meilleure compréhension du cours évolutif de ces anomalies peut revêtir une importance capitale, non seulement pour aider à élucider la physiopathologie du trouble mais également dans une perspective de prévention et d'intervention thérapeutique. Dans cet abord, la schizophrénie d'apparition précoce constitue un modèle particulièrement pertinent afin de saisir les interactions complexes entre développement cérébral et processus physiopathologiques. Au préalable, il paraît toutefois nécessaire de rappeler les particularités du développement cérébral normal. Ensuite, il convient également d'analyser la spécificité des anomalies retrouvées chez les patients schizophrènes, en particulier par rapport à d'autres troubles psychiatriques. Enfin, il paraît intéressant d'étudier de quelle manière la pathologie schizophrénique vient peser sur l'établissement de la morphologie cérébrale en fonction de l'âge d'apparition des troubles et le moment d'évolution de la maladie.

Le développement cérébral normal

Le développement du cortex cérébral est loin d'être uniforme et peut varier considérablement en fonction du tissu et des régions. La matière blanche a une trajectoire de croissance linéaire à travers l'enfance et l'adolescence. Il n'en est pas de même pour la matière grise. Ainsi, s'il était considéré jusqu'à une date encore récente que les transformations de la matière grise présentaient une trajectoire opposée à celle de la matière blanche, c'est-à-dire diminuait au cours du développement, les premières études longitudinales ont pu constater que le *pattern* d'évolution de ce tissu était en fait plus complexe [8, 9]. De manière globale, toutes les régions cérébrales présentent un *pattern* similaire de changement avec une phase initiale d'épaississement du volume (croissance corticale) qui culmine à la fin de l'enfance et au début de l'adolescence. Par la suite, il existe une phase d'amincissement survenant durant l'adolescence pour arriver aux volumes cérébraux plus stables observés à l'âge adulte. Toutefois, ces premières études montraient également une grande disparité de ce profil de maturation à travers les différents lobes cérébraux. Ainsi, si la matière grise des lobes frontaux arrive à son volume culminant vers l'âge 11 ans, la matière grise dans les lobes temporaux poursuit sa croissance jusqu'à l'âge de 14 ans.

Par la suite, d'autres méthodes de mesure de l'épaisseur corticale ont permis de distinguer plus finement la progression de la maturation cérébrale dans les différents « sous-compartiments » des lobes cérébraux. Le cortex sensoriel et primaire présenterait ces changements initialement, puis secondairement, le cortex associatif (qui intègre l'information des cortex primaires). En conséquence, au sein du lobe frontal, le *pattern* de changement ici décrit évolue de manière postéro-antérieure, le cortex préfrontal étant touché en dernier. De même, dans le lobe temporal, le gyrus temporal supérieur qui regroupe des aires associatives de haut niveau est la dernière région où prend forme l'élitage cortical [11, 38]. Enfin, il existe également une certaine variation de ces *patterns* de maturation liée au sexe, les femmes parvenant aux volumes culminants en moyenne 1 à 2 ans avant les hommes.

La signification exacte de cette phase physiologique de diminution de la matière grise ainsi que les changements et les remaniements cellulaires qui y prennent place restent encore peu compris. Cela tient au fait que les mesures morphologiques ne peuvent fournir qu'une donnée très indirecte d'une organisation très complexe d'enchevêtrement de neurones, de vaisseaux et de cellules gliales. Il semblerait que cette décroissance correspondrait à une maturation du cortex comprenant un élitage synaptique, sans doute une certaine sélection et une élimination des neurones correspondant à des informations redondantes [26], le tout s'accompagnant bien sûr de changements vasculaires, de modifications des facteurs trophiques et possiblement d'un rétrécissement cellulaire.

Le volume du cortex cérébral est-il corrélé à l'intelligence ?

Avant d'envisager les liens entre développement cérébral et schizophrénie, il paraît nécessaire de considérer les principaux facteurs pouvant influencer le cours normal du développement cérébral. Intuitivement, l'intelligence pourrait constituer un facteur déterminant. Shaw *et al.* [37] ont réalisé une étude capitale permettant d'élucider les liens entre quotient intellectuel (QI) et épaisseur du cortex cérébral. Dans cette étude longitudinale portant sur 307 enfants, les auteurs ont pu montrer que s'il n'existait pas de corrélation entre les mesures de l'épaisseur corticale et le QI tous âges confondus, une corrélation significative entre ces deux variables était par contre retrouvée en fonction des périodes de développement. Ainsi, il existait une corrélation négative entre intelligence et épaisseur corticale durant la deuxième enfance (plus l'enfant avait un QI élevé moins le cortex était épais) et cette corrélation s'inversait durant la troisième enfance pour être maximale à la fin cette phase (plus l'enfant avait un QI élevé plus le cortex était épais). Par la suite (adolescence, âge adulte), cette corrélation positive tendait à disparaître. De manière plus notable, il apparaissait que si ces corrélations entre niveau de QI et épaisseur corticale étaient globalement assez faibles, le QI semblait par contre beaucoup plus influencer la trajectoire de changement de l'épaisseur corticale particulièrement au niveau frontal. Les auteurs ont pu constater que le groupe d'enfants possédant le QI le plus élevé

présentait une phase initiale d'épaississement cortical accélérée puis une phase d'élagage également plus intense, ce qu'ils interprètent comme une plasticité corticale plus importante.

Pattern de développement cérébral dans la schizophrénie d'apparition précoce

Les premières études chez les patients atteints de schizophrénie d'apparition très précoce montrent un déficit marqué et global du volume de matière grise dans l'ensemble du cortex s'accompagnant d'un élargissement des ventricules [29–31], un résultat très similaire à celui retrouvé chez les patients schizophrènes adultes, mais ici encore plus significatif.

Par la suite, les études prospectives utilisant des analyses des cartes corticales ont pu rapporter des résultats tout à fait spectaculaires dans ce domaine. La plus connue est sans doute l'étude de Thompson qui montre une accentuation majeure de la perte corticale des sujets ayant une schizophrénie, plus particulièrement marquée dans le lobe préfrontal, dans l'aire motrice supplémentaire, sensorimotrice, ainsi qu'au niveau pariétal et temporal. Les pertes au niveau frontal et temporal étaient progressives tout au long des 5 ans d'observation. Ce déficit pariéto-temporal progressif durant l'adolescence a pu être confirmé par des études ultérieures [12, 42]. Il semblerait donc que la maturation de la matière grise dans la schizophrénie d'apparition très précoce ait un *pattern* similaire à celui observé dans le développement cérébral normal mais de manière dramatiquement plus accentuée.

De manière intéressante, ce profil de perte de volume cérébral accentué semble spécifique de la schizophrénie. Ainsi Kumra *et al.* [21] ont pu comparer ce profil à celui d'enfants présentant une psychose atypique de caractéristiques cliniques semblables mais n'évoluant pas vers une schizophrénie : après 2 à 10 ans de suivi, aucun des enfants de cette cohorte n'avait évolué vers une schizophrénie mais par contre 40 % d'entre eux ont présenté par la suite un trouble bipolaire. Ces enfants présentaient un profil de développement cérébral tout à fait différent des enfants schizophrènes avec un accroissement de volume cortical dans les régions temporales gauches accompagné d'une perte de volume dans les régions temporales droites et du cortex subgénual [14]. De surcroît, il est important de noter que ce groupe d'enfants avait également des traitements similaires aux enfants schizophrènes, éliminant ainsi la possibilité que les anomalies cérébrales observées soient uniquement une conséquence du traitement antipsychotique.

Certaines données suggèrent également que cette poursuite vertigineuse de la phase de décroissance de la matière grise puisse persister dans des régions frontotemporales [15]. Ainsi, une cohorte de 70 enfants avec un diagnostic de schizophrénie a été suivie longitudinalement pendant 2 à 26 ans. Bien que les patients aient présenté une diminution de l'épaisseur corticale moyenne, tous âges confondus, par rapport à une population contrôle, il apparaissait que l'épaisseur corticale des patients tendait à se normaliser dans les régions

postérieures (pariétales et occipitales), alors que dans les régions frontales, ce déficit persistait. Cette observation permet également de restaurer la continuité des anomalies morphologiques observées entre schizophrénie d'apparition précoce et schizophrénie adulte : ainsi le développement cortical singulier qui prend place durant l'adolescence du patient présentant une schizophrénie d'apparition précoce débouche, par la suite, sur un *pattern* plus caractéristique et similaire à celui rencontré chez le patient schizophrène ayant déclenché sa maladie plus tardivement.

Mais ces diminutions de volume cérébral constatées dans la schizophrénie d'apparition précoce ne touchent pas uniquement le cortex, puisqu'un certain nombre d'anomalies semblent également concerner le système limbique. Les premières études longitudinales, qui ont comparé de manière transversale des patients souffrant de schizophrénie d'apparition précoce avec des volontaires sains ou des patients présentant des psychoses non schizophréniques, n'ont pas pu mettre en évidence de différences flagrantes entre ces trois groupes. Par contre, les études longitudinales comparant schizophrénie d'apparition précoce et volontaires sains montrent une plus grande diminution du volume des structures des lobes temporaux [7, 49, 51]. Cette réduction de volume semblerait également toucher le cortex cingulaire antérieur et, de manière plus controversée, l'hippocampe. D'autres preuves d'anomalie de ces structures, notamment au niveau de leur connectivité anatomique, ont pu être mises en évidence par imagerie du tenseur de diffusion (DTI) [22, 36, 50].

Une question apparaît alors, quel est le développement cérébral des patients schizophrènes avant l'entrée dans la maladie ?

Développement cérébral chez les apparentés et chez les patients à haut risque de schizophrénie

Parmi les études morphologiques comparant les apparentés (de premier degré, c'est-à-dire la fratrie ou les enfants) des patients schizophrènes à des volontaires sains, quelques-unes sont parvenues à mettre en évidence une différence de taille significative des ventricules latéraux (augmentée chez les apparentés) et du complexe amygdalo-hippocampique (diminuée chez les apparentés), alors que la plupart des autres études rapportent des différences non significatives [25]. Les études comparant les apparentés aux patients montrent de manière quasi unanime des différences de taille marquées de ces structures entre les deux populations. Ceci suggère donc qu'il puisse exister des transformations lors de la transition du sujet à risque vers l'état pathologique.

Par ailleurs, afin d'aider à distinguer les effets génétiques attachés à la maladie de ceux consécutifs à l'interaction du sujet avec son environnement, des études de jumeaux discordants ont relevé les cartes corticales de sujets ayant donc le même patrimoine génétique mais dont l'un seulement avait développé la maladie [3, 28]. La surface de l'hippocampe était similairement atteinte chez tous les sujets. Tous les sujets présentaient également des déficits de densité au niveau des lobes frontaux et temporaux, particulièrement au niveau du cortex

préfrontal dorsolatéral, de l'aire de Broca et de Wernicke. Toutefois dans ces dernières régions, ces effets n'étaient pas aussi clairement dichotomisés puisque les patients schizophrènes montraient une perte cérébrale corrélée à l'atteinte cognitive et à la sévérité symptomatique. Enfin, le déficit pariétal aurait lui un déclenchement non génétique [3, 13].

En ce qui concerne les sujets à haut risque, seul un petit nombre des études prospectives longitudinales ont inclus de l'imagerie. Les sources principales de ces informations très précieuses proviennent de deux études : le *Copenhagen High-Risk Project* et l'*Edinburgh High-Risk Study*. Il a pu être montré que la densité de matière grise dans le cortex médial préfrontal ainsi que dans le cingulaire antérieur des patients à haut risque se situait entre celle des patients schizophrènes et des volontaires sains, avec une différence significative entre les trois groupes. De la même manière, ce même profil (volume cérébral des patients diminué par rapport à celui des sujets à haut risque, volume cérébral des sujets à haut risque inférieur à celui des volontaires sains) était également présent pour le complexe amygdalo-hippocampique [24, 51]. Le thalamus était significativement réduit chez les sujets à haut risque par rapport aux volontaires sains, mais il n'existait pas de différence entre le groupe des sujets à haut risque et celui des patients.

Il semblerait donc qu'il existe des perturbations du volume cérébral plusieurs années avant que la schizophrénie éclore. Mais seul le suivi prospectif des sujets à haut risque (notamment des sujets à haut risque avant et après la survenue de la maladie) permettrait de différencier les effets propres du terrain vulnérable de ceux de la schizophrénie. Bien que ces études comportent des échantillons très réduits, certains auteurs se sont avancés à déterminer des valeurs prédictives. Ainsi, Job *et al.* ont pu montrer une diminution significativement plus importante de la densité de matière grise au niveau de l'uncus de l'hippocampe gauche, le gyrus fusiforme et le cortex cérébelleux droit chez les 8 sujets à haut risque qui ont développé une schizophrénie comparés aux 10 sujets qui n'ont pas montré de signes de la maladie au cours des 2,5 ans de suivi en moyenne [19]. Le calcul de la perte de matière grise dans ces trois régions combinées pourrait alors prédire le développement de la maladie dans 70 % des cas [20].

Conclusion

Il apparaît que la perte du volume de matière grise au cours de la maturation cérébrale se déroule à une vitesse très accélérée dans la schizophrénie d'apparition très précoce mais respecte globalement le *pattern* observé chez l'enfant et l'adolescent normaux. Ainsi, des atteintes précoces durant la vie du sujet (par exemple, durant la gestation) pourraient affecter les processus de développement du cerveau avec les influences les plus flagrantes sur les mécanismes de maturation cérébrale survenant autour de l'adolescence. Dans le cas de la schizophrénie d'apparition précoce, ces influences seraient encore plus marquées que dans la schizophrénie classique survenant à l'âge adulte. Outre l'âge d'apparition et les manifestations cliniques, l'élargissement ventriculaire plus important [10] et le volume cérébral plus faible [6], retrouvés chez les patients

présentant une schizophrénie d'apparition précoce par rapport aux sujets souffrant d'une schizophrénie adulte, sont des arguments pour établir une continuité entre ces deux formes. De surcroît, le profil morphologique cérébral adulte est tout à fait superposable entre les deux formes de schizophrénie : lorsque les patients souffrant de schizophrénie d'apparition précoce deviennent de jeunes adultes, le profil d'accélération de perte cérébrale ralentit pour se poursuivre uniquement dans les régions d'atteintes plus typiques de la maladie, c'est-à-dire le cortex préfrontal et le cortex temporal supérieur [15].

Au vu de la similarité des profils de maturation cérébrale entre patients et adolescents sains, ainsi que le profil de plasticité corticale qui semblerait également s'accroître sous l'effet d'autres facteurs comme le niveau de QI, certains auteurs ont proposé que cette maturation excessivement marquée, observée chez les patients atteints de schizophrénie d'apparition précoce, puisse en fait refléter un processus physiologique d'adaptation de l'organisme face à la maladie, cherchant à « éliminer » les populations et câblages neuronaux défaillants.

Il est toutefois à noter que ces données sont à interpréter avec la plus grande prudence. En effet, comme souligné précédemment, ces résultats concernent un nombre restreint d'études avec des échantillons très faibles et des méthodes de calcul du volume cérébral ou de densité de matière grise qui sont encore en développement et soumis à critiques. Ceci expliquerait aussi des données qui peuvent parfois sembler peu robustes. Aussi, il n'existe malheureusement pas de données prospectives de la maturité cérébrale chez des patients ayant développé une schizophrénie à l'âge adulte, et de manière évidente seuls les patients ayant un haut risque font l'objet d'un suivi longitudinal, ce qui biaise les données vers des formes de la maladie où l'atteinte génétique est particulièrement importante.

Références

- [1] Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Res Rev* 2004; 45 : 1–17.
- [2] Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia : historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 159 : 1080–92.
- [3] Cannon TD, Thompson PM, van Erp TG, et al. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99 : 3228–33.
- [4] Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, et al. Heritability estimates for psychotic disorders – The Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 : 162–8.
- [5] Feinberg I. Schizophrenia – Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence. *J Psychiatr Res* 1983; 17 : 319–34.
- [6] Frazier JA, Giedd JN, Hamburger SD, et al. Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 : 617–24.
- [7] Friedman L, Findling RL, Kenny JT, et al. An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 1999; 46 : 78–88.
- [8] Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence : a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999; 2 : 861–3.
- [9] Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence : a longitudinal MRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23 : 571–88.

-
- [10] Gogtay N, Giedd J, Janson K, et al. Brain imaging in normal and abnormal brain development : new perspectives for child psychiatry. *Clin Neurosci Res* 2001 ; 1 : 283–90.
 - [11] Gogtay N, Thompson PM. Mapping gray matter development : implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn* 72 : 6–15.
 - [12] Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, et al. Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 569–71.
 - [13] Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, et al. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007 ; 64 : 772–80.
 - [14] Gogtay N, Ordonez A, Herman DH, et al. Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness. *J Child Psychol Psychiatry* 2007 ; 48 : 852–62.
 - [15] Greenstein D, Lerch J, Shaw P, et al. Childhood onset schizophrenia : cortical brain abnormalities as young adults. *J Child Psychol Psychiatry* 2006 ; 47 : 1003–12.
 - [16] Hahn CG, Wang HY, Cho DS, et al. Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med* 2006 ; 12 : 824–8.
 - [17] Huffaker SJ, Chen JS, Nicodemus KK, et al. A primate-specific, brain isoform of KCNH2 affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia. *Nat Med* 2009 ; 15 : 509–18.
 - [18] Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010 ; 468 : 187–93.
 - [19] Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, et al. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage* 2005 ; 25 : 1023–30.
 - [20] Job DE, Whalley HC, McIntosh AM, et al. Grey matter changes can improve the prediction of schizophrenia in subjects at high risk. *BMC Med* 2006 ; 4.
 - [21] Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, et al. «Multidimensionally impaired disorder» : is it a variant of very early-onset schizophrenia ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998 ; 37 : 91–9.
 - [22] Kumra S, Ashtari M, Cervellione KL, et al. White matter abnormalities in early-onset schizophrenia : a voxel-based diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 ; 44 : 934–41.
 - [23] Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia – A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998 ; 172 : 110–20.
 - [24] Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 1999 ; 353 : 30–3.
 - [25] Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J, et al. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia : the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr Bull* 2008 ; 34 : 330–40.
 - [26] Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, et al. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage* 2007 ; 36 : 1065–73.
 - [27] Murray RM, Jones P, Ocallaghan E. Fetal brain development and later schizophrenia. *Childhood Environment and Adult Disease* 1991 ; 156 : 155–70.
 - [28] Narr KL, van Erp TG, Cannon TD, et al. A twin study of genetic contributions to hippocampal morphology in schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2002 ; 11 : 83–95.
 - [29] Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, et al. Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; 54 : 897–903.
 - [30] Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, et al. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999 ; 56 : 649–54.
 - [31] Rapoport JL, Inoff-Germain G. Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2000 ; 2 : 410–5.

- [32] Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, et al. The neurodevelopmental model of schizophrenia : update 2005. *Mol Psychiatry* 2005 ; 10 : 434–49.
- [33] Rehn AE, Rees SM. Investigating the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005 ; 32 : 687–96.
- [34] Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia : a 30-year study. *Am J Psychiatry* 2010 ; 167 : 160–9.
- [35] Rujescu D, Ingason A, Cichon S, et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 988–96.
- [36] Serene JA, Ashtari M, Szeszko PR, et al. Neuroimaging studies of children with serious emotional disturbances : a selective review. *Can J Psychiatry* 2007 ; 52 : 135–45.
- [37] Shaw P, Greenstein D, Lerch J, et al. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 2006 ; 440 : 676–9.
- [38] Shaw P, Gogtay N, Rapoport J. Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories. *Hum Brain Mapp* 2010 ; 31 : 917–25.
- [39] Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001 ; 49 : 1–52.
- [40] Singh SM, McDonald P, Murphy B, et al. Incidental neurodevelopmental episodes in the etiology of schizophrenia : an expanded model involving epigenetics and development. *Clin Genet* 2004 ; 65 : 435–40.
- [41] Sorensen HJ, Mortensen EL, Schiffman J, et al. Early developmental milestones and risk of schizophrenia : a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophr Res* 2010 ; 118 : 41–7.
- [42] Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, et al. Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 2181–9.
- [43] Thompson BL, Levitt P. Now you see it, now you don't—Closing in on allostasis and developmental basis of psychiatric disorders. *Neuron* 2010 ; 65 : 437–9.
- [44] Verdoux H, Geddes JR, Takei N, et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia : an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 1220–7.
- [45] Verdoux H, Sutter AL. Maternal psychopathology, obstetric complications and schizophrenia. Review of the literature. *Ann Med Psychol* 2000 ; 158 : 1–10.
- [46] Waddington JL, Torrey EF, Crow TJ, et al. Schizophrenia, neurodevelopment, and disease – the 5th Biannual Winter Workshop on Schizophrenia, Badgastein, Austria, January 28 to February 3, 1990. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 271–3.
- [47] Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008 ; 320 : 539–43.
- [48] Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 660–9.
- [49] White T, Andreasen NC, Nopoulos P, et al. Gyrfication abnormalities in childhood- and adolescent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003 ; 54 : 418–26.
- [50] White T, Kendi AT, Lehericy S, et al. Disruption of hippocampal connectivity in children and adolescents with schizophrenia-A voxel-based diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res* 2007 ; 90 : 302–7.
- [51] White T, Cullen K, Rohrer LM, et al. Limbic structures and networks in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008 ; 34 : 18–29.

CHAPITRE 8

Quel traitement pour l'enfant et l'adolescent schizophrènes ?

Le traitement des enfants et des adolescents schizophrènes requiert d'une part des interventions spécifiques visant à corriger les symptômes (positifs et négatifs) constitutifs du trouble, et d'autre part une prise en charge plus globale liée aux besoins que présentent ces enfants et ces adolescents sur les plans psychologique, social, éducatif et culturel. Cette approche multimodale, adaptée aux besoins des enfants et des adolescents, apparaît comme le seul gage d'efficacité, permettant de réduire les symptômes du trouble psychotique et les taux de rechutes, tout en limitant les conséquences délétères du trouble sur le fonctionnement psychosocial de l'enfant et de l'adolescent et sur son développement [42]. Si de nombreuses études ont été consacrées aux différentes modalités d'intervention possibles chez l'adulte, il n'en est pas de même chez l'enfant et l'adolescent. On admet cependant généralement que les stratégies thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité chez l'adulte peuvent être utilisées chez l'enfant et l'adolescent [2, 7].

Traitement médicamenteux

De nombreuses publications ont été consacrées au traitement pharmacologique de la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent. La plupart d'entre elles n'apportent cependant le plus souvent que des informations partielles, tirées d'études en ouvert et de rapports de cas ou suggérant des ajustements en fonction des données obtenues chez l'adulte. Par ailleurs, les données fournies par les études contrôlées actuellement disponibles apparaissent aussi parcellaires et réductrices, dans la mesure où ces études sont de courte durée et portent généralement sur un nombre relativement faible de patients strictement sélectionnés [2, 7, 37, 66, 80]. La schizophrénie à début précoce est une pathologie rare, dont le diagnostic reste difficile. C'est aussi une pathologie grave, au pronostic souvent défavorable. À ce titre, elle illustre parfaitement les difficultés d'ordre méthodologique et éthique auxquelles se heurtent encore les recherches pharmacocliniques chez l'enfant et l'adolescent [5].

Quel traitement antipsychotique choisir ?

Comme chez l'adulte, les neuroleptiques représentent le traitement médicamenteux de première intention dans les schizophrénies à début précoce chez l'enfant et l'adolescent. De nombreuses questions persistent cependant concernant l'efficacité et la tolérance des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent.

Neuroleptiques conventionnels

Les premières études, réalisées dans les années 1970, ont porté sur des groupes d'enfants et d'adolescents « sévèrement perturbés », mais chez qui le diagnostic de schizophrénie n'était pas assuré. Une étude contrôlée en *cross-over* a comparé la chlorpromazine et le lithium chez dix enfants, dont six schizophrènes (plus un autiste et trois enfants présentant des troubles graves de l'humeur). Globalement, ses résultats montrent une efficacité légèrement supérieure, mais statistiquement non significative, de la chlorpromazine [15]. Deux études, portant sur un total de 90 enfants, ont comparé l'halopéridol et la fluphénazine. Leurs résultats ne montrent aucune différence significative entre les deux molécules [21, 22]. De plus, ils ne permettent aucune conclusion quant à l'efficacité de l'halopéridol et de la fluphénazine, l'état clinique des enfants étant jugé inchangé, voire aggravé, dans une étude [22].

Par la suite, deux études contrôlées contre placebo ont été réalisées avec l'halopéridol. Dans la première étude, l'halopéridol et la loxapine sont comparés à un placebo chez 75 adolescents âgés de 13 à 18 ans présentant « une schizophrénie chronique avec exacerbation aiguë ». Ses résultats montrent que l'halopéridol est plus efficace que le placebo sur les symptômes positifs, aucune différence significative n'étant retrouvée entre l'halopéridol et la loxapine. Une analyse complémentaire tenant compte de la sévérité du tableau clinique montre que la différence entre l'halopéridol et le placebo est surtout marquée dans les formes les plus graves [46]. Dans la seconde étude, l'halopéridol est comparé en *cross-over* à un placebo chez 16 enfants âgés de 5 à 12 ans présentant une schizophrénie selon les critères du DSM-III-R. Là encore, l'halopéridol se révèle plus efficace que le placebo sur les symptômes positifs (troubles du cours de la pensée, hallucinations et idées délirantes de persécution), 12 enfants sur 16 étant jugés très significativement améliorés et quatre modérément améliorés [67]. Dans ces deux études, 70 % des enfants et des adolescents sous halopéridol ont présenté d'importants effets secondaires, principalement à type de symptômes extrapyramidaux et de sédation.

Enfin, une étude a comparé le thiothixène et la thioridazine chez 21 adolescents souffrant de schizophrénie selon les critères du DSM-III-R. La même efficacité est retrouvée pour les deux molécules, les auteurs indiquant cependant que de nombreux patients ne toléraient pas les posologies les plus efficaces en raison de la sédation engendrée par le traitement [48].

En conclusion de leur revue de la littérature, publiée en 1994, Spencer et Campbell notent que les neuroleptiques conventionnels, et notamment l'halopéridol, sont fréquemment utilisés chez les enfants et les adolescents schizoph-

rènes à des doses très élevées, sans bénéfice net et/ou au prix d'effets secondaires importants (symptômes extrapyramidaux, sédation, dyskinésies tardives, syndrome malin) [66].

Neuroleptiques atypiques

Moins sédatifs, engendrant moins de symptômes extrapyramidaux que les neuroleptiques conventionnels, et ayant possiblement des effets neuroprotecteurs sur le système nerveux central, les nouveaux antipsychotiques (neuroleptiques atypiques) sont apparus potentiellement comme le traitement médicamenteux de choix chez les enfants et les adolescents schizophrènes [6, 14, 49].

De nombreuses études en ouvert ont été réalisées dans cette indication avec la clozapine [1, 13, 24, 25, 39, 45, 50, 59, 60, 63, 72], l'olanzapine [34, 41, 47], la rispéridone [3, 26, 40, 81] et la quétiapine [58]. Leurs résultats témoignent d'une amélioration clinique dans 35 à 100 % des cas, les taux les plus bas étant généralement retrouvés dans les schizophrénies résistantes.

Certains neuroleptiques atypiques ont récemment fait l'objet d'études contrôlées contre placebo. Une étude a comparé, sur 6 semaines, la rispéridone à un placebo chez 160 adolescents schizophrènes. Ses résultats montrent qu'en termes d'amélioration globale de la symptomatologie, la rispéridone est significativement plus efficace que le placebo [27]. Une autre étude a comparé, également sur 6 semaines, l'olanzapine à un placebo chez 107 adolescents schizophrènes. Si l'olanzapine s'est là encore révélée significativement plus efficace que le placebo sur la symptomatologie globale, en revanche aucune différence significative n'est retrouvée entre l'olanzapine et le placebo en ce qui concerne les taux de réponse. Parmi les effets secondaires, les auteurs attirent surtout l'attention sur la prise de poids excessive et parfois « alarmante » observée chez les adolescents sous olanzapine [31]. La troisième étude a comparé, sur 6 semaines, l'aripiprazole à un placebo chez 302 adolescents schizophrènes âgés de 13 à 17 ans. Ses résultats montrent que l'aripiprazole est significativement plus efficace que le placebo sur la symptomatologie globale, l'incidence des prises de poids cliniquement significatives s'avérant ici comparable entre les patients sous aripiprazole et ceux sous placebo [23, 52].

Plusieurs études ont comparé des neuroleptiques atypiques avec des neuroleptiques conventionnels. La rispéridone a été comparée dans une étude à l'halopéridol [79] et dans une autre étude à la chlorpromazine [78]. Dans les deux cas, aucune différence significative n'est observée, en termes d'efficacité, entre la rispéridone et le neuroleptique conventionnel. Une autre étude a comparé la rispéridone, l'olanzapine et l'halopéridol chez 50 sujets âgés de 8 à 19 ans présentant des symptômes psychotiques, sélectionnés en raison de la prééminence des symptômes positifs. Si les trois molécules se sont révélées efficaces, aucune différence significative n'est observée entre elles. Les auteurs notent par ailleurs que les sujets sous rispéridone et olanzapine ont présenté des effets secondaires, à type de prise de poids et de symptômes extrapyramidaux, plus fréquents et plus sévères que ce qui est habituellement rapporté chez l'adulte [65]. Plus récemment, une étude a comparé la rispéridone, l'olanzapine

et la molindone chez 116 jeunes patients présentant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif à début précoce. Là encore, aucune différence significative n'est retrouvée entre les trois molécules en termes d'efficacité, quel que soit le critère considéré (taux de réponse, réduction de la symptomatologie). Les seules différences constatées concernent les effets secondaires, les plus fréquemment rencontrés avec la rispéridone et surtout l'olanzapine étant une prise de poids significative et des perturbations du métabolisme lipidique et glucidique, et avec la molindone, une akathisie [64]. Enfin, une étude a comparé la clozapine et l'halopéridol chez 21 adolescents présentant une schizophrénie à début très précoce (<13 ans) réfractaire aux traitements antérieurement prescrits (neuroleptiques $\pm$ thymorégulateurs ou antidépresseurs). Dans cette étude, la clozapine s'est révélée sur 6 semaines significativement plus efficace que l'halopéridol, aussi bien sur les symptômes positifs que sur les symptômes négatifs. Cependant, 50 % des sujets recevant de la clozapine sont sortis d'essai en raison de la survenue d'effets indésirables graves (crises convulsives, anomalies hématologiques) [33].

D'autres études ont comparé les neuroleptiques atypiques entre eux. Une étude a comparé la rispéridone et l'olanzapine chez 25 enfants présentant une schizophrénie à début très précoce. Aucune différence significative n'est observée entre les deux molécules, aussi bien sur les critères d'efficacité qu'en termes d'effets secondaires (akathisie, symptômes extrapyramidaux, prise de poids) [44]. Une autre étude a comparé la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine chez 30 sujets âgés de 10 à 18 ans présentant un trouble appartenant au spectre de la schizophrénie (schizophrénie, trouble schizo-affectif, trouble schizophréniforme ou trouble psychotique non spécifié). Là encore, aucune différence significative n'est retrouvée en termes d'efficacité entre les trois molécules [28]. Deux études ont comparé la clozapine et l'olanzapine. La première étude a porté sur 25 sujets âgés de 7 à 16 ans présentant une schizophrénie résistante (n'ayant pas répondu antérieurement à deux antipsychotiques successifs). Si ses résultats sont en faveur de la clozapine, la seule différence significative observée concerne cependant la réduction des symptômes négatifs. Par ailleurs, la clozapine s'est révélée être associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables [61]. La seconde étude a comparé la clozapine et l'olanzapine à forte dose chez 39 sujets âgés de 10 à 18 ans présentant également une schizophrénie résistante. La clozapine s'est révélée ici, sur 12 semaines, significativement plus efficace, à la fois en termes de taux de réponse, d'amélioration globale de la symptomatologie et de réduction des symptômes négatifs. Les deux traitements ont été retrouvés associés à une prise de poids significative et à des perturbations métaboliques [35]. Cette étude a été suivie d'une extension en ouvert sur 12 semaines. Soixante-dix pour cent des patients n'ayant pas répondu à l'olanzapine ont répondu à la clozapine. Cependant, à la fin de l'étude, 71 % des patients sous clozapine présentaient des anomalies du métabolisme lipidique et 29 % des anomalies du métabolisme glucidique [36].

Au total, malgré les espoirs placés dans les antipsychotiques de seconde génération, toutes ces données montrent que hormis la clozapine, aucune autre molécule n'a démontré sa supériorité sur les neuroleptiques conventionnels [7, 29]. De fait, en termes d'efficacité clinique, seule la clozapine semble posséder

des propriétés particulières, plusieurs études ayant démontré sa supériorité sur l'halopéridol et sur l'olanzapine dans les schizophrénies résistantes. Par ailleurs, toutes ces données montrent aussi que les antipsychotiques de seconde génération ne sont pas sans engendrer des effets secondaires, certains, comme la prise de poids et les perturbations métaboliques, pouvant s'avérer à long terme particulièrement délétères sur le développement de l'enfant et de l'adolescent [37].

Comment traiter les troubles comorbides ?

Débats et controverses restent vifs quant à la place à donner aux symptômes autres que ceux requis pour le diagnostic de schizophrénie. Tous les enfants et les adolescents diagnostiqués comme schizophrènes présentent des symptômes appartenant à diverses autres catégories diagnostiques. Les études ayant utilisé des entretiens diagnostiques standardisés rapportent chez l'enfant et l'adolescent schizophrènes des taux de comorbidité particulièrement élevés, les diagnostics les plus fréquemment retrouvés étant, par ordre de fréquence décroissante, le trouble déficit de l'attention/hyperactivité, le trouble oppositionnel avec provocation ou des conduites, la dépression, les troubles anxieux et les tics [54, 56]. La question qui persiste est de savoir si ces symptômes justifient un diagnostic additionnel, ou s'ils doivent être considérés comme faisant partie intégrante du tableau clinique de la schizophrénie au risque de focaliser le traitement sur le trouble psychotique et de négliger les conséquences délétères qui pourraient résulter d'un éventuel autre trouble associé [12].

Dans leur étude portant sur 83 sujets âgés de 4 à 15 ans présentant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif, Ross *et al.* retrouvent au moins un autre trouble psychiatrique associé dans 99 % des cas. Les diagnostics les plus fréquemment observés sont le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (84 %), le trouble oppositionnel avec provocation (43 %), la dépression (30 %), et le trouble anxiété de séparation (25 %). À l'exception des thymorégulateurs dans les cas d'épisodes affectifs récurrents, comparativement, très peu de sujets (moins de 25 %) recevaient un traitement médicamenteux, seul ou associé au traitement antipsychotique, adapté à la nature des troubles comorbides observés [54]. De fait, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune donnée précise permettant de guider le choix des stratégies thérapeutiques à adopter dans ces situations. Par exemple, des rapports de cas suggèrent que l'adjonction d'un traitement psychostimulant au traitement antipsychotique pourrait s'avérer bénéfique chez les enfants présentant un trouble déficit de l'attention/hyperactivité comorbide [53, 71]. À l'inverse, d'autres études, portant certes sur des enfants ne recevant pas de traitement antipsychotique, soulignent le risque d'une aggravation du trouble schizophrénique sous psychostimulants [17, 57]. De façon générale, hormis les psychostimulants, de nombreux autres traitements médicamenteux sont utilisés chez l'enfant et l'adolescent schizophrènes, seuls ou associés au traitement antipsychotique : thymorégulateurs, antidépresseurs, benzodiazépines, clonidine [54, 80]. Ces traitements n'ont cependant jamais fait l'objet d'étude systématique chez l'enfant et l'adolescent schizophrènes, et leurs indications restent à déterminer.

Compte tenu de ces incertitudes et du profil pharmacologique des nouveaux antipsychotiques, certains auteurs suggèrent plutôt d'orienter le choix du traitement neuroleptique en fonction des troubles comorbides observés. La rispéridone, l'olanzapine et la clozapine pourraient être ainsi plus particulièrement indiquées en cas de troubles du comportement (agressivité) associés, la rispéridone, et à un moindre degré l'olanzapine, en cas de tics associés, et la ziprazidone en cas de troubles dépressifs et/ou anxieux associés [70]. Certes, la rispéridone et l'olanzapine ont démontré leur efficacité dans la prise en charge des comportements agressifs chez l'enfant et l'adolescent [6, 51], tout comme la rispéridone a démontré son efficacité chez l'enfant et l'adolescent dans les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette [6, 20]. Mais ces résultats ont été obtenus chez des enfants et des adolescents non schizophrènes, et, là encore, aucune étude systématique ne permet d'étayer ces hypothèses.

Enfin, la fréquence et la diversité des symptômes associés retrouvés dans les schizophrénies à début précoce illustrent bien aussi les difficultés diagnostiques rencontrées chez ces enfants et ces adolescents. De nombreuses études soulignent la fréquence des erreurs diagnostiques observées chez les enfants et les adolescents supposés présenter une schizophrénie [9, 32, 43, 69]. En cas d'absence de réponse thérapeutique, il est recommandé d'arrêter tout traitement et de procéder à une nouvelle évaluation [2, 7].

Que peut-on attendre du traitement médicamenteux ?

L'objectif du traitement antipsychotique est, en règle générale, de suspendre un certain nombre de symptômes cibles et de permettre ainsi une meilleure adaptation comportementale. Associé à des mesures d'ordre psychothérapique et sociothérapique, il doit permettre, à terme, d'améliorer le fonctionnement psychosocial de l'enfant et de l'adolescent. Dans ce contexte, si certains auteurs considèrent que les nouveaux antipsychotiques doivent être préférés aux neuroleptiques conventionnels [49, 70], hormis pour la clozapine, il n'existe cependant, à l'heure actuelle, aucune étude ayant démontré leur supériorité sur les neuroleptiques conventionnels. La réponse au traitement neuroleptique apparaissant éminemment variable d'un sujet à l'autre, pour d'autres auteurs, le choix de la molécule doit être adapté à chaque situation particulière, en fonction des symptômes sur lesquels on souhaite agir, du profil pharmacologique et des effets thérapeutiques potentiels des différents agents disponibles, de leurs effets secondaires, et de la réponse éventuelle du sujet à un traitement antérieur [2, 7, 60]. De fait, le seul consensus concerne la clozapine, dont l'utilisation doit être réservée aux enfants et aux adolescents présentant une schizophrénie résistante.

La plupart des études actuellement disponibles sont des essais de courte durée, n'excédant pas 8 à 12 semaines. De plus, l'évaluation porte généralement uniquement sur la réduction des symptômes, sans prise en compte du fonctionnement global et de la qualité de vie des enfants et des adolescents. La schizophrénie étant une pathologie au long cours, se pose la question de l'efficacité à long terme du traitement neuroleptique et de son impact sur le devenir

de l'enfant et de l'adolescent. Plusieurs études se sont intéressées au devenir des enfants et des adolescents schizophrènes en termes d'adaptation psychosociale, sur des périodes moyennes de suivi allant de 11 à 42 ans. Ces études montrent qu'une altération sévère du fonctionnement relationnel et social est retrouvée dans 50 à 85 % des cas. Parmi les facteurs prédictifs de l'évolution, aucune ne mentionne la nature des traitements reçus [9]. En dehors de rapports de cas [10], seule une étude en ouvert portant sur 32 enfants et adolescents traités par la clozapine sur une période de 2 à 6 ans aborde la question des effets à long terme du traitement antipsychotique. Cette étude montre que l'impact du traitement antipsychotique sur le fonctionnement psychosocial de l'enfant et de l'adolescent varie en fonction de la sévérité de la maladie au moment de l'instauration du traitement et de l'amplitude de la réponse thérapeutique au cours des six premières semaines de traitement [68].

Dans le même ordre d'idée, se pose la question de la tolérance à long terme du traitement antipsychotique et de l'impact de ses effets secondaires sur le fonctionnement psychosocial de l'enfant et de l'adolescent et sur son développement. Outre leurs effets neurologiques précoces (dystonies aiguës, syndrome parkinsonien, akathisie), les neuroleptiques conventionnels peuvent engendrer des dyskinésies tardives (mouvements choréo-athétosiques et myocloniques du tronc ou des membres, syndrome masticatoire buccolingual), dont le risque de survenue semble augmenter avec l'importance de la dose cumulée et/ou la durée du traitement. Dix à 50 % environ des enfants et des adolescents traités au long cours par des neuroleptiques conventionnels développeraient des dyskinésies tardives. Si certains auteurs notent leur réversibilité habituelle à l'arrêt du traitement, d'autres soulignent au contraire leur tendance à persister [6, 16]. À l'exception de la rispéridone, les antipsychotiques de seconde génération ont l'avantage d'engendrer moins d'effets neurologiques. Leurs effets sur le plan métabolique s'avèrent cependant particulièrement préoccupants chez l'enfant et l'adolescent. Une augmentation des apports caloriques conduisant rapidement à une prise de poids excessive est observée chez 50 à 60 % des enfants et des adolescents traités par des neuroleptiques atypiques. Cette prise de poids peut s'accompagner d'une dyslipidémie et d'une insulino-résistance qui, à terme, peuvent conduire à l'apparition d'un diabète de type 2. Les quelques données à long terme disponibles chez l'enfant et l'adolescent montrent que la prise de poids peut se poursuivre après 1 an de traitement et retrouvent des perturbations métaboliques avec une fréquence souvent élevée. Ces effets semblent cependant varier en fonction de la molécule considérée : majeur avec la clozapine et l'olanzapine, le risque de prise de poids apparaît intermédiaire avec la rispéridone et la quétiapine, et relativement faible avec la ziprazidone et l'aripiprazole [18, 19, 37]. Enfin, se pose la question des effets du traitement antipsychotique sur les fonctions cognitives et les capacités d'apprentissage de l'enfant et de l'adolescent. Cette question est d'autant plus importante que plusieurs études montrent que le quotient intellectuel chez les enfants et les adolescents schizophrènes diminue progressivement au cours de leur évolution, en raison probablement de leurs difficultés à acquérir de nouvelles informations et de nouvelles capacités [11, 30]. Sédation et somnolence

sont fréquemment observées aussi bien avec les neuroleptiques conventionnels qu'avec les neuroleptiques atypiques, mais peu de données sont actuellement disponibles concernant leur impact à long terme sur les fonctions cognitives. Si certaines données montrent que les neuroleptiques conventionnels peuvent entraîner une altération des performances cognitives, d'autres montrent qu'ils peuvent avoir aussi une action stimulante et facilitatrice sur la mémoire et les processus attentionnels. Des études réalisées chez des enfants et des adolescents présentant des troubles divers mais non schizophrènes (déficit de l'attention/hyperactivité, trouble des conduites, retard mental) suggèrent que l'impact des neuroleptiques conventionnels sur les processus d'apprentissage pourrait en fait dépendre à la fois de la molécule utilisée, de la dose prescrite et du degré d'interférence des troubles présentés avec les performances de l'enfant [6, 16]. En ce qui concerne les neuroleptiques atypiques, seule une étude en ouvert à long terme montre que le fonctionnement cognitif (mémoire, attention, apprentissage verbal, contrôle de l'impulsivité) des enfants présentant un fonctionnement intellectuel limite ou un retard mental léger ou moyen s'améliore significativement sous rispéridone [73].

Au total, peu de données sont actuellement disponibles qui permettraient de se faire une idée précise sur le rapport bénéfices/risques à long terme des différents agents antipsychotiques chez les enfants et les adolescents schizophrènes. De nombreuses questions persistent concernant les effets du traitement médicamenteux sur le devenir de ces enfants et de ces adolescents. Quel peut être l'impact des différents agents antipsychotiques sur le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie des enfants et des adolescents schizophrènes? Comment limiter l'impact de leurs effets secondaires sur le développement de ces enfants et de ces adolescents? Quelle stratégie adopter en cas de troubles comorbides? La plupart des études actuellement disponibles ont été réalisées essentiellement dans un but d'enregistrement administratif. Promouvoir des recherches plus proches des réalités de la pratique clinique afin de mieux préciser la place du traitement médicamenteux dans la prise en charge des enfants et des adolescents schizophrènes apparaît aujourd'hui comme une impérative nécessité [5].

Prise en charge psychosociale

La morbidité liée aux schizophrénies à début précoce résulte à la fois des manifestations cliniques du trouble et de leurs conséquences délétères sur le développement de l'enfant et de l'adolescent. Aussi, les interventions thérapeutiques doivent-elles être adaptées aux besoins réels des enfants et des adolescents et ne pas se focaliser uniquement sur le trouble psychotique. L'objectif est d'aider l'enfant et l'adolescent à retrouver et à maintenir le plus longtemps possible un fonctionnement psychosocial satisfaisant tout en leur permettant de poursuivre leur trajectoire développementale. Dans ce contexte, les interventions psychothérapiques, comportementales et/ou psychosociales revêtent une importance majeure. Très peu d'études ont, à ce jour, cherché à évaluer l'impact et l'efficacité de ces interventions chez l'enfant et l'adolescent [2, 4, 7, 76].

Des suggestions à partir des données obtenues chez l'adulte

La plupart des auteurs considèrent que les enfants et les adolescents schizophrènes pourraient bénéficier des mêmes traitements individuels et familiaux que ceux ayant fait la preuve de leur efficacité chez l'adulte.

Il a été démontré, par exemple, que la communication intrafamiliale chez les enfants et les adolescents schizophrènes se caractérisait par une transmission élevée d'affects négatifs et que le stress engendré par ce type de communication contribuait à aggraver le pronostic déjà défavorable associé aux schizophrénies à début précoce. Les interventions familiales visant à réduire l'expression des affects négatifs ayant fait la preuve de leur utilité dans les schizophrénies de l'âge adulte, on peut penser qu'elles pourraient aussi contribuer à améliorer le pronostic des schizophrénies chez l'enfant et l'adolescent. De même, les thérapies fondées sur l'entraînement aux habiletés sociales pourraient-elles contribuer à améliorer le fonctionnement de l'enfant et de l'adolescent dans leur milieu familial, scolaire et/ou social [2, 4, 7].

Des données chez l'enfant et l'adolescent encore très fragmentaires

Très peu d'études se sont en fait intéressées aux modalités des interventions psychothérapiques, comportementales ou psychosociales utiles chez l'enfant et l'adolescent schizophrènes.

Une étude a comparé l'efficacité d'un programme de traitement psycho-éducatif systématisé à celle d'un traitement « standard » chez des adolescents schizophrènes. Le programme de traitement psycho-éducatif, associé au traitement médicamenteux, comprenait des séminaires pour les parents, des sessions d'entraînement aux stratégies de résolution de problèmes, et des interventions centrées sur l'hospitalisation des adolescents et leur réintégration dans leur milieu scolaire et communautaire. Le traitement « standard » associait de façon variable traitement médicamenteux, psychothérapie individuelle, et interventions sociofamiliales. L'évaluation à 2 ans a montré que le programme de traitement psycho-éducatif avait entraîné moins de ré-hospitalisations pour un meilleur rapport coûts/bénéfices. Les adolescents qui avaient le plus bénéficié du programme étaient ceux dont le fonctionnement psychosocial prémorbide était significativement altéré. L'amélioration clinique était aussi retrouvée associée à un changement dans l'expression intrafamiliale des émotions [55].

Une autre étude a évalué l'intérêt d'adjoindre des interventions familiales à un traitement « standard » chez des jeunes patients, âgés de 16 à 26 ans, présentant un trouble appartenant au spectre de la schizophrénie (schizophrénie, trouble schizo-affectif, trouble schizophréniforme ou trouble psychotique non spécifié). Les interventions familiales, étalées sur 15 mois, utilisaient différentes techniques : soutien, psycho-éducation, entraînement aux habiletés communicationnelles et aux stratégies de résolution de problèmes. L'évaluation à

5 ans ne retrouvait aucune différence significative dans l'évolution du trouble psychotique entre les groupes « standard » et « standard + interventions familiales », tant en ce qui concerne le fonctionnement psychosocial du sujet qu'au niveau des taux de rechutes. La seule différence mise en évidence entre les deux groupes concernait la durée de séjour en institution psychiatrique, significativement plus faible en moyenne dans le groupe ayant bénéficié des interventions familiales [38]. Ces données rejoignent celles d'une étude plus ancienne qui montrait, chez des adolescents schizophrènes, que les groupes de soutien et d'éducation pour les parents avaient essentiellement pour effet d'augmenter la capacité de ces derniers à soutenir leur enfant à la maison [62].

Enfin, plusieurs études se sont récemment intéressées aux thérapies de remédiation cognitive. Une étude a comparé sur 6 mois les effets d'une thérapie individuelle de remédiation cognitive à ceux d'un traitement « standard » chez 40 adolescents schizophrènes. Les évaluations, réalisées à 3 mois, à la fin de la thérapie de remédiation cognitive, et à 6 mois, soit 3 mois après la fin de la thérapie de remédiation cognitive, retrouvent une amélioration du fonctionnement cognitif (mémoire, flexibilité cognitive, capacités d'organisation) dans les deux groupes, avec cependant un effet significativement plus marqué sur la flexibilité cognitive dans le groupe ayant bénéficié de la thérapie de remédiation cognitive. L'analyse des résultats montre aussi que les changements obtenus dans le fonctionnement cognitif contribuent à l'amélioration du fonctionnement psychosocial des adolescents à la fois directement et par l'intermédiaire de la thérapie de remédiation cognitive [77]. Une autre étude a évalué l'intérêt d'ajouter une thérapie de remédiation cognitive à un programme de traitement psychoéducatif chez 26 adolescents présentant un trouble psychotique. À la fin des 30 heures de thérapie de remédiation cognitive, aucune différence significative n'a été retrouvée dans les mesures effectuées (cognitives, cliniques, psychosociales et comportementales) entre le groupe « sans » et le groupe « avec » thérapie de remédiation cognitive [74]. Un an après, une amélioration globale du fonctionnement cognitif et psychosocial était observée dans les deux groupes. Après contrôle du quotient intellectuel, la seule différence retrouvée concernait le traitement précoce de l'information visuelle, significativement plus amélioré dans le groupe ayant bénéficié de la thérapie de remédiation cognitive [75].

Conclusion

Comme chez l'adulte, la prise en charge des enfants et des adolescents schizophrènes requiert de multiples interventions, centrées sur les symptômes du trouble psychotique et sur les troubles comorbides, mais aussi sur les facteurs de stress environnementaux et/ou psychosociaux et sur tout autre facteur individuel ou familial susceptible de gêner l'obtention de la rémission. À long terme, ces interventions ont pour objet de réduire la fréquence et la sévérité des rechutes et de limiter les conséquences délétères du trouble sur le fonctionnement psychosocial de l'enfant et de l'adolescent et sur son développement [42]. Si tous les auteurs s'accordent sur ces principes généraux, en l'état actuel des connaissances, il est cependant difficile de préciser les modalités des interventions les plus à même

de répondre à ces objectifs, tant sur le plan médicamenteux que sur le plan psychothérapique, comportemental et/ou psychosocial. Les résultats des études actuellement disponibles montrent qu'il est difficile, voire impossible, d'extrapoler à l'enfant et à l'adolescent les données obtenues chez l'adulte. C'est dire, par exemple, comme le précisent de nombreux auteurs, que l'administration d'un traitement médicamenteux antipsychotique chez l'enfant et l'adolescent schizophrènes doit toujours être considérée *a priori* comme un essai clinique, incluant précautions et méthodologie rigoureuse : évaluation diagnostique initiale précise et complète, bilan clinique préthérapeutique approfondi, mise en route progressive du traitement (si nécessaire en hospitalisation), dépistage systématique des effets secondaires, contrôle régulier de l'efficacité [8, 37]. Ces règles générales, que tout praticien se doit de connaître et de respecter, ne sont pas propres à la pharmacothérapie. Compte tenu du peu de données actuellement disponibles, elles doivent aussi être appliquées à toute stratégie thérapeutique utilisée chez l'enfant et l'adolescent schizophrènes, et notamment aux interventions psychothérapiques, comportementales et/ou psychosociales, dont la place dans la prise en charge des schizophrénies à début précoce reste encore mal précisée [76].

Références

- [1] Abczynska M, Kazmirek Z, Syguda J, et al. Own experience (1989–1994) in the treatment of adolescent schizophrenic paranoid syndromes with Leponex produced by Sandoz Company. *Psychiatr Pol* 1995 ; 29 : 79–85.
- [2] American Academy of child and adolescent psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 ; 40(Suppl.) : 4S–23S.
- [3] Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, et al. Risperidone in adolescents with schizophrenia : an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 ; 36 : 694–700.
- [4] Asarnow R, Karatekin C. Childhood-onset schizophrenia. In : Coffey CE, Brumback RA, editors. *Textbook of pediatric neuropsychiatry*. Washington DC : American Psychiatric Press ; 1998. p. 617–46.
- [5] Bailly D. Problèmes soulevés par les essais thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent. In : Bailly D, Mouren MC, editors. *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Issy-les-Moulineaux : Masson ; 2007. p. 31–58.
- [6] Bailly D. Les neuroleptiques. In : Bailly D, Mouren MC, editors. *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Issy-les-Moulineaux : Masson ; 2007. p. 74–96.
- [7] Bailly D. La schizophrénie. In : Bailly D, Mouren MC, editors. *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Issy-les-Moulineaux : Masson ; 2007. p. 250–62.
- [8] Bailly D. Comment initier et conduire une stratégie thérapeutique médicamenteuse. In : Bailly D, Mouren MC, editors. *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Issy-les-Moulineaux : Masson ; 2007. p. 381–400.
- [9] Bailly D. Adolescence et schizophrénie. *Encéphale* 2009 ; 35(Suppl. 1) : S10–9.
- [10] Bailly D, De Chouly De Lenclave MB. Un trouble rare et peu étudié : la schizophrénie chez l'enfant. À propos d'une observation. *Encéphale* 2004 ; 30 : 540–7.
- [11] Bedwell JS, Keller B, Smith AK, et al. Why does postpsychotic IQ decline in childhood-onset schizophrenia ? *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 1996–7.

- [12] Bermanzohn PC, Porto L, Arlow PB, et al. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia : a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophr Bull* 2000; 26 : 517–25.
- [13] Blanz B, Schmidt MH. Clozapine for schizophrenia (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32 : 223–4.
- [14] Bryois C, Didisheim S, Delacrausaz P. Nouveaux neuroleptiques : intérêts en pédopsychiatrie. *J Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2000; 151 : 4–9.
- [15] Campbell M, Fish B, Korein J, et al. Lithium and chlorpromazine : a controlled cross-over study of hyperactive severely disturbed young children. *J Autism Child Schizophr* 1972; 2 : 234–63.
- [16] Campbell M, Rapoport JL, Simpson GM. Antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 : 537–45.
- [17] Campbell M, Small AM, Collins PJ, et al. Levodopa and levoamphetamine : a crossover study in young schizophrenic children. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976; 19 : 70–86.
- [18] Correll C, Mughal T, Parikh U, et al. Atypical antipsychotic-induced changes in body composition, lipid metabolism and insulin resistance in antipsychotic-naïve youth. *Schizophr Bull* 2007; 33 : 496.
- [19] Correll C, Penzner J, Parikh U, et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006; 15 : 177–206.
- [20] Delorme R. Les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette. In : Bailly D, Mouren MC, editors. *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2007. p. 299–311.
- [21] Engelhardt DM, Polizos P, Waizer J, et al. A double blind comparison of fluphenazine and haloperidol in outpatient schizophrenic children. *J Autism Child Schizophr* 1973; 3 : 128–37.
- [22] Faretta G, Dooher L, Dowling J. Comparison of haloperidol and fluphenazine in disturbed children. *Am J Psychiatry* 1970; 126 : 1670–3.
- [23] Findling R, Robb A, Nyilas M, et al. Tolerability of aripiprazole in the treatment of adolescents with schizophrenia. Paper presented at the 160th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Diego : 2007 (abstract).
- [24] Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, et al. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 : 658–63.
- [25] Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, et al. Childhood-onset schizophrenia : an NIMH study in progress. *Schizophr Bull* 1994; 20 : 697–712.
- [26] Grcevich SJ, Findling RL, Rowane WA, et al. Risperidone in the treatment of children and adolescents with schizophrenia : a retrospective study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6 : 251–7.
- [27] Haas M, Unis A, Copenhaver M, et al. Efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. Paper presented at the 160th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Diego : 2007 (abstract).
- [28] Jensen JB, Kumra S, Leitten W, et al. A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18 : 317–26.
- [29] Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33 : 1082–3.
- [30] Kremen WS, Buka SL, Seidman LJ, et al. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample : a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 1998; 155 : 672–7.
- [31] Kryzhanovskaya LA, Schulz S, McDougle C, et al. Results from a double-blind placebo-controlled trial of olanzapine in adolescents with schizophrenia. Paper presented at the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Toronto : 2006 (abstract).

- [32] Kumra S, Briguglio C, Lenane M, et al. Including children and adolescents with schizophrenia in medication-free research. *Am J Psychiatry* 1999; 156 : 1065–8.
- [33] Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, et al. Childhood-onset schizophrenia : a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 : 1090–7.
- [34] Kumra S, Jacobsen LK, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia : an open-label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 : 377–85.
- [35] Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, et al. Clozapine and « high-dose » olanzapine in refractory early-onset schizophrenia : a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008; 63 : 524–9.
- [36] Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, et al. Clozapine versus « high-dose » olanzapine in refractory early-onset schizophrenia : an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18 : 307–16.
- [37] Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34 : 60–71.
- [38] Lenior ME, Dingemans PM, Linszen DH, et al. Social functioning and the course of early-onset schizophrenia : five-year follow-up of a psychosocial intervention. *Br J Psychiatry* 2001; 179 : 53–8.
- [39] Levkovitch Y, Kaysar N, Kronnenberg Y, et al. Clozapine for schizophrenia (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 : 431.
- [40] Lykes WC, Cueva JE. Risperidone in children with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35 : 405–6.
- [41] Mandoki M. Olanzapine in the treatment of early onset schizophrenia in children and adolescents. *Biol Psychiatry* 1997; 41(Suppl. 7S) : S22.
- [42] McClellan J. Early onset schizophrenia. In : Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry VII*. Baltimore MD : Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 2782–9.
- [43] McKenna K, Gordon CT, Lenane M, et al. Looking for childhood-onset schizophrenia : the first 71 cases screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33 : 636–44.
- [44] Mozes T, Ebert T, Michal SE, et al. An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16 : 393–403.
- [45] Piscitelli SC, Frazier JA, McKenna K, et al. Plasma clozapine and haloperidol concentrations in adolescents with childhood-onset schizophrenia : association with response. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(9, Suppl. B) : 94–7.
- [46] Pool D, Bloom W, Mielke DH, et al. A controlled evaluation of loxitane in seventy-five adolescent schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976; 19 : 99–104.
- [47] Quintana H, Wilson MS, Purnell W, et al. An open-label study of olanzapine in children and adolescents with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2007; 13 : 86–96.
- [48] Realmuto GM, Erickson WD, Yellin AM, et al. Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 1984; 141 : 440–2.
- [49] Remschmidt H, Hennighausen K, Clement HW, et al. Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9 : 1/9–19.
- [50] Remschmidt H, Schulz E, Martin M. An open trial of clozapine in thirty-six adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994; 4 : 31–41.
- [51] Reneric JP. La place des médicaments psychotropes dans la prise en charge des comportements agressifs et violents. In : Bailly D, Mouren MC, editors. *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2007. p. 364–78.
- [52] Robb A, Findling R, Nyilas M, et al. Efficacy of aripiprazole in the treatment of adolescents with schizophrenia. Paper presented at the 160th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Diego : 2007 (abstract).

- [53] Rogeness GA, Macedo CA. Therapeutic response of a schizophrenic boy to a methylphenidate-chlorpromazine combination. *Am J Psychiatry* 1983; 140 : 932–3.
- [54] Ross RG, Heinlein S, Tregellas H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 88 : 90–5.
- [55] Rund BR, Moe L, Sollien T, et al. The Psychosis Project : outcome and cost-effectiveness of a psychoeducational treatment programme for schizophrenic adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 : 211–8.
- [56] Russell AT, Bott L, Sammons C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28 : 399–407.
- [57] Schaeffer J, Ross RG. Childhood-onset schizophrenia : premorbid and prodromal diagnosis and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 : 538–54.
- [58] Schimmelmann BG, Mehler-Wex C, Lambert M, et al. A prospective 12-week study of quetiapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17 : 768–78.
- [59] Schmidt MH, Trott GE, Blanz B, et al. Clozapine medication in adolescents. In: Stefanis CN, Rabavilas AD, Soldatos CR, editors. *Psychiatry : a world perspective*, vol. 1. Proceedings of the 8th World Congress of Psychiatry. Amsterdam : Excerpta Medica; 1989. p. 1100–4.
- [60] Schulz E, Fleischhaker C, Remschmidt H. Correlated changes in symptoms and neurotransmitter indices during maintenance treatment with clozapine or conventional neuroleptics in adolescents and young adulthood schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6 : 119–31.
- [61] Shaw P, Sporn A, Gogtay N, et al. Childhood-onset schizophrenia : a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 : 721–30.
- [62] Sheridan A, Moore LM. Running groups for parents with schizophrenic adolescents : initial experiences and plans for the future. *J Adolesc* 1991; 14 : 1–16.
- [63] Siefen G, Remschmidt H. Results of treatment with clozapine in schizophrenic adolescents. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 1986; 14 : 245–7.
- [64] Sikich L, Frazier JA, McClellan, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder : findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008; 165 : 1420–31.
- [65] Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, et al. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth : a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29 : 133–45.
- [66] Spencer EK, Campbell M. Children with schizophrenia : diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull* 1994; 20 : 713–25.
- [67] Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol MV, et al. Haloperidol in schizophrenic children : early findings from a study in progress. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28 : 183–6.
- [68] Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK, et al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia : evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46 : 1349–56.
- [69] Stayer C, Sporn A, Gogtay N, et al. Looking for childhood schizophrenia : case series of false positives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43 : 1026–9.
- [70] Toren P, Ratner S, Laor N, et al. Benefit-risk assessment of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents. *Drug Saf* 2004; 27 : 1135–56.
- [71] Tossell JW, Greenstein DK, Davidson AL, et al. Stimulant drug treatment in childhood-onset schizophrenia with comorbid ADHD : an open-label case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14 : 448–54.
- [72] Turetz M, Mozes T, Toren P, et al. An open trial of clozapine in neuroleptic-resistant childhood-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 170 : 507–10.

- [73] Turgay A, Binder C, Snyder R, et al. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behaviour disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics* 2002; e34 : 110.
- [74] Ueland T, Rund BR. A controlled randomized treatment study : the effects of a cognitive remediation program on adolescents with early onset psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109 : 70–4.
- [75] Ueland T, Rund BR. Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis : a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111 : 193–201.
- [76] Wright B, Casswell G, White D, et al. Family work in adolescent psychosis : the need for more research. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2004; 9 : 61–74.
- [77] Wykes T, Newton E, Landau S, et al. Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia : an exploratory randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 94 : 221–30.
- [78] Xiong Y. Comparison study of childhood schizophrenia treated with risperidone and chlorpromazine. *Guizhou Med J* 2004; 28 : 697–8.
- [79] Yao H. A study of risperidone in the treatment of child schizophrenia. *J Clin Psychol Med* 2003; 7468 : 801.
- [80] Young CM, Findling RL. Pharmacologic treatment of adolescent and child schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2004; 4 : 53–60.
- [81] Zalsman G, Carmon E, Martin A, et al. Effectiveness, safety, and tolerability of risperidone in adolescents with schizophrenia : an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13 : 319–27.

CHAPITRE 9

Une prévention de la schizophrénie est-elle possible ?

En matière de schizophrénie, deux types d'interventions sont habituellement considérés comme préventifs : les interventions centrées sur les sujets en phase prodromique, dont l'objectif est d'enrayer le processus développemental conduisant à l'éclosion d'un trouble psychotique caractérisé ; et les interventions concernant les sujets présentant un premier épisode psychotique, dont l'objectif est de minimiser l'impact des troubles sur le devenir de ces sujets tout en réduisant le risque de récurrence. Ces deux types d'interventions découlent en fait à la fois d'une constatation épidémiologique et de l'évolution des recherches sur les processus en cause dans le développement de la maladie. Depuis plus de vingt ans maintenant, les études se sont multipliées, confirmant l'influence négative de la durée de la maladie avant traitement sur le pronostic et le taux de rechutes des schizophrénies et soulignant ainsi l'intérêt et la nécessité d'intervenir rapidement. Parallèlement, une meilleure connaissance des facteurs de risque a conduit à l'élaboration de modèles neurodéveloppementaux, à partir desquels des modalités d'interventions précoces spécifiques ont pu être proposées [36, 45].

Le traitement de la phase prodromique

En 1992, paraissait un article rapportant l'expérience d'un dispositif de détection des sujets à risque de schizophrénie par les médecins généralistes déclenchant une intervention rapide (dans les minutes ou les heures suivant l'appel) de l'équipe de santé mentale dans le comté de Buckingham entre 1984 et 1989. Le programme comportait des soins à domicile (fondés sur des techniques cognitivo-comportementales telles que la gestion du stress), incluant l'entourage familial, et des neuroleptiques à faibles doses prescrits en fonction des symptômes observés. Selon l'estimation de l'auteur, l'incidence annuelle de la schizophrénie pendant la durée de l'étude n'a été que de 0,75/100 000 contre

7,4/100 000 pendant les dix années précédentes dans la même région [25]. Ces résultats ont été largement critiqués, des fluctuations dues au hasard dans l'incidence de la schizophrénie durant la période de temps considérée ne pouvant être exclues. Dans une revue de la littérature publiée en 1996, McGlashan et Johannessen concluaient que les données disponibles suggéraient mais ne démontraient pas que les interventions précoces amélioraient le pronostic de la schizophrénie. Ils soulignaient par ailleurs la part prépondérante des interventions psychosociales dans l'étude de Falloon [41]. Depuis, plusieurs études se sont penchées sur l'intérêt des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et/ou des traitements médicamenteux (principalement antipsychotiques) chez les sujets à risque présentant des signes et des symptômes prodromiques.

Les études contrôlées

Cinq études contrôlées ont évalué l'efficacité de différentes approches thérapeutiques chez des sujets à haut risque de schizophrénie. On peut y ajouter une sixième étude portant sur des sujets présentant un trouble schizotypique dont la symptomatologie recouvre les signes et les symptômes observés durant la phase prodromique.

L'étude PACE (Australie)

L'étude *personal assessment and crisis evaluation* (PACE) a comparé le devenir de deux groupes de sujets à très haut risque de schizophrénie en fonction du traitement reçu. Un groupe (n = 31) a bénéficié d'une intervention spécifique, associant TCC et rispéridone (1–2 mg/jour), l'autre groupe (n = 28) d'une psychothérapie de soutien fondée sur les besoins des sujets. Les traitements ont été administrés durant 6 mois, avec un suivi à 1 an.

L'analyse des résultats montre qu'à la fin de la phase de traitement, significativement plus de sujets du groupe « psychothérapie de soutien » avaient développé un trouble psychotique caractérisé comparativement au groupe « TCC + rispéridone » ($10/28 = 36\%$ *versus* $3/31 = 10\%$). À 1 an (soit 6 mois après l'arrêt du traitement), aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes, trois sujets supplémentaires du groupe « TCC + rispéridone » ayant développé un trouble psychotique caractérisé. Une amélioration de la symptomatologie était observée dans les deux groupes, sans différence significative entre le groupe « TCC + rispéridone » et le groupe « psychothérapie de soutien ». Les niveaux de fonctionnement psychosocial sont restés stables dans les deux groupes. Enfin, des effets secondaires liés au traitement antipsychotique ont été observés chez quatre sujets recevant de la rispéridone, entraînant une réduction des doses administrées [47].

Vingt-quatre sujets (77 %) du groupe « TCC + rispéridone » et 17 sujets (61 %) du groupe « psychothérapie de soutien » ont été interviewés 3 à 4 ans après leur entrée dans l'étude. Les résultats montrent que quatre sujets supplémentaires du groupe « TCC + rispéridone » et deux sujets du groupe « psychothérapie de soutien » avaient développé un trouble psychotique caractérisé depuis la fin de l'étude randomisée [55].

Au total, cette étude ne retrouve aucune différence significative entre les sujets ayant bénéficié d'une intervention spécifique et les sujets ayant bénéficié d'un traitement « standard » dans leur progression vers un trouble psychotique caractérisé. Aucune différence significative n'est également observée entre les deux groupes dans la sévérité des symptômes présentés et dans le niveau de fonctionnement psychosocial.

L'étude PRIME (États-Unis)

L'étude *prevention through risk identification management and education* (PRIME) est une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité de l'olanzapine (5–15 mg/jour) à un placebo chez des sujets à très haut risque de schizophrénie ($n = 31$ dans le groupe « olanzapine », $n = 29$ dans le groupe « placebo »). Les traitements ont été administrés durant 1 an, les sujets étant réévalués 1 an après l'arrêt du traitement.

Des résultats intermédiaires ont été publiés portant sur la réduction de la symptomatologie observée après 8 semaines de traitement. Ces résultats montrent qu'après 8 semaines de traitement, les sorties d'essai étaient déjà fréquentes : 11/31 (35 %) dans le groupe « olanzapine », 8/29 (28 %) dans le groupe « placebo ». Même si l'olanzapine apparaissait plus efficace que le placebo sur la réduction des signes et des symptômes prodromiques, aucune conclusion ne pouvait être dégagée de ces résultats intermédiaires, le degré de significativité de la différence observée entre les deux groupes dépendant de la méthode d'analyse statistique utilisée. Par ailleurs, une prise de poids significativement plus importante était retrouvée chez les sujets recevant l'olanzapine [66].

Seuls 14 sujets/31 (45 %) dans le groupe « olanzapine » et 19 sujets/29 (66 %) dans le groupe « placebo » ont pu être suivis durant toute la durée de l'étude, les sorties d'essai ayant toutes été observées durant la première année de traitement. Dans le groupe « olanzapine », 5 sujets/31 (16 %) ont développé un trouble psychotique caractérisé durant la première année de traitement et trois sujets durant l'année de suivi, soit un total de 8 sujets/31 (26 %). Dans le groupe « placebo », 11 sujets/29 (38 %) ont développé un trouble psychotique caractérisé durant l'année de traitement et deux durant l'année de suivi, soit un total de 13 sujets/29 (45 %). Même si le taux de conversion apparaît plus élevé dans le groupe « placebo », la différence entre les deux groupes n'est en fait pas significative. Durant l'année de traitement, les sujets sous « olanzapine » ont présenté significativement plus d'effets indésirables que les sujets recevant le placebo : fatigue (29 % *versus* 3 %), prise de poids (en moyenne : 8,8 kg *versus* 0,3 kg). À la fin de l'étude, les résultats objectivaient une aggravation de la symptomatologie positive chez les sujets ayant reçu l'olanzapine [42].

L'étude EDIE (Grande-Bretagne)

L'étude *early detection and intervention evaluation* (EDIE) a comparé le devenir de deux groupes de sujets à très haut risque de schizophrénie, l'un des deux groupes bénéficiant d'une thérapie cognitive ($n = 37$) durant 6 mois, l'autre

d'une simple surveillance (n = 23). Les sujets ont été revus 6 mois après l'arrêt du traitement.

Une première analyse des résultats a été réalisée en excluant deux sujets du groupe « thérapie cognitive » en raison de la présence de symptômes psychotiques à l'entrée dans l'étude. Vingt-six sujets/35 (74 %) dans le groupe « thérapie cognitive » et 16 sujets/23 (70 %) dans le groupe « simple surveillance » ont été suivis durant toute la durée de l'étude. À la fin de l'étude, soit à 1 an, le taux de conversion en un trouble psychotique caractérisé apparaissait significativement plus bas dans le groupe « thérapie cognitive » comparativement au groupe « simple surveillance » : 2/35 (6 %) *versus* 5/23 (22 %) [49]. En reprenant les données de l'étude, Marshall et Rathbone se sont cependant interrogés sur la validité d'exclure de l'analyse des résultats les deux sujets du groupe « thérapie cognitive » qui avaient présenté des symptômes psychotiques après la randomisation. En incluant ces deux sujets dans l'analyse des résultats, la différence entre les deux groupes n'apparaît plus significative [39]. À la fin de l'étude, une amélioration de la symptomatologie positive était observée dans les deux groupes, significativement plus marquée dans le groupe « thérapie cognitive ». Aucune différence significative entre les deux groupes n'était en revanche retrouvée en ce qui concerne les niveaux de fonctionnement psychosocial [49].

Dix-sept sujets/35 (49 %) du groupe « thérapie cognitive » et 10 sujets/23 (43 %) dans le groupe « simple surveillance » ont été interviewés 3 ans après leur entrée dans l'étude. Cinq sujets supplémentaires dans le groupe « thérapie cognitive » avaient développé un trouble psychotique caractérisé, aucun dans le groupe « simple surveillance ». Au total, aucune différence significative dans les taux de conversion n'était retrouvée entre les deux groupes. Cependant, en prenant la prescription de médicaments antipsychotiques comme critère de définition de la transition vers un trouble psychotique caractérisé, le taux de conversion apparaissait significativement plus bas dans le groupe « thérapie cognitive » [48]. Comme le font remarquer Cannon *et al.*, ces données sont difficiles à interpréter. Si la prescription de médicaments antipsychotiques peut être considérée comme un critère plus objectif que les informations fournies par le sujet lui-même, il s'avère aussi que les médicaments antipsychotiques sont de plus en plus utilisés dans des indications autres que les troubles psychotiques [13].

L'étude GRNS-EDIP (Allemagne)

L'étude *german research network on schizophrenia-early detection and intervention program* (GRNS-EDIP) se différencie des autres études dans la mesure où les auteurs ont distingué deux étapes dans la phase prodromique : la phase prodromique initiale, caractérisée par la présence d'au moins un symptôme de base, et la phase prodromique tardive, caractérisée par la présence de symptômes psychotiques atténués et/ou de symptômes psychotiques brefs intermittents.

Les 128 sujets en phase prodromique initiale ont été randomisés en deux groupes, un groupe bénéficiant d'une TCC, l'autre d'une psychothérapie de soutien durant 1 an. Le programme de TCC comprenait une thérapie cogni-

tive individuelle, des interventions de groupe, une remédiation cognitive, et des interventions familiales de psycho-éducation. Le risque de transition de la phase prodromique initiale à la phase prodromique tardive a été retrouvé significativement plus bas dans le groupe « TCC » comparativement au groupe « psychothérapie de soutien » à la fois à 1 an, à la fin du traitement (3,2 % *versus* 16,9 %), et à 2 ans, soit 1 an après l'arrêt du traitement (6,3 % *versus* 20,0 %). Le risque de transition de la phase prodromique initiale vers un trouble psychotique caractérisé a également été retrouvé significativement plus bas dans le groupe « TCC » (1,6 % *versus* 13,8 %) à 1 an, à la fin du traitement [5, 6, 28, 60].

Les 124 sujets en phase prodromique tardive ont été randomisés en deux groupes, un groupe bénéficiant d'une intervention fondée sur les besoins du sujet (n = 59), l'autre groupe bénéficiant en plus d'un traitement antipsychotique par amisulpride à la dose de 50 à 800 mg/jour (n = 65). Seuls les résultats à court terme portant sur la symptomatologie ont été publiés. Sur les 124 sujets initialement inclus, 22 ont été exclus de l'analyse des résultats, 7 dans le groupe « avec amisulpride » et 15 dans le groupe « sans amisulpride » (perdus de vue, violations du protocole, problèmes somatiques). Durant les 12 semaines de traitement, 15 sujets/58 (26 %) dans le groupe « avec amisulpride » et 15 sujets/44 (34 %) dans le groupe « sans amisulpride » sont sortis d'essai. Une amélioration de la symptomatologie et du fonctionnement psychosocial a été observée dans les deux groupes, significativement plus marquée dans le groupe « avec amisulpride ». Des effets secondaires ont cependant fréquemment été retrouvés chez les sujets sous amisulpride : augmentation significative de l'indice de masse corporelle, augmentation des taux de prolactine, diminution du désir sexuel [59].

L'étude de l'université de Vienne (Autriche)

Sur la base de données antérieures impliquant une déficience en acides gras dans la physiopathologie des troubles neurodéveloppementaux [7], des chercheurs de l'université de Vienne ont conduit une étude randomisée en double aveugle comparant les effets d'une supplémentation en acides gras oméga-3 (1,5 mg/jour) à un placebo sur 12 semaines chez 81 adolescents et adultes jeunes à très haut risque de schizophrénie.

Les résultats à 12 semaines ont porté sur 76 sujets. Dans le groupe « oméga-3 », significativement moins de sujets avaient développé un trouble psychotique caractérisé comparativement au groupe « placebo » : 1/38 (2,6 %) *versus* 8/38 (21,2 %). Une différence significative en faveur du traitement par oméga-3 était également retrouvée dans les scores de sévérité des symptômes présentés (symptômes positifs et symptomatologie globale) et dans l'évaluation du fonctionnement psychosocial. Aucun effet secondaire n'a été observé. Tous les sujets ont été revus 1 an après l'entrée dans l'étude. Là encore, dans le groupe « oméga-3 », significativement moins de sujets avaient développé un trouble psychotique caractérisé comparativement au groupe « placebo » : 2/41 (4,9 %) *versus* 11/40 (27,5 %) [3, 4].

L'étude OPUS (Danemark)

L'étude OPUS est une étude contrôlée comparant les effets d'un traitement intégré à un traitement « standard » chez 547 patients présentant un trouble du spectre schizophrénique [54]. Parmi ces patients, 79 étaient diagnostiqués comme ayant un trouble schizotypique dont la symptomatologie recouvre les signes et les symptômes observés durant la phase prodromique. Ces 79 patients, à haut risque de présenter un épisode psychotique, ont fait l'objet d'une analyse séparée. Le traitement intégré, dispensé sur 2 ans, consistait en un programme de traitement communautaire dirigé impliquant la famille et comprenant un entraînement aux compétences sociales. Dans les deux groupes, la prescription de médicaments antipsychotiques était fondée sur la décision du clinicien en fonction des besoins du sujet.

Dans le groupe « traitement intégré », 37 sujets/42 (88 %) ont été suivis à 1 an, et 36/42 (86 %) à 2 ans. Dans le groupe « traitement standard », 30 sujets/37 (81 %) ont été suivis à 1 an, et 29/37 (78 %) à 2 ans. Les sujets perdus de vue n'ont pas été inclus dans l'analyse des résultats. À 1 an, 3 sujets/37 (8,1 %) dans le groupe « traitement intégré » avaient développé un trouble psychotique caractérisé, contre 10 sujets/30 (25,0 %) dans le groupe « traitement standard ». À 2 ans, le nombre de sujets diagnostiqués comme ayant un trouble psychotique caractérisé était de 9/36 (25,0 %) dans le groupe « traitement intégré » et de 14/29 (48,3 %) dans le groupe « traitement standard ». Ces résultats montrent que le traitement intégré réduit significativement le risque de développer un trouble psychotique caractérisé à 2 ans. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant l'évolution de la sévérité des symptômes positifs et désorganisés. La fréquence des symptômes négatifs était retrouvée significativement plus basse dans le groupe « traitement intégré » à 1 an, mais pas à 2 ans. De nombreux sujets ont reçu un traitement médicamenteux antipsychotique : 68 % à 1 an, 61 % à 2 ans. Cette donnée n'a cependant pas été prise en compte dans l'analyse des résultats [51].

Les études sans groupe contrôle

Les études en ouvert

L'étude hongroise de Kéri *et al.* a porté sur 52 sujets à très haut risque de schizophrénie traités durant 6 mois par de faibles doses d'halopéridol ou de rispéridone (0,5 à 2 mg/jour) associées à une psychothérapie de soutien et à des interventions de psycho-éducation. À 1 an, trois sujets sur les quarante-deux maintenus dans l'étude (7,1 %) avaient développé un trouble psychotique caractérisé, tous les trois durant la phase active de traitement. Les effets secondaires liés au traitement antipsychotique sont apparus modérés et transitoires. Pour les auteurs, ces données suggèrent l'efficacité de l'halopéridol et de la rispéridone à faible dose dans la prévention des troubles psychotiques, les taux de conversion habituels variant, selon eux, entre 30 et 60 % [34].

Une première étude de Woods *et al.* a porté sur 15 adolescents à très haut risque de schizophrénie traités durant 8 semaines avec de l'aripiprazole à la dose

de 5 à 30 mg/jour. Durant ces 8 semaines, deux sujets (13 %) sont sortis de l'essai. Une amélioration significative des signes et des symptômes prodromiques a été observée tout au long de l'étude. Aucun sujet n'a développé un trouble psychotique caractérisé. La prise de poids a été en moyenne de 1,2 kg. Huit sujets ont présenté une akathisie. Les auteurs concluent à la possible efficacité de l'aripiprazole chez les sujets à très haut risque de schizophrénie, mais ils soulignent aussi la nécessité de conduire des essais contrôlés contre placebo [67].

Une deuxième étude de Woods *et al.* a porté sur 10 sujets à très haut risque de schizophrénie traités pendant 8 semaines avec de la glycine à la dose de 0,4 g/kg/jour et suivis durant 16 semaines supplémentaires. La glycine est un acide aminé neurotransmetteur qui agit comme un coagoniste avec le glutamate sur les récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA). Un hypofonctionnement des récepteurs NMDA ayant été impliqué dans le développement de la schizophrénie, les auteurs ont fait l'hypothèse que la glycine pouvait être un agent potentiellement efficace dans sa prévention. Durant les 8 semaines de traitement, trois sujets sont sortis d'essai (un pour manque d'efficacité, deux pour déménagement ou difficultés familiales). Les mesures ont porté sur l'évolution des scores obtenus à la *scale of prodromal symptoms* (SOPS) et aux sous-échelles « symptômes positifs », « symptômes négatifs », « désorganisation », et « symptômes généraux ». Les résultats montrent une amélioration significative du score total obtenu à la SOPS et des scores obtenus à toutes les sous-échelles, à l'exception de celle correspondant aux « symptômes négatifs ». Comme pour la première étude, les auteurs concluent à la possible efficacité de la glycine chez les sujets à très haut risque de schizophrénie, mais ils soulignent aussi la nécessité de conduire des essais contrôlés contre placebo [68].

Les études naturalistes

Cornblatt *et al.* ont publié plusieurs articles dans lesquels ils soulignent l'insuffisance des données permettant de se faire une idée précise sur le choix des stratégies à adopter durant la phase prodromique. Pour ces auteurs, les essais cliniques contrôlés ne permettent pas de répondre aux questions posées, pour plusieurs raisons : résultats difficilement généralisables, défaut d'observance du traitement médicamenteux fréquent et le plus souvent non pris en compte, option thérapeutique choisie *a priori* sur des critères en général peu étayés. Pour eux, il apparaît nécessaire d'abord d'entreprendre des études naturalistes, permettant de tester sans limitation les différentes stratégies possibles, celles pour lesquelles les résultats sont prometteurs pouvant faire l'objet, dans un second temps, d'essais cliniques contrôlés [15–18].

Entre 1998 et 2005, 152 adolescents et adultes jeunes, âgés de 12 à 22 ans, ont été inclus dans un programme clinique de dépistage et de prévention mis en place par les auteurs visant à suivre de façon naturaliste les sujets à très haut risque de schizophrénie. Parmi ces 152 adolescents et adultes jeunes, 30 avaient déjà présenté un trouble psychotique ne répondant pas aux critères de la schizophrénie. Sur les 122 sujets restants, 44 présentaient simplement des symptômes négatifs atténués (considérés par les auteurs comme témoignant de

la phase la plus précoce de la période prodromique), et 78 des symptômes psychotiques atténués, en dessous du seuil clinique. Quarante-huit sujets parmi les 78 présentant des symptômes psychotiques atténués ont été retenus pour l'analyse de leur évolution en fonction des critères suivants : avoir reçu un traitement médicamenteux durant 8 semaines au moins, avoir été suivi sur une période de 6 mois au moins. Sur ces 48 sujets, 20 ont bénéficié d'un traitement médicamenteux antidépresseur, seul ou associé à d'autres médicaments (principalement des thymorégulateurs), sans jamais avoir reçu d'antipsychotique ; 28 ont bénéficié d'un traitement antipsychotique de seconde génération, le plus souvent en association avec un antidépresseur.

Durant la période de suivi, en moyenne de 30 mois (maximum 5 ans), 12 sujets parmi les 28 ayant reçu un traitement antipsychotique (43 %) ont développé un trouble psychotique caractérisé contre aucun parmi les 20 sujets ayant bénéficié d'un traitement antidépresseur sans antipsychotique. Plusieurs hypothèses ont été évoquées par les auteurs pour expliquer cette différence statistiquement significative. L'hypothèse la plus logique était que les sujets ayant reçu un traitement antipsychotique étaient plus sévèrement atteints, qu'ils étaient en phase prodromique tardive, ce qui justifiait la prescription chez eux d'un tel traitement. L'analyse des données cliniques à l'entrée dans le programme ne retrouve cependant aucune différence significative entre les deux groupes, hormis pour les troubles du cours de la pensée, initialement significativement plus sévères chez les sujets ayant reçu un traitement antipsychotique. L'autre hypothèse concernait le degré d'observance du traitement. Dix-sept des 28 sujets ayant reçu un traitement antipsychotique ont été jugés non compliant au traitement. Sur les 12 sujets ayant développé un trouble psychotique caractérisé, 11 étaient non compliant, seul 1 ayant respecté les règles d'administration du traitement. La non-observance du traitement était retrouvée significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu un traitement antipsychotique comparativement au groupe ayant bénéficié d'un traitement antidépresseur sans antipsychotique (61 % *versus* 20 %). Pour les auteurs, ces résultats suggèrent que les antidépresseurs peuvent être efficaces chez les sujets à très haut risque de schizophrénie, possiblement en raison de leur meilleure tolérance [18].

Les résultats d'une autre étude naturaliste vont dans le même sens. Dans cette étude, les sujets à très haut risque de schizophrénie étaient invités à choisir leur traitement parmi plusieurs possibilités : surveillance des symptômes, TCC, traitement médicamenteux antipsychotique ou traitement médicamenteux antidépresseur, après avoir été informés des bénéfices attendus et des risques liés à chacune de ces stratégies [12]. Durant la période de suivi de 2 ans, 10 des 35 adolescents ayant reçu un traitement antipsychotique (29 %) ont développé un trouble psychotique caractérisé, contre 1 seulement sur les 13 ayant reçu un traitement antidépresseur (8 %) [26].

Le traitement du premier épisode psychotique

Depuis plusieurs années, un large consensus s'est aussi dégagé, soulignant l'intérêt et la nécessité d'intervenir précocement dans l'évolution des troubles psychotiques afin de faciliter la rémission après un premier épisode psycho-

tique, de réduire le risque de récurrence et de ré-hospitalisation, et de minimiser l'impact des troubles sur le fonctionnement psychosocial et le devenir des sujets [8, 10, 52]. La plupart des sujets présentant un premier épisode psychotique reçoivent des antipsychotiques, dont l'efficacité dans cette indication a été démontrée [11, 14, 33]. Cependant, si les antipsychotiques permettent de réduire la sévérité des symptômes psychotiques, leurs bénéfices dans les premiers épisodes psychotiques restent limités par de nombreuses réalités cliniques : taux élevés d'effets indésirables et de non-adhérence au traitement [1, 53], persistance de symptômes négatifs et/ou positifs [23, 40], taux élevés d'abus de substances [22, 27], et détresse émotionnelle envahissante incluant dépression et tentatives de suicide [9, 56]. De plus, même en cas de traitement optimal et de rémission complète des symptômes psychotiques, de nombreuses études soulignent la persistance d'un fonctionnement psychosocial de mauvaise qualité [57, 62, 65], augmentant les risques de récurrence et altérant le devenir des sujets à long terme [10, 30].

Par rapport à leurs pairs, les sujets jeunes présentant un premier épisode psychotique sont à risque de cumuler des retards dans de nombreuses dimensions développementales. Aussi, le traitement du premier épisode psychotique ne doit-il pas se focaliser uniquement sur les symptômes psychotiques. Il requiert également la mise en place d'interventions spécifiques afin de permettre à ces sujets de retrouver des capacités d'apprentissage et de reprendre une trajectoire développementale conformes à leur âge et à leur statut [24, 35, 43].

Les études contrôlées

L'étude Lambeth (Grande-Bretagne)

L'étude Lambeth a porté sur 144 sujets âgés de 16 à 40 ans présentant un premier ou un deuxième épisode psychotique non organique et non affectif. Soixante et onze patients, dont 61 admis pour un premier épisode psychotique (86 %), ont été suivis par une équipe spécialisée et ont bénéficié de soins spécifiquement adaptés aux besoins des sujets présentant une psychose précoce, incluant de faibles doses de neuroleptiques atypiques, des sessions de thérapie cognitivo-comportementale, des interventions familiales, et un programme d'aide professionnelle. Soixante-treize patients, dont 52 admis pour un premier épisode psychotique (71 %), ont bénéficié d'un traitement standard délivré par les services de santé mentale communautaires.

À 18 mois, en tenant compte du sexe, du nombre d'épisodes psychotiques et de la race, les seules différences significatives observées entre les deux groupes concernaient les perdus de vue, significativement plus nombreux dans le groupe « standard » (32 % *versus* 14 %), et le nombre moyen de ré-hospitalisations, significativement plus faible dans le groupe « soins spécifiques » (0,4 % *versus* 0,8 %). Aucune différence n'était constatée dans les taux de rémission et de récurrence [19].

L'étude OPUS (Danemark)

L'étude OPUS a comparé les effets d'un traitement intégré à un traitement « standard » chez 547 patients, âgés de 18 à 45 ans, présentant un premier épisode d'un trouble appartenant au spectre schizophrénique (schizophrénie, trouble schizotypique, trouble délirant, psychose brève, trouble schizo-affectif, psychose non organique non spécifiée). Le traitement intégré, dispensé sur 2 ans, comprenait un programme de traitement communautaire dirigé, un programme de psycho-éducation impliquant la famille, un entraînement aux compétences sociales, et un traitement médicamenteux antipsychotique. Deux cent soixante-quinze patients ont été inclus dans le groupe « traitement intégré », et 272 dans le groupe « traitement standard ». Les effets du traitement ont été évalués à 1 an et à 2 ans.

Sur le plan psychopathologique, l'analyse des résultats montre une amélioration statistiquement significativement plus importante à 1 an et à 2 ans dans le groupe « traitement intégré », tant au niveau symptomatique (sur les dimensions « symptômes psychotiques » et « symptômes négatifs ») qu'au niveau fonctionnel. Sur le plan des comorbidités, le traitement intégré apparaît également réduire de façon significative la fréquence des abus de substances à 1 an et à 2 ans, mais aucun effet n'est retrouvé sur la dépression et les comportements suicidaires. Sur le plan social, significativement plus de patients vivaient de façon indépendante dans le groupe « traitement intégré » à 1 an, mais pas à 2 ans. De même, significativement plus de patients participaient à un programme de réhabilitation dans le groupe « traitement intégré » à 1 an, mais pas à 2 ans. Enfin, une meilleure adhérence au traitement et un degré de satisfaction plus important par rapport au traitement proposé étaient retrouvés de façon significative à 1 an et à 2 ans chez les patients bénéficiant du traitement intégré [54].

L'étude ACE (Australie)

L'étude *active cognitive therapy for early psychosis* (ACE) a comparé les effets d'une thérapie cognitive spécifiquement élaborée pour le traitement des psychoses précoces à ceux d'une psychothérapie de soutien fondée sur l'empathie chez 62 patients présentant un premier épisode psychotique. Dans les deux groupes, les patients ont bénéficié d'un maximum de 20 sessions sur 14 semaines. Les évaluations ont été réalisées à mi-traitement, à la fin du traitement, et à 1 an.

Une amélioration significative de l'état clinique a été observée dans les deux groupes tout au long de l'étude. À mi-traitement, la TCC s'est avérée significativement supérieure à la psychothérapie de soutien sur le plan fonctionnel, mais sans effet sur les symptômes positifs et négatifs. À la fin du traitement et à 1 an, aucune différence significative n'était constatée entre les deux groupes quelle que soit la variable clinique considérée. À 1 an, les taux de ré-hospitalisation étaient également comparables dans les deux groupes [31].

Les études naturalistes

L'étude EPPIC (Australie)

McGorry et son équipe ont joué un rôle majeur dans l'évolution des idées et des recherches concernant la prise en charge des premiers épisodes psychotiques. Dès 1984, un programme d'aide et de soins spécifique a été mis en place dans l'agglomération de Melbourne, visant à optimiser le repérage et le traitement des sujets présentant un premier épisode psychotique. Ce programme, fondé sur l'idée qu'il était nécessaire d'adapter les stratégies thérapeutiques aux besoins psychosociaux des patients, a fait l'objet d'une évaluation à 3 mois et à 1 an portant sur 200 patients admis entre 1989 et 1992 (période pré-EPPIC). Cette évaluation a surtout permis de mettre en évidence l'impact de la durée du trouble avant traitement sur le devenir des sujets et la nécessité d'intervenir le plus précocement possible. À partir de cette expérience initiale, un second dispositif, dit EPPIC (*early psychosis prevention and intervention centre*), a été élaboré en 1992, comprenant plusieurs composantes : une équipe mobile d'évaluation, dont le rôle est d'évaluer le plus rapidement possible les sujets suspectés de présenter un premier épisode psychotique ; une unité d'hospitalisation, centrée sur le traitement symptomatique et dont le rôle est aussi de faciliter le passage aux soins ambulatoires ; une équipe de prise en charge ambulatoire individualisée, utilisant une approche multidisciplinaire permettant d'adapter les stratégies d'aide et de soins à chaque sujet ; et une équipe d'intervention familiale, dont le rôle est d'impliquer les familles dans le processus thérapeutique tout en répondant à leurs besoins. Afin d'évaluer l'efficacité de ce second dispositif, un groupe représentatif de 51 patients a été retenu parmi les 145 patients, âgés de 16 à 30 ans, inclus dans le programme EPPIC au cours de l'année 1993. Ce groupe expérimental a été comparé à un groupe contrôle de 51 patients appariés sur l'âge, le sexe, le diagnostic, le statut marital et le niveau de fonctionnement prémorbide, issu des 200 patients évalués au cours de la période pré-EPPIC.

Une première analyse a porté sur la durée du trouble avant traitement afin d'évaluer l'efficacité de l'équipe mobile d'intervention. Les résultats montrent effectivement une tendance significative à la réduction de la durée du trouble avant traitement dans le groupe EPPIC. Cependant, lorsque l'analyse était réalisée à partir des résultats obtenus dans les deux échantillons initiaux (non appariés) de 145 et de 200 patients, cette tendance disparaît, voire même s'inverse au profit du programme pré-EPPIC. L'efficacité du programme d'aide et de soins a été évaluée à partir des résultats obtenus après 1 an de suivi. Plusieurs différences significatives ont été retrouvées entre les deux groupes, en faveur du dispositif EPPIC : réduction du nombre de ré-hospitalisations et de la durée totale d'hospitalisation, réduction des doses de neuroleptiques reçues, meilleure qualité de vie. Par contre, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne l'amélioration des symptômes présentés [44].

L'étude PEPP (Canada)

Le programme *prevention and early intervention program for psychoses* (PEPP) répond aux mêmes objectifs de dépistage et de prise en charge précoces. Le programme d'aide et de soins, fondé sur le modèle de la vulnérabilité au stress, comprend un traitement médicamenteux (faibles doses de neuroleptiques atypiques associés si besoin à des benzodiazépines et/ou à des antidépresseurs) et différentes interventions psychosociales (activités occupationnelles, soutien et éducation, entraînement aux compétences cognitives, interventions familiales). Sur les 85 patients admis dans le programme avec un diagnostic de premier épisode d'un trouble psychotique non affectif, 53 ont fait l'objet d'une évaluation complète à 13 mois.

Les données recueillies indiquent un taux de rémission complète de 70 % pour un taux de ré-hospitalisations de 20 %, et témoignent d'une amélioration très significative de la symptomatologie dans toutes ses dimensions (symptômes positifs, symptômes négatifs, distorsion de la réalité, désorganisation, ralentissement psychomoteur). Les taux de rémission apparaissaient par ailleurs plus élevés chez les patients ayant intégré le programme dans les 6 mois suivant le début des troubles (82 % *versus* 60 %), et la durée moyenne des troubles avant traitement plus importante chez les patients ne présentant pas de rémission complète (10,5 *versus* 6,5 mois) [38].

L'étude DNSP (Danemark)

Le *danish national schizophrenia project* (DNSP) est une étude longitudinale prospective visant à comparer les effets de trois types de traitement chez les sujets âgés de 16 à 35 ans présentant un premier épisode psychotique. Sur une période de 2 ans, 562 patients ont été inclus dans l'étude, répartis de la façon suivante : 119 patients ont bénéficié, en plus du traitement standard, d'une psychothérapie psychodynamique de soutien délivrée soit sous forme individuelle (une session de 45 minutes/semaine durant 1 à 3 ans), soit sous forme de groupe (une session de 60 minutes/semaine durant 1 à 3 ans) (groupe « psychothérapie psychodynamique »); 139 patients ont bénéficié du traitement intégré décrit dans l'étude OPUS (groupe « traitement intégré »); et 304 patients ont bénéficié d'un traitement standard variant en fonction des besoins des sujets et des ressources locales (groupe « traitement standard »). À l'entrée dans l'étude, les trois groupes étaient comparables en ce qui concerne l'âge, le diagnostic, l'intensité des symptômes présentés, le niveau de fonctionnement et l'existence ou non d'une hospitalisation durant l'année précédente. Des données complètes ont été recueillies à 1 an chez 450 patients (80 %), et à 2 ans chez 362 patients (64,4 %).

Sur l'ensemble des 562 patients inclus dans l'étude, une amélioration significative était observée sur le plan psychopathologique à 1 an, dans ses dimensions à la fois symptomatique et fonctionnelle. Par comparaison à l'entrée dans l'étude, 54 % des patients avaient plus de contacts avec leurs amis, 18 % avaient plus d'occupations professionnelles, et 58 % présentaient moins de symptômes. À 2 ans, la même amélioration était constatée sur le plan psycho-

pathologique. Cinquante-sept pour cent des patients avaient plus de contacts avec leurs amis, 27 % avaient plus d'occupations professionnelles, et 65 % avaient moins de symptômes. De façon générale, les changements observés étaient plus importants entre l'entrée dans l'étude et le suivi à 1 an qu'entre le suivi à 1 an et le suivi à 2 ans, même si l'amélioration constatée au cours de la deuxième année restait significative sur le plan symptomatique. À 1 an, les comparaisons entre groupes indiquaient une tendance nette en faveur des groupes « psychothérapie psychodynamique » et « traitement intégré » par rapport au groupe « traitement standard ». À 2 ans, une amélioration plus importante était observée dans les groupes « psychothérapie psychodynamique » et « traitement intégré » par rapport au groupe « traitement standard » sur le plan psychopathologique, dans ses dimensions à la fois symptomatique et fonctionnelle. Le traitement intégré apparaissait produire l'amélioration la plus importante, la différence constatée avec le traitement standard atteignant le niveau de significativité statistique [58].

L'étude GRIP (États-Unis)

Le *graduated recovery intervention program* (GRIP) est un programme de thérapie cognitivo-comportementale spécifiquement élaboré pour faciliter la récupération fonctionnelle après un premier épisode psychotique. Des données préliminaires ont été publiées, portant sur dix patients. Ces données témoignent de la bonne acceptabilité du programme. Cependant, sur le plan de l'efficacité, l'amélioration constatée apparaît très faible dans toutes les dimensions cliniques explorées. Cette amélioration s'est avérée toutefois manifeste chez les sujets ayant participé à la totalité du programme, alors qu'une détérioration de l'état clinique a été observée chez ceux ayant interrompu le programme avant son terme [63].

Conclusions

Comme le confirment d'autres revues de la littérature, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces études quant aux stratégies à adopter, ni chez les sujets en phase prodromique, ni chez les sujets présentant un premier épisode psychotique. Les insuffisances relevées dans ces études sur le plan méthodologique rendent en fait difficiles l'interprétation de leurs résultats et leur comparaison : études portant le plus souvent sur des échantillons de petite taille, variabilité des critères d'inclusion d'une étude à l'autre, hétérogénéité des sujets inclus dans les groupes expérimentaux et témoins, absence d'appariement des groupes contrôles, essais de courte durée [20, 37, 39]. Certes, tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'intervenir le plus précocement possible. Mais, de fait, le dépistage et la prise en charge des sujets en phase prodromique ou présentant un premier épisode psychotique posent encore de nombreux problèmes, non seulement d'ordre méthodologique mais aussi d'ordre éthique.

Des progrès certains ont certes été réalisés dans la caractérisation de la phase prodromique. Il n'en demeure pas moins que la fréquence des erreurs

diagnostiques reste élevée, en particulier en ce qui concerne les faux positifs [20, 29]. L'étude d'Haroun *et al.*, par exemple, montre non seulement que les taux de conversion restent faibles, mais aussi que l'évolution vers un trouble psychotique caractérisé peut se faire soit vers une schizophrénie soit vers une psychose affective et que les sujets qui n'évoluent pas vers un trouble psychotique présentent en fait des troubles émotionnels d'ordre anxieux et dépressif [29]. Dans le même ordre d'idée, si l'utilisation de critères opérationnels a permis d'augmenter la fiabilité des diagnostics lors des premiers épisodes psychotiques [2, 61], plusieurs auteurs rappellent la diversité du devenir des épisodes psychotiques aigus à l'adolescence et chez l'adulte jeune et les difficultés persistantes à prédire ce devenir [21, 32]. À ce titre, l'étude de Salvatore *et al.*, par exemple, montre que même en ayant recours à un entretien diagnostique structuré fondé sur les critères du DSM-IV, plus de 25 % des patients évalués lors d'un premier épisode psychotique voient leur statut diagnostique changer à 2 ans [61]. Ces problèmes d'ordre méthodologique induisent de fait des biais dans les résultats des études réalisées et posent, sur le plan pratique, d'autres problèmes d'ordre éthique. Pour de nombreux auteurs, les risques d'effets iatrogènes liés à ces interventions précoces ne sont pas négligeables : stigmatisation sociale, anxiété générée par un diagnostic qui peut en fait s'avérer erroné, restriction des perspectives de vie, effets indésirables des traitements antipsychotiques. Les aspects économiques, en termes de coûts/bénéfices, doivent également être pris en compte, dans la mesure où le dépistage et les interventions précoces sont des démarches qui nécessitent obligatoirement des moyens considérables [16, 20, 29, 64, 69].

Comme le soulignent McGorry *et al.*, cela ne signifie pas pour autant qu'il faille renoncer aux recherches portant sur les interventions précoces [45, 46]. Il convient cependant certainement maintenant de privilégier les études à long terme, afin de mieux cerner les facteurs prédictifs de l'évolution des sujets dits en phase prodromique ou présentant un premier épisode psychotique. Seule une meilleure connaissance de ces facteurs pourra permettre de proposer à ces sujets des stratégies thérapeutiques plus à même de répondre à leurs besoins [20, 29, 45, 50].

Références

- [1] Addington J, Mansley C, Addington D. Weight gain in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2003; 48 : 272–6.
- [2] Amini H, Alaghsband-Rad J, Omid A, et al. Diagnostic stability in patients with first-episode psychosis. *Australas Psychiatry* 2005; 13 : 388–92.
- [3] Amminger G, Schaefer MR, Papageorgiou K, et al. Omega-3 fatty acids reduce the risk of early transition to psychosis in ultra-high risk individuals : a double-blind randomized, placebo-controlled treatment study. *Schizophr Res* 2007; 33 : 418–9.
- [4] Amminger GP, Schäfer M, Papageorgiou K, et al. Indicated prevention of psychotic disorders with long-chain omega-3 fatty acids : a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2008; 102 : S252.
- [5] Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, et al. CBT in the early initial prodromal state : 24-months results. *Schizophr Res* 2008; 102 : S33.

-
- [6] Bechdolf A, Wagner M, Veith V, et al. A randomized controlled multicenter trial of cognitive behaviour therapy in the early initial prodromal state of psychosis. *Schizophr Res* 2006; 86 (Suppl.) : S8.
 - [7] Berger G, Dell'Olio M, Amminger P, et al. Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Interv Psychiatry* 2007; 1 : 114–27.
 - [8] Bertolote J, McGorry PD. Early intervention and recovery for young people with early psychosis : consensus statement. *Br J Psychiatry* 2005; 187 (Suppl. 48) : s116–9.
 - [9] Birchwood M. Pathways to emotional dysfunction in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2003; 182 : 373–5.
 - [10] Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis : the critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (Suppl. 33) : 53–9.
 - [11] Bradford DW, Perkins DO, Lieberman JA. Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses. *Drugs* 2003; 63 : 2265–83.
 - [12] Broome MR, Woole JB, Johns LC, et al. Outreach and support in south London (OASIS) : implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur Psychiatry* 2005; 20 : 372–8.
 - [13] Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 : 28–37.
 - [14] Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, et al. Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis : a longitudinal naturalistic approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18 : 327–36.
 - [15] Cornblatt BA. The New York high risk project to the hillside recognition and prevention (RAP) program. *Am J Med Genet* 2002; 114 : 956–66.
 - [16] Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM. Treatment of the schizophrenia prodrome : is it presently ethical? *Schizophr Res* 2001; 51 : 31–8.
 - [17] Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, et al. The schizophrenia prodrome revisited : a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull* 2003; 29 : 633–51.
 - [18] Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 546–57.
 - [19] Craig TKJ, Garety P, Power P, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team : randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 2004; 329 : 1067.
 - [20] De Koning MB, Bloemen OJN, van Amelsvoort TAMJ, et al. Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis : benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119 : 426–42.
 - [21] Douki S, Taktak MJ, Ben Zineb S, et al. Therapeutic strategies in the first psychotic episode. *Encephale* 1999; 25 (Spec n° 3) : 44–51.
 - [22] Edwards J, Hinton M, Elkins K, et al. Cannabis and first-episode psychosis : the CAP project. In : Graham H, Mueser KT, Birchwood M, Copello A, editors. *Substance misuse in psychosis : approaches to treatment and service delivery*. Chichester : John Wiley & Sons; 2003. p. 283–304.
 - [23] Edwards J, Maude D, Herrman-Doig T, et al. A service response to prolonged recovery in early psychoses. *Psychiatr Serv* 2002; 53 : 1067–9.
 - [24] EPPIC. Case management in early psychosis : a handbook. Melbourne : EPPIC; 2001.
 - [25] Falloon IR. Early intervention for first episodes of schizophrenia : a preliminary exploration. *Psychiatry* 1992; 55 : 4–15.
 - [26] Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet* 2007; 370 : 1746–8.
 - [27] Green Ai, Tohen Mf, Hamer RM, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders : acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 2004; 66 : 125–35.

- [28] Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, et al. Early detection and secondary prevention of psychosis : facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004 ; 254 : 117–28.
- [29] Haroun N, Dunn L, Haroun A, et al. Risk and protection in prodromal schizophrenia : ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull* 2006 ; 32 : 166–78.
- [30] Hoffmann H, Kupper Z. Facilitators of psychosocial recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2002 ; 14 : 293–302.
- [31] Jackson HJ, McGorry PD, Killackey E, et al. Acute-phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus befriending for first-episode psychosis : the ACE project. *Psychol Med* 2008 ; 38 : 725–35.
- [32] Johnson-Sabine EC, Mann AH, Jacoby RJ, et al. Bouffée délirante : an examination of its current status. *Psychol Med* 1993 ; 23 : 771–8.
- [33] Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 1085–97.
- [34] Kéri S, Kelemen O, Janka Z. Therapy of mental states at high risk for psychosis : preliminary results from Hungary. *Orv Hetil* 2006 ; 147 : 201–4.
- [35] Lewis S, Tarrier N, Drake RJ. Integrating non-drug treatments in early schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005 ; 187 (Suppl. 48) : s65–71.
- [36] Lieberman JA, Perkins D, Belger A, et al. The early stages of schizophrenia : speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 884–97.
- [37] Malla AK, Norman RM, Joober R. First-episode psychosis, early intervention, and outcome : what have we learned? *Can J Psychiatry* 2005 ; 50 : 881–91.
- [38] Malla AK, Norman RMG, Manchanda R, et al. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment. *Psychiatr Serv* 2002 ; 53 : 458–63.
- [39] Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; art. n° CD004718.
- [40] Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JMJ, et al. The deficit state in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 1417–22.
- [41] McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia : rationale. *Schizophr Bull* 1996 ; 22 : 201–22.
- [42] McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 790–9.
- [43] McGorry PD. An overview of the background and scope for psychological interventions in early psychosis. In : Gleeson J, McGorry PD, editors. *Psychological interventions in early psychosis : a treatment handbook*. Chichester : John Wiley & Sons ; 2004. p. 1–21.
- [44] McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, et al. EPPIC : an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996 ; 22 : 305–26.
- [45] McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis : concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry* 2008 ; 7 : 148–56.
- [46] McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis : keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res* 2001 ; 51 : 17–29.
- [47] McGorry PD, Yung Ar, Phillips LJ, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002 ; 59 : 921–8.
- [48] Morrison AP, French P, Parker S, et al. Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr Bull* 2007 ; 33 : 682–7.
- [49] Morrison AP, French P, Walford L, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. *Br J Psychiatry* 2004 ; 185 : 291–7.

-
- [50] Niendam TA, Jalbrzikowski M, Bearden CE. Exploring predictors of outcome in the psychosis prodrome : implications for early identification and intervention. *Neuropsychol Rev* 2009; 19 : 280–93.
- [51] Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res* 2006; 83 : 29–40.
- [52] Norman RMG, Lewis S, Marshall M. Duration of untreated psychosis and its relationship to clinical outcome. *Br J Psychiatry* 2005; 187 (Suppl. 48) : s19–23.
- [53] Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 12) : 25–30.
- [54] Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, et al. A randomized multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005; 331 : 602.
- [55] Phillips LJ, McGorry PD, Yuen HP, et al. Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2007; 96 : 25–33.
- [56] Power P. Suicide prevention in early psychosis. In : Gleeson J, McGorry PD, editors. *Psychological interventions in early psychosis : a treatment handbook*. Chichester : John Wiley & Sons; 2004. p. 175–90.
- [57] Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161 : 473–9.
- [58] Rosenbaum B, Valbak K, Harder S, et al. Treatment of patients with first-episode psychosis : two-year outcome data from the Danish National Schizophrenia Project. *World Psychiatry* 2006; 5 : 100–3.
- [59] Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn KU, et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007; 191 (Suppl. 51) : s88–95.
- [60] Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl. 3) : s162–7.
- [61] Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. The McLean-Harvard first episode project : two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 : 458–66.
- [62] Tohen M, Strakowski SM, Zarate Jr C, et al. The McLean-Harvard first-episode project : 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychoses. *Biol Psychiatry* 2000; 48 : 467–76.
- [63] Waldheter EJ, Penn DL, Perkins DO, et al. The Graduated Recovery Intervention Program for first episode psychosis : treatment development and preliminary data. *Community Ment Health J* 2008; 44 : 443–55.
- [64] Warner R. Problems with early and very early intervention in psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2005; 48 : s104–7.
- [65] Whitehorn D, Brown J, Richard J, et al. Multiple dimensions of recovery in early psychosis. *Int Rev Psychiatry* 2002; 14 : 273–83.
- [66] Woods SW, Breier A, Zipursky RB, et al. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry* 2003; 54 : 453–64.
- [67] Woods SW, Tully EM, Walsh BC, et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome : an open-label pilot study. *Br J Psychiatry* 2007; 191 (Suppl. 51) : s96–101.
- [68] Woods SW, Walsh B, Pearson GD, et al. Glycine treatment of prodromal symptoms. *Schizophr Res* 2006; 86 : S7.
- [69] Yung AR, McGorry PD. Is pre-psychotic intervention realistic in schizophrenia and related disorders? *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31 : 799–805.

Index

A

Abus de substances, 43
Agrégation familiale, 97
Anomalie physique minime, 71
Attention, 84, 100

B

Bonn scale for the assessment of basic symptoms, 82

C

Communication intrafamiliale, 129
Continuous performance task, 100

D

Dépression, 41
– post-psychotique, 44
Dermatoglyphe, 71
Développement psychomoteur, 65
Dyskinésie tardive, 127

E

Élargissement des ventricules, 113
Épisode
– dépressif avec caractéristiques psychotiques, 42
– maniaque avec caractéristiques psychotiques, 42
État de stress post-traumatique, 43
Examination of anomalous self-experience, 84

F

Fluence verbale, 84
Fonction exécutive, 85, 100
Fonctionnement
– cognitif, 70
– visuospatial, 85

H

Hallucination, 38

I

Idée délirante, 38
Imagerie cérébrale, 111

Incidence, 36
Intervention familiale, 129

J

Jumeaux, 97

L

Langage, 65

M

Matière
– blanche, 111
– grise, 111
Mémoire
– de travail, 84, 100
– verbale, 84
Mode de début, 37

N

Neuroleptique
– atypique, 56
– conventionnel, 56

O

Odeurs, capacité à reconnaître les, 86

P

Perturbation métabolique, 127
Prévalence, 36
Prise de poids, 127
Psychose affective, 42

Q

Quotient intellectuel, 60, 85

R

Remédiation cognitive, 130
Retrait social, 70
Rust inventory of schizotypal cognitions, 80

S

Scale of prodromal symptoms, 143
Schizotypie, 67, 70
Sex-ratio, 36

Signe neurologique mineur, 67, 71

Span of apprehension test, 100

Spectre de la schizophrénie

– personnalité paranoïaque, 98

– personnalité schizotypique, 98

Structured interview for prodromal syndromes, 79

Structured interview for schizotypy, 80

Suicide, 61

Symptôme

– négatif, 59

– positif, 59

Syndrome

– dysmaturatif, 70

– parkinsonien, 127

– vélo-cardio-facial, 44

T

Trail making test, 100

Traitement psycho-éducatif, 129

Trouble(s)

– anxiété de séparation, 42

– – antisocial, 43

– autistique, 40

– bipolaire, 10, 42

– de l'humeur, 41, 66

– de la coordination motrice, 72

– de la personnalité

– – schizotypique, 41

– – type borderline, 41

– de la poursuite oculaire lente, 101

– déficit de l'attention/

hyperactivité, 41

– des conduites, 41

– du cours de la pensée, 38

– envahissants du développement, 40

– multiples et complexes

du développement, 41

– neurocognitifs, 84

– neurodéveloppementaux, 70

– obsessionnel-compulsif, 43

– schizo-affectif, 10, 42

– schizophréniforme, 51

Type

– catatonique, 81

– désorganisé, 81

– indifférencié, 81

– paranoïde, 81

V

Vitesse de traitement, 85

Vulnérabilité, 109