



**HAL**  
open science

# Clinique des phases prémorbides et prodromiques de la schizophrénie: étude rétrospective à propos de 50 cas

Claire Obacz

► **To cite this version:**

Claire Obacz. Clinique des phases prémorbides et prodromiques de la schizophrénie: étude rétrospective à propos de 50 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01733302

**HAL Id: hal-01733302**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733302v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Claire OBACZ**

le 8 juillet 2010

**CLINIQUE DES PHASES PREMORBIDES ET PRODROMIQUES DE LA  
SCHIZOPHRENIE**

**Etude rétrospective à propos de 50 cas**

Examineurs de la thèse :

M. D. SIBERTIN-BLANC	Professeur	Président
M. R. SCHWAN	Professeur	Juge
M. B. KABUTH	Professeur	Juge et Directeur
M. O. POUCKET	Docteur	Juge

# UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

## FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

### Asseseurs :

-Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 <sup>er</sup> Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études paramédicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- DPC :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

### DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

### PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY  
ques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDO  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
hel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUI  
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
one GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOST  
nri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLER  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU  
se MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBO  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
n SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLT  
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

#### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

##### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

##### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

##### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER - Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie — virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER - Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER - Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LÉCOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MESTELMAN - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES - Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Bruno LEVY - Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ - Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX - Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX - Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL - Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN - Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT - Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD - Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN - Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE - Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantai KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK - Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN - Docteur Marc MERTEN - Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie — Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Franckie MORY - Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU - Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE - Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Pierre GILLOIS - Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE - Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT - Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie) Docteur Anne-Christine RAT**

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK - Monsieur Walter BLONDEL



**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS - Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA - Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

### **Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPFLAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

## **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
(1996)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
(JAPON)  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
*Perfectionnement des*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
(VIETNAM)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Wirtzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto*  
Professeur Ralph GRÀSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de*  
*Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

*A Notre Maître et Président,  
Monsieur le Professeur Daniel Sibertin-Blanc,  
Professeur de Pédopsychiatrie*

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour la qualité et la richesse de votre enseignement durant les séminaires de pédopsychiatrie auxquels nous avons assisté durant notre internat.*

*Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect et de toute notre admiration.*

*A notre Maître et Juge,*

*Monsieur le Professeur Raymund Schwan*

*Professeur en Psychiatrie de l'Adulte*

*Nous sommes particulièrement honorée de votre participation à notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement dispensé lors des séminaires en psychiatrie de l'adulte.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.*

*A notre Directeur de Thèse, Maître et Juge,  
Monsieur le Professeur Bernard Kabuth  
Professeur de Pédopsychiatrie  
Docteur en Psychologie*

*Vous nous avez fait le grand honneur de diriger cette thèse.*

*Nous vous remercions pour votre patience, votre disponibilité, vos encouragements ainsi que pour les précieux conseils prodigués tout au long de ce travail.*

*Durant notre semestre passé en pédopsychiatrie à l'hôpital d'enfants, nous avons particulièrement apprécié la richesse de votre enseignement et vos qualités humaines.*

*Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez témoignée dans la réalisation de ce travail. Qu'il soit l'occasion de vous exprimer toute notre gratitude et notre profond respect.*

*A notre Juge,  
Monsieur le Docteur Olivier Pouclet,  
Docteur en Psychiatrie de l'Adulte  
Praticien Hospitalier*

*Nous sommes touchée de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.*

*Nous sommes particulièrement honorée de pouvoir bénéficier de votre enseignement durant ce dernier semestre effectué au Service de Soins en Addictologie. La question du dépistage des troubles psychotiques suscite votre intérêt ; nous espérons que ce modeste travail sera utile à votre pratique quotidienne.*

*A mes Maîtres de stage qui m'ont fait découvrir et aimer la psychiatrie.*

*Au docteur Emilien Morabito, pour ses conseils prodigués durant notre semestre passé à l'unité 3.*

*A l'équipe de pédopsychiatrie de liaison de l'hôpital d'enfants. Merci à Marie-Chantal pour son aide plus que précieuse.*

*A toute l'équipe du DIM et des archives du CPN. Sans leur contribution, de nombreux dossiers n'auraient pu être exploités.*

*Nous remercions les praticiens hospitaliers des secteurs de psychiatrie et de pédopsychiatrie du CPN de nous avoir autorisé et facilité l'accès aux dossiers.*

*A Julien, pour sa présence, sa patience, son amour.*

*A ma mère, Viviane, qui n'a cessé de me reconforter durant mes études.*

*A mon père, Louis. Ses conseils judicieux m'ont été d'une aide considérable.*

*A mes frères, Jean-Sébastien et Pierre-Marie. Leur soutien a été infini.*

*A Xavier, sans qui ce travail n'aurait pu (re)voir le jour.*

*A Florie, pour son aide.*

*A mes amis. Merci pour votre présence.*

## SERMENT

*« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>17</b>
<b>I. Première partie : ETUDE</b> .....	<b>19</b>
<b>A. Matériel et méthode :</b> .....	<b>19</b>
1. Présentation de l'étude : .....	19
a. Objectifs :.....	19
b. Type d'étude :.....	19
2. Population étudiée :.....	20
3. Modalités de recueil des données : .....	21
4. Données étudiées : .....	22
a. Administratives :.....	22
b. Socio-familiales :.....	22
c. Caractéristiques psychosociales avant 18 ans :.....	22
d. Habitus des patients avant 18 ans :.....	23
e. Antécédents: .....	23
f. Diagnostics antérieurs : .....	24
g. Données concernant le diagnostic de schizophrénie : .....	25
h. Chimiothérapie :.....	25
i. Prise en charge : .....	25
j. Données cliniques :.....	26
5. Analyse statistique .....	29
<b>B. RESULTATS : caractéristiques générales :</b> .....	<b>30</b>
1. Effectif :.....	30
2. Age : .....	30
3. Sexe :.....	31
4. Sous-types de schizophrénie et âge du diagnostic : .....	31
a. Sous-types : .....	31
b. Age du diagnostic de schizophrénie : .....	33
5. Rang dans la fratrie : .....	33
6. Scolarisation :.....	34
7. Saison de naissance : .....	34
8. Caractéristiques psychosociales :.....	35
9. Habitus :.....	36
10. Antécédents: .....	37
a. Antécédents obstétricaux :.....	37
b. Antécédents familiaux psychiatriques :.....	37



11.	Diagnosics antérieurs : .....	40
a.	Nombre de diagnostics principaux : .....	40
b.	Nature des derniers diagnostics pédopsychiatriques : .....	41
c.	Présence d'un TED dans l'enfance : .....	43
d.	Nature des derniers diagnostics adultes : .....	44
e.	Stabilité des derniers diagnostics pédopsychiatriques : .....	45
12.	Prise en charge avant 18 ans : .....	49
a.	Age du premier contact avec la pédopsychiatrie : .....	49
b.	Prise en charge ambulatoire : .....	50
c.	Prise en charge à temps partiel : .....	52
d.	Prise en charge en hospitalisation à temps complet : .....	53
13.	Chimiothérapie : .....	54
a.	Premiers traitements : .....	54
b.	Antidépresseurs : .....	58
c.	Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques : .....	59
d.	Nature du traitement au moment du diagnostic de schizophrénie : .....	63
<b>C.</b>	<b>RESULTATS : description des signes cliniques : .....</b>	<b>64</b>
1.	Dimensions cliniques durant l'adolescence : .....	64
a.	Manifestations comportementales et impulsivité : .....	65
b.	Manifestations thymiques : .....	66
c.	Manifestations anxieuses : .....	67
d.	Symptomatologie négative : .....	68
e.	Symptomatologie positive/de discordance : .....	69
f.	Manifestations cognitives : .....	70
g.	Manifestations physiques : .....	71
h.	Tentative de suicide : .....	72
i.	Premières dimensions : .....	73
2.	Dimensions cliniques durant l'enfance : .....	74
a.	Manifestations comportementales et impulsivité : .....	75
b.	Manifestations anxieuses : .....	76
c.	Symptomatologie négative : .....	77
d.	Symptomatologie positive/discordance : .....	78
e.	Manifestations cognitives : .....	78
f.	Manifestations physiques : .....	79
g.	Premières dimensions : .....	80
h.	Enfants atteints de troubles envahissants du développement (TED) : .....	81
3.	Stabilité des dimensions cliniques de l'enfance à l'adolescence: .....	81

4.	Traitement et dimensions cliniques : .....	85
a.	Prescription d'antipsychotiques atypiques et de neuroleptiques durant l'adolescence en fonction des dimensions cliniques: .....	85
b.	Prescription d'antidépresseurs durant l'adolescence en fonction des dimensions cliniques : .....	87
5.	Rapport sous-type de schizophrénie/ dimensions cliniques durant l'adolescence : .....	88
<b>II.</b>	<b>Deuxième partie : DISCUSSION : .....</b>	<b>90</b>
<b>A.</b>	<b>Caractéristiques générales : .....</b>	<b>90</b>
1.	Effectif : .....	90
2.	Sexe : .....	91
3.	Age : .....	92
a.	Age en 2008 : .....	92
b.	Age du diagnostic de schizophrénie: .....	93
4.	Rang dans la fratrie : .....	94
5.	Sous-types de schizophrénie: .....	94
<b>B.</b>	<b>Clinique de l'enfance des futurs patients schizophrènes : .....</b>	<b>95</b>
1.	Les dimensions cliniques durant l'enfance, une illustration de la phase prémorbide ? .....	95
a.	Définition : .....	95
b.	Rappel des manifestations cliniques répertoriées durant l'enfance de nos sujets : .....	96
c.	Données de la littérature : .....	98
d.	L'importance des troubles neurodéveloppementaux, une part d'inné ? .....	114
2.	Les TED, une manifestation précoce de la schizophrénie ? .....	116
3.	Stabilité des dimensions cliniques : .....	122
4.	Le traitement chimiothérapique durant l'enfance : .....	124
5.	Le suivi durant l'enfance : .....	124
a.	Suivi ambulatoire : .....	125
b.	Suivi hospitalier : .....	126
<b>C.</b>	<b>Clinique de l'adolescence des futurs patients schizophrènes : .....</b>	<b>127</b>
1.	Le suivi durant l'adolescence : .....	127
a.	Suivi ambulatoire : .....	127
b.	Suivi hospitalier : .....	128
2.	La question des toxiques : .....	129
a.	Consommations de toxiques en population générale adolescente : .....	129
b.	Consommation de toxiques et schizophrénie : .....	131
3.	Les adolescents suicidants : .....	133
4.	Les derniers diagnostics : .....	136
5.	Les dimensions cliniques rencontrées durant l'adolescence, une illustration de la phase prodromique ? .....	139

a.	Quelques définitions : .....	139
b.	Rappel des manifestations cliniques répertoriées durant l'adolescence de nos sujets : .....	141
c.	Données de la littérature récente : .....	144
d.	Spécificités des prodromes et individualisation de groupes à risque: .....	152
e.	Début, durée de la phase prodromique et cinétique d'apparition des prodromes : .....	154
f.	Corrélations entre les dimensions cliniques et le sous-type ultérieur de schizophrénie : .....	158
6.	Le traitement chimiothérapeutique durant l'adolescence : .....	160
<b>III.</b>	<b>Les interactions gènes et environnement, base de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie..</b>	<b>166</b>
<b>A.</b>	<b>Les facteurs environnementaux de notre étude : .....</b>	<b>166</b>
1.	Saison de naissance : .....	166
2.	Antécédents obstétricaux : .....	168
a.	Complications durant la grossesse : .....	169
b.	Complications lors de l'accouchement : .....	170
c.	Anomalies du développement fœtal : .....	170
3.	Caractéristiques psychosociales : .....	172
4.	Scolarisation : .....	175
<b>B.</b>	<b>Les facteurs génétiques : les antécédents familiaux : .....</b>	<b>178</b>
1.	Antécédents familiaux de psychose : .....	178
2.	Autres antécédents familiaux psychiatriques : .....	181
a.	Troubles de l'humeur : .....	182
b.	Abus de substances : .....	182
<b>C.</b>	<b>Une balance gènes/environnement ? .....</b>	<b>185</b>
<b>D.</b>	<b>Arguments en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale : .....</b>	<b>186</b>
<b>BIAIS :</b>	.....	<b>190</b>
<b>CONCLUSION :</b>	.....	<b>191</b>
<b>ANNEXE :</b>	<i>tableau de correspondance CFTMEA/CIM-10</i> .....	<b>193</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	.....	<b>195</b>

## INTRODUCTION

Terme créé par Bleuler en 1911 (*skhizein* - scinder, fendre, et *phrên* – esprit), l'origine de la schizophrénie demeure toujours un mystère. Depuis les premières descriptions faites par Kraepelin, différents travaux ont été menés pour identifier des facteurs étiologiques, des modèles développementaux et des manifestations précoces de la maladie. Ces quinze dernières années, l'étude de ces manifestations « prémorbides » et « prodromiques » a alimenté de nombreuses publications.

Au cours de notre internat et notamment durant nos semestres effectués en pédopsychiatrie, nous nous sommes souvent interrogés, sur le caractère évolutif des symptômes rencontrés chez les enfants et les adolescents, tant ces manifestations nous renvoyaient à certains troubles psychopathologiques rencontrés en psychiatrie de l'adulte. Nous avons particulièrement été interpellés par la similitude de certaines manifestations, « dimensions », retrouvés chez ces adolescents et pouvant faire évoquer un processus schizophrénique débutant, alors que tous les critères nécessaires au diagnostic de schizophrénie « catégorielle » n'étaient pas réunis. De ce fait, nous avons choisi pour notre travail de thèse, de nous focaliser sur la période pré-schizophrénique, ayant pour objectif de répondre à cette interrogation sensible et parfois controversée « existe-t-il des symptômes précoces laissant prédire une évolution schizophrénique ? »

Plutôt que d'effectuer une revue de la littérature, nous avons privilégié l'étude rétrospective du « parcours clinique » de 50 patients schizophrènes du C.P.N (Centre Psychothérapique de Nancy) et antérieurement suivis en pédopsychiatrie. Le schéma suivant, trame de notre étude, retrace brièvement l'histoire naturelle de la schizophrénie.

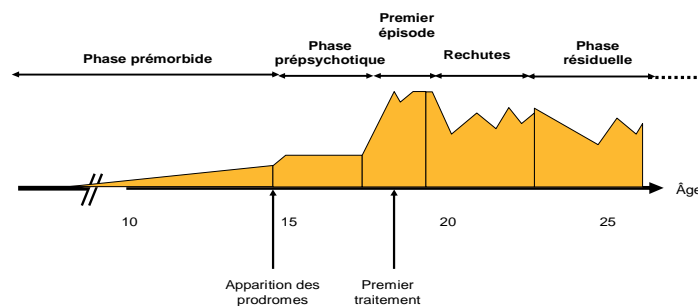


Figure 1 : Histoire naturelle de la schizophrénie selon Keshavan et al. 1999 [48]

Avant le premier épisode psychotique (ou schizophrénique), deux phases sont décrites : la phase prodromique (phase prépsychotique) et la phase prémorbide, se situant en amont de cette dernière. Nous verrons dans la partie discussion que les prodromes, bien qu'ils soient retrouvés de manière rétrospective, constituent pour certains le début à proprement parler de la schizophrénie. La phase prémorbide témoignerait, quant à elle, de l'expression d'une vulnérabilité d'origine plurifactorielle à la maladie.

La première partie de notre travail décrira les aspects cliniques, selon une perspective dimensionnelle, de l'enfance et l'adolescence des sujets de l'échantillon. Les stratégies de prises en charge médicamenteuses et institutionnelles, les antécédents familiaux et obstétricaux ainsi que les facteurs environnementaux (utilisation de toxiques, caractéristiques psychosociales des familles, niveau de scolarisation) y seront également exposés.

Dans la deuxième partie et en premier lieu, nous décrirons l'aspect clinique de l'enfance de ces sujets futurs schizophrènes, tout en confrontant nos résultats aux données récentes de la littérature traitant de la phase prémorbide de la maladie. Comme nous le verrons, pour certains sujets de notre étude, la présence précoce de troubles envahissants du développement était retrouvée ; une partie de notre discussion sera consacrée au lien entre ces derniers et l'émergence d'une schizophrénie. Les dimensions cliniques recensées durant l'adolescence seront exposées en second lieu tout en effectuant des corrélations avec les données de la littérature traitant de la phase prodromique de la schizophrénie. Nous orienterons notre argumentaire en effectuant des comparaisons avec les sujets dit « à haut risque » de psychose, tels qu'ils sont décrits dans la littérature anglo-saxonne, afin d'individualiser au mieux les prodromes au caractère plus spécifique. Des remarques seront par ailleurs formulées quant au lien entre la consommation de toxiques durant l'adolescence et l'émergence d'une schizophrénie.

Dans la dernière partie « interactions gènes-environnement », en regroupant les facteurs environnementaux et génétiques (antécédents familiaux psychiatriques) retrouvés dans notre étude, nous discuterons nos résultats à la lumière de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, hypothèse princeps permettant une approche intégrative de la schizophrénie.

# I. PREMIERE PARTIE : ETUDE

## A. MATERIEL ET METHODE :

### 1. Présentation de l'étude :

Notre étude s'intéresse à des adultes schizophrènes, âgés de 18 à 30 ans, traités au C.P.N. Ils ont bénéficié d'un suivi pédopsychiatrique avant d'avoir atteint leur 18<sup>ème</sup> année.

#### a. Objectifs :

L'objectif principal de notre étude porte sur la description des signes cliniques survenant lors de l'adolescence et, par extension, l'enfance du futur adulte schizophrène. Nous avons souhaité étudier la nature de ces différents signes cliniques, leur fréquence et leur association. Après consultation et dépouillement des dossiers pédopsychiatriques, nous avons constaté que certains patients schizophrènes avaient précocement bénéficié d'une prise en charge, rendant ainsi possible l'étude simultanée de l'adolescence et de l'enfance de ces sujets. Par ailleurs, nous avons souhaité corréler ces arguments cliniques avec les différents moyens thérapeutiques utilisés lors de cette période dite « pré-schizophrénique ».

Les objectifs secondaires s'attachent à mettre en exergue un faisceau de symptômes plus spécifiques, jouant un rôle de sentinelle dans l'apparition d'un processus schizophrénique à l'âge adulte.

#### b. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui s'appuie sur le dépouillement des dossiers psychiatriques et pédopsychiatriques d'une population de patients schizophrènes.

## 2. Population étudiée :

La population étudiée est constituée d'adultes suivis au C.P.N (suivi hospitalier et/ou suivi ambulatoire), âgés de 18 à 30 ans, diagnostiqués schizophrènes (F20 selon la classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> version : CIM-10).

Ils ont été sélectionnés à partir d'une liste DIM (Département d'Informatique Médicale) du C.P.N, dans la file active des patients suivis du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2008.

Le tableau suivant décrit leur répartition diagnostique selon la CIM-10 :

<b>Diagnostics principaux</b>	<b>Nombre</b>
F0	7
F1	177
<b>F2</b>	<b>281</b>
F3	396
F4	788
F5	80
F6	149
F7	28
F8	19
F9	57
Autres diagnostics	986
Sans diagnostics	684
<b>Total</b>	<b>2 968</b>

Parmi les 281 patients diagnostiqués F2 (schizophrénie et autres troubles délirants), 176 sont schizophrènes. 54 d'entre eux, constitutifs de la population étudiée ont bénéficié d'un suivi pédopsychiatrique. Leur dossier informatique a été ouvert dans une unité fonctionnelle de pédopsychiatrie avant l'âge de 18 ans, nous permettant d'avoir accès à leur contenu. Il en résulte que 122 patients schizophrènes n'ont bénéficié d'aucun suivi pédopsychiatrique. Ils serviront de population témoin pour les critères d'âge, de sexe et de répartition par sous-types de schizophrénie.

**Au total, nous retenons comme critères d'inclusion :**

- ✓ **le suivi hospitalier et/ou ambulatoire au C.P.N lors de l'année 2008,**
- ✓ **l'âge, en 2008, borné entre 18 et 30 ans,**
- ✓ **le diagnostic de schizophrénie (CIM-10) saisi dans les dossiers informatiques adultes de la liste DIM,**
- ✓ **le suivi dans un des secteurs de psychiatrie infanto-juvénile de la région nancéenne avant l'âge de 18 ans.**

La limite supérieure de l'âge d'inclusion des patients a été fixée à 30 ans afin de pouvoir nous assurer un accès optimal aux anciens dossiers archivés. La limite inférieure correspond à la majorité civile et donc à l'âge « butoir » de prise en charge en pédopsychiatrie.

Nous constaterons que le suivi pédopsychiatrique couvre un vaste éventail allant d'une simple consultation (parfois unique) à un suivi pluridisciplinaire intense. Pour ne pas amoindrir la taille de notre échantillon, nous n'avons pas exclu les patients n'ayant eu qu'une seule consultation.

### **3. Modalités de recueil des données :**

Les données ont été recueillies après lecture des dossiers :

- **pédopsychiatriques, constitués des dossiers informatisés (logiciel CIMAISE®) ainsi que des dossiers « papiers » archivés non informatisés,**
- **psychiatriques adultes informatisés.**

La consultation des dossiers « papiers » pédopsychiatriques s'est déroulée :

- **aux archives générales du C.P.N**
- **dans les unités hospitalières du C.P.N: adultes, lorsque les dossiers de pédopsychiatrie étaient regroupés avec les dossiers adultes, ou pédopsychiatriques lorsqu'ils n'étaient pas fusionnés.**



- la collecte de certaines informations nous a contraints à consulter les dossiers « papiers » de suivis ambulatoires dans les centres médico-psychologiques (C.M.P) des secteurs de psychiatrie adulte ou infanto-juvénile, selon les modalités décrites ci-dessus.
- 2 patients ont bénéficié d'une prise en charge initiale en Moselle (Thionville) et dans les Ardennes (Sedan) avant de déménager dans la région nancéenne. Un complément d'informations concernant les motifs de consultations, les diagnostics initiaux portés, la présence d'antécédents psychiatriques dans leur famille et le type de suivi, a été demandé par courrier aux médecins référents.

#### **4. Données étudiées :**

##### **a. Administratives :**

Date de naissance, sexe, saison de naissance.

##### **b. Socio-familiales :**

Rang dans la fratrie (unique, aîné, benjamin, médian) ; scolarisation (scolarité normale avec ou sans retard scolaire, classe spécialisée, établissement spécialisé, déscolarisation précoce, c'est-à-dire avant 16 ans).

##### **c. Caractéristiques psychosociales avant 18 ans :**

Regroupées, selon la CIM-10, en :

- Z61.1 (départ du foyer pendant l'enfance : abandon et adoption),
- Z61.2 (éducation dans une institution),
- Z63.5 (dislocation de la famille par séparation ou divorce),
- Z61.6 (possibles sévices physiques infligés à un enfant),
- Z61.4 et Z 61.5 (possibles sévices sexuels infligés à un enfant),

-Z 63.8 (communication inadéquate au sein de la famille, discorde, réaction émotionnelle très vive à l'intérieur de la famille),

-Z 62.4 (négligence affective, manque d'empathie froideur).

Ce recueil résulte d'une liste exhaustive établie après dépouillement des dossiers pédopsychiatriques tenus par les différents cliniciens. Ces caractéristiques psychosociales ont été cotées comme diagnostic associé dans les dossiers pédopsychiatriques. Si tel n'était pas le cas, et, qu'à la lecture du dossier, nous avons jugé utile de les recenser (au vu de l'impact de ces caractéristiques sur la symptomatologie présentée par l'enfant examiné), elles ont été comptabilisées.

Selon les dates de consultation, différentes classifications diagnostiques, (*Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent, CFTMEA jusqu'en 2002 et Situations Cliniques, classification SC, de 2002 à 2006*) ont été utilisées. Afin d'homogénéiser les données, des équivalences avec la classification CIM-10 actuellement en vigueur ont été dressées.

#### **d. Habitus des patients avant 18 ans :**

Prise de toxiques : consommation d'alcool, de cannabis, d'opiacés (héroïne, buprénorphine), cocaïne, ecstasy.

La collecte des données visant la consommation de toxiques avant l'âge adulte suit le modus operandi décrit ci-dessus. L'information sur leur fréquence (expérimentation, usage ponctuel, usage régulier) était rarement indiquée dans les dossiers pédopsychiatriques, rendant caduque toute spécification. Aussi, n'avons-nous inventorié que l'utilisation (sans critère de fréquence) ou la non-utilisation de toxiques avant l'âge adulte. Cependant, nous avons pris en compte toute consommation de toxiques décrite dans les dossiers adultes (si celle-ci n'était pas précisée dans les dossiers pédopsychiatriques) mais à la condition exclusive qu'il s'agisse d'une utilisation survenue avant l'âge de 18 ans.

Lorsque la consommation de toxiques n'était pas recherchée par les cliniciens ou évoquée dans ces dossiers, les patients concernés ont été classés dans une catégorie « non renseignée ».

#### **e. Antécédents:**

- Antécédents obstétricaux : souffrance néonatale, naissance par césarienne, naissance prématurée, représentent les antécédents retrouvés dans notre population.

- Antécédents familiaux psychiatriques : une liste de tous les antécédents familiaux retrouvés dans notre population a été établie, comportant plusieurs diagnostics :

\* fratrie : retard de langage, trouble des conduites, abus de substances, schizophrénie et autres troubles délirants, trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), suivi psychiatrique pour des motifs non précisés ;

\* parents, grands-parents, cousins/es, oncles/tantes : abus de substances, trouble de l'humeur, schizophrénie et autres troubles délirants, suivi psychiatrique pour des motifs non précisés.

Lorsque l'existence d'antécédents familiaux n'était pas consignée dans les dossiers pédopsychiatriques, ils ont été recherchés dans les dossiers adultes. S'ils n'étaient pas évoqués dans ces dossiers, les patients concernés ont été classés dans une catégorie « non renseignée ».

#### **f. Diagnostics antérieurs :**

Tous les diagnostics antérieurs posés en pédopsychiatrie ont été examinés. Nous avons choisi de retenir pour l'étude :

- le nombre de diagnostics principaux portés avant le diagnostic de schizophrénie,
- la nature des derniers diagnostics principaux pédopsychiatrique et adulte,
- la présence d'un trouble envahissant du développement dans l'enfance (TED).

Lorsque les diagnostics principaux n'étaient pas codés dans les dossiers, mais toutefois décrits dans les observations des cliniciens ou cités (sans code diagnostique saisi), ils ont été comptabilisés. Les changements de classification ont entraîné une profusion de diagnostics : certains patients relevaient à la fois de cotations dans la CFTMEA, la classification SC et la CIM-10. Les diagnostics décrits dans la classification SC, correspondant plutôt à des signes cliniques (affects dépressifs, isolement, phobie, symptômes obsessionnels, idées délirantes, insomnie, agitation) n'ont pas été retenus dans les diagnostics principaux mais ont été transposés et étudiés dans la partie clinique décrivant les signes prodromiques (« j : données cliniques »). Afin de faciliter l'interprétation des résultats, nous avons réalisé des équivalences diagnostiques avec la CIM-10 pour les diagnostics initialement saisis avec la CFTMEA (tableau en annexe). Ainsi, les enfants ayant reçu un diagnostic de « dysharmonies psychotiques » (1.03 classification CFTMEA)

sont considérés comme atteints de « troubles envahissants du développement » et ont une équivalence diagnostique CIM-10 en F84. De même, les enfants classifiés 3.00 « dysharmonie évolutive » ont une équivalence diagnostique en F93 (troubles émotionnels apparaissant spécifiquement dans l'enfance).

#### **g. Données concernant le diagnostic de schizophrénie :**

Elles correspondent à l'âge du diagnostic et au sous-type de schizophrénie selon la CIM-10. Les sous-types retrouvés dans notre population sont les suivants : F20.0 (schizophrénie paranoïde), F20.1 (schizophrénie hébéphrénique), F20.2 (schizophrénie catatonique), F20.3 (schizophrénie indifférenciée), F20.5 (schizophrénie résiduelle), F20.6 (schizophrénie simple), F20.8 (autres formes de schizophrénie), F20.9 (schizophrénie, sans précision).

#### **h. Chimiothérapie :**

Ont été retenus :

- la nature et l'âge du premier traitement instauré. Les différentes molécules utilisées sont : les anxiolytiques, les antipsychotiques atypiques, les neuroleptiques classiques (différenciés en fonction de leur polarité anti-productive ou sédatrice), les thymorégulateurs et enfin les antidépresseurs. Aucun patient n'a bénéficié de prescription de psychostimulants (méthylphénidate RITALINE). Les différentes associations sont précisées ;
- l'utilisation d'antidépresseurs avant le diagnostic de schizophrénie et leur âge de prescription ;
- l'utilisation d'antipsychotiques atypiques ou de neuroleptiques classiques avant le diagnostic de schizophrénie, leur nature (type de molécule), et l'âge du patient au moment de leur prescription ;
- le délai entre l'âge d'initiation de ces derniers et l'âge du diagnostic de schizophrénie ;
- et enfin, la nature du neuroleptique ou de l'antipsychotique après le diagnostic de schizophrénie.

#### **i. Prise en charge :**

Nous avons étudié :

- l'âge du 1<sup>er</sup> contact avec la pédopsychiatrie,

- la nature de la prise en charge ambulatoire à l'adolescence (âge supérieur ou égal à 12 ans, jusqu'à 18 ans), et pendant l'enfance (inférieur à 12 ans) : consultations auprès de pédopsychiatres, psychologues, d'éducateurs ; prise en charge en psychomotricité, en orthophonie. Concernant les suivis auprès d'éducateurs, les prises en charge en milieu socioéducatif (Aide Sociale à l'Enfance) ou ordonnées par des Juges pour Enfants, n'ont pas été comptabilisées puisque ne faisant pas, stricto sensu, partie du système médical.

-la durée cumulée (en mois) et l'âge de début de l'hospitalisation de jour (pendant l'enfance) ; de la prise en charge en centre d'activités thérapeutiques à temps partiel (C.A.T.T.P) (enfance et adolescence).

-la durée cumulée (en jours) de la prise en charge hospitalière à temps complet, l'âge de la 1<sup>ère</sup> hospitalisation.

Comme la fréquence des consultations ambulatoires n'était pas systématiquement consignée dans les dossiers, nous n'avons pu analyser l'intensité de cette prise en charge (nombre de consultations).

#### **j. Données cliniques :**

Elles représentent l'axe principal de cette étude. Nous nous sommes questionné sur la nature des symptômes précurseurs survenant durant l'adolescence et l'enfance des futurs sujets schizophrènes. Et pour caractériser au mieux cette période, nous avons recensé toutes les caractéristiques sémiologiques présentées par les enfants ou adolescents de notre population. Les symptômes des « premiers épisodes psychotiques caractérisés » n'ont pas été comptabilisés dans notre étude, nous avons jugé, à posteriori qu'ils appartenaient à la schizophrénie « constituée », au sens catégoriel.

Ces manifestations correspondent aux descriptions cliniques effectuées par les différents thérapeutes, principalement des observations de médecins et de psychologues. Dans certains cas, nous les avons complétées par les observations des orthophonistes, éducateurs et psychomotriciens quand se révélaient des éléments importants non décrits dans les dossiers médicaux, ou quand il n'existait pas de suivi médical conjoint. De même, les observations infirmières ont étoffé les comptes rendus médicaux lors des séjours hospitaliers.

Après avoir examiné les différents symptômes, il nous a paru possible d'effectuer un regroupement plus global, par syndrome. Ce regroupement, détaillé ci-après, a servi de grille de

lecture et de cotation pour la population étudiée. Les symptômes ont été répertoriés dans les dimensions décrites ci-dessous pour chacun des sujets, afin de permettre une analyse globale à la fois quantitative et qualitative de ces variables. Par ailleurs, les signes cliniques décrits lors de l'enfance et de l'adolescence étant divergents, nous avons dichotomisé ces 2 périodes. L'âge de 12 ans a été choisi comme limite, correspondant à la moyenne du début de l'adolescence chez les garçons et les filles.

Nous analyserons durant l'**adolescence** (de 12 à 18 ans) **7 dimensions**, comprenant chacune plusieurs symptômes :

① Manifestations comportementales/impulsivité, comprenant 3 items : **passages à l'acte** auto ou hétéro-agressifs (comprenant également les crises clastiques) ; comportement **délictueux** (délinquance, vol) ; et un dernier item appelé « **autre** », qui regroupe des manifestations comme l'intolérance à la frustration, les fugues, les troubles du comportement non spécifiés dans les dossiers (la mention « trouble du comportement » apparaît dans le dossier sans être détaillée), l'agressivité sans passage à l'acte et enfin l'opposition.

② Manifestations thymiques, avec 3 items : **items dépressifs** (correspondant aux termes « affects dépressifs, syndrome dépressif, dépression » ; les idées **suicidaires**, et enfin, les **fluctuations thymiques**.

③ Manifestations anxieuses, comprenant 3 items : **angoisse/attaques de paniques**, éléments du registre **obsessionnel** (rituels, obsessions idéatives), éléments **phobiques**.

④ Symptomatologie négative : comportant 4 items : **retrait** ; **froideur affective** (correspondant aux termes « affects abrasés et/ou détachés », « pauvreté des affects », « réticence ») ; **avolition** (désintérêt, diminution du rendement à l'école ou dans les activités, apragmatisme, apathie) ; **alogie** (discours pauvre, barrages).

⑤ Symptomatologie positive/de discordance : comprenant 4 items : **discordance** (bizarrerie du comportement, du contact, des propos, maniérisme, rires immotivés, diffluence, sensations de déréalisation/dépersonnalisation) ; **hallucinations auditives** ; sentiment de **persécution** (allant de la

forte conviction au sentiment flou de persécution) ; **idées délirantes** (idées de référence, idées délirantes mégalomaniaques, de culpabilité, d'empoisonnement).

⑥ Troubles cognitifs : comprenant 4 items: troubles de **l'attention et de la concentration** ; diminution des capacités d'**abstraction** ; **lenteur idéative** ; et enfin le dernier item dénommé « **autre** » regroupant la maladresse gestuelle et les troubles des fonctions instrumentales.

⑦ Manifestations physiques, comportant 4 items : **anorexie/perte de poids** ; troubles du **sommeil** ; **incurie** ; **manifestations psychosomatiques** (céphalées, malaises, si les termes « somatisations » et « psychosomatiques » étaient précisés dans les dossiers).

Nous analyserons durant **l'enfance** (de 0 à 12 ans), **6 dimensions** (les manifestations thymiques ne sont pas décrites dans notre population pour un âge inférieur à 12 ans). Nous avons souhaité conserver les mêmes regroupements qu'à l'adolescence pour permettre l'étude de leur évolution. En raison de la différence sémiologique due à l'âge, à l'intérieur de chaque catégorie, les items ne sont pas superposables :

① Manifestations comportementales/impulsivité, avec 3 items : **passages à l'acte** auto ou hétéro agressifs (comprenant les crises clastiques) ; **troubles du comportement** non précisés ; une catégorie « **autre** » regroupant l'impulsivité, l'intolérance à la frustration, l'opposition, l'irritabilité.

② Manifestations anxieuses : comprenant 3 items : **angoisse/anxiété de séparation**, éléments du registre **obsessionnel** (rituels, obsessions idéatives) ; éléments **phobiques** (agoraphobie, hydrophobie).

③ Symptomatologie négative, avec 3 items : **retrait** ; **difficultés relationnelles** (à entrer en relation avec le groupe de pairs, troubles de l'adaptation à l'école) ; **stéréotypies** motrices.

④ Symptomatologie positive/de discordance : **bizarrie comportementale** ; **fabulations**.

Les dimensions (« négative » et « positive/discordance ») peuvent paraître atypiques pour décrire la sémiologie pour des enfants âgés de moins de 12 ans. Elles correspondent aux symptômes décrits pour la plupart chez les enfants présentant un TED.

- ⑤ Troubles cognitifs : avec 5 items : **QI bas** (inférieur à 69) ; **retard du développement moteur** (retard de la marche, des acquisitions), item validé également lorsqu'il était noté dans le dossier « retard du développement psychomoteur » sans précisions supplémentaires ; **retard de langage** ; **trouble de la latéralisation** ; et enfin, une dernière catégorie appelée « **autre** » comprenant les troubles de la mémorisation, de la concentration, de l'attention et les difficultés de raisonnement.
- ⑥ Manifestations physiques : **anorexie/perte de poids** ; troubles du **sommeil** ; **énurésie** ; **manifestations psychosomatiques**.

Nous avons également noté s'il y avait lieu, les antécédents de tentative de suicide avant le diagnostic de schizophrénie, leur nombre et l'âge de la première tentative.

Les informations, parfois imprécises des dossiers, ont rendu impossible la prise en compte de l'âge d'apparition de chaque symptôme décrit ci-dessus. Nous avons cependant répertorié la ou les premières « dimensions » à apparaître durant l'enfance et l'adolescence. Il est apparu pertinent de noter leur âge d'apparition à l'adolescence.

## 5. Analyse statistique

Les données étudiées ont été informatisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel®. L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide de Monsieur le Docteur Nicolas Jay, du service SPIEAO (Santé Publique, Information médicale et Enseignement multimédia Assisté par Ordinateurs) de la Faculté de Médecine de Nancy.

Les variables nominales (ou qualitatives) sont représentées en effectifs et en pourcentage de la population. Les variables ordinales (ou quantitatives) sont décrites en moyenne et en écart type.

Les tests du Chi-2 ou de Fischer ont été utilisés pour la signification des différences pour les variables qualitatives.



## B. RESULTATS : CARACTERISTIQUES GENERALES :

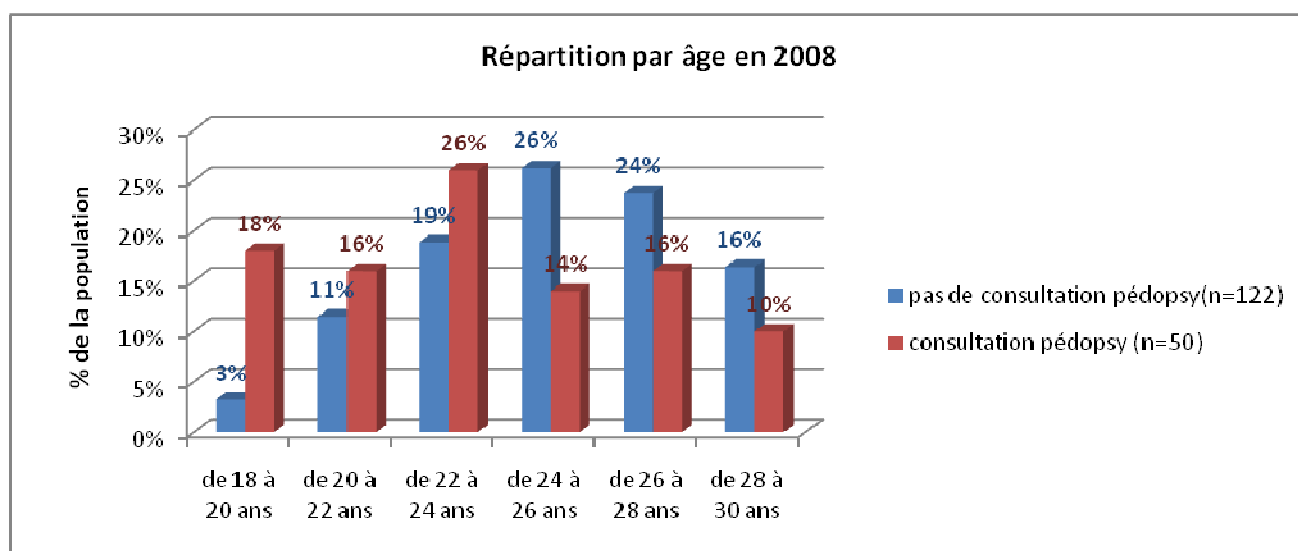
### 1. Effectif :

Parmi les 54 patients schizophrènes ayant eu un suivi pédopsychiatrique, **50** d'entre eux correspondaient aux critères d'inclusion de l'étude.

Les 4 patients exclus sont de sexe masculin. 2 ne se sont pas présentés à leur consultation prévue en secteur pédopsychiatrique. 1 autre dossier ne comportait que très peu d'informations et n'a pu être exploité. Le dernier patient n'a pas été retenu en raison d'une erreur diagnostique : le diagnostic de schizophrénie posé par un médecin de garde était erroné. Ce patient souffrait d'un trouble schizo-affectif (F25) et non d'une schizophrénie.

### 2. Age :

Le graphique ci-dessous représente la répartition par tranche d'âge en 2008 des 50 patients ayant consulté en pédopsychiatrie et des 122 patients n'ayant pas consulté :

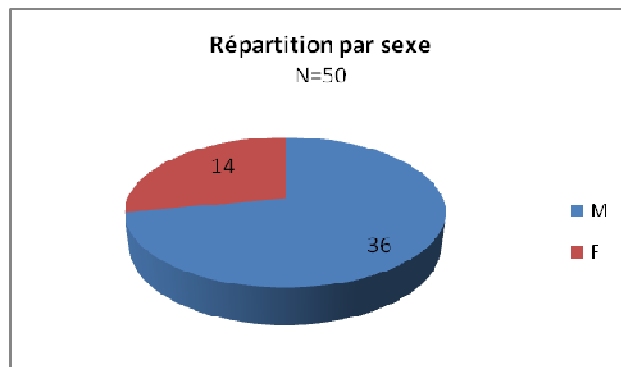


**60 %** (30 patients) des 50 patients ayant consulté en pédopsychiatrie s'inscrivent dans une tranche d'âge inférieure ou égale à 24 ans ; contre **33 %** (41 patients) des 122 patients n'ayant pas consulté.

La moyenne d'âge en 2008 des 50 patients est de 24 ans avec un écart type de 3.4. Les âges extrêmes sont respectivement de 18 ans et 30 ans. Les 122 patients n'ayant pas consulté en pédopsychiatrie ont 25.6 ans en moyenne avec un écart type de 2.8 et des âges extrêmes de 19 et 30 ans. Il existe une **différence significative** entre ces deux moyennes (**p=0.035**). Les patients ayant bénéficié d'un suivi en pédopsychiatrie sont significativement plus jeunes en 2008 que dans la population témoin.

**Il est manifeste que le diagnostic de schizophrénie a été porté plus tôt pour ces 50 patients, et ce d'une manière significative.**

### 3. Sexe :



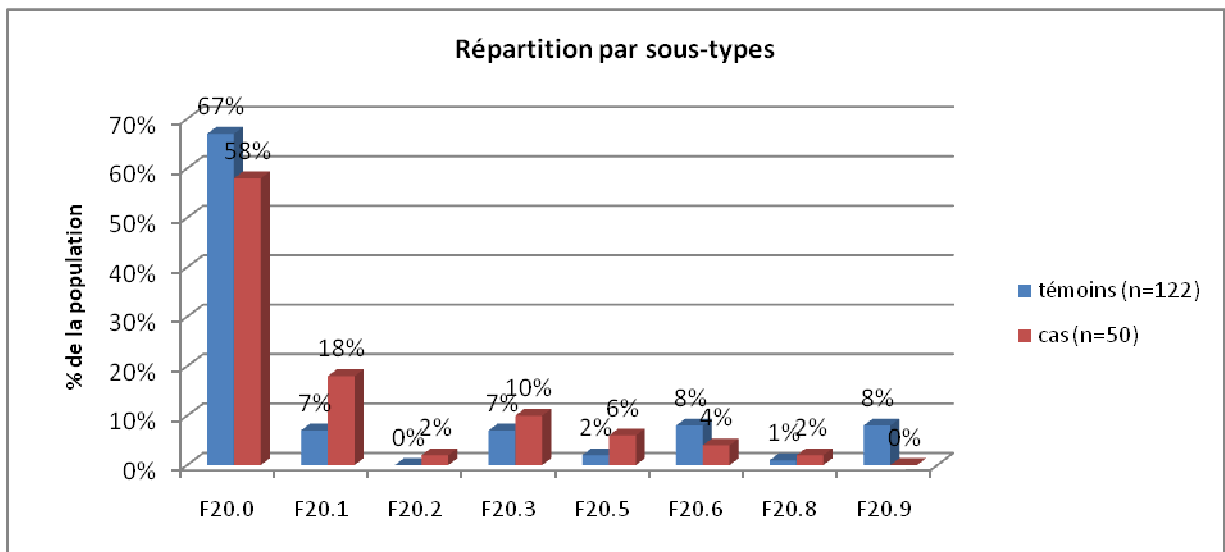
Nous constatons une nette prédominance de personnes de sexe masculin (**72%**). Pour les 122, la répartition est exactement superposable. **Il n' existe pas de différence entre ces 2 populations en terme de sexe.**

### 4. Sous-types de schizophrénie et âge du diagnostic :

#### a. Sous-types :

Le tableau et le graphique suivant résumant le nombre de cas (N cas) pour chaque sous-type de schizophrénie chez les 122 patients témoins, puis les 50 cas :

Sous-diagnostic	F20.0	F20.1	F20.2	F20.3	F20.5	F20.6	F20.8	F20.9	Total
N parmi les 122	82	9	0	8	3	10	1	9	122
N parmi les 50	29	9	1	5	3	2	1	0	50

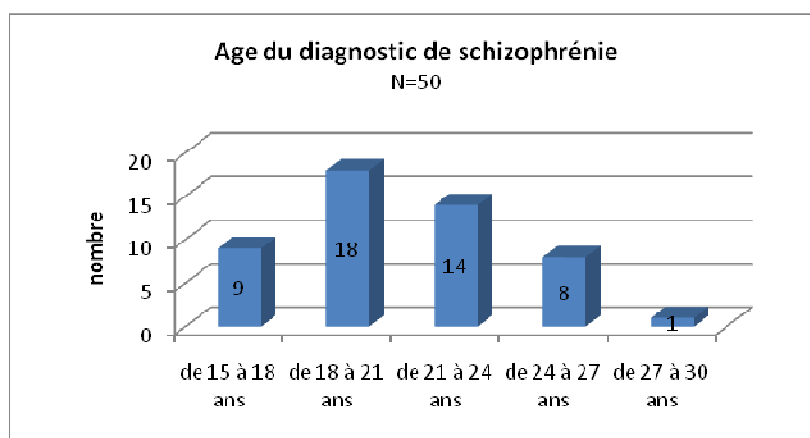


Nous constatons un moindre effectif de schizophrènes paranoïdes (F20.0) chez les cas (58% versus 67% chez les témoins). Au contraire, il existe plus d'hébéphrènes (F20.1) chez les cas (18% versus 7 % chez les témoins). Nous remarquons également plus de formes indifférenciées (F20.3), de formes résiduelles (F20.5) et d'autres formes (F20.8). Il est à noter qu'un sujet catatonique (F20.2) apparaît dans notre échantillon et aucun dans la population témoin qui comporte par ailleurs 9 sujets schizophrènes « sans précisions » (F20.9) alors que notre population n'en recense aucun.

Avant de comparer les différentes répartitions entre les cas étudiés et les témoins, nous avons regroupé, en raison de leur faible effectif, certains sous-types (schizophrénie paranoïde versus autres formes). Bien que les répartitions soient disparates, il n'existe **aucune différence significative** ( $p=0.33$ ).

**La répartition par sous diagnostics de schizophrénie semble homogène dans les 2 groupes.**

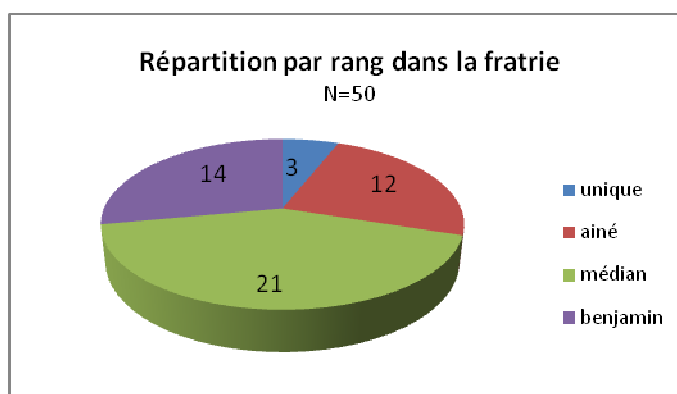
## b. Age du diagnostic de schizophrénie :



Dans notre échantillon, l'âge moyen du diagnostic de schizophrénie est de 21,4 ans avec un écart type de 3. L'âge minimal de diagnostic est de 16 ans l'âge maximal de 28 ans.

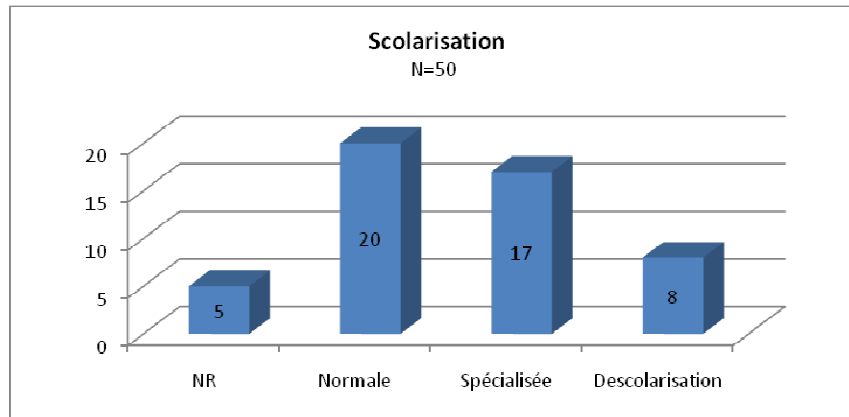
Le diagnostic de schizophrénie est porté principalement : de 18 à 21 ans (18 cas soit 36% de la population) et de 21 à 24 ans (14 cas, soit 28% de la population). 9 patients ont bénéficié d'un diagnostic plus précoce : 2 à 16 ans, 3 à 17 ans et enfin 4 à 18 ans. Nous constatons que **54% de la population a été diagnostiquée à un âge inférieur ou égal à 21 ans ; et 82% à un âge inférieur ou égal à 24 ans.**

## 5. Rang dans la fratrie :



Nous constatons une majorité de rang « médian » (c'est-à-dire ni ainé, ni benjamin), soit **42%**.

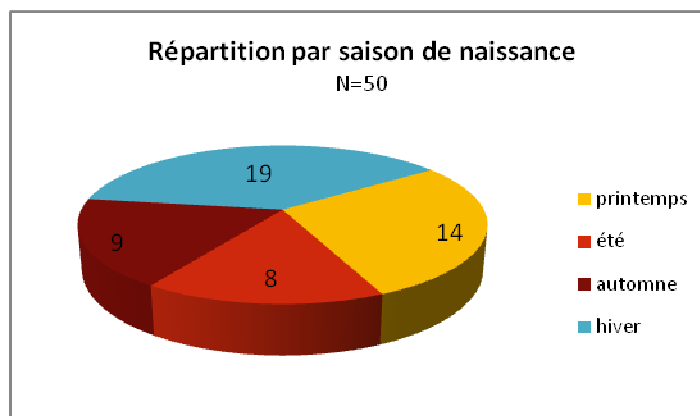
## 6. Scolarisation :



20 patients (40%) ont suivi une scolarité dans un cursus normal, parmi lesquels 16 avaient un retard d'une année ou plus. Parmi les 17 sujets (34%) orientés en filière spécialisée, 6 étaient en classe de type CLIS (Classes d'Intégration Scolaire) ou SEGPA (Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté) et 11 en établissement spécialisé de type I.M.E (Institut Médico-Educatif). Enfin, 8 patients (16%) ont été déscolarisés avant l'âge de 16 ans.

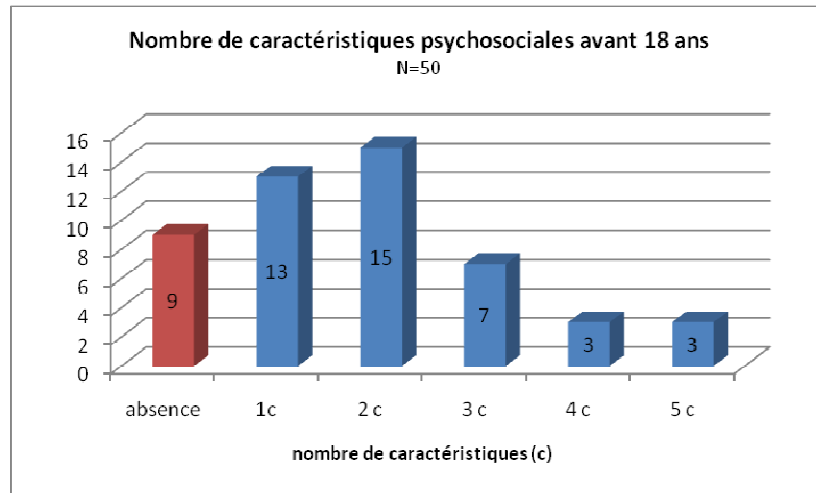
**Il ressort que 41 sujets (82%) étaient : soit en retard scolaire, soit en classe ou établissement spécialisés, soit déscolarisés.**

## 7. Saison de naissance :

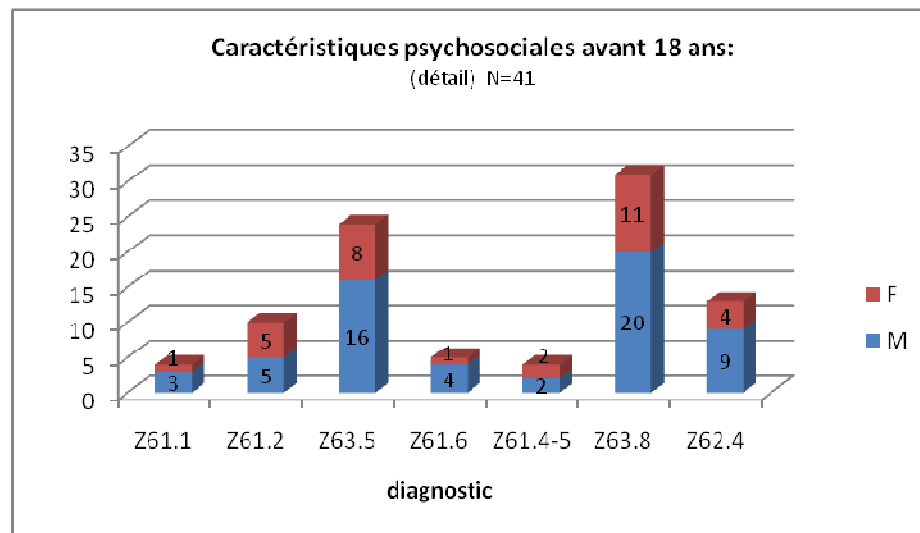


Nous constatons une **majorité de naissance en hiver et au printemps**, ce qui représente **66%** de la population (33 cas).

## 8. Caractéristiques psychosociales :



Elles ont été recensées pour 41 sujets soit **82%** de la population. 9 praticiens n'en mentionnent aucune (18% de la population). **Pour 28 patients** (56% de la population), **l'existence d'au moins 2 caractéristiques psychosociales** figurent dans les dossiers pédopsychiatriques. 13 patients (26%) en présentent 1 seule. Leur répartition est résumée en diagnostics selon la CIM-10 et selon le sexe :

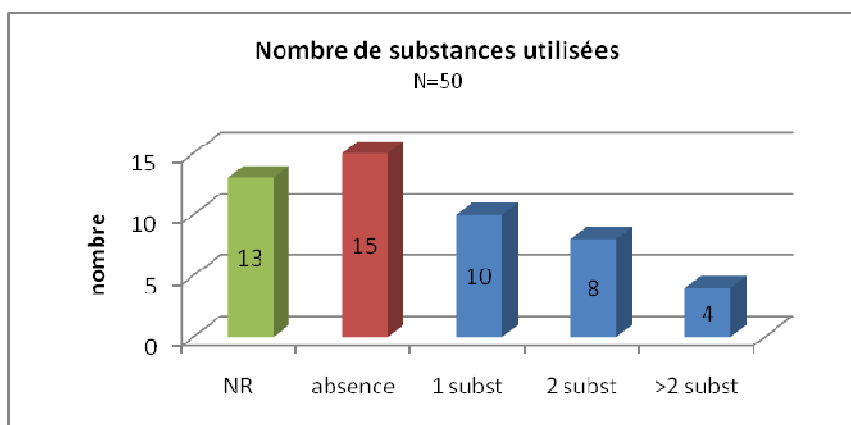


Nous constatons une prédominance des items suivants : **Z63.8 (communication inadéquate au sein de la famille, réaction émotionnelle vive, discordance)** avec 31 sujets soit **62%** de la population ; **Z63.5 (dislocation de la famille par séparation ou divorce)** avec 24 sujets soit **48%** ; et enfin **Z62.4 (négligence affective)** avec 13 sujets soit **26%**. Nous notons également que 10 sujets (**20%**) ont bénéficié d'une éducation dans une institution (Z61.2). Pour 5 sujets (10%) et 4 sujets

(8%) des suspicions de sévices physiques (Z61.6) ou sexuels (Z61.4 ou Z 61.5) étaient signalées dans les dossiers. 4 patients (8%) ont été adoptés (Z61.1).

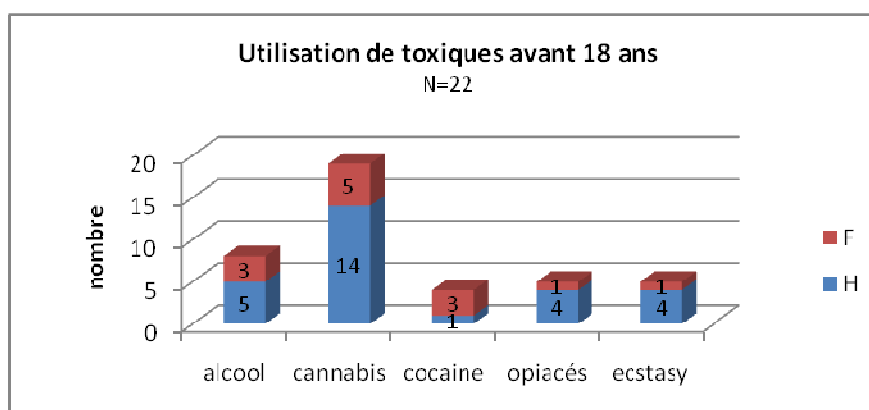
## 9. Habitus :

L'histogramme suivant retrace les données afférentes à l'utilisation de toxiques durant l'adolescence,



**44%** de la population (22) a fait usage de toxiques durant l'adolescence. 10 consommaient 1 substance (20%) ; 8, deux substances (16%) et enfin 4, plus de 2 substances (8%). **15 patients (30%) ont déclaré ne pas consommer de toxiques durant l'adolescence.**

Dans 13 cas, ces renseignements n'étaient pas, ou mentionnés ou recherchés dans les dossiers (26%).



Il ressort une nette **prédominance de consommation de cannabis** par rapport aux autres toxiques, soit 19 patients (**38%** de la population étudiée). En 2<sup>ème</sup> position, nous retrouvons la

consommation d'alcool avec **16%** des sujets. Les consommations d'opiacés et d'ecstasy concernent pour chacune d'elles, **10%** de la population. Enfin, **8%** des sujets étaient consommateurs de cocaïne (avec une prédominance féminine) durant l'adolescence.

## 10. Antécédents:

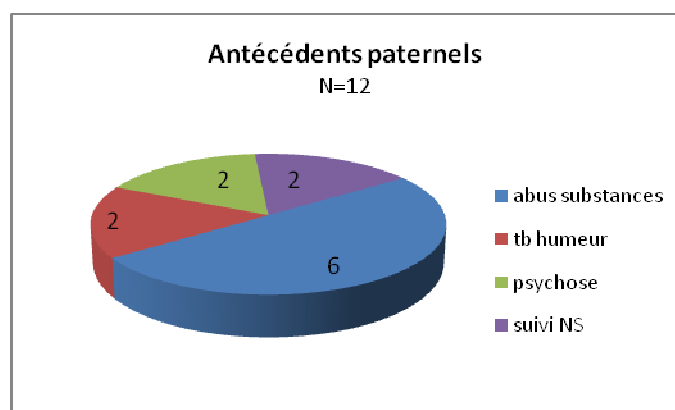
### a. Antécédents obstétricaux :

Ces informations n'ont pas été précisées dans les dossiers pour 29 patients. 11 patients n'ont pas eu de complications à la naissance. 10 patient (**20%**) présentent des antécédents obstétricaux : sont nés par césarienne, 5 autres prématurément (dont 1 avec des complications à type de souffrance néonatale et prise en charge spécialisée en réanimation).

### b. Antécédents familiaux psychiatriques :

#### ▪ Antécédents du 1<sup>er</sup> degré :

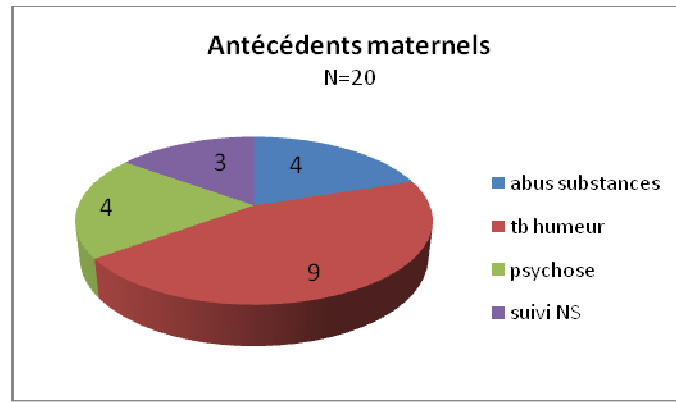
↳ Antécédents paternels : pour 31 patients (62%), il n'existe pas d'antécédents paternels psychiatriques. Pour 7 patients, les données n'ont pas été recherchées, ou leur père était « perdu de vue » (14% de données dites « non renseignées »). **Des antécédents paternels étaient décrits pour 12 patients (24%) :**



Nous constatons une nette majorité d'**abus de substances** (5 alcoolodépendances et 1 addiction aux opiacés). 2 sont schizophrènes, 2 présentent des troubles de l'humeur (1 trouble bipolaire et 1 trouble dépressif). Enfin, 2 sont suivis en secteur psychiatrique pour des raisons ignorées.

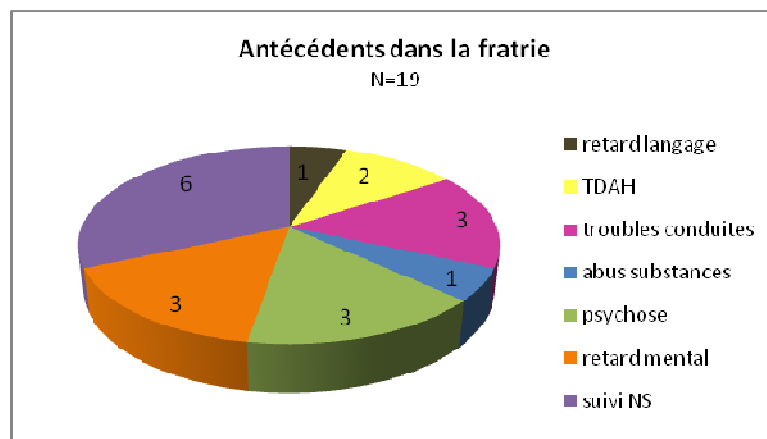


- ↳ Antécédents maternels : 24 patients ne présentaient pas d'antécédents maternels (48%). Pour 6, les données n'ont pas été recherchées (12%). **Des antécédents maternels sont mentionnés pour 20 patients (40%) :**



Les **troubles de l'humeur** prédominent (18% de la population totale) avec 8 troubles dépressifs et 1 trouble bipolaire. Nous constatons également 4 troubles psychotiques (1 schizophrénie et 3 troubles psychotiques non précisés). Les abus de substances comportent 3 addictions à l'alcool et 1 aux opiacés. Enfin, 3 sont suivis en secteur pour des raisons non indiquées dans les dossiers.

- ↳ Antécédents dans la fratrie : 25 sujets (50%) ne présentait pas d'antécédents dans leur fratrie. Pour 6 patients, soit 12%, ces données n'étaient pas recherchées. **19 patients (38%) en présentent :**



Cette répartition diversifiée retrouve une **majorité de suivis psychiatriques pour des raisons non spécifiées** (6 suivis NS ,12%). Par ailleurs, et à égalité, les troubles de conduites (3 soit 6%), retards mentaux (6%) et troubles psychotiques (2 cas de schizophrénie, soit 4% ; et 1 cas de psychose non spécifiée) semblent constituer la majeure partie des antécédents dans la fratrie. A noter également 2 troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH), 1 cas d'abus d'opiacés et 1 retard de langage.

↳ Antécédents cumulés du 1<sup>er</sup> degré : nous avons effectué un calcul des antécédents psychiatriques cumulés pour les apparentés du 1<sup>er</sup> degré (c'est-à-dire présence ou absence d'antécédents chez le père, la mère et dans la fratrie) :

<i>Nombre de sujets du 1<sup>er</sup> degré avec atcdts psy.</i>	0	1	2	3	NR	Total
<i>Nombre de cas</i>	<b>14</b>	<b>15</b>	12	4	5	50
<i>% de la population totale</i>	<b>28%</b>	<b>30%</b>	24%	8%	10%	100%

**Pour 31 patients (62%), il existe au moins 1 apparenté du premier degré présentant des antécédents psychiatriques** : 15 sujets ont un apparenté du 1<sup>er</sup> degré avec antécédent psychiatrique et 16 sujets ont 2 apparentés au moins qui comptent des antécédents. Pour 28% des sujets, il n'en existe aucun.

Nous rappellerons la prévalence des **antécédents de psychose** en particulier chez les **apparentés du 1<sup>er</sup> degré** :

	Schizophrénie	Psychose NS	Total	<b>%population</b>
<i>Nombre de cas /Père</i>	2	0	2	<b>4%</b>
<i>Nombre de cas/Mère</i>	1	3	4	<b>8%</b>
<i>Nombre de cas/Fratrie</i>	2	1	3	<b>6%</b>

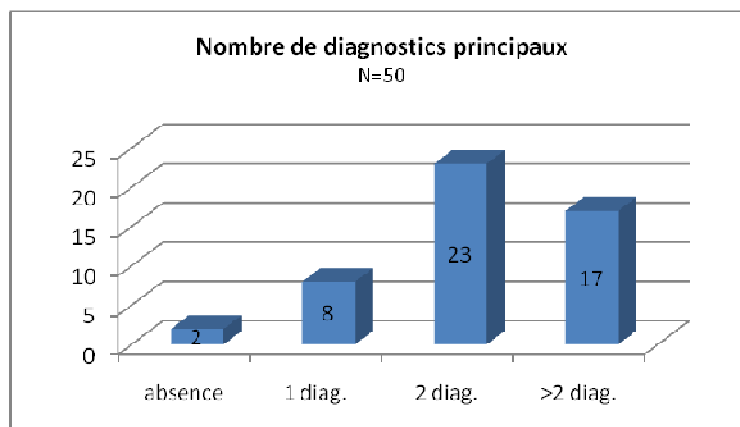
▪ **Antécédents du 2<sup>ème</sup> degré :**

Une description aussi précise n'est pas pertinente en raison du nombre important de données non renseignées. Cependant, nous avons retrouvés, chez les grands parents : 2 cas de troubles de l'humeur, 1 cas de schizophrénie (**2%**) ; chez les oncles et tantes : 5 cas de psychoses (non spécifiées, soit **10%**) et 2 cas de troubles de l'humeur ; chez les cousins(e)s : 3 cas de psychose (**6%**, dont 2 schizophrénie) et 1 cas de trouble de l'humeur.

**11. Diagnostics antérieurs :**

**a. Nombre de diagnostics principaux :**

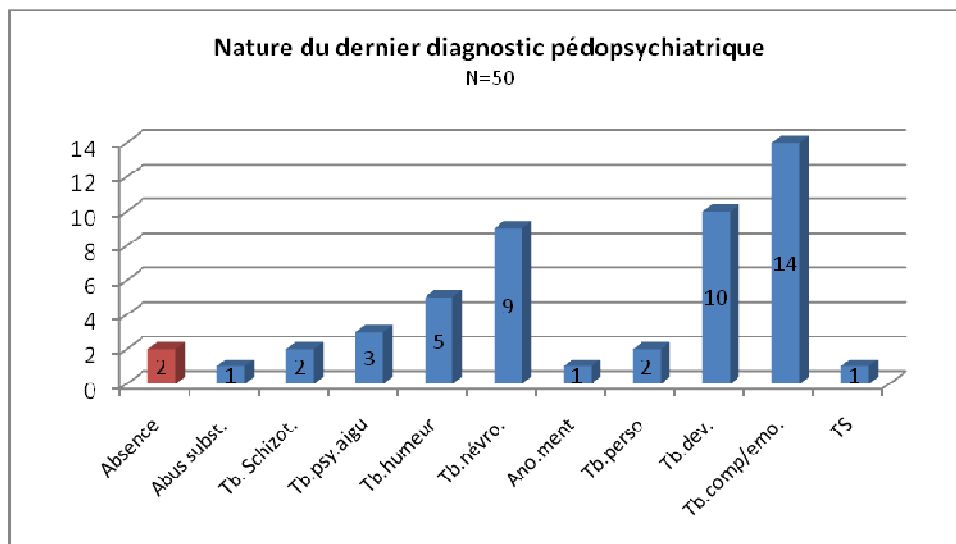
Nous avons compté le nombre de diagnostics principaux saisis avant le diagnostic de schizophrénie :



Ils correspondent aux diagnostics portés soit à l'âge adulte, soit avant 18 ans, soit au cumul des deux. Pour 40 sujets, soit **80% de notre population, il existe au moins 2 diagnostics** saisis dans les dossiers (adultes et/ou pédopsychiatriques) avant le diagnostic final de schizophrénie. Un maximum de 4 diagnostics principaux a été mentionné pour 4 sujets.

## b. Nature des derniers diagnostics pédopsychiatriques :

Selon la CIM-10 :



Leur répartition est hétérogène. Néanmoins, parmi la multitude des entités nosologiques représentées, 3 diagnostics prédominent :

- les troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant dans l'enfance et l'adolescence (14 cas) :

<i>Troubles du comportement</i>	<i>% de la pop.</i>	<i>nombre</i>
F91	10%	<b>5</b>
F92	4%	2
F93	10%	<b>5</b>
F94	2%	1
F98	2%	1

Les **troubles des conduites** (F91) sont majoritaires, ainsi que les **troubles émotionnels** apparaissant spécifiquement dans l'enfance (F93). Nous notons également 2 troubles mixtes des conduites et des émotions (F92), 1 trouble du fonctionnement social (F94) et 1 cas d'autre trouble du comportement et trouble émotionnel apparaissant habituellement dans l'enfance et l'adolescence (F98).

- les troubles du développement (10 cas) :

<i>Troubles du développement</i>	<i>% de la pop.</i>	<i>nombre</i>
F80	2%	1
F81	2%	1
F83	4%	2
F84	12%	<b>6</b>

**Les troubles envahissants du développement (F84)** prédominent. Nous notons également 2 troubles spécifiques mixtes du développement (F83 : existence à la fois des signes d'un trouble spécifique du développement, de la parole, des acquisitions scolaires et des fonctions motrices, sans qu'aucun de ces éléments ne prédomine suffisamment pour constituer un diagnostic principal). A remarquer 1 cas de trouble spécifique de la parole et du langage (F80) et 1 cas de trouble spécifique du développement des acquisitions scolaires (F81).

- les troubles névrotiques (9 cas) :

<i>Troubles névrotiques</i>	<i>% de la pop.</i>	<i>nombre</i>
F42	8%	<b>4</b>
F43	8%	<b>4</b>
F48	2%	1

**Les troubles obsessionnels compulsifs (F42)** et les **réactions à un facteur de stress (F43)** prédominent.

Pour le reste, nous pouvons citer :

- en 4<sup>ème</sup> position les troubles de l'humeur (**10%**) : 5 troubles dépressifs (F32) dont 2 qualifiés d'atypiques (F32.8) ;

- 3 cas (6%) de troubles psychotiques aigus (F23) ;
- 2 cas (4%) de troubles de la personnalité de type schizoïde (F60.1) ;
- 2 cas (4%) de troubles schizotypiques (F21) ;
- 1 cas (2%) d'anorexie mentale (F50) ;
- 1 cas (2%) d'abus de substances (F11 : opiacés) ;
- 1 diagnostic principal correspondant au code Z91.5 -2%- (tentative de suicide).

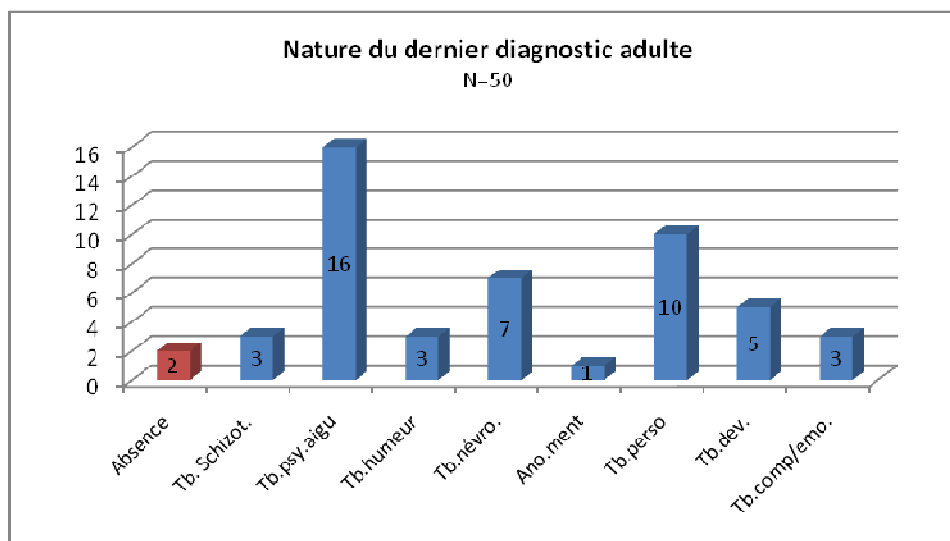
### c. Présence d'un TED dans l'enfance :

Le nombre de sujets atteints d'un TED durant l'enfance ressort à 8, et représente **16% de notre population**. Nous venons de voir que pour 6 sujets, le diagnostic F84 est le **dernier diagnostic** coté en pédopsychiatrie. 2 sujets ont donc eu un autre diagnostic pédopsychiatrique saisi après le diagnostic F84 (et avant de recevoir celui de schizophrénie).

La moitié des enfants atteints de TED (4) se voient attribuer un diagnostic différent, soit à l'adolescence en pédopsychiatrie, soit en entrant dans le système de soins adultes : 2 seront dignostiqués respectivement en F42 (TOC) et F98 (autres troubles du comportement et des émotions) avant l'âge adulte (le diagnostic de TOC sera conservé à l'âge adulte, le diagnostic F98, sera modifié en personnalité de type émotionnellement labile (F60.3)). Pour les 2 autres, les diagnostics modifiés à l'âge adulte correspondent à 1 cas de trouble schizotypique (F21) et 1 cas de réaction aigüe à un facteur de stress (F43).

**d. Nature des derniers diagnostics adultes :**

Ils ont été, comme pour les précédents transposés en diagnostics selon la CIM-10:



2 catégories sont majoritaires :

- les troubles psychotiques aigus (F23) : 16 cas (**32% de la population**) ;
- les troubles de la personnalité (F60) : 10 cas (**20% de la population**), répartis comme suit :

<i>Trouble de la personnalité</i>	<i>%</i>	<i>nombre</i>
F60.1	12%	<b>6</b>
F60.2	2%	1
F60.3	6%	3

A noter 6 cas de **personnalité schizoïde** (F60.1), 3 cas de personnalité émotionnellement labile (F60.3), 1 cas de personnalité dyssoziale (F60.2).

Pour les autres, nous signalons :

- les troubles névrotiques (7 cas) :

<i>Troubles névrotiques</i>	<i>% de la pop.</i>	<i>nombre</i>
F41	4%	2
F42	4%	2
F43	6%	<b>3</b>

Les réactions aiguës à un facteur de stress (F43) sont fréquentes. Nous recensons également 2 cas de TOC (F42) et 1 trouble panique (F41).

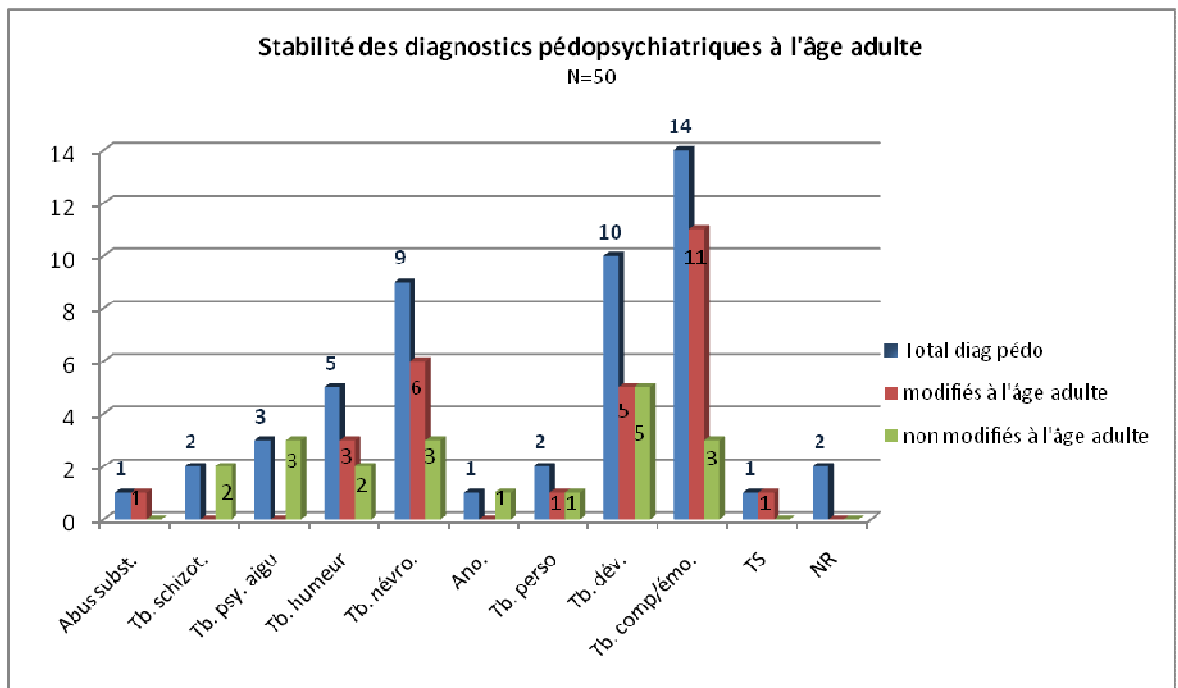
- les troubles du développement : avec 4 TED (F84) et 1 trouble spécifique de la parole et du langage (F80). Ils correspondent aux diagnostics pédopsychiatriques et n'ont pas été modifiés à l'âge adulte (avant que le diagnostic de schizophrénie ne soit porté).
- les troubles schizotypiques (F21), 3 cas recensés, soit 1 de plus que ceux décrits par les pédopsychiatres.
- les troubles du comportement et des émotions avec 3 cas (F92, F93, F94).
- un cas d'anorexie mentale (F50) qui correspond au cas pédopsychiatrique, non modifié par les psychiatres pour adultes.

#### **e. Stabilité des derniers diagnostics pédopsychiatriques :**

Nous avons souhaité étudier « le devenir » à l'entrée dans le système de soins adultes des derniers diagnostics portés en pédopsychiatrie (avant que le diagnostic final de schizophrénie ne soit posé). Pour 20 sujets (**40%** de la population), les derniers diagnostics pédopsychiatriques n'ont pas été modifiés à l'âge adulte. Les renseignements n'ont pu être recueillis pour 2 patients.

L'histogramme suivant représente le nombre de modifications intervenues à l'âge adulte :





Nous distinguons :

- les diagnostics « **strictement stables** », c'est-à-dire n'ayant subi aucune modification à l'âge adulte (40% de la population), il s'agit :
  - des troubles schizotypiques (F21) : les 2 cas saisis dans les dossiers pédopsychiatriques n'ont pas été modifiés. Le diagnostic est stable à 100%,
  - des troubles psychotiques aigus(F23): les 3 cas pédopsychiatriques n'ont pas été modifiés à l'âge adulte,
  - de l'anorexie mentale (F50) : l'unique cas décrit dans les dossiers de psychiatrie infantile-juvénile perdure à l'âge adulte.
- les diagnostics « **strictement instables** », modifiés dans leur totalité à l'âge adulte :
  - un cas de tentative de suicide (Z91.5), devenant 1 trouble de la personnalité de type émotionnellement labile à l'âge adulte (F60.3),
  - un cas d'abus de substances (F11, addiction aux opiacés), devenant 1 trouble de l'humeur (F32, épisode dépressif) à l'âge adulte.

- les diagnostics de « **stabilité intermédiaire** », une partie seulement a été révisée à l'âge adulte. Il s'agit :
  - des troubles du comportement et des émotions (F9), 11 des 14 diagnostics (**79%**) recensés en pédopsychiatrie ont été modifiés selon la répartition suivante :

<i>Diagnostic adulte</i>	<i>% des F9</i>	<i>nombre</i>
Tb. psy. aigu	29%	4
Tb. personnalité	43%	<b>6</b>
Tb. névrotique	7%	1

Dans notre échantillon, nous constatons que la majorité des sujets atteints de troubles du comportement et des émotions avant 18 ans aura un **trouble de la personnalité** à l'âge adulte (6 cas parmi les 14 F9, soit 43%). Pour 4 autres (29% des F9), un diagnostic de **trouble psychotique aigu** (F23) sera décrit à l'âge adulte. Enfin, 1 sujet diagnostiqué F9 aura un trouble névrotique (de manière plus précise une réaction aiguë à un facteur de stress, F43) à l'âge adulte, et ce avant d'avoir un diagnostic final de schizophrénie.

- des troubles névrotiques (F4) : 6 des 9 diagnostics ont été modifiés (**soit 67%**) :

<i>Diagnostic adulte</i>	<i>% des F4</i>	<i>nombre</i>
Tb. psy. aigu	<b>56%</b>	<b>5</b>
Tb. personnalité	11%	1

La plupart des sujets ayant présenté un trouble névrotique durant l'enfance ou l'adolescence développeront un **trouble psychotique aigu** à l'âge adulte (5 cas parmi les 9 F4, soit 56% d'entre eux). Un autre présentera un trouble de la personnalité (schizoïde, F60.1).

- des troubles de l'humeur (F3) : 3 des 5 cas décrits ont été modifiés, soit **60%** :

<i>Diagnostic adulte</i>	<i>% des F3</i>	<i>nombre</i>
Tb. psy. aigu	<b>40%</b>	<b>2</b>
Tb. personnalité	20%	1

40% des enfants ayant présenté un trouble de l'humeur verront leur diagnostic se transformer en **trouble psychotique aigu** à l'âge adulte. 1 sujet ayant eu un trouble névrotique durant l'enfance ou l'adolescence développera un trouble de la personnalité à l'âge adulte (personnalité schizoïde, F60.1).

- des troubles du développement (F8) : 5 des 10 cas pédopsychiatriques ont été révisés à l'âge adulte (50 %) :

<i>Diagnostic adulte</i>	<i>% des F8</i>	<i>nombre</i>
Tb. psy. aigu	10%	1
Tb. névrotique	<b>30%</b>	<b>3</b>
Tb. schizotypique	10%	1

Pour 3 enfants (30% des troubles du développement), un diagnostic de **trouble névrotique** sera saisi à l'âge adulte (2 réactions aiguës à un facteur de stress et 1 trouble panique). Pour le reste des modifications, nous comptons 1 trouble schizotypique et 1 trouble délirant aigu à l'âge adulte.

- des troubles de la personnalité (F6) : modifié dans 1 cas sur 2 à l'âge adulte en trouble psychotique aigu (personnalité initialement schizoïde, F60.1).

### **Il ressort de cette partie consacrée aux diagnostics antérieurs que:**

- \* **80% de la population** s'est vue attribuer **au moins 2 diagnostics principaux** avant le diagnostic de schizophrénie,
- \* les diagnostics pédopsychiatriques sont hétérogènes. Les plus fréquents ressortissent aux **troubles du comportement et des émotions (28%), aux troubles du développement (20%) et aux troubles névrotiques (18%),**
- \* les derniers diagnostics adultes saisis avant le diagnostic de schizophrénie sont disparates. Les 2 diagnostics prédominants **relèvent des troubles psychotiques aigus (32%) et des troubles de la personnalité (20%),**

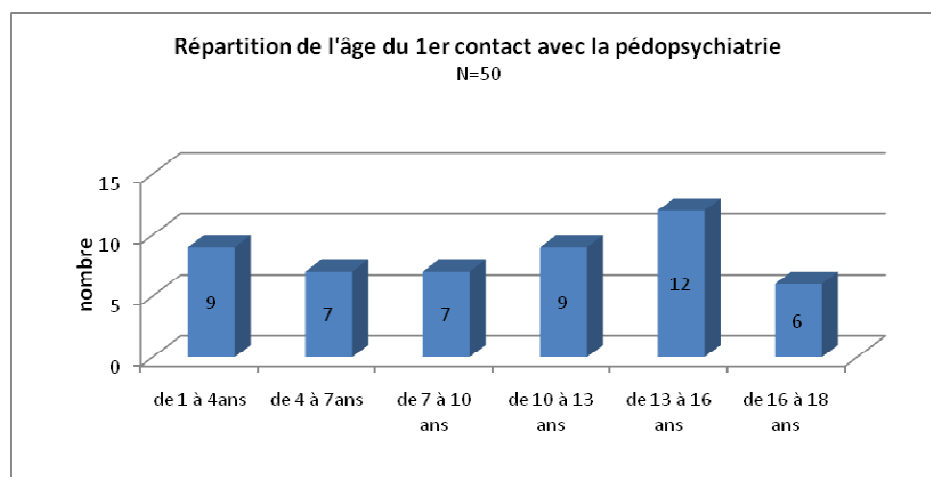
- \* les diagnostics pédopsychiatriques sont **modifiés à l'âge adulte dans 60 % des cas, il s'agit principalement des troubles du comportement et des émotions (79% de modification) et des troubles névrotiques (56% de modification),**
- \* lorsqu'il existe une modification, **les nouveaux diagnostics saisis sont les 2 plus fréquents à l'âge adulte, cités ci-dessus.**

## 12. Prise en charge avant 18 ans :

### a. Age du premier contact avec la pédopsychiatrie :

L'âge moyen du 1<sup>er</sup> contact avec les structures pédopsychiatriques s'établit à 11.2 ans avec un écart-type de 4.9. Les âges extrêmes sont de 1 et 18 ans. Le délai moyen entre l'âge du début de prise en charge et l'âge du diagnostic de schizophrénie est de 10.9 ans (écart type de 6, délais extrêmes de 0 et 25 ans).

Le graphique ci-dessous illustre l'âge de 1<sup>ère</sup> prise en charge par les services de psychiatrie infanto-juvénile. La majorité des sujets a été suivie en secteurs publics. Si le suivi initial s'est déroulé en secteur privé, l'âge de la première consultation a été comptabilisé seulement si cette information était précisée dans les dossiers des secteurs publics ; et ce, pour un meilleur reflet de l'âge de début du suivi.



La répartition est diffuse variant de 6 à 12 individus sur un interstice de 17 ans. **46%** (23 patients) ont bénéficié d'un contact avec les structures pédopsychiatriques avant **10 ans**.

9 sujets ont bénéficié d'un suivi très précoce, avant leur 4<sup>ème</sup> année ; il s'agit des enfants présentant un diagnostic de trouble du développement.

Pour 26 sujets, le 1<sup>er</sup> contact avec la psychiatrie infanto-juvénile s'effectue durant l'enfance (avant 12 ans). Nous retrouvons majoritairement :

- les 10 troubles du développement dont les 8 TED,
- la moitié des enfants présentant des troubles du comportement et des émotions (F9).

Pour 24 sujets, le 1<sup>er</sup> contact avec la pédopsychiatrie s'effectue à l'adolescence (après 12 ans). Nous relevons en priorité:

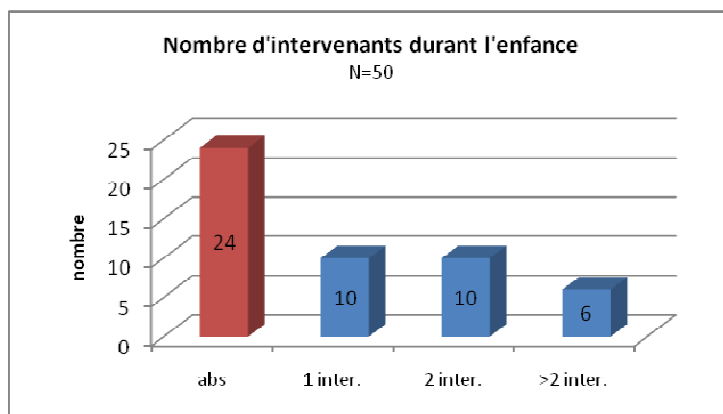
- les troubles du comportement et des émotions (la moitié des cas).
- les troubles névrotiques (8 cas sur les 9 présents dans notre étude).

Quelle que soit la nature de la prise en charge (hospitalisation partielle, complète, consultation ambulatoire, C.A.T.T.P), 26 sujets (**52%**) ont bénéficié d'une prise en charge durant leur **enfance**, et 46 sujets (**92%**) durant leur **adolescence**. Les 4 sujets n'ayant pas été pris en charge durant l'adolescence l'ont été pendant l'enfance.

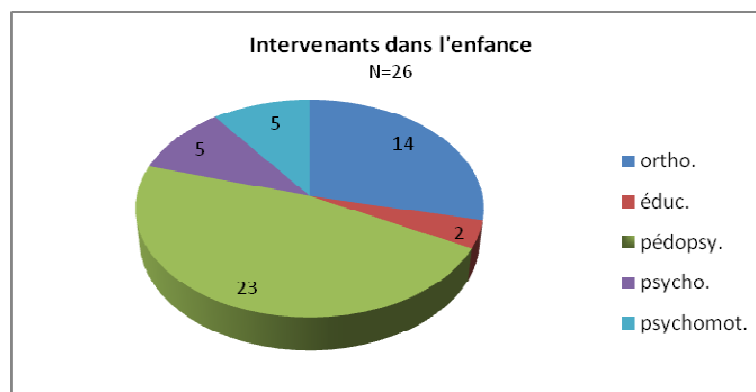
#### **b. Prise en charge ambulatoire :**

- **Enfance :** 26 patients (**52%**) ont bénéficié d'un suivi ambulatoire avant 12 ans. Pour 11 d'entre eux, ce suivi était couplé à une prise en charge hospitalière à temps partiel. 15 sujets ne bénéficiaient que du suivi ambulatoire.

Le suivi ambulatoire durant l'enfance peut être qualifié de pluridisciplinaire :

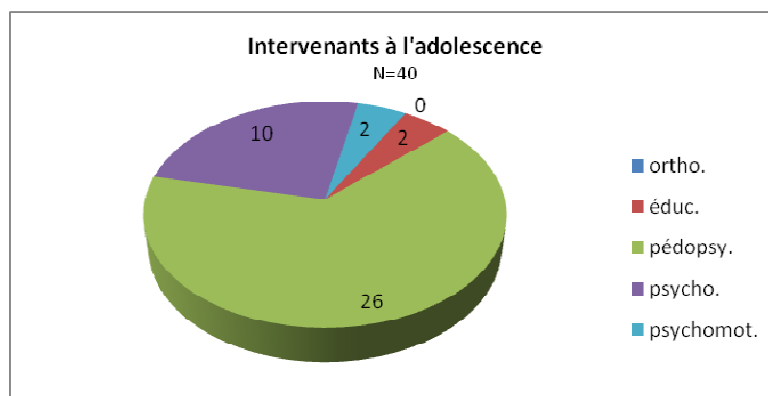


16 cas (32% de la population globale ou 62% des consultants) ont été suivis par **au moins 2 thérapeutes** différents dans leur enfance. La qualité des thérapeutes est détaillée ci-dessous :



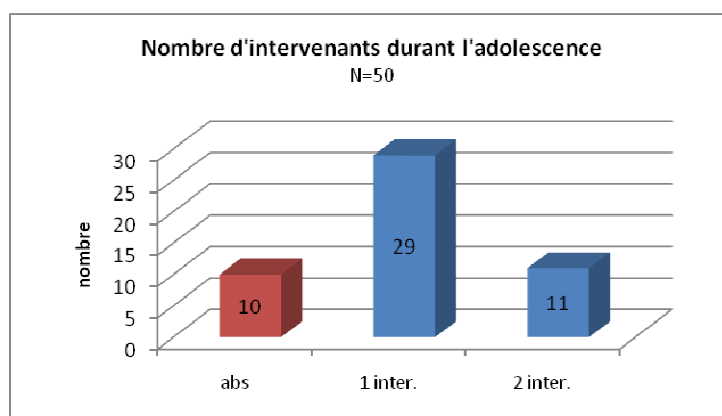
La majeure partie a bénéficié d'un suivi médical **pédopsychiatrique**. Les suivis **orthophoniques** sont fréquents. Les prises en charge en psychomotricité et par des psychologues représentent chacune 10% de la population totale. Enfin, 2 patients ont été suivis par un éducateur.

- **Adolescence** : 40 patients (**80% de la population**) ont bénéficié d'un suivi ambulatoire durant l'adolescence. 18 d'entre eux avaient bénéficié de consultations ambulatoires avant l'âge de 12 ans. Les différentes interventions sont décrites ci-dessous :



Les consultations auprès de **pédopsychiatres** sont prépondérantes (42% de la population globale ou 65% des consultants), devant les thérapies auprès des **psychologues**. Les suivis auprès d'éducateurs et d'orthophonistes sont moindres. Aucun patient n'a bénéficié d'une prise en charge en psychomotricité.

Durant l'adolescence, les intervenants sont moins nombreux que pendant l'enfance :



Dans la plupart des cas, il s'agit d'un **intervenant unique** (58% de la population).

### c. Prise en charge à temps partiel :

- **Enfance** : elle est constituée des suivis en hôpital de jour ou en CATTP et concerne 11 patients (soit **22%** de notre échantillon). Pour 2 patients les données ne figuraient pas dans les dossiers. Enfin, 37 patients n'ont pas bénéficié de ce type de prise en charge.

La durée cumulée moyenne de prise en charge à temps partiel est de 41.6 mois (avec des valeurs extrêmes variant de 3 à 84 mois). L'âge moyen de début est de 5.3 ans avec un écart type de 2.

Durant leur enfance, les patients suivis en hôpital de jour présentent :

-des troubles du développement : 7 patients atteints de **trouble envahissants du développement** (pour un patient TED la certitude d'une prise en charge à temps partiel n'a pu être confirmée, car la partie du dossier était manquante), 1 patient atteint de troubles de la parole et du langage (F80), 1 autre d'un trouble mixte du développement (F83),

- des troubles du comportement et des émotions (F92 et F94) pour 2 patients.

- **Adolescence** : 17 patients ont bénéficié d'une prise en charge à temps partiel (soit **34%**) en Centre d'activités thérapeutiques à temps partiel (C.A.T.T.P). Il n'existe pas d'hôpitaux de jour pour adolescents dans la région nancéenne. 16 d'entre eux étaient également suivis en consultation ambulatoire.

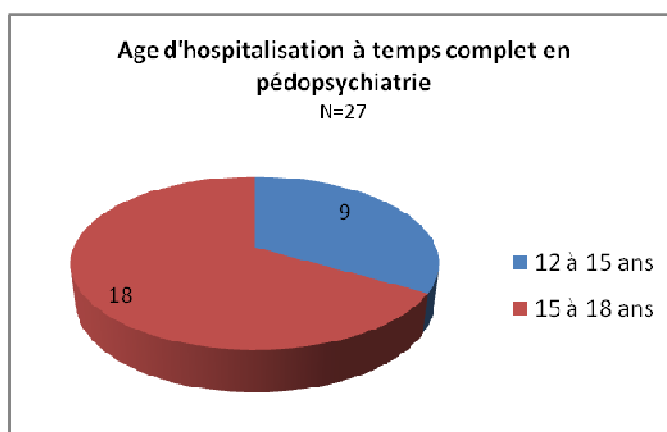
La durée cumulée moyenne de prise en charge est de 12.9 mois (valeurs extrêmes de 1 et 37 mois). L'âge moyen de début ressort à 16 ans avec un écart type de 1.6.

Il n'existe pas de diagnostic prédominant ; les plus fréquents sont : les troubles du comportement et des émotions (4), les troubles névrotiques (3), les troubles de l'humeur (3), les troubles de la personnalité (2), et enfin les troubles schizotypiques (2).

#### d. Prise en charge en hospitalisation à temps complet :

Un seul patient a été hospitalisé pendant 56 jours durant son **enfance** (à 9 ans précisément).

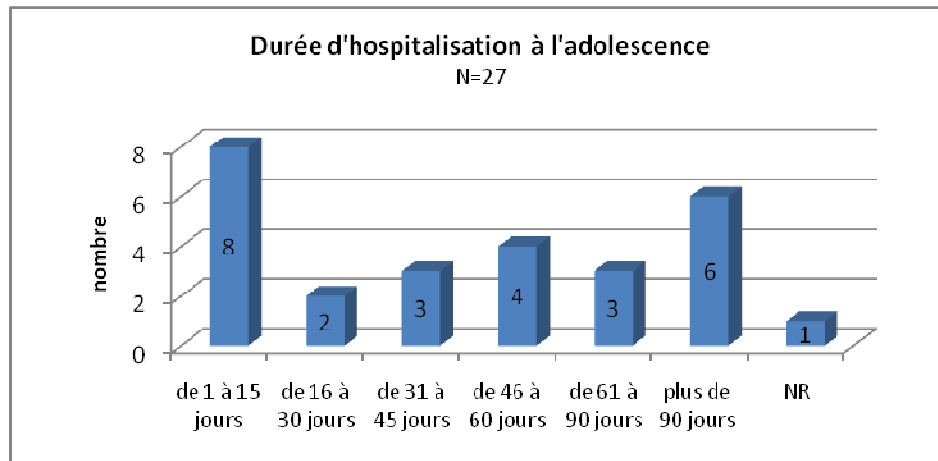
Durant l'**adolescence**, 27 patients ont été hospitalisés (soit **54%** de la population) :



L'âge moyen de la 1<sup>ère</sup> hospitalisation est de 16.3 ans avec un écart type de 1.7 et des âges extrêmes de 13 et 18 ans.

Parmi les 27 patients hospitalisés durant leur adolescence, 22 étaient suivis également en consultation ambulatoire et 13 en hospitalisation à temps partiel (ces 2 suivis pouvant être cumulés).





Les durées d'hospitalisation sont fortement dispersées variant de 1 à 340 jours d'hospitalisation cumulés. La durée moyenne est de 65.5 jours avec un écart type de 75. 10 patients ont été hospitalisés **moins de 30 jours** (37% des patients hospitalisés), 7 entre 31 et 60 jours (26% des patients hospitalisés) et enfin, 9 **plus de 60 jours** (33% des patients hospitalisés durant leur adolescence).

Aucun diagnostic ne prédomine, les plus fréquents concernent les troubles du comportement et des émotions (9 cas), les troubles névrotiques (4 cas), les troubles de l'humeur (4 cas), les troubles psychotiques aigus (3 cas), et enfin les troubles du développement (3 cas).

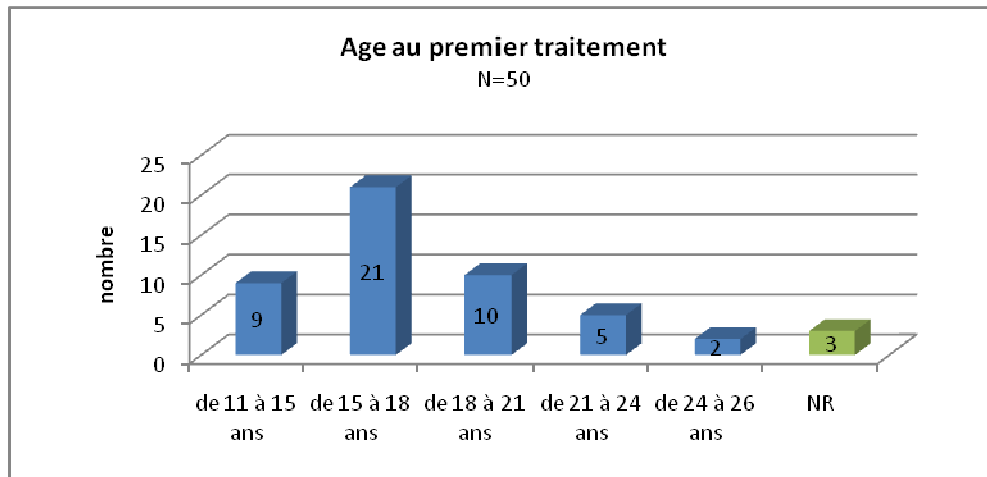
### 13. Chimiothérapie :

#### a. Premiers traitements :

Les premiers traitements instaurés décrits dans les dossiers sont : les anxiolytiques (AL), les antidépresseurs (AD), les antipsychotiques atypiques (APA), les neuroleptiques classiques à polarité sédatrice (NLCs) ou anti-productive appelés dans le passé « incisifs » (NLCi) et enfin les thymorégulateurs (TR). Des associations sont citées. Ces traitements peuvent être initiés avant ou au moment du diagnostic de schizophrénie. Certains ont été commencés après 18 ans. Nous décrirons successivement l'âge d'instauration et la composition du premier traitement.

- **Age d'instauration** :

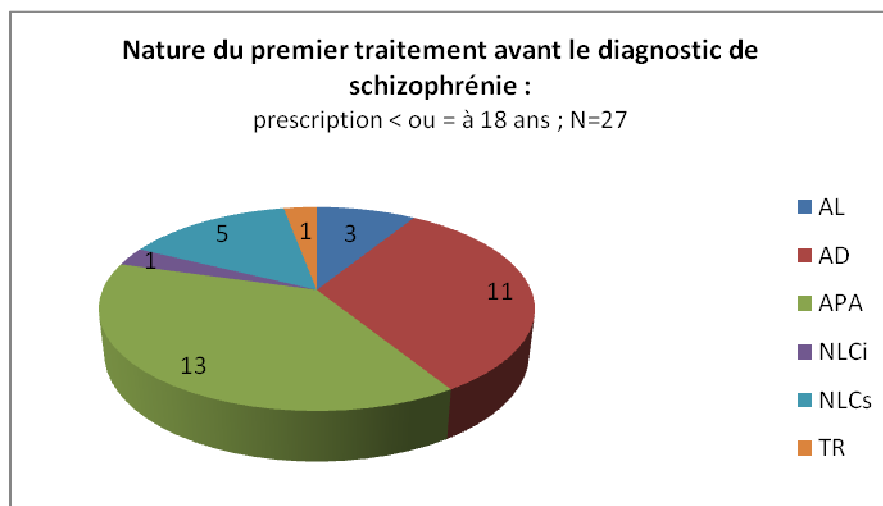
Pour les 50 sujets, l'âge moyen lors du 1<sup>er</sup> traitement est de 17.7 ans (écart type de 3.4, âges extrêmes de 11 et 26 ans) :



- ⇒ Un traitement a été prescrit pour **30 patients (60%) à un âge inférieur ou égal à 18 ans** :
- Pour 27 d'entre eux (54% de la population totale), le traitement a été initié **avant le diagnostic de schizophrénie**, à un âge moyen de 15.5 ans (le délai avec l'âge du diagnostic de schizophrénie ressort à 4.7 ans avec un écart type de 3.3).
  - Pour les 3 autres il a été débuté au moment du diagnostic de schizophrénie.
- ⇒ Pour **17 patients, il a été ordonné après 18 ans** :
- Pour 13 d'entre eux (26% de la population totale), la prescription a eu lieu **avant le diagnostic de schizophrénie**, à un âge moyen de 20.5 ans (le délai avec l'âge du diagnostic de schizophrénie est de 2.5 ans avec un écart type de 1.7).
  - Pour les 4 autres, il a été initié au moment du diagnostic.

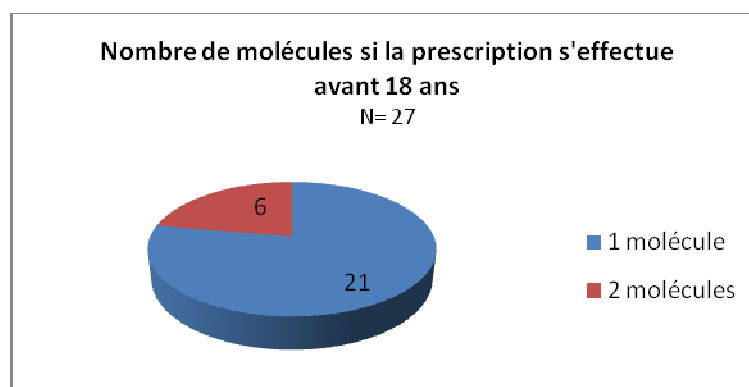
Nous décrivons ci-dessous la composition du premier traitement chez les patients bénéficiaires avant le diagnostic de schizophrénie (N=40) :

- **Nature du traitement s'il est prescrit avant le diagnostic de schizophrénie et à un âge inférieur ou égal à 18 ans :**



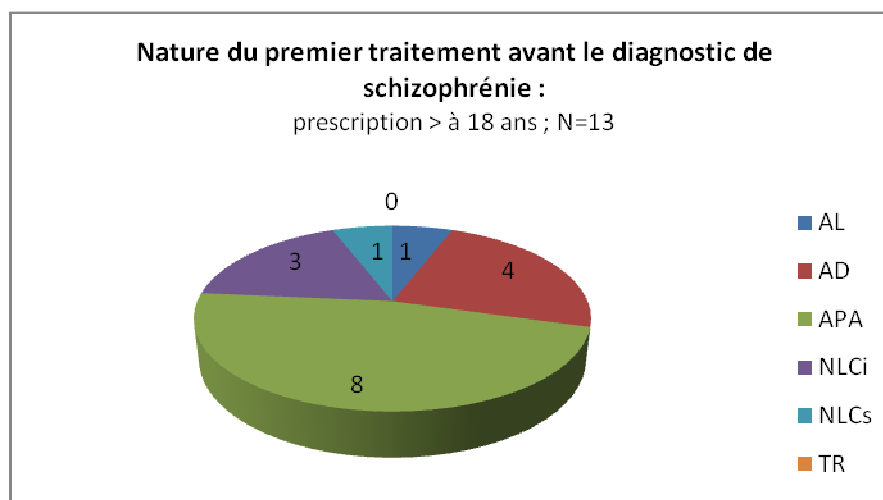
Les **antipsychotiques** et les **antidépresseurs** sont prescrits en priorité pour 13 et 11 des 27 sujets traités à un âge inférieur ou égal à 18 ans. Nous notons également une utilisation d'AL ou de NLCs pour 8 sujets. 1 sujet a bénéficié de NLCi.

Plusieurs molécules peuvent être associées :

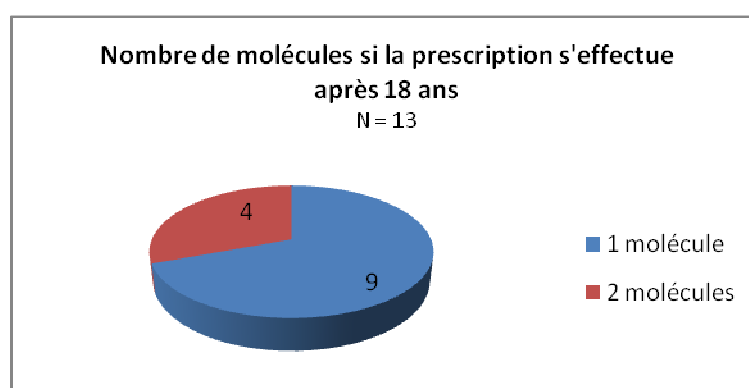


La monothérapie est cependant prépondérante. Les différentes associations retrouvées sont : AL+AD (2), APA+NLCs (2), APA+TR (1), APA+AD (1).

- **Nature du traitement s'il est prescrit avant le diagnostic de schizophrénie et à un âge supérieur à 18 ans :**



Les **antipsychotiques** (APA) sont encore nettement prédominants (8 des 13 patients dont le traitement a été initié après 18 ans). Les **antidépresseurs** sont moins souvent prescrits qu'avant 18 ans (4 cas parmi les 13 soit 31% versus 11 cas parmi les 27 soit 40%). L'utilisation d'AL ou de NLCs s'effectue pour 2 sujets seulement. Les NLCi sont utilisés pour 3 sujets. Aucun n'est traité par thymorégulateurs.

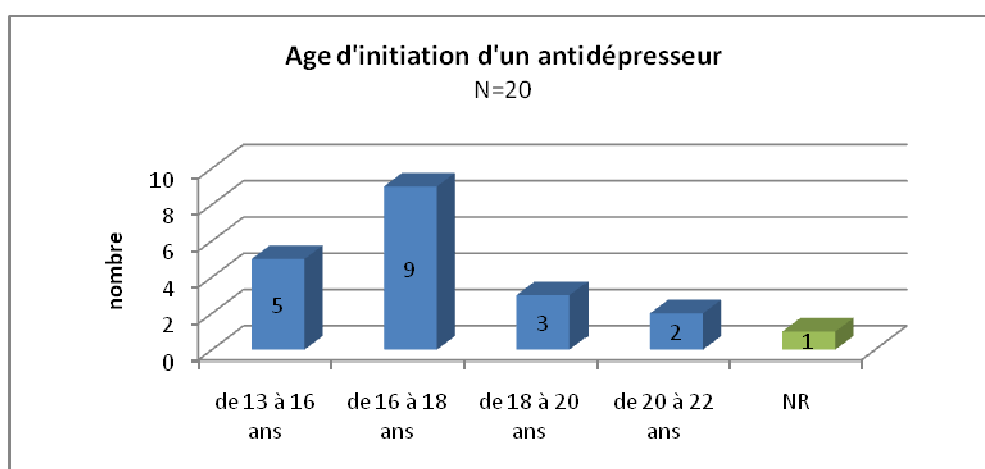


La monothérapie demeure prépondérante. Les associations sont : AD+APA (2), AD+NLCi (1), AL+ NLCs (1).

### b. Antidépresseurs :

Sur les 50 patients, **20 (soit 40%)** ont reçu un traitement antidépresseur (premier traitement ou non) **avant le diagnostic de schizophrénie**. L'âge moyen de son initiation s'établit à 17.3 ans avec un écart type de 2.3 et des valeurs extrêmes de 13 et 22 ans.

Le délai entre la prescription initiale et le diagnostic de schizophrénie est de 3.9 ans en moyenne avec un écart type de 2.2. Le diagramme ci-dessous précise la répartition selon l'âge de 1<sup>ère</sup> prescription :

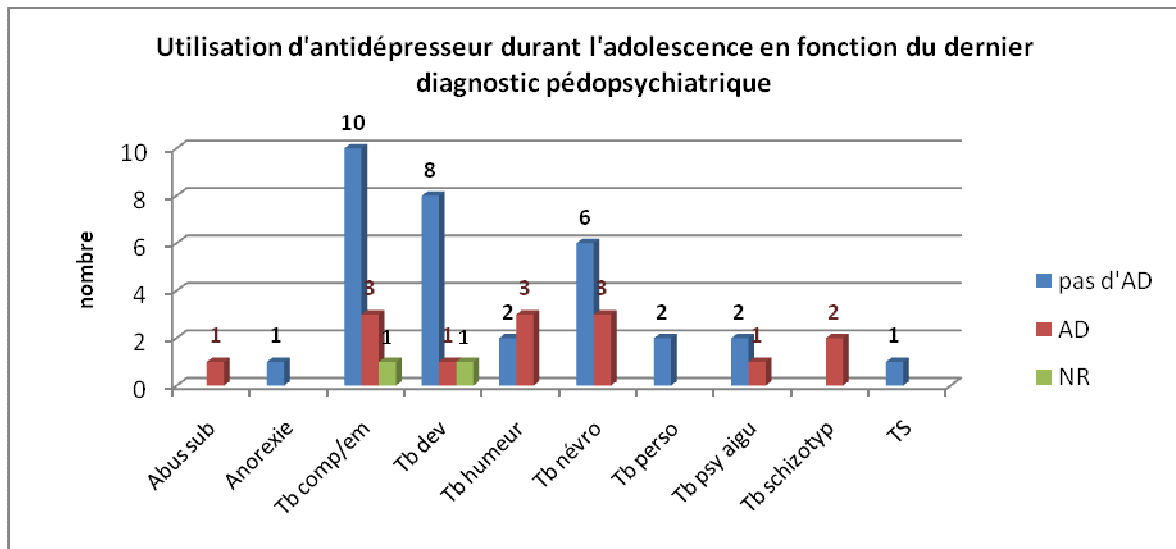


L'utilisation d'un antidépresseur est principalement observée à un **âge inférieur ou égal à 18 ans** (14 sujets sur les 20 ayant reçu cette thérapeutique).

Lorsqu'il est utilisé avant 18 ans il est prescrit à 16.3 ans en moyenne avec un écart type de 1.6 ; et ce 4.3 années en moyenne avant le diagnostic de schizophrénie.

Après 18 ans, l'âge moyen de prescription est de 20.2 ans avec un écart type de 1.3; et ce 3.2 ans en moyenne avant le diagnostic de schizophrénie.

Le diagramme ci-dessous précise la nature des diagnostics en fonction de la prescription d'un traitement antidépresseur **durant l'adolescence** :



La majorité des sujets atteints de **troubles de l'humeur** (3 sur 5 soit 60%) ont bénéficié d'une prescription d'antidépresseur, ainsi que la totalité des sujets **schizotypiques** et présentant un **abus de substances**. Près d'1 /3 des patients ayant des troubles névrotiques et 1/5<sup>ème</sup> des troubles du comportement et des émotions ont été traités par un antidépresseur durant leur adolescence.

### c. Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques :

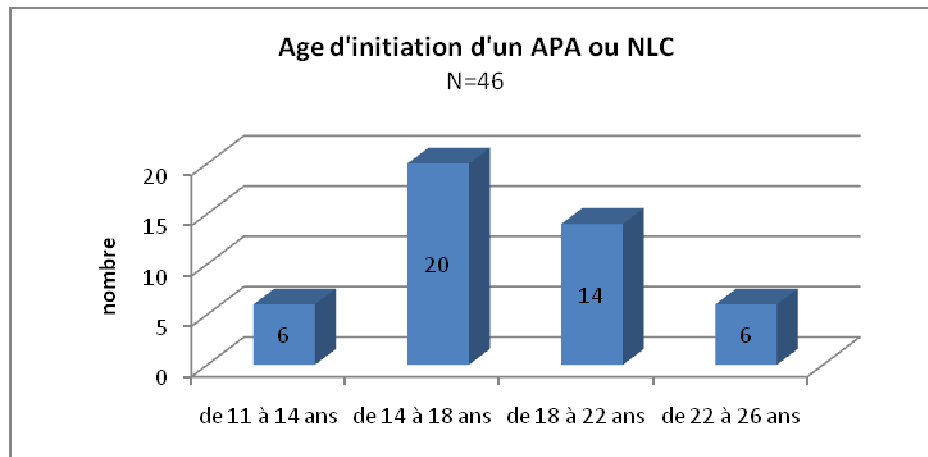
#### ▪ Age de la première prescription :

Parmi les 50 patients, **46** ont bénéficié d'un traitement par NLC ou APA (pour 4 patients ces données n'étaient pas précisées).

Ces molécules ont été initiées **avant ou au moment du diagnostic de schizophrénie**.

L'âge moyen de prescription **initiale** des NLC ou APA est de 18.4 ans avec un écart type de 3.6 et des valeurs extrêmes de 11 et 26 ans.

Le diagramme ci-dessous précise la répartition selon l'âge de première prescription :



La prescription est plus fréquente avant 18 ans (**56%** versus **43 %** après 18 ans). Cette différence est moins marquée que pour les antidépresseurs.

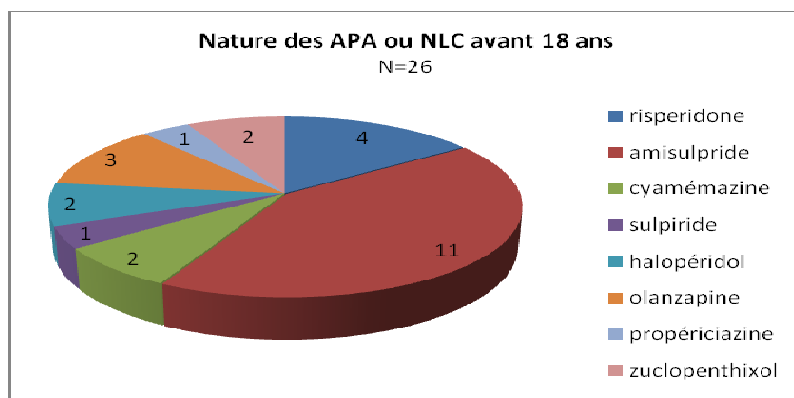
Les APA ou NLC ont été initiés au moment du diagnostic de schizophrénie pour 10 sujets (4 à un âge inférieur ou égal à 18 ans et 6 après 18 ans).

**36 sujets (72%) ont été traités par NLC ou APA avant que le diagnostic ne soit posé :**

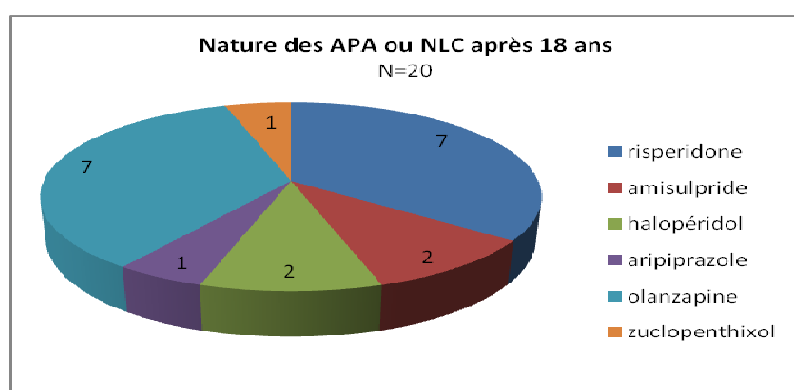
- 22 (**44%** de la population totale) durant l'adolescence, à 15.5 ans en moyenne avec un écart type de 2.2 ans ; et ce 4.4 ans avant le diagnostic de schizophrénie.
- 14 (**28%**) après 18 ans, à l'âge moyen de 21.1 ans avec un écart type de 1.8 ; et ce 2.4 ans en moyenne avant le diagnostic de schizophrénie.

▪ **Nature de la molécule :**

↳ Lorsque les APA ou NLC sont initiés avant 18 ans: les **APA** sont prescrits en priorité (19 sur 26) : l'amisulpiride (SOLIAN®), la risperidone (RISPERDAL®) et l'olanzapine (ZYPREXA®) représentent la majorité. 7 sujets ont reçus des NLC, soit sédatifs (cyamémazine TERCIAN® et propériciazine NEULEPTIL®), soit à visée anti délirante (zuclopthixol CLOPIXOL®, halopéridol HALDOL®) :



↳ Lorsqu'ils sont débutés après 18 ans :

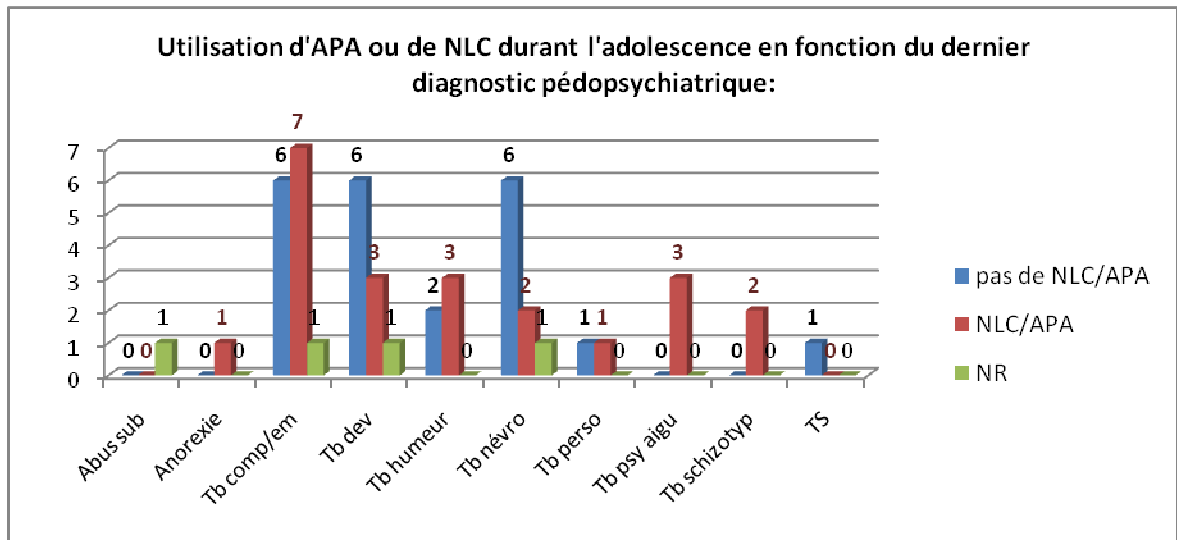


Les APA représentent 17 prescriptions sur 20.

▪ **Prescription d'un APA ou NLC avant 18 ans en fonction de la nature du dernier diagnostic pédopsychiatrique :**

22 sujets (44%) ont eu des NLC durant leur **adolescence et avant le diagnostic de schizophrénie** (rappelons que parmi les 26 sujets bénéficiaires d'un NLC ou APA à un âge inférieur ou égal à 18 ans, 4 les ont eus au moment du diagnostic de schizophrénie) :





La totalité des sujets ayant présenté un **trouble psychotique aigu**, un **trouble schizotypique**, et une **anorexie mentale** durant l'adolescence a été traitée par APA ou NLC (à polarité anti délirante). La majorité des **troubles de l'humeur** (3 sur 5) a bénéficié de ce traitement (APA). La moitié des sujets présentant des **troubles du comportement ou des émotions** a bénéficié d'APA ou NLC (5 APA et 2 NLCs), ainsi que la moitié des patients atteints de troubles de la personnalité (APA), le 1/3 des individus atteints de troubles développementaux (2 NLCi et 1 NLCs), le 1/4 des sujets présentant des troubles névrotiques (APA).

- **Maintien de la molécule au moment du diagnostic de schizophrénie** : lorsque le NLC ou l'APA est prescrit avant 18 ans et avant le diagnostic de schizophrénie, la même molécule est maintenue pour près d'1/3 des patients au moment du diagnostic. Après 18 ans, elle est maintenue pour la moitié des patients.

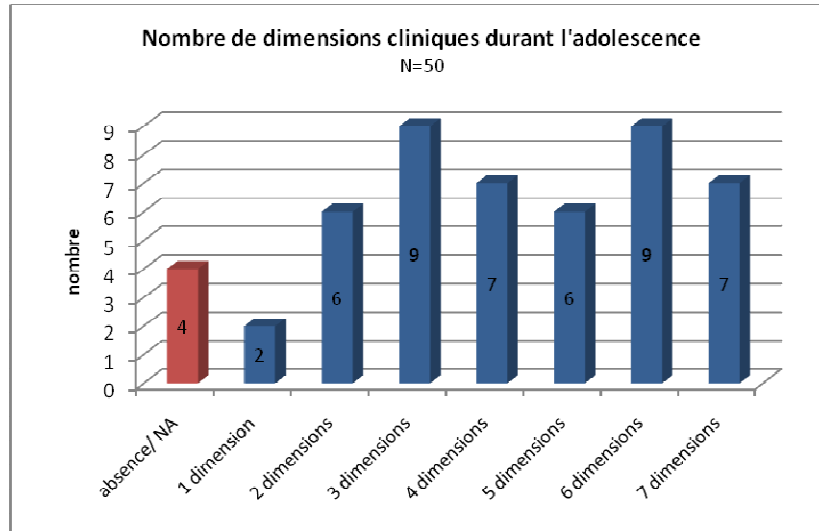
**d. Nature du traitement au moment du diagnostic de schizophrénie :**

- **Lorsque le diagnostic est porté à un âge inférieur ou égal à 18 ans** (N=9) : la totalité des sujets est traitée par NL ou APA, pour 1 sujet (11%) ces molécules sont associées. Les antidépresseurs ne sont plus prescrits lors du diagnostic de schizophrénie. Aucun patient n'est traité par thymorégulateurs.
- **Lorsque le diagnostic est posé à un âge supérieur à 18 ans** (N=41) : la totalité des sujets est traitée par NL ou APA. Pour 5 sujets, il existe une prescription supplémentaire d'antidépresseurs ou de thymorégulateurs au moment du diagnostic de schizophrénie. Il existe davantage d'associations entre ces différentes molécules qu'avant 18 ans (24%).

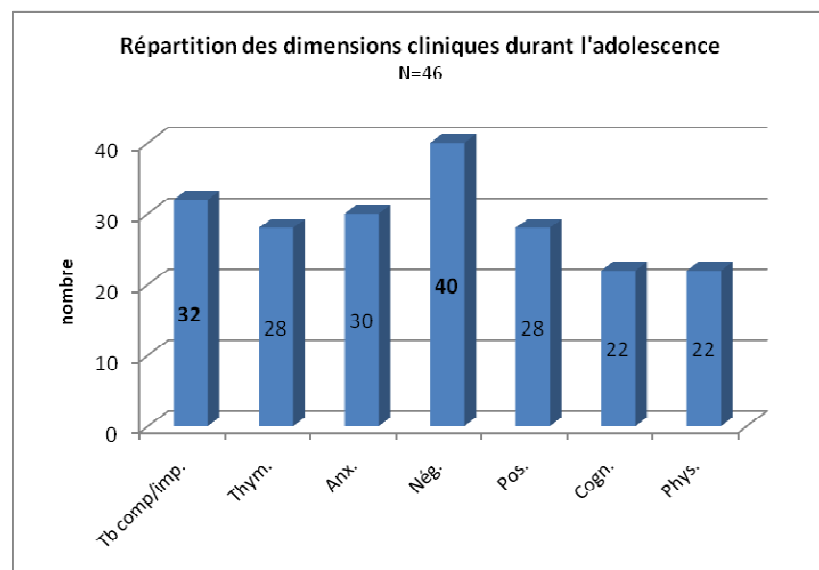
## C. RESULTATS : DESCRIPTION DES SIGNES CLINIQUES :

### 1. Dimensions cliniques durant l'adolescence :

Les graphiques suivant décrivent la nature, la fréquence et le nombre des manifestations cliniques, regroupées en « dimensions cliniques » durant l'adolescence.



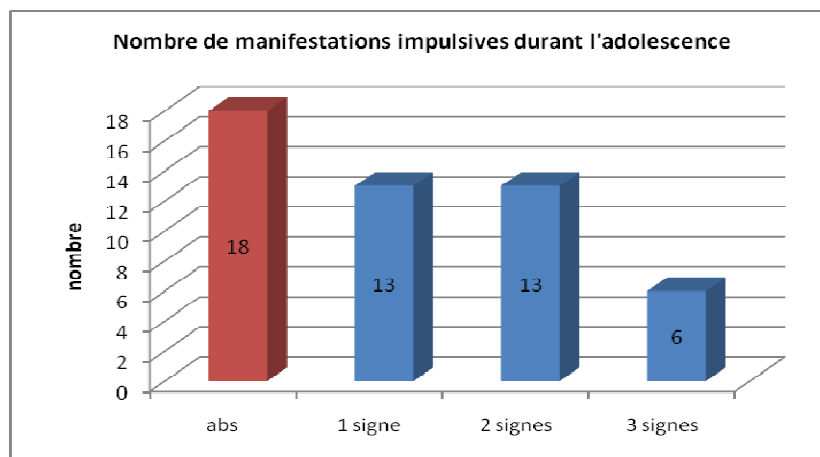
Des symptômes sont recensés durant l'adolescence pour 46 sujets ; et relèvent de plusieurs dimensions concomitantes : 38 sujets (**76%** de la population totale) ont des symptômes appartenant à plus de 3 dimensions distinctes.



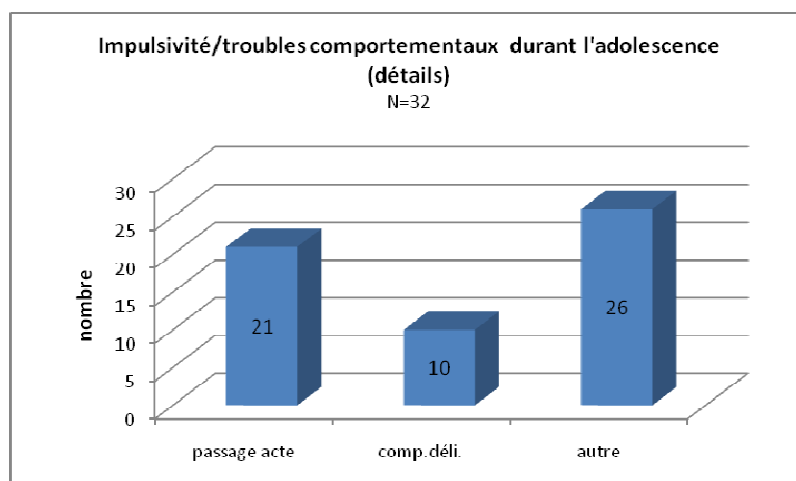
La distribution est relativement homogène. Les manifestations appartenant aux dimensions **négatives, impulsives** et **anxieuses** sont les plus fréquentes (80%, 64%, 60% de la population). Les dimensions thymiques (56%) et positive/de discordance (56%) ne sont pas négligeables.

Les symptômes de chaque dimension seront détaillés ci dessous.

**a. Manifestations comportementales et impulsivité :**



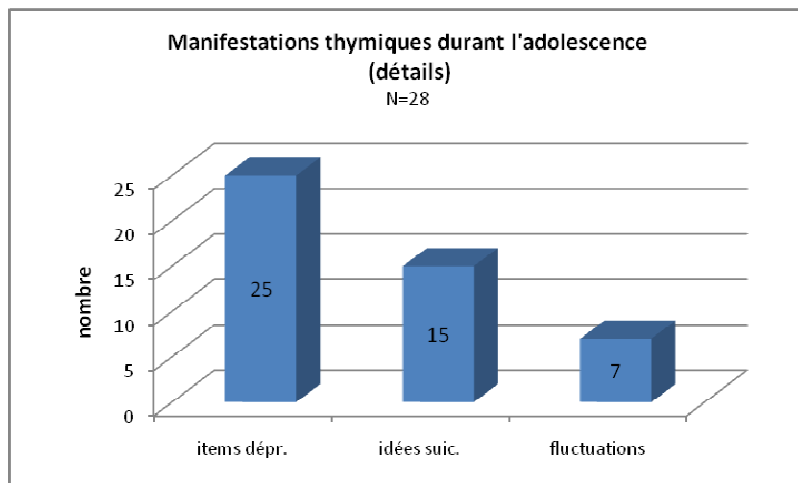
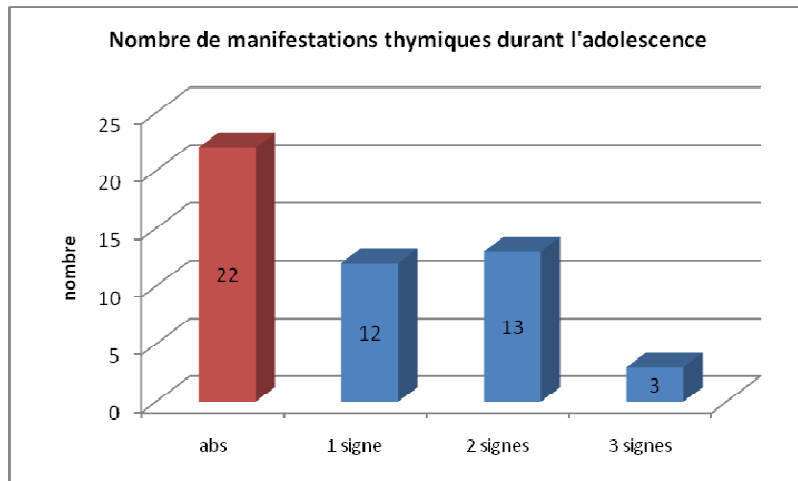
**32 patients (64%)** ont présentés des manifestations impulsives durant leur adolescence. Pour 18, ces informations n'étaient pas décrites dans les dossiers ou bien aucun suivi n'était enregistré.



Les manifestations les plus fréquentes correspondent à la catégorie « autre » (52%) regroupant : **l'intolérance à la frustration, l'opposition, l'agressivité, les fugues, les troubles comportementaux non précisés**. Les passages à l'acte auto ou hétéro agressifs sont présents chez

21 sujets (42%), les comportements délictueux pour 10 (20%). Pour la plupart des patients, plusieurs symptômes co-existent (19 sujets avec 2 symptômes ou plus).

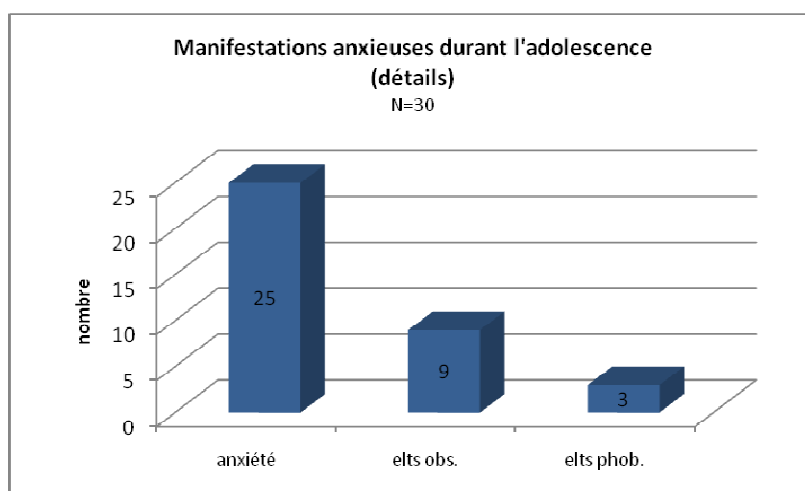
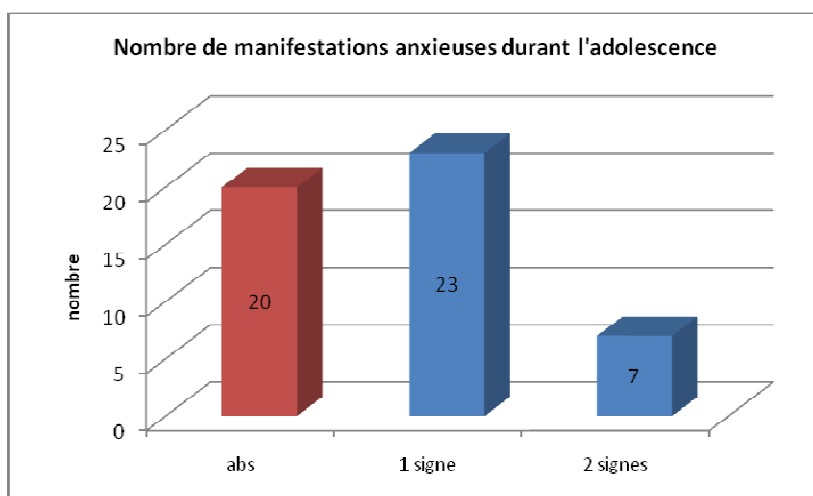
**b. Manifestations thymiques :**



Ces manifestations sont décrites pour 28 adolescents (56%). Les **items dépressifs**, nettement majoritaires, concernent 50% de la population. 15 sujets expriment des idées suicidaires (30%), et pour 7, des fluctuations thymiques sont mentionnées.

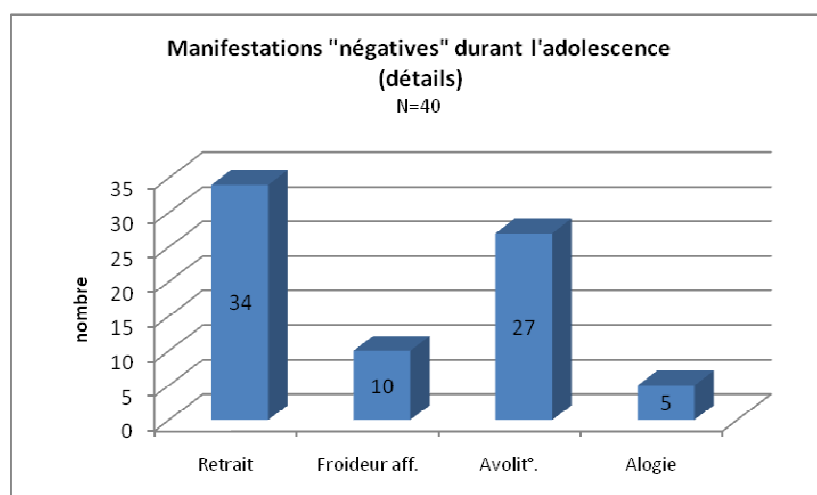
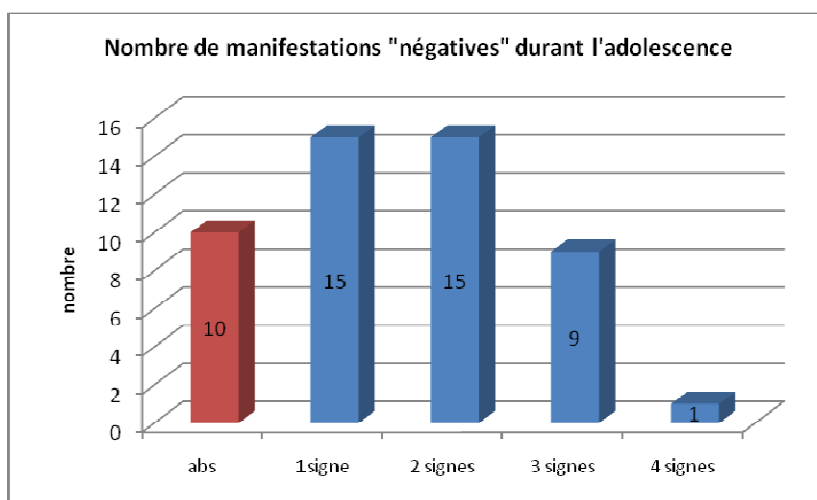
Comme précédemment, les sujets présentant plusieurs symptômes sont plus nombreux que ceux n'en présentant qu'un (16 versus 12).

### c. Manifestations anxieuses :



Elles sont mentionnées pour 30 sujets soit **60%**. **L'anxiété** est majoritaire (50%) suivie des éléments obsessionnels pour 9 sujets (18%) et phobiques, pour 3 patients (6%). Contrairement aux dimensions précédentes, celle-ci s'avère majoritairement mono-symptomatique.

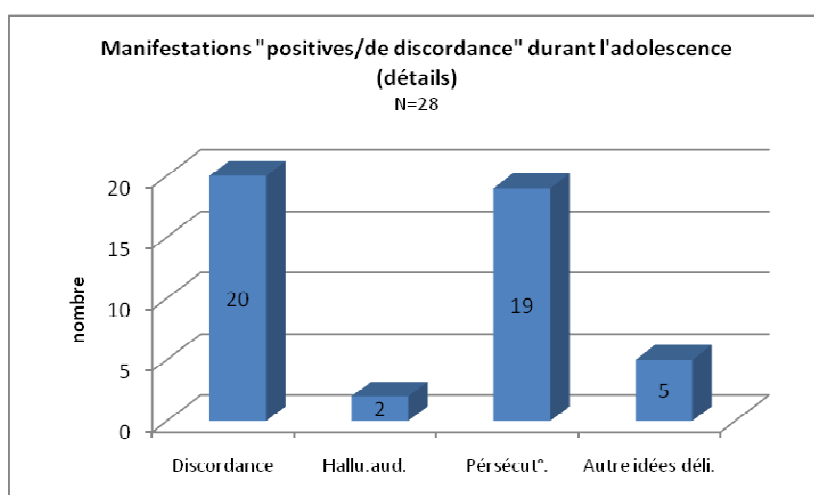
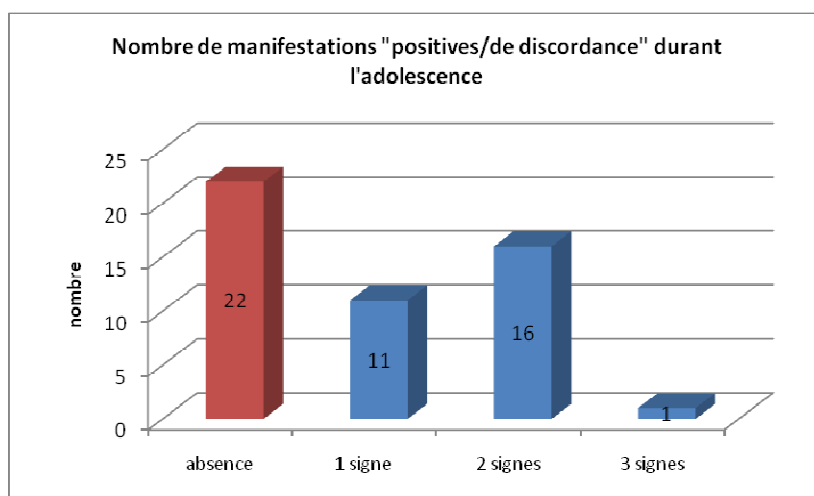
#### d. Symptomatologie négative :



Ces manifestations, parmi les plus fréquentes durant l'adolescence, sont décrites pour 40 patients soit **80%** de la population.

Le **retrait (68%)**, les signes d'**avolition (54%)** (pour rappel : désintérêt, diminution du rendement à l'école ou dans les activités, apragmatisme, apathie) représentent les symptômes les plus évidents, et dans une moindre mesure, une froideur affective (20%) et l'alogie (10%). Les manifestations négatives s'avèrent pluri-symptomatiques (25 sujets soit **50%** de la population totale présentent au moins 2 symptômes négatifs).

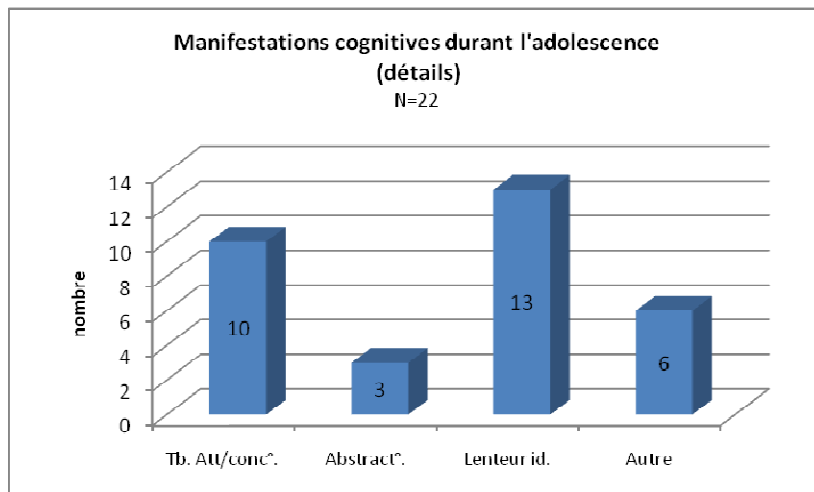
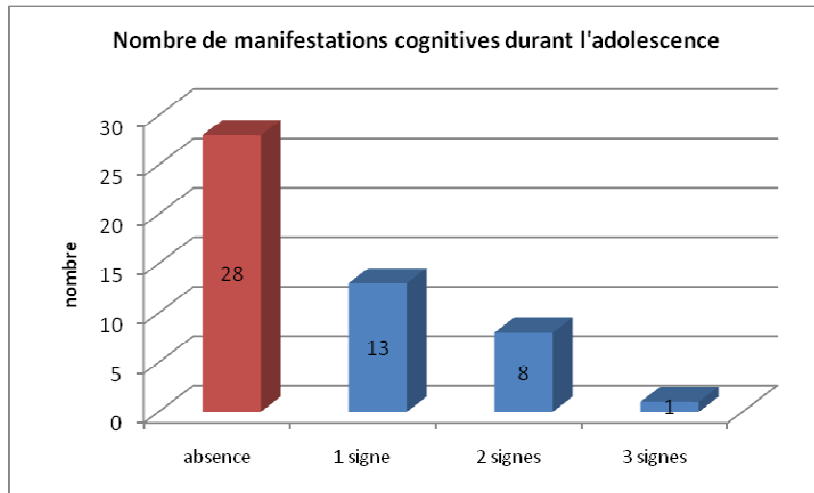
e. Symptomatologie positive/de discordance :



Présente pour 28 patients (**56%**), cette dimension est également pluri symptomatique. Les éléments de **discordance** (bizarrerie du comportement, du contact ou des propos, maniérisme, rires immotivés, diffluence, déréalisation/dépersonnalisation) et le sentiment de **persécution** (allant de la forte conviction au sentiment flou de persécution) sont prépondérants (près de 40% pour chacun). Les éléments délirants (idées de référence, idées délirantes mégalomaniaques, de culpabilité, d'empoisonnement) et les hallucinations auditives sont moins représentés.



**f. Manifestations cognitives :**

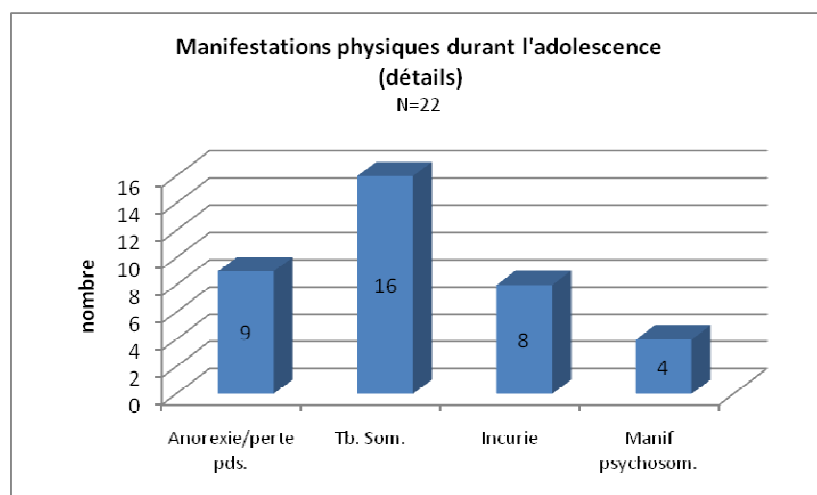
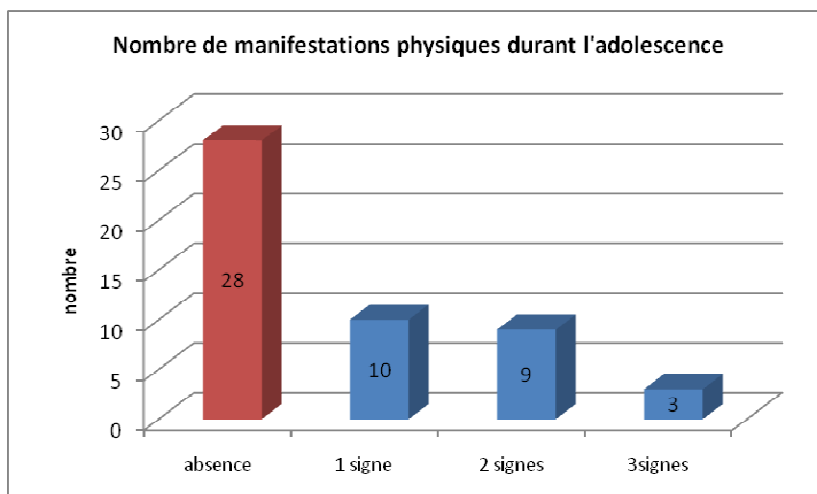


Cette dimension est une des moins fréquente. Présente chez 22 sujets (**44%**), elle est principalement mono symptomatique.

Les **troubles attentionnels et de la concentration** ainsi que la **lenteur idéative** sont les plus décrits (ils concernent près de 20% de la population chacun). 6 patients comptent d'autres symptômes parmi la maladresse gestuelle et les troubles des fonctions instrumentales ; et 3 des difficultés dans les capacités d'abstraction.

### g. Manifestations physiques :

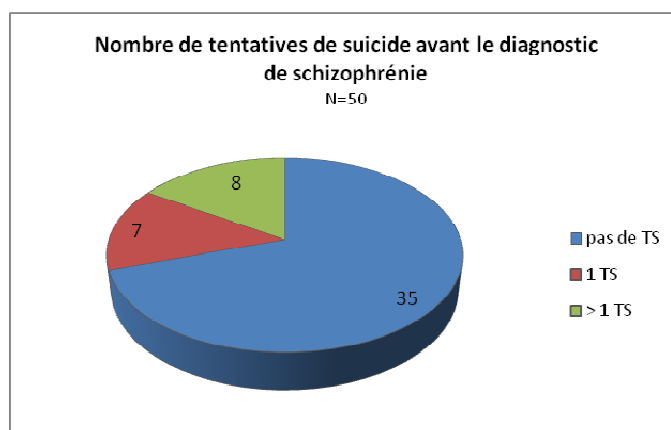
Elles apparaissent pour 22 patients (44%) et s'expriment volontiers par plusieurs symptômes :



Les manifestations les plus fréquentes sont : les troubles du sommeil (32%), l'anorexie, la perte de poids (18%) et l'incurie, décrites pour 16%. Les manifestations psychosomatiques sont moindres.

#### h. Tentative de suicide :

15 sujets (30%) ont fait une ou plusieurs tentatives de suicide **avant** que le **diagnostic de schizophrénie** ne soit posé. 12 d'entre eux avaient au plus atteint leur 18<sup>ème</sup> année. Le diagramme ci-dessous illustre ces données :



Pour la moitié des sujets suicidants, les récurrences sont fréquentes (jusqu'à 5 tentatives de suicide). L'**âge moyen** de la première tentative est de 17.4 ans avec un écart type de 2.2. Lorsqu'elles surviennent durant l'adolescence, l'âge moyen est de 16.6 ans avec un écart type de 1.5. Elles adviennent en moyenne 4.4 ans avant le diagnostic de schizophrénie (5 ans durant l'adolescence).

**Chez les 12 sujets suicidants durant l'adolescence**, prédominent les dimensions suivantes :

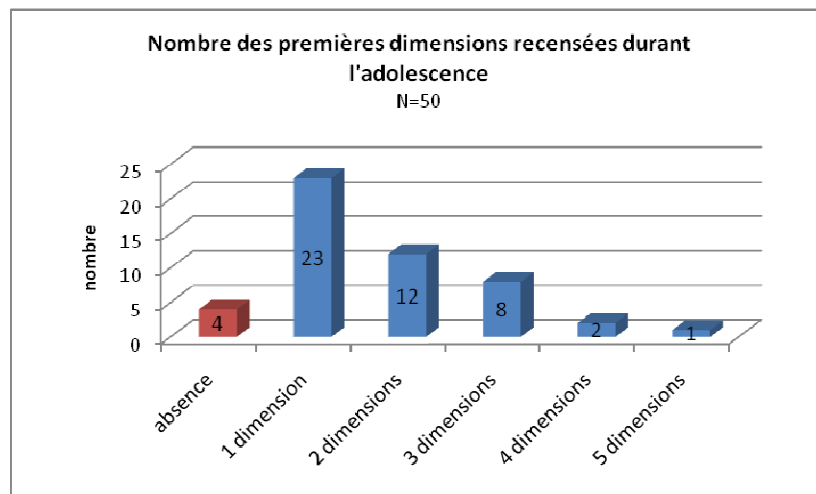
- **thymique** (75% chez les suicidants versus 50% chez les non-suicidants),
- **d'impulsivité** (75% versus 60% parmi les non-suicidants),
- **positive et/ou de discordance** (66% versus 52% parmi les non-suicidants)
- **physique** (58% versus 40% chez les non-suicidants).

Les autres dimensions (négative, cognitive, anxieuse) ne diffèrent pas.

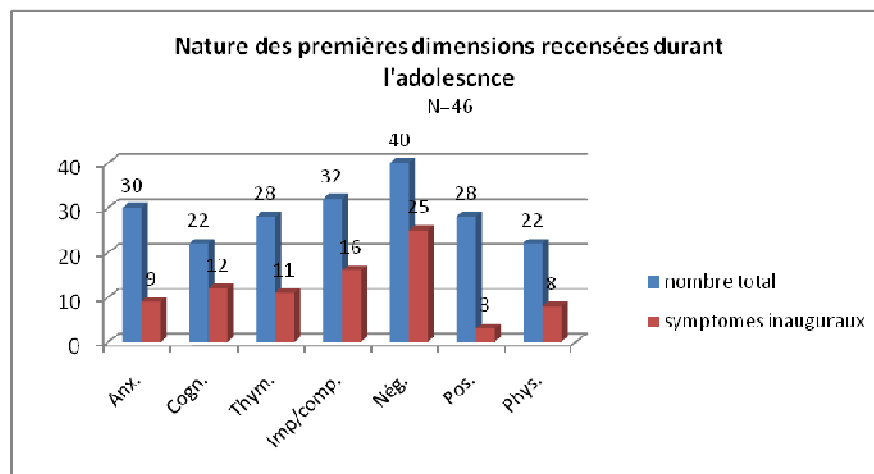
Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs ( $p=0.23$  pour la dimension thymique,  $p=0.57$  pour la dimension impulsive,  $p=0.60$  pour la dimension positive/de discordance, et enfin,  $p=0.41$  pour les manifestations physiques).

### i. Premières dimensions :

Il nous a semblé pertinent de répertorier l'âge d'apparition et la nature des premières dimensions cliniques s'exprimant durant l'adolescence. Cet âge ressort à 13.8 ans en moyenne avec un écart type de 1.4 (valeurs extrêmes de 12 et 16 ans). Le délai entre cet âge et le diagnostic de schizophrénie est de 7.3 ans en moyenne avec un écart type de 3.4 (valeurs extrêmes : 1 et 15 ans).



La symptomatologie inaugurale durant l'adolescence s'exprime majoritairement de manière monodimensionnelle.



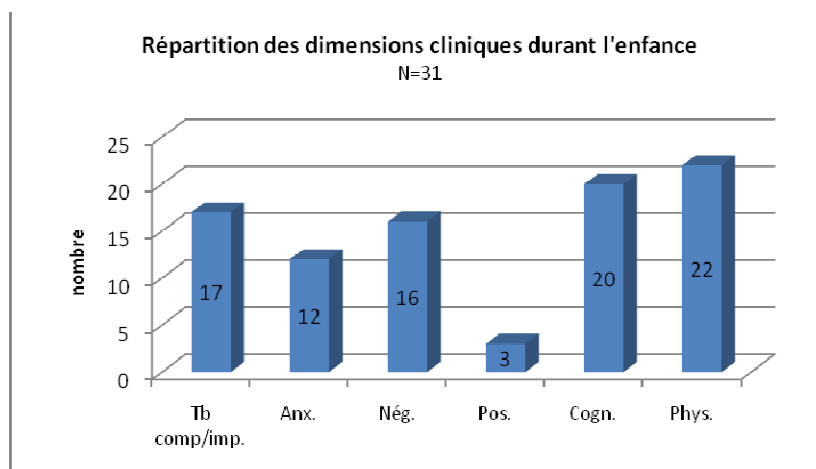
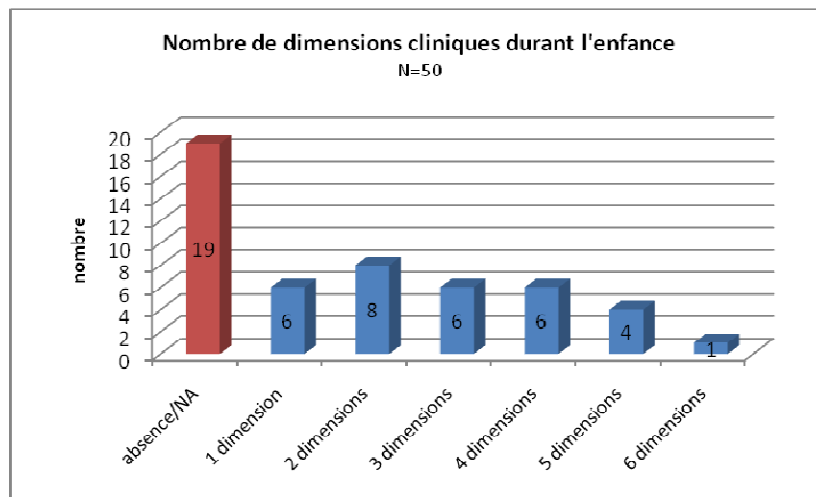
A l'adolescence, les dimensions **negatives** et **impulsives** semblent être les premières décrites. Leurs symptômes sont inauguraux (c'est-à-dire les premiers décrits dans chaque dimension) pour près de la moitié des sujets qui présentent ces dimensions.

## 2. Dimensions cliniques durant l'enfance :

Ainsi qu'établis pour l'adolescence, les graphiques suivant décrivent la nature, la fréquence et le nombre des manifestations cliniques répertoriées durant l'enfance de notre population.

Les renseignements ont été recueillis pour **31 patients**. Durant l'enfance, un suivi est recensé pour 26 patients. Ce sont donc les observations cliniques de l'adolescence (mentionnant des « antécédents » de symptômes datant de l'enfance) qui ont permis de compléter nos données pour 5 patients.

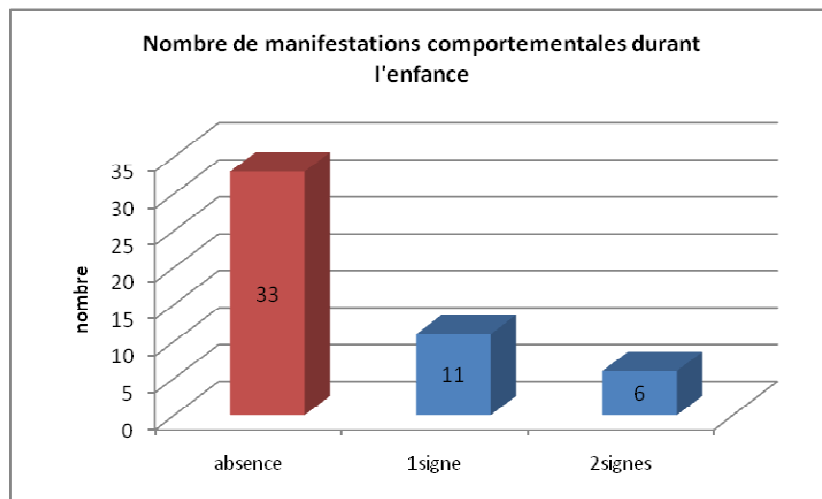
19 patients n'ont pas bénéficié de suivi à cette époque ou alors les informations n'étaient pas décrites dans les dossiers.



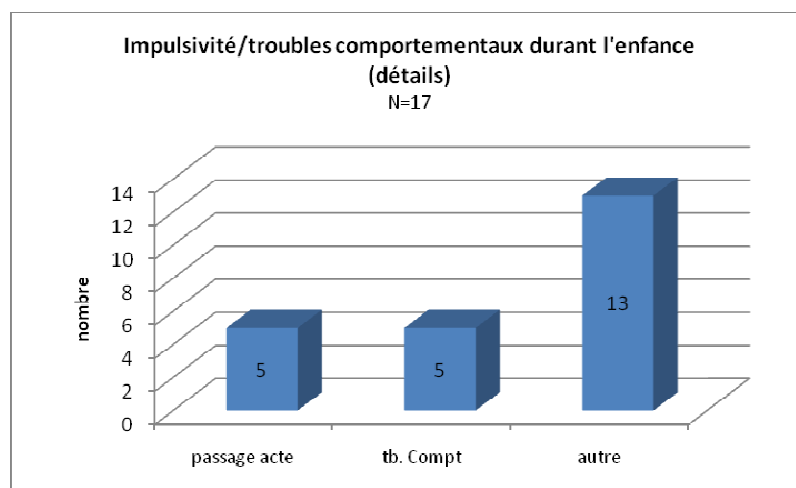
Les symptômes **cognitifs** et **physiques** sont majoritaires. La répartition est moins homogène que durant l'adolescence. La majorité des sujets présentent des symptômes hiérarchisés dans différentes dimensions de manière simultanée (25 sujets, soit **50%**, ont des symptômes appartenant à plus de 2 dimensions distinctes).

Ces symptômes sont détaillés ci-dessous selon les mêmes modalités qu'à l'adolescence.

**a. Manifestations comportementales et impulsivité :**



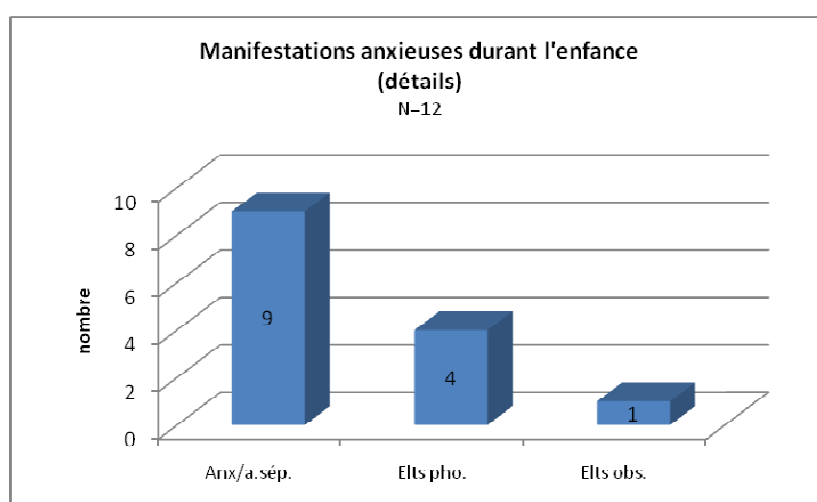
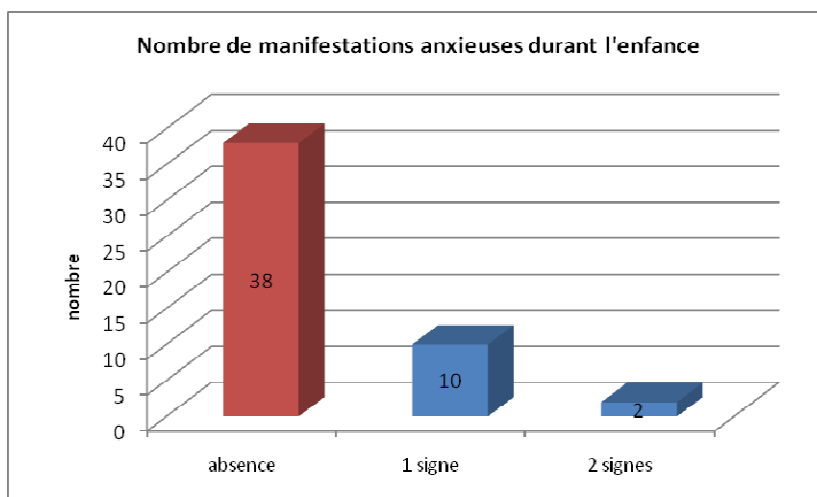
Présente chez 17 sujets (**34%** de la population totale), cette dimension est principalement mono symptomatique.



Les symptômes prédominants appartiennent à la catégorie « autre » (13 sujets soit 26%) comportant pour rappel **l'impulsivité, l'intolérance à la frustration, l'opposition, l'irritabilité**. Les passages à l'acte auto ou hétéro agressifs ainsi que les troubles du comportement non précisés sont pour chacun d'entre eux décrits chez 5 sujets (10%).

## b. Manifestations anxieuses :

Elles existent pour 12 sujets (24%).

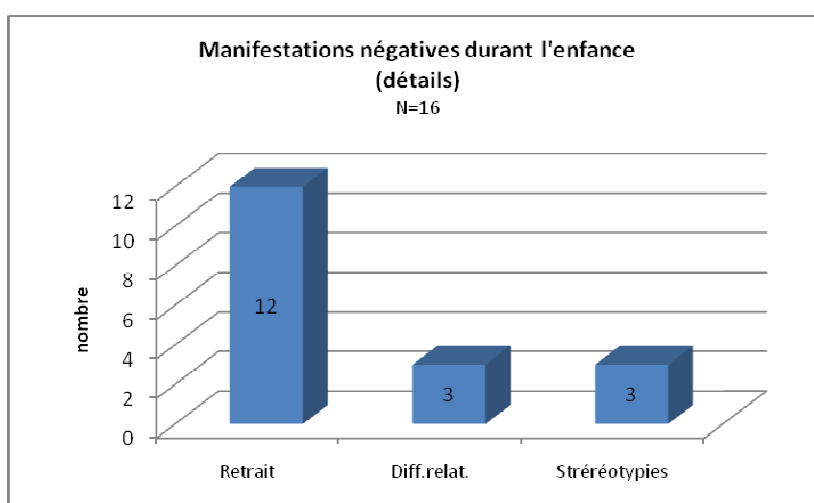
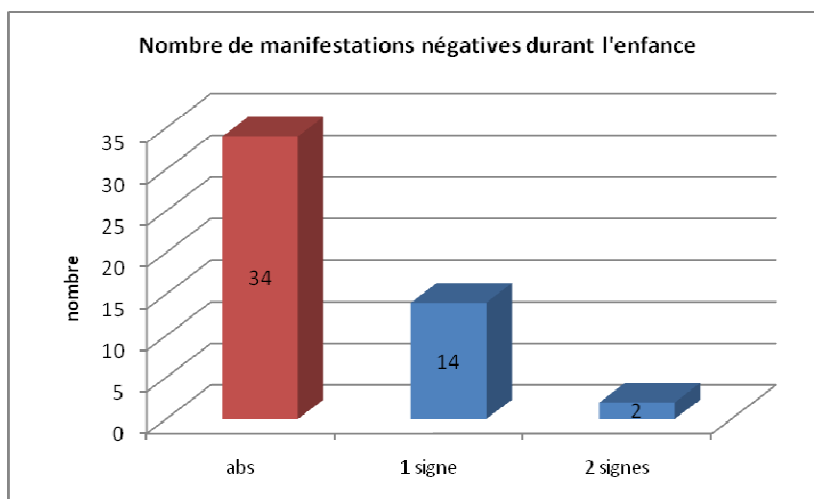


**L'anxiété et l'anxiété de séparation** (18%) précèdent en nombre les éléments obsessionnels et phobiques.

La dimension d'anxiété s'exprime, durant l'enfance, de manière mono symptomatique.

### c. Symptomatologie négative :

Présente chez 16 sujets (32 %), les éléments sont décrits ci après :



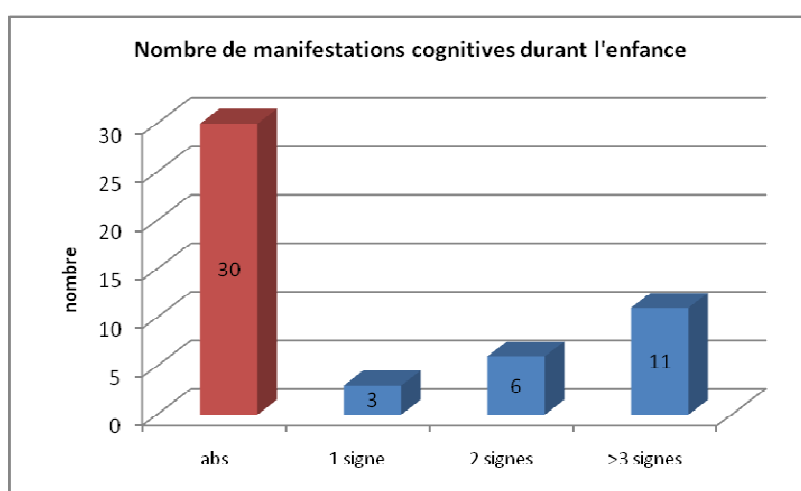
A l'image de l'adolescence, le **retrait** prédomine (12 sujets soit 24%). Les difficultés relationnelles (difficultés à entrer en relation avec le groupe de pairs, troubles de l'adaptation à l'école) ainsi que les stéréotypies, représentent chacune 6% de la population.



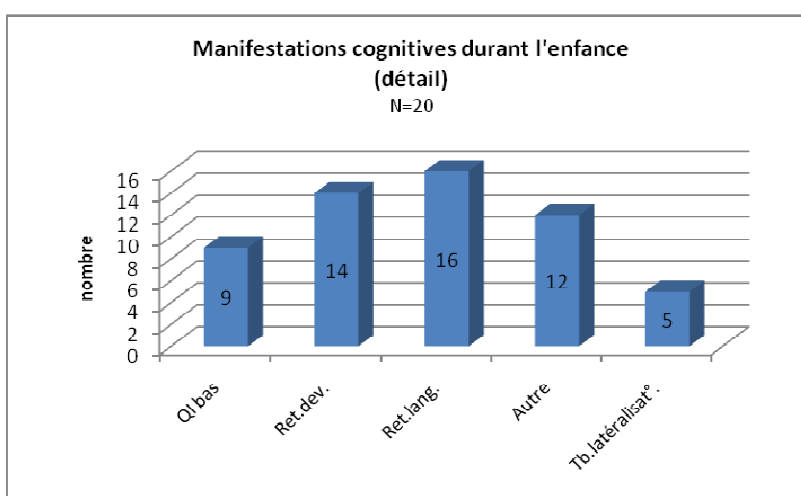
#### d. Symptomatologie positive/discordance :

Comme nous l'avons remarqué au début de cette partie, ces symptômes sont très rarement mentionnés (3 sujets). Les fabulations ainsi que les bizarreries, ne sont décrites qu'à 2 reprises (1 patient cumulait les 2 items).

#### e. Manifestations cognitives :



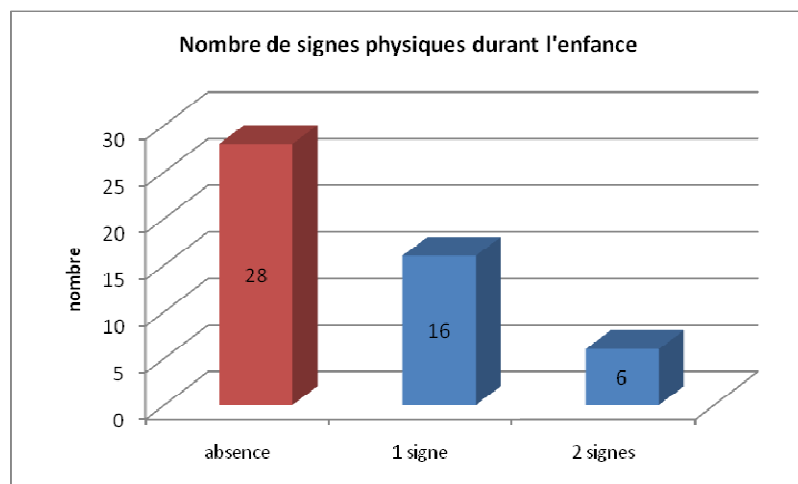
Présentes chez 20 sujets soit **40%** de la population, elles correspondent au deuxième rang des dimensions par ordre de fréquence. Contrairement aux autres dimensions, les symptômes cognitifs sont volontiers associés entre eux (pour 17 des 20 sujets).



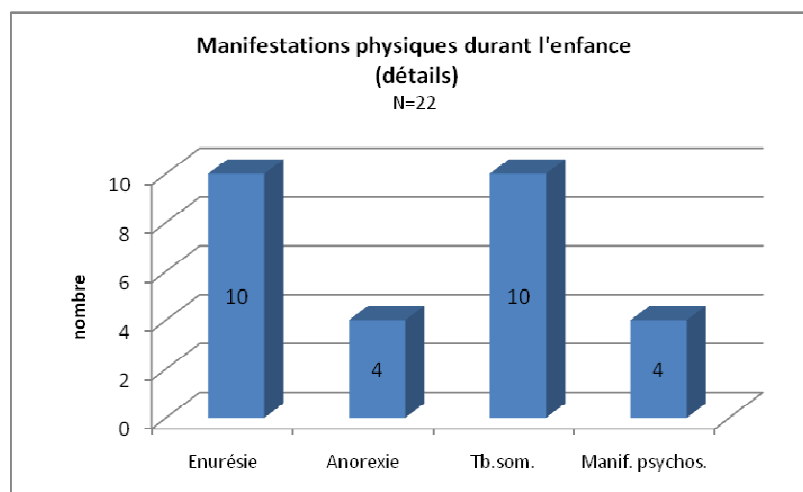
Les **retards de langage et retards du développement moteur** prédominent (32 et 28% de la population). Des troubles de la mémorisation, de la concentration, de l'attention et les difficultés de raisonnement (décrits dans la catégorie « autre ») sont énoncés pour 12 patients (24%). Enfin, 18% de la population a un QI bas et 10% présente des troubles de la latéralisation.

#### f. Manifestations physiques :

Ce sont les plus fréquentes (**44 %** de la population), elles sont illustrées ci-dessous :



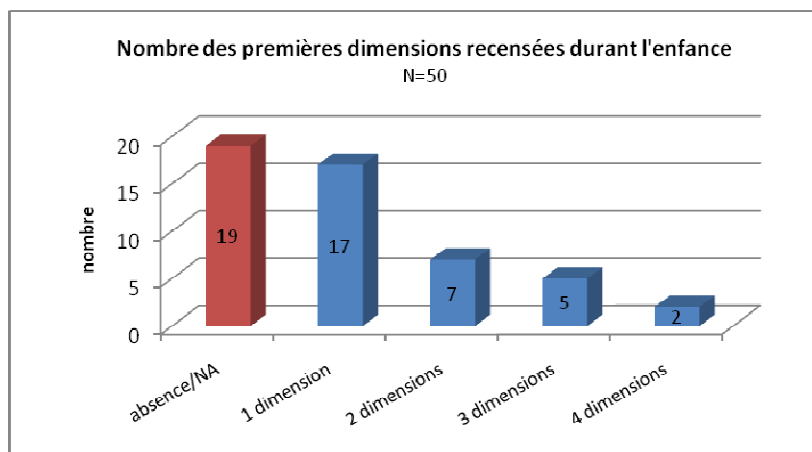
Là encore les expressions cliniques sont mono-symptomatiques.



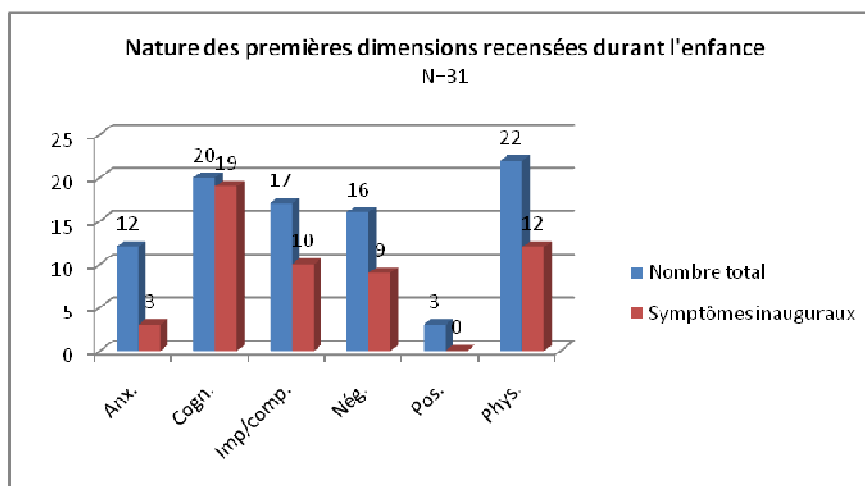
L'**énurésie** et les troubles **du sommeil** désignés en priorité, correspondent chacun à 20% de notre population. L'anorexie et les manifestations psychosomatiques sont chacune présentes pour 4 sujets (8%).

### g. Premières dimensions :

Les premières manifestations qui sont apparues dans l'enfance sont décrites dans les graphiques suivant :



La symptomatologie inaugurale durant l'enfance s'exprime principalement de manière monodimensionnelle.



La quasi-totalité des symptômes cognitifs (19 sur 20) sont décrits précocement dans les dossiers. Plus de la moitié des symptômes physiques, d'impulsivité et des manifestations négatives est également décrite en tant que premières dimensions durant l'enfance.

**Durant l'enfance, les symptômes cognitifs sont quasiment tous des symptômes inauguraux.**

#### **h. Enfants atteints de troubles envahissants du développement (TED) :**

Rappelons que 8 sujets ont été diagnostiqué TED durant l'enfance. Y a-t- il une répartition particulière des dimensions chez ces enfants ? Après analyse, il ressort que ces enfants sont:

- **d'une manière significative** : plus **impulsifs** que les autres (**p=0.015**) et qu'ils présentent davantage de symptômes **négatifs** (**p=0.002**) et de manifestations **cognitives** (**p=0.01**).
- d'une façon **non significative** : plus anxieux ( $p=0.23$ ), qu'ils présentent davantage de symptômes positifs ( $p=0.06$ ) et de signes physiques ( $p=0.48$ ).

Les différences constatées durant leur adolescence ne sont pas significatives. Nous pouvons préciser que les signes de discordance et les symptômes positifs ( $p=0.27$ ) et les items appartenant à la dimension cognitive ( $p=0.4$ ) sont plus fréquents chez ces sujets. Les manifestations thymiques sont moins présentes ( $p= 0.25$ ).

### **3. Stabilité des dimensions cliniques de l'enfance à l'adolescence:**

S'est posée la question de la cinétique d'apparition et de la **stabilité** des diverses dimensions de l'enfance à l'adolescence.

Pour ce faire, nous avons comparé :

- la proportion de sujets manifestant **une même** dimension durant l'enfance et l'adolescence (par exemple, proportion des enfants impulsifs qui le restent à l'adolescence) ;
- à la proportion des sujets présentant cette dimension durant l'adolescence alors qu'ils ne l'exprimaient pas durant l'enfance (par exemple, proportion des enfants qui deviennent impulsifs à l'adolescence) :

- **Manifestations d'impulsivité :**

Parmi les 17 enfants impulsifs, 12 le **resteront** à l'adolescence, soit **70%** d'entre eux. Pour les 5 autres, ces manifestations ne seront plus identifiées durant l'adolescence (3 ne seront plus suivis et 2 ne présenteront plus d'éléments impulsifs).

20 des 33 enfants qui n'étaient pas impulsifs le **deviendront** durant leur adolescence, soit **61%** d'entre eux. Cette différence (70% versus 61%) est **significative (p=0.005)**.

Il y a en chiffre absolu plus d'enfants qui deviennent impulsifs à l'adolescence (20) que d'enfants qui le restent (12). Néanmoins, si l'on pondère ces résultats en fonction du nombre d'enfants impulsifs (17) et non impulsifs (33), nous remarquons que la **proportion** des sujets conservant ces symptômes d'impulsivité de l'enfance à l'adolescence (70%) est **significativement** plus importante que celle des sujets devenant impulsifs à l'adolescence (61%).

Il y a **proportionnellement** plus d'enfants impulsifs qui le **restent** durant leur adolescence, que d'enfants qui le **deviennent**.

- **Symptomatologie négative :**

11 des 16 enfants qui présentent des symptômes négatifs en compteront également durant l'adolescence (soit **69%**). Parmi les 5 autres, 4 ne seront plus suivis.

29 des 34 enfants qui ne présentent pas ces symptômes, les exprimeront durant leur adolescence (soit **85%**). Cette différence est **très significative (p<0.0001)**.

Les items négatifs se conservent dans 69% des cas (11/16). Cependant, les enfants qui ne présentent pas ces items, risquent fort de les exprimer à l'adolescence (pour 29/34, dans 85% des cas), de manière significativement plus élevée que si ces items sont recensés durant leur enfance (69%).

Il y a **proportionnellement** plus d'adolescents qui valident les items négatifs sans les avoir exprimés durant leur enfance, que d'enfants qui conservent cette dimension durant leur adolescence. 40 sujets, soit 80% de notre population expriment des items négatifs à l'adolescence. Ce résultat laisse penser que les sujets qui expriment cette dimension dès leur enfance se retrouvent, à l'adolescence « noyés » parmi le nombre important de sujets qui remplissent les critères de la dimension négative.

- **Manifestations d'anxiété :**

Parmi les 12 enfants anxieux, 8 le resteront à l'adolescence (soit **66%**). Les éléments d'anxiété ne seront plus répertoriés durant l'adolescence pour les 4 autres alors qu'ils seront suivis pour leur majorité (3 sur 4).

21 des 38 enfants qui n'expriment pas ces symptômes les manifesteront à l'adolescence (21 sur 38, **55%**). Cette différence est **significative (p=0.001)**.

En valeur absolue, il y a plus d'enfants qui deviennent anxieux (21) à l'adolescence, que d'enfants qui le restent (8). Cependant, la **proportion** des enfants anxieux qui le restent à l'adolescence (8/12) est **significativement** plus importante que la proportion des enfants qui le deviennent (21/38).

Il y a **proportionnellement** plus d'enfants anxieux qui le **restent** durant leur adolescence, que d'enfants qui le **deviennent**.

- **Symptomatologie positive/discordance :** 2 des 3 enfants (**66%**) pour lesquels des manifestations de discordance ou des symptômes positifs sont indiqués les conserveront durant l'adolescence. L'enfant ne répondant plus à cette condition, ne sera plus suivi.

25 des 47 enfants qui n'expriment pas cette dimension, l'exprimeront à l'adolescence (**54%**). Cette différence est **très significative (p<0.0001)**.

En raison de l'effectif restreint des enfants qui expriment des manifestations de discordance (3), **nous devons rester très prudents quant à l'analyse des résultats**. Il semblerait que, pour ces 3 enfants, la **proportion** qui **conserveront** les éléments la sphère dissociative (66%) soit significativement plus élevée que la proportion des enfants qui **exprimeront** ces dimensions de manière inaugurale durant leur adolescence (54%).

- **Manifestations cognitives :** parmi les 20 enfants validant les items cognitifs, 12 les exprimeront durant l'adolescence (**60%**). Parmi les 8 autres : 4 ne seront plus suivis (2 fréquenteront un IME).

16 des 30 enfants qui ne remplissent pas ces critères les rempliront durant leur adolescence (**53 %**). Cette différence n'est pas significative (p=0.9).

Il y a **proportionnellement** autant d'adolescents qui valident les items cognitifs alors qu'ils ne les exprimaient pas durant leur enfance, que d'enfants qui les **conservent**.

- **Manifestations physiques** : 10 des 22 enfants souffrant de symptômes physiques en souffriront également durant l'adolescence (soit **45%** seulement). 5 ne seront plus suivis, pour les autres, ces items ne seront plus signalés à la lecture des dossiers.

12 des 28 enfants qui ne manifestaient pas cette symptomatologie, l'exprimeront à l'adolescence (**43%**). Cette différence n'est pas significative ( $p=1$ ).

Il y a **proportionnellement** autant d'adolescents qui présentent une symptomatologie « physique » alors qu'ils ne les exprimaient pas durant leur enfance, que d'enfants qui **conservent cette symptomatologie à l'adolescence**.

#### **En résumé:**

- **Les dimensions recensées durant l'enfance sont très stables jusqu'à l'adolescence** : dimensions d'impulsivité (70%), négative (69%), anxieuse (66%), cognitive (60%) et en moindre mesure pour la dimension physique (45%).
- Pour les dimensions **impulsives, anxieuse, et positive/de discordance**, l'indicateur « **stabilité des dimensions** » est d'autant plus puissant en raison de la proportion **significativement plus importante** de sujets qui **conservent** ces dimensions (de l'enfance à l'adolescence) que de sujets qui les exprimeront de manière **inaugurale** durant leur adolescence. Les résultats concernant la dimension **positive de discordance (66%) sont à interpréter avec prudence en raison du faible effectif**.
- **Pour la dimension cognitive, ces proportions ne sont pas différentes.**
- Pour la dimension négative, cette conservation est « noyée » par le fait que beaucoup d'adolescents remplissent ces critères (80%).

#### 4. Traitement et dimensions cliniques :

Des corrélations statistiques ont été recherchées entre les prescriptions (NLC/APA ; AD) durant l'adolescence et les 7 dimensions cliniques exprimées par les sujets. Nous avons comparé l'utilisation de ces molécules en fonction de l'expression ou au contraire, de l'absence d'expression de ces dimensions.

##### a. Prescription d'antipsychotiques atypiques et de neuroleptiques durant l'adolescence en fonction des dimensions cliniques:

22 sujets en sont bénéficiaires durant leur adolescence **et avant le diagnostic de schizophrénie.**

Nous décrivons ci-dessous par ordre décroissant de fréquences, les différentes dimensions cliniques concernées :

- **Symptomatologie positive/discordance** : 18 des 28 sujets validant cette dimension ont été traités par NLC/APA durant leur adolescence. Pour 2 patients, ces données n'étaient pas consignées dans les dossiers. **69%** des sujets ayant présenté des manifestations positives ou de discordance ont été traités par NLC/APA.

Seulement 20% des sujets qui n'exprimaient pas cette dimension en ont fait usage. Cette différence est **significative** (test du Chi-2 positif, **p=0.002** ; test de Fischer positif, **p=0.001** avec un odds ratio à **8.5**).

- **Manifestations physiques** : leur utilisation a été signifiée pour 13 sujets qui présentaient des manifestations physiques, soit **65%** (information absente pour 2 sujets).

35% des sujets indemnes de symptômes physiques ont reçu des NL/APA ; cette différence n'est pas significative (p=0.08).

- **Manifestations impulsives et comportementales** : la prescription de NLC/APA concerne 19 sujets, soit **63%** de cette sous-population (information absente pour 2 sujets).



A peine 19 % des sujets exempts de manifestations impulsives ou comportementales ont en fait usage. Cette différence est **significative** (test du Chi-2 positif, **p=0.01** ; test de Fisher positif, **p=0.005** avec un odds ratio à **7.1**).

- **Manifestations thymiques** : nous notons une utilisation pour 16 patients, soit **61%** (information non disponible pour 2 patients).

Ils ont par ailleurs été prescrits pour 30% des sujets qui ne présentaient pas de manifestations thymiques. Cette différence est **significative** (test de Fischer positif, **p=0.04** avec un odds ratio à **3.6**).

- **Symptomatologie négative** : leur usage concerne 22 des sujets ayant exprimés des manifestations négatives, soit **59%** (données absentes pour 3 patients).

Parmi les sujets n'exprimant pas d'items négatifs, aucun n'a bénéficié de traitement par NL/APA durant leur adolescence (0%). Cette différence est **significative** (test du Chi-2 positif avec **p=0.004** et test de Fischer positif avec **p=0.001**).

- **Manifestations anxieuses** : les NLC/APA ont été prescrits pour 15 des sujets anxieux (**57%**) versus 35% des sujets indemnes de manifestations anxieuses. Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0.21$ ). Les données manquaient pour 4 patients.
- **Manifestations cognitives** : leur usage est décrit pour 10 des sujets pour lesquels des manifestations cognitives ont été recensées (**52 %**), versus 44% des sujets indemnes. Cette différence n'est pas significative ( $p=0.80$ ). Les données manquaient pour 3 patients.

#### **En résumé :**

- durant **l'adolescence**, les NLC/APA sont **très fréquemment** utilisés pour traiter les symptômes positifs et/ou de discordance, les manifestations **comportementales et d'impulsivité** (utilisation **7 à 8** fois plus fréquentes en comparaison aux sujets exempts de ces manifestations) et les items **négatifs**.
- Ils sont près de **3** fois plus prescrits quand les sujets expriment des items **thymiques**.

## **b. Prescription d'antidépresseurs durant l'adolescence en fonction des dimensions cliniques :**

Prescrits pour un moindre nombre durant l'adolescence (14 sujets) que les NLC/APA, leur répartition est décrite ci-dessous : (pour 2 patients, l'information concernant l'utilisation ou l'absence d'utilisation d'AD durant l'adolescence était indisponible)

- **Manifestations thymiques** : ils ont été administrés à 12 sujets (soit **43 %** des sujets ayant des manifestations thymiques). Tous présentaient des symptômes du spectre dépressif. 9 verbalisaient en plus des idées noires, et 3, des fluctuations thymiques.

Parmi les sujets exempts de manifestations thymiques durant leur adolescence, **10%** seulement faisaient usage d'AD.

Durant l'adolescence, les AD sont prescrits de manière **significativement** plus fréquente lorsqu'il existe des manifestations thymiques (test du Chi-2 positif, **p=0.032**, test de Fischer positif avec un **odds ratio à 6.5**)

- **Manifestations physiques** : les AD sont prescrits pour 9 adolescents atteints de symptômes physiques, soit **41%**.

Ils sont utilisés pour 19% des sujets indemnes de manifestations physiques. Les différences observées ne sont pas significatives.

- **Manifestations anxieuses** : ils ont été prescrits chez 12 sujets anxieux, soit **42%** (donnée non spécifiée pour 2 patients).

Ils ont été utilisés pour **10 %** des sujets sans manifestations anxieuses. Cette différence est **significative** (test du Chi-2 positif, **p=0.031** ; test de Fischer positif avec un **odds ratio à 6**).

- **Symptomatologie positive/discordance** : les AD sont dispensés chez 9 individus, soit **36%**.

Leur usage concerne 20% des sujets exempts de manifestations positives ou de discordance. Cette différence n'est pas significative (p=0.39).

- **Manifestations cognitives** : les AD ont été utilisés pour 7 sujets, soit **35%** (données manquantes pour 2 de ces sujets).

Leur prescription concerne par ailleurs 25% des sujets exempts de manifestations cognitives (différence non significative,  $p=0.66$ ).

- **Manifestations comportementales et d'impulsivité**: ils ont été initiés chez 10 patients soit **32%** de cette sous-population (donnée manquante pour 1 patient).

Ils ont été utilisés pour 23% des sujets qui ne présentaient pas de manifestations comportementales ou d'impulsivité (différence non significative,  $p=0.76$ ).

- **Symptomatologie négative** : nous notons une utilisation d'AD pour 12 individus, soit **30 %** de cette sous-population (donnée manquante pour un patient).

Ils ont été utilisés pour 22% des sujets qui ne présentaient aucune manifestation négative. Cette différence n'est pas significative ( $p=0.9$ ).

#### **En résumé :**

Durant l'adolescence, les **antidépresseurs** sont prescrits de manière **significativement plus fréquente** pour les sujets exprimant des symptômes **thymiques** ou **anxieux**. Leur utilisation est alors près de 6 fois supérieure, comparé aux patients qui n'expriment pas ces dimensions.

### **5. Rapport sous-type de schizophrénie/ dimensions cliniques durant l'adolescence :**

Nous avons recherché une corrélation entre la nature des dimensions cliniques de l'adolescence et le sous-type ultérieur de schizophrénie. Pour ces comparaisons, nous avons regroupé les sous-types de la manière suivante : schizophrénie paranoïde (F20.0) versus autres formes :

- **Manifestations impulsives** : elles sont légèrement prédominantes lors de l'adolescence des futurs schizophrènes paranoïdes (**65%** versus **61%** pour les autres formes). Cette différence n'est pas significative ( $p=0.97$ )

- Manifestations anxieuses : elles sont plus fréquentes chez les futurs schizophrènes paranoïdes (**62%** versus **57%**), ceci n'est pas significatif ( $p=0.95$ ).
- Symptomatologie positive : les futurs paranoïdes présentent davantage de manifestations positive et/ou de discordance durant leur adolescence (**59%** versus **52 %**) ; d'une façon non significative ( $p=0.88$ ).
- Manifestations thymiques : les futurs schizophrènes paranoïdes en présentent moins (**51%** versus **61%**). Ceci n'est pas significatif ( $p=0.66$ ).
- Symptomatologie négative : ces manifestations sont moins fréquentes durant l'adolescence des sujets présentant une schizophrénie paranoïde (**75%** versus **85 %**), d'une manière non significative ( $p=0.61$ ).
- Manifestations physiques : la différence est infime (**44%** pour les paranoïdes versus **43%** pour les autres formes), et non significative ( $p=0.88$ ).

**Ces résultats laissent croire qu'il n'existe pas, dans notre échantillon, de manifestations cliniques spécifiques laissant présager de l'évolution d'un sous-type de schizophrénie.**

## II. DEUXIEME PARTIE : DISCUSSION :

### A. CARACTERISTIQUES GENERALES :

#### 1. Effectif :

Notre effectif peut paraître faible (50 sujets) en comparaison à certaines recherches qui seront détaillées dans cette partie.

Cependant, cet échantillon est **exhaustif et il est représentatif** de l'activité **annuelle des secteurs de psychiatrie drainés par le C.P.N.** Nous avons recensé 176 schizophrènes en 2008, 54 d'entre eux avaient consulté en pédopsychiatrie (50 ont été retenus pour notre étude). **En 2008, 28% des adultes schizophrènes ont bénéficié de soins pédopsychiatriques avant leur 18<sup>ème</sup> année.**

Dans la littérature, on relève maintes recherches traitant des phases prodromiques et prémorbides de la schizophrénie. Les études **rétrospectives** ont pour but de décrire la prévalence et la durée des prodromes ; une des plus importantes a été dirigée par l'équipe allemande de HAFNER et al, en 1998. Il s'agissait de l'étude ABC (Age Beginning and Course) portant sur 232 cas de « premiers épisodes psychotiques » (parmi les 1 500 000 habitants recensés).<sup>[38]</sup> Les études **prospectives** tendent à spécifier la validité prédictive des signes prodromiques. Il s'agit d'études de large envergure portant sur des cohortes, ou de recherches basées sur l'analyse des dossiers de conscrits. Le suivi de 10 000 personnes pendant 40 ans est nécessaire pour observer l'émergence de 90 cas de schizophrénie.<sup>[43]</sup> Parmi ces dernières, nous pouvons citer pour exemple, celle de Dunedin (Nouvelle-Zélande) recensant 1037 sujets suivis jusqu'à leur 26 ans (diagnostics psychiatriques posés à 11, 13, 15, 18, 21 et 26 ans),<sup>[49, 9]</sup> ainsi que celle portant sur des conscrits israéliens s'intéressant à 124 244 garçons âgés de 16 à 17 ans.<sup>[89]</sup> Selon cette dernière, 27% des recrues devenues schizophrènes avaient un trouble psychiatrique non psychotique durant leur adolescence. Dans notre population, nous avons retrouvé un suivi pédopsychiatrique pour **28 %** des adultes schizophrènes, **corroborant cette donnée.**

Ce pourcentage, non négligeable, engendre plusieurs interrogations : les sujets de notre étude exprimaient-ils des manifestations prémorbides et/ou prodromiques de la schizophrénie ? Dans ce cas, ces dernières auraient-elles un rôle prédictif en termes d'évolution schizophrénique ? Nous nous sommes efforcés d'apporter quelques éléments de réponse qui seront décrits dans les parties suivantes.

## 2. Sexe :

Nous retrouvons **72 %** de sujets de sexe masculin (36 hommes et 14 femmes). Le sex ratio s'établit à **2.57** en faveur des hommes (répartition est identique pour les 122 sujets n'ayant pas consulté en pédopsychiatrie).

La schizophrénie débute classiquement de manière plus précoce chez les hommes. Le sex ratio présente des variations en fonction de l'âge : il est de 2 hommes pour une femme entre 15 et 25 ans, identique entre 25 et 35 ans et s'inverse après 35 ans, pour les formes à début tardif.<sup>[25]</sup>

Pour certaines formes à début très précoce (avant 12 ans), ce sex ratio varie de 2 à 4.5 pour 1 en faveur des hommes.<sup>[21]</sup>

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer cette **surreprésentation masculine dans les formes précoces** <sup>[4, 41, 25]</sup> :

- Dans la mesure où la maladie est « prématurée » chez les hommes, l'étude des formes précoces retrouve logiquement une prédominance masculine. Ce qui constituerait un biais d'échantillonnage.
- Les œstrogènes, en exerçant une action neuromodulatrice au niveau du striatum, diminueraient la concentration de dopamine dans cette région. Ils auraient un rôle protecteur, « neuroleptique-like » retardant ainsi l'éclosion de la maladie chez les filles.
- La maturation cérébrale serait plus longue chez les garçons, ce qui aboutirait à une latéralisation plus marquée des fonctions cérébrales. Ces éléments rendraient les garçons plus **vulnérables** aux facteurs de stress environnementaux. Enfin, les hommes subiraient davantage ces stress, en raison de leur rôle social jugé « plus contraignant ».
- Une autre hypothèse semble induire que chez les filles, les symptômes initiaux répertoriés présenteraient une tonalité plutôt thymique ; et que les troubles du

comportement, plus bruyants, seraient moins fréquents alors que ces derniers symptômes rendraient la détection de la schizophrénie plus aisée. Ainsi, chez les femmes, la schizophrénie serait donc moins décelée en raison de la plus faible fréquence des troubles comportementaux.

- D'autres évoquent une différence d'ordre génétique, sous la dépendance d'un ou plusieurs gènes situés sur le chromosome X.

**Nous retiendrons que, dans notre échantillon, le sex ratio, en faveur des hommes, est concordant aux données de la littérature concernant les formes de schizophrénie à début précoce.**

### **3. Age :**

#### **a. Age en 2008 :**

L'âge moyen de notre population se situe à **24 ans**. L'âge des 122 patients schizophrènes n'ayant pas bénéficié de suivi pédopsychiatrique est supérieur, il est de **25.6 ans** en moyenne, ce qui représente une différence significative.

**Dans l'échantillon, les sujets ayant consulté en pédopsychiatrie avant le diagnostic de schizophrénie sont significativement plus jeunes que ceux ne l'ayant pas fait.**

**Le diagnostic de schizophrénie a été posé plus tôt pour les sujets étudiés.**

Dans notre population, les sujets ont bénéficié de suivis pédopsychiatriques bien avant d'être diagnostiqués schizophrènes. Ces suivis auraient-ils permis un diagnostic plus précoce de schizophrénie, grâce à la détection de certains symptômes (prodromes) ?

## **b. Age du diagnostic de schizophrénie:**

L'âge moyen du diagnostic de schizophrénie au sein de notre échantillon est de **21.4 ans**. Neuf patients (**18%**) étaient diagnostiqués avant ou pendant leur 18<sup>ème</sup> année. En outre, 82% de la population a été diagnostiquée à un âge inférieur ou égal à 24 ans.

L'âge moyen de survenue de la schizophrénie s'inscrit dans une fourchette allant de 14 à 30 ans, voire 35 ans dans certains cas.<sup>[4, 25]</sup> Selon D'AMATO citant ROCHET et al, l'âge moyen de début se situerait à **23 ans** chez les hommes et **27 ans** chez les femmes.

Par ailleurs, 30% des schizophrénies débuteraient entre 16 et 20 ans et près de 25% entre 21 et 25 ans ; soit **55% avant l'âge de 25 ans**.<sup>[22]</sup> Dans notre population, nous relevons 28% de diagnostics posés entre 21 et 24 ans et 54% entre 15 et 21 ans ; soit **82% avant l'âge de 24 ans**. Ce résultat, supérieur à celui énoncé par ROCHET et al, laisse supposer l'existence d'une majorité de formes précoces dans notre population.

Parmi la totalité des patients schizophrènes, 1% décompenseraient avant 10 ans, 4% avant 15 ans et 20% avant 19 ans.<sup>[7]</sup> Le terme « décompenser », quoique largement utilisé, n'est pas assez précis. Il correspondrait à l'apparition des premiers symptômes psychotiques caractéristiques du début de la maladie. Nous verrons par la suite que cette notion de « début », est complexe et variable en fonctions des auteurs.

Les schizophrénies au début précoce qui sont des formes plus **insidieuses**, commenceraient classiquement durant l'adolescence, avant 18, 16 voire 14 ans selon les auteurs.<sup>[4, 21, 63, 56]</sup> Elles affecteraient, comme nous l'avons cité, plus fréquemment les garçons ; elles sont par ailleurs décrites comme étant des formes au pronostic plus **sévère**.<sup>[25]</sup> En outre, et comme en atteste leur prévalence, elles seraient plus rares, 50 fois inférieure à celle des formes débutant à l'âge adulte.<sup>[4]</sup>

**Nous sommes enclins à croire, à partir des données issues de notre population, que ces patients étaient atteints de formes précoces émergeant des leur adolescence.**



#### 4. Rang dans la fratrie :

Nous avons retrouvé une majorité de rang médian dans notre étude. Nous n'avons relevé, dans la littérature aucune donnée étayant ce résultat. Il serait délicat de formuler des hypothèses corrélant le rang dans la fratrie et l'occurrence d'une schizophrénie.

#### 5. Sous-types de schizophrénie:

Nous avons relevé dans notre échantillon une majorité de formes paranoïdes (58%). Lorsque nous avons comparé la distribution des sous-types par rapport aux 122 patients non bénéficiaires d'un suivi pédopsychiatrique, nous avons retrouvé **plus d'hébéphrènes** (18% versus 7%), davantage de formes indifférenciées, résiduelles et d'autres formes ; et enfin, **moins de formes paranoïdes** (58% versus 67%). Ces différences ne sont pas significatives.

En étudiant les formes débutant avant 18 ans, FLEISCHHAKER retrouvait 59.3% de formes **paranoïdes** et 23.5% de formes **désorganisées** (décrites dans le DSM-IV-R, elles sont équivalentes aux formes hébéphréniques dans la CIM-10).<sup>[31]</sup>

Les données de la littérature concernant la catégorisation des formes précoces sont contradictoires : prédominances des formes paranoïdes pour certains ou des formes désorganisées et indifférenciées pour d'autres.<sup>[31, 4]</sup> L'explication serait peut-être la présence d'un tableau souvent atypique au début de la maladie.

## B. CLINIQUE DE L'ENFANCE DES FUTURS PATIENTS SCHIZOPHRENES :

### 1. Les dimensions cliniques durant l'enfance, une illustration de la phase prémorbide ?

#### a. Définition :

Le terme « phase prémorbide » tient son origine du latin « *præ* », qui signifie « en avant, devant » et « *morbidus* », se référant à un état pathologique. Cette phase vise la période qui précède la maladie.

Pour la schizophrénie, elle s'étend de la naissance à l'apparition des premiers signes (ou prodromes) de la pathologie.<sup>[24]</sup>

La phase prémorbide tient son origine de **l'hypothèse neurodéveloppementale** de la schizophrénie. Les marqueurs développementaux y occupent une place centrale. Ils présupposent d'anomalies cérébrales précoces, qui se manifesteraient ultérieurement sous forme de prodromes, eux-mêmes appartenant aux premières expressions de la maladie.<sup>[9]</sup> Les prodromes seront étudiés dans la partie traitant la clinique de l'adolescence des futurs patients schizophrènes.

Cette phase prémorbide est considérée pour la plupart des auteurs, comme étant asymptomatique, durant laquelle les sujets expriment cependant certains marqueurs. Ces derniers témoignent d'une **vulnérabilité à la schizophrénie**. Certains sont considérés comme des « **facteurs de risque** » **développementaux**.<sup>[20, 19]</sup>

Selon BLAND, qu'elles soient génétiques ou environnementales, les « racines » de la schizophrénie émergent de la petite enfance, période critique du développement durant laquelle la vulnérabilité est des plus importante.<sup>[34]</sup>

Ce « fonctionnement prémorbide » serait pour BAILER, la variable la plus importante conditionnant l'évolution de la maladie.<sup>[83]</sup>

**b. Rappel des manifestations cliniques répertoriées durant l'enfance de nos sujets :**

Ces manifestations ont été décrites pour **31** patients avant l'âge de 12 ans, soit **62%** de notre population.

En outre, **25** sujets (50% de la population totale) se voyaient attribuer des manifestations appartenant à plus de 2 dimensions (dont 11 sujets qui validaient les critères de 4 dimensions ou plus).

Le tableau suivant résume les **20** symptômes décrits dans les dossiers :

Nature des symptômes	%	Nombre
passages à l'acte auto/hétéro-agressifs	10%	5
troubles du comportement non précisés	10%	5
autres manifestations d'impulsivité*	26%	13
<b>Total des sujets ayant un ou plusieurs symptômes d'impulsivité ou comportementaux</b>	<b>34%</b>	<b>17</b>
anxiété, anxiété de séparation	18%	9
éléments obsessionnels	2%	1
éléments phobiques	8%	4
<b>Total des sujets ayant un ou plusieurs symptômes anxieux</b>	<b>24%</b>	<b>12</b>
retrait	24%	12
difficultés relationnelles (groupe de pairs, école)	6%	3
stéréotypies	6%	3
<b>Total des sujets ayant un ou plusieurs symptômes négatifs</b>	<b>32%</b>	<b>16</b>
fabulations	2%	1
bizarries comportementales	4%	2
<b>Total des sujets ayant un ou plusieurs symptômes positifs/de discordance</b>	<b>6%</b>	<b>3</b>
QI bas	18%	9
retard du développement moteur	28%	14
retard de langage	32%	16
troubles de la latéralisation	10%	5
autres manifestations cognitives**	24%	12
<b>Total des sujets ayant un ou plusieurs symptômes cognitifs</b>	<b>40%</b>	<b>20</b>
anorexie	8%	4
troubles du sommeil	20%	10
énurésie	20%	10
manifestations psychosomatiques	8%	4
<b>Total des sujets ayant une ou plusieurs symptômes physiques</b>	<b>44%</b>	<b>22</b>

\* intolérance à la frustration, opposition, impulsivité, irritabilité.

\*\* troubles de la mémorisation, de la concentration, de l'attention, difficultés de raisonnement.

Par ordre de fréquence, nous remarquons :

- Pour plus de 25% de la population globale : un **retard du langage** et un **retard du développement moteur** ainsi que des manifestations d'impulsivité classifiées dans la catégorie « autre » (**opposition, irritabilité, intolérance à la frustration, impulsivité**) ;
- Entre 10 et 25% : des manifestations cognitives classifiées dans la catégorie « autre » (**troubles de la mémorisation, de la concentration, de l'attention, difficultés de raisonnement**), un retrait, une énurésie, des troubles du sommeil, des manifestations d'anxiété, des troubles de la latéralisation, des passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs et enfin, des troubles du comportement non précisés ;
- Pour moins de 10% des sujets : des éléments phobiques, une anorexie, des manifestations psychosomatiques, des difficultés relationnelles (difficultés à entrer en relation avec le groupe de pairs, troubles de l'adaptation à l'école), des stéréotypies, des bizarreries comportementales, et pour terminer, des éléments obsessionnels ainsi que des fabulations, items les moins représentés (2%).

Les manifestations les plus représentées appartiennent aux dimensions que nous avons dénommées « **cognitives** » (retard du langage et retard du développement moteur) et « **impulsivité / manifestations comportementales** » (opposition, irritabilité, intolérance à la frustration, impulsivité).

En dehors des troubles de la latéralisation identifiés pour 10% seulement de la population totale, le reste des manifestations cognitives (**troubles de la mémorisation, de la concentration, de l'attention, difficultés de raisonnement, QI bas**) sont aussi des plus fréquentes (24 et 18%) ; ainsi que le **retrait** (24%), appartenant à la dimension négative. Il en va de même pour **l'énurésie** et les **troubles du sommeil** (20% chacun).

Nous notons, par ailleurs, que les manifestations **cognitives** s'expriment volontiers de manière pluri-symptomatique (17 des 20 sujets comptaient plus de 2 manifestations cognitives).

Ces constats amènent quelques interrogations:

- Les items de la dimension cognitive comportent majoritairement des retards du développement et des acquisitions. Représentent-ils des manifestations précoces de la schizophrénie ? Appartiennent-ils au contraire à un (ou des) processus différencié(s), associés à l'émergence d'une schizophrénie ?
- Le retrait et les difficultés relationnelles résultent-ils des manifestations cognitives ? (Ils seraient les témoins d'un retard développemental occasionnant l'amoindrissement des relations sociales).
- Les manifestations comportementales et les items physiques que nous avons recensés pour un nombre non négligeable des sujets sont-ils le reflet d'un stade « initial » de la schizophrénie ?

Afin de pouvoir formuler des éléments de réponse, nous comparerons nos résultats aux données récentes de la littérature se rapportant à la phase **prémorbide** de la schizophrénie.

### **c. Données de la littérature :**

Elles sont issues de l'étude d'enfants dits « à haut risque » ou d'études de cohorte <sup>[9]</sup>:

- Les **études d'enfants « à haut risque »** s'intéressent de manière prospective aux enfants ayant un de leurs parents atteint de schizophrénie. Elles présupposent l'existence et l'importance d'un risque génétique, mais aussi de facteurs environnementaux plus ou moins précoces. Ces derniers seront abordés dans la dernière partie de notre discussion.
- Les **études de cohorte** sont des études prospectives longitudinales affectant une population indifférenciée de taille importante. Comme nous l'avions déjà mentionné, la taille de l'échantillon est primordiale, c'est la condition essentielle à l'émergence d'un nombre significatif de cas de schizophrénie, seul substrat d'une analyse pertinente.

Des études rétrospectives mentionnées dans la littérature, se fondent sur l'examen de dossiers archivés.

Les études abordant la phase prémorbide de la schizophrénie sont moins nombreuses que celles traitant de la phase prodromique et les prévalences des manifestations prémorbides y sont moins détaillées. Il est vraisemblable que l'intérêt croissant suscité par les prodromes réside dans leur position chronologique, plus proche de la maladie.

Les manifestations **prémorbides** les plus fréquemment retrouvées dans la littérature sont décrites ci dessous <sup>[66, 53, 7, 20, 80]</sup>.

- \* Isolement, pauvreté des relations sociales ;
- \* Troubles de l'adaptation sociale, troubles des interactions, anxiété sociale ;
- \* Difficultés scolaires ;
- \* QI bas, troubles de l'attention, de la mémoire verbale à court terme ;
- \* Troubles du langage, troubles moteurs ;
- \* Troubles de la latéralisation, de la coordination ;
- \* Enurésie, troubles du sommeil.

Dans notre population, nous rencontrons rétrospectivement **l'intégralité** des manifestations citées ci-dessus, en dehors des troubles de la mémoire verbale à court terme (qui sont recherchés de manière prospective par des tests spécifiques). En effet, l'isolement, la pauvreté des relations sociales ainsi que les troubles de l'adaptation et des interactions ont été répertoriés dans la dimension **négative**. De même, les troubles de l'attention, du langage et les troubles moteurs ainsi que les troubles de la latéralisation ont été classifiés dans la dimension **cognitive**. Enfin, les troubles du sommeil et l'énurésie appartenaient à la dimension **physique**. Les difficultés scolaires sont traitées dans une autre partie.

**Les manifestations répertoriées durant l'enfance des individus de notre population semblent concorder avec les caractéristiques des manifestations prémorbides de la schizophrénie classiquement décrites dans la littérature.**

Cependant, la plupart des auteurs signalent leur caractère **aspécifique** ; ces manifestations peuvent en effet se retrouver de manière précoce pour d'autres entités nosographiques (trouble bipolaire par exemple).<sup>[80]</sup> Il est aisé de les relier, à posteriori, à la schizophrénie.

En outre, leur **prévalence** serait **faible** : seulement le tiers des sujets schizophrènes aurait présenté des manifestations prémorbides durant leur enfance.<sup>[80]</sup>

La question essentielle serait la suivante : était-il envisageable, au moment de l'examen de ces enfants de repérer un (ou plusieurs) marqueur(s) au caractère plus spécifique, les exposant ainsi à un risque accru d'évolution schizophrénique?

Afin d'apporter des éléments de réponse, nous établirons un parallèle entre les dimensions retrouvées dans notre étude et les données ciblées de la littérature s'intéressant au caractère **prédictif** de certains marqueurs.

- **DIMENSION COGNITIVE :**

**Les manifestations cognitives sont les plus étudiées.**

- 1. Troubles du langage :

CROW les considérait comme fondamentaux dans l'**étiologie** de la schizophrénie.<sup>[64]</sup> Ils sont fréquemment retrouvés dans l'enfance des sujets schizophrènes.<sup>[20]</sup>

Une récente étude longitudinale danoise, menée en 2008 par MOURIDSEN et al, s'est intéressée au devenir à long terme de 469 enfants suivis pour des troubles du langage. Peu de données étaient jusqu'alors disponibles à ce sujet. Il en est ressorti que les sujets atteints de troubles du spectre schizophrénique avaient de manière significative présenté plus de troubles du langage durant leur enfance que la population témoin (**6.5%** versus 1.1%). En particulier, les sujets atteints de **troubles du langage expressif** avaient un risque accru d'évolution vers la schizophrénie. Ces derniers induiraient plus de stress social que les troubles du langage réceptif, augmentant ainsi la **vulnérabilité** à la psychose.<sup>[64]</sup>

En 2005, CLEGG et al mentionnaient **12%** d'évolution schizophrénique pour les sujets atteints de **troubles du langage sévères**. Pour JONES et al, de **10%** des individus souffrant d'un

trouble du langage diagnostiqué entre 2 et 15 ans développeraient une schizophrénie, de manière significativement plus élevée que les témoins.<sup>[64]</sup>

Au sein de la cohorte de Dunedin, CANNON et al décelaient des **troubles du langage réceptif**, présents de manière précoce pour les individus ultérieurement atteints de schizophrénie. Ils n'étaient pas recensés pour les individus qui développaient des troubles de l'humeur ou des troubles anxieux à l'âge adulte.<sup>[9]</sup>

Pour d'autres, les **troubles mixtes du langage** semblent être une catégorie plus **à risque** d'évolution vers la schizophrénie.<sup>[20]</sup>

Des anomalies plus mineures comme les écholalies, les troubles de l'articulation et les atypies langagières, la dyslexie seraient également présentes de manière précoce chez les futurs sujets schizophrènes.<sup>[66, 20]</sup>

Nombreuses sont les études qui insistent sur un retard développemental initial (incluant les retards de langage) surtout pour les formes de schizophrénie à début précoce.<sup>[53, 80, 7, 34]</sup> En particulier, GOEB citant ALAGHBAND-RAD et al, précise que les patients atteints de **schizophrénie au début précoce** présentaient, avec un ratio allant de **1/4 à 1/2**, un retard de développement concernant principalement le **langage**.<sup>[34]</sup>

- ⇒ Dans la littérature, des anomalies du langage de nature variée seraient présentes à un stade précoce chez les futurs schizophrènes : trouble expressifs, trouble réceptifs, troubles mixtes pour d'autres. Leur degré de gravité diffère également. Les données de la littérature ne sont, en ce sens, pas homogènes. Cependant, les auteurs semblent s'accorder sur le fait que les troubles du langage peuvent constituer des **marqueurs d'une vulnérabilité** à la schizophrénie.
- ⇒ Dans notre population, nous retrouvons **32%** de **retard de langage** durant l'enfance. **Ceci confirme les données ressortant de l'étude des sujets atteints de schizophrénie au début précoce** (ALAGHBAND-RAD et al).

Nous déplorons que les informations consignées dans les dossiers, parfois trop incomplètes ne nous aient pas permis de préciser davantage ces troubles (expressifs, réceptifs, mixtes). Il nous est difficile de porter des conclusions plus précises.



## 2. Quotient Intellectuel :

MOURIDSEN et al ne retrouvaient aucune association entre le niveau de QI et l'occurrence d'une schizophrénie. Ce résultat est contestable en raison de l'absence d'appariement (en termes de niveau de QI) entre les cas étudiés et leur groupe témoin.<sup>[64]</sup>

Dans une revue récente de la littérature portant sur les enfants à « haut risque », NIEMI et al précisent que **les données explorant le lien entre un faible niveau de QI prémorbide et la schizophrénie demeurent controversées**. Un faible niveau constitue un facteur de risque à part entière dans les études de cohorte, alors que ce n'est pas le cas dans les études portant sur les enfants à haut risque. Selon ces dernières, le niveau de QI (verbal et non verbal) serait associé au **risque génétique** de la schizophrénie d'une part (un faible niveau est également retrouvé chez les apparentés sains), mais il serait plus fréquemment tributaire d'autres facteurs, comme les **facteurs environnementaux** retrouvés dans ces familles (faible niveau d'éducation parentale).<sup>[66, 42]</sup>

Pour CANNON et al, les futurs individus schizophrènes auraient significativement de moins bonnes performances aux tests d'efficience intellectuelle (5 passages chronologiques effectués entre 3 et 11 ans) en comparaison aux futurs sujets atteints de troubles de l'humeur ou de troubles anxieux. Ce « déclin du QI » serait donc présent de **manière précoce, dès la phase prémorbide et persisterait dans le temps**. Contrairement à ce que nous pourrions penser, le niveau de QI ne subirait pas d'aggravation par l'émergence des premiers symptômes psychotiques, comme le soulignent HIJMAN et al.<sup>[42, 9]</sup>

Selon ces derniers, un faible niveau de QI est lié à certaines anomalies cérébrales telles que la diminution du volume cérébral et l'élargissement ventriculaire, présentes précocement et indiquant une étiologie neurodéveloppementale.<sup>[42]</sup>

Un faible niveau de QI serait présent pour près de **30%** de sujets dont l'âge de début des troubles se situe avant 12 ans [21]. De plus, il serait **corrélé à une évolution plus déficitaire**.<sup>[80]</sup>

Si la plupart des études mettent en relief que le QI bas est un **facteur corrélé à la schizophrénie**<sup>[66]</sup>, il n'existe pas de conclusions formelles quant au rôle propre de ce déficit. Cette déficience vient-elle majorer les futurs troubles psychotiques ou est-elle le reflet de processus cognitifs altérés précocement par la maladie? Ces questions ne trouvent pas de réponses univoques, nous avons vu que les facteurs environnementaux joueraient un rôle crucial. Ils seront développés dans la dernière partie de notre discussion.

⇒ Dans notre étude, **18%** des sujets avaient un faible niveau de QI (inférieur à 69) dès l'enfance. Ce chiffre non négligeable **corrobore les données issues des études de cohorte, ainsi que les données disponibles sur les schizophrénies au début précoce**, mentionnant qu'un faible niveau de QI existerait « à l'état basal ».

### ✧ 3. Retard des acquisitions motrices :

Ils sont décrits dès les stades initiaux du développement : les patterns d'acquisition sont désordonnés chez les nourrissons qui développeront une schizophrénie ; le développement moteur est retardé durant la première année de vie.<sup>[66, 52]</sup>

Les troubles du développement moteur seraient présents dans **20%** des schizophrénies au début précoce, versus 10% si le début s'effectue à l'âge adulte (HOLLIS et JONES cités par MOURIDSEN et al).<sup>[64]</sup>

HAFNER et al retrouvaient de manière rétrospective **56.4%** de retards développementaux chez 100 sujets atteints de schizophrénie débutant avant 18 ans. Ces auteurs n'ont apporté aucune précision sur la nature exacte du retard. De manière significative, les patients schizophrènes qui présentaient ces retards avaient une **moins bonne adaptation sociale future**.<sup>[31]</sup>

CANNON et al mentionnaient des **retards à la marche spécifiquement** retrouvés chez les futurs individus schizophrènes, présents pour **3.7%** d'entre eux.<sup>[9]</sup> Les individus schizophrènes acquerraient la marche 1.2 mois plus tard que ceux qui ne développent pas le trouble.<sup>[52]</sup> En outre, les futurs schizophrènes présenteraient de moins bonnes **performances motrices** aux tests effectués à 3, 5 et 9 ans.<sup>[9, 66]</sup> Il existerait par ailleurs des corrélations entre ces retards moteurs et des signes neurologiques mineurs présents chez ces sujets.<sup>[9]</sup>

⇒ **Dans notre population, nous notons 28% de retard du développement moteur (retard de la marche et des acquisitions motrices) ; ce qui semble corroborer les données de HOLLIS et JONES.**

#### ✧ 4. Troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire verbale:

Les déficits attentionnels, les difficultés d'intégration de l'information et de mémorisation sont dépistés durant la grande enfance des futurs sujets schizophrènes.<sup>[52, 66]</sup>

La plupart des études mentionnent la présence d'un **déficit attentionnel** parmi les futurs sujets schizophrènes. Des déficits de l'attention visuelle et auditive ainsi que de la **mémoire verbale à court terme** seraient présents pour **58%** des enfants devenus schizophrènes de l'étude « New York High Risk Study » conduite par ERLLENMEYER-KIMLING et al. Ils seraient pour ces derniers un des symptômes fondamentaux de la schizophrénie.<sup>[66]</sup>

Les études de famille (études génétiques) ont mis en évidence que ces déficits attentionnels seraient également retrouvés, à une moindre mesure, chez les apparentés sains du premier degré. Ils seraient de plus indépendants du stade de la maladie, suggérant ainsi que ces déficits constitueraient un **marqueur précoce** de la schizophrénie. Pour MICHIE cité par NIEMI et al, ils seraient des plus **spécifiques** parmi les indicateurs d'une **vulnérabilité** à la schizophrénie.<sup>[66]</sup>

GROOM et al, ont récemment comparé différentes fonctions cognitives entre des adolescents schizophrènes, leurs apparentés sains, des adolescents souffrant de TDAH et des sujets témoins. Des résultats différents au niveau de tests explorant la **mémoire verbale** ainsi que certaines fonctions **exécutives** (défaut d'inhibition de la réponse) entre les apparentés sains des schizophrènes et les sujets atteints de TDAH ont été mis en évidence. Ces auteurs sous-tendent également, à l'instar de MICHIE et al, que ces marqueurs pourraient constituer un indice spécifique de **vulnérabilité à la schizophrénie**.<sup>[36]</sup>

⇒ **Nous retrouvons 24% de troubles de la mémorisation, de la concentration, de l'attention et de difficultés de raisonnement au sein de notre population.** Cette prévalence, non négligeable, n'atteint cependant pas celle mentionnée par ERLLENMEYER-KIMLING et al. Des tests spécifiques ont été employés dans ces études. Ils ont permis de mettre en évidence des dysfonctionnements ciblés, parfois subtils. Ces tests appartiennent au domaine de la recherche et ne sont pas employés en pratique courante. Au sein de notre population, ces difficultés attentionnelles (non recherchées par des tests systématiques), ont pu échapper au regard des thérapeutes, aussi averti soit-il.

✧ 5. Troubles de la latéralisation, de la coordination motrice et autres signes neurologiques mineurs :

Les troubles de la coordination motrice, du tonus, de l'équilibre, du séquençage des mouvements et de l'intégration sensorielle et motrice appartiennent aux **signes neurologiques mineurs** ou « softs signs » classiquement décrits durant la petite enfance des futurs individus schizophrènes.<sup>[35, 52]</sup> Ils résultent d'anomalies cérébrales précises (moindre volume du cervelet, réduction du volume du cortex cérébral). Ces signes neurologiques seraient recensés dès le 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> jour de vie.<sup>[66]</sup>

A partir de l'analyse de films familiaux, WALKER et al, estime que les enfants qui développeront une schizophrénie accusent, outre des anomalies de l'expression des émotions, des **troubles du tonus** et une **dyscoordination** plus importants que leur fratrie.<sup>[52]</sup> Les troubles de la coordination motrice seraient particulièrement retrouvés parmi les enfants à haut risque de développer une schizophrénie. Pour LEAKS et al, leur présence multiplierait par **20** le risque de schizophrénie.<sup>[35, 66, 52, 80]</sup>

Des défauts **de latéralisation** seraient par ailleurs fréquents.<sup>[66]</sup>

Il existe une échelle française qui permet une évaluation fine de ces « soft signs » (avec des scores cotant la qualité de la coordination motrice, l'intégration motrice, l'intégration sensorielle, la latéralisation, la présence de mouvements anormaux). D'après KREBS et al, si la répartition de ces « softs signs » en population témoin est gaussienne ; en population de patients schizophrènes, un sous-groupe à très haut niveau de « softs signs » existerait, attestant des formes les plus « **développementales** » de la maladie. Des corrélations entre ces « softs signs » et des anomalies morphologiques mineures comme l'hypertélorisme, l'augmentation du périmètre crânien, des anomalies des dermatoglyphes sont retrouvées.<sup>[20]</sup> Ces signes neurologiques mineurs constitueraient des **marqueurs de la phase prémorbide**, apparaissant au cours du développement, **génétiquement déterminés**. Ils constituent un endophénotype fructueux en matière de stratégie de dissection phénotypique de la schizophrénie.<sup>[35]</sup>

Etudiés chez les adultes schizophrènes, ces soft-signs seraient corrélés aux dimensions de **désorganisation cognitive**. Ils pourraient être le pendant moteur des **troubles cognitifs** de la maladie (hypothèse de « dysmétrie cognitive », responsable de troubles cognitifs de haut niveau tels que la théorie de l'esprit et les fonctions exécutives).<sup>[35]</sup>

⇒ Nous retrouvons **10%** de troubles de la latéralisation au sein de notre étude. Les autres items (dyscoordination, troubles de l'intégration sensorielle et du séquençage des mouvements) ne peuvent être repérés en pratique clinique courante sans le bénéfice d'une évaluation spécifique (examen neuro-pédiatrique précis).

**Nous retiendrons, à l'issue de cette partie consacrée aux troubles cognitifs que :**

↳ La plupart des troubles cognitifs mentionnés dans la littérature en tant que manifestations prémorbides ont été repérés durant l'enfance des futurs schizophrènes de notre population, avec des prévalences parfois non négligeables. **Ceci est corroboré avec les données de la littérature, révélant leur présence dès le stade précoce de la schizophrénie.**

↳ Selon les données issues d'études d'enfants à haut risque, des déficits cognitifs seraient présents lors du stade prémorbide, pour **25 à 50%** des cas de schizophrénies.<sup>[66, 52]</sup> Nous comptons dans notre étude **40 %** de manifestations cognitives, ce qui est compris dans cette fourchette.

↳ Certains auteurs signalent une **spécificité** plus élevée pour les troubles du **langage**, les troubles de **l'attention**, de la **mémoire** verbale et certaines fonctions **exécutives**. Leur dépistage permettrait la mise en place de suivis intégrant des programmes éducatifs et thérapeutiques de prévention précoce.<sup>[8, 52]</sup>

↳ Les recherches menées sur les troubles cognitifs dans la schizophrénie mettent en exergue leur **impact délétère** sur le pronostic de la maladie. Présents de manière précoce, ils seraient un facteur majeur de perturbation de l'adaptation au monde.

▪ **DIMENSION POSITIVE/DE DISCORDANCE :**

D'une manière générale, la plupart des auteurs admettent que les dimensions positives et négatives peuvent se retrouver chez l'enfant de manière précoce. La validité du syndrome dissociatif chez l'enfant ne fait pas l'unanimité.<sup>[53]</sup> Dans une dynamique dimensionnelle, et pour une analyse plus aisée de la stabilité des dimensions de l'enfance à l'adolescence de notre

population, nous avons admis l'existence de manifestations dissociatives et positives précoces (elles ne concernent, durant l'enfance, que 3 sujets). Nous y avons intégré les fabulations et les bizarries comportementales décrites dans les dossiers. Nous ne recensons aucune manifestation délirante typique (activité hallucinatoire explicite, automatisme mental, idées délirantes systématisées) durant l'enfance. Un questionnement à propos du caractère « pathologique » des fabulations chez les enfants âgés de moins de 12 ans peut se justifier. Elles témoignent d'une construction imaginaire propre à cette période et sont, de ce fait, loin d'être exceptionnelles. Dans notre population cependant, « l'intensité » de ces manifestations a alerté le clinicien qui les a jugés suffisamment « atypiques » pour les consigner dans les dossiers.

Les manifestations de **discordance** sont retrouvées préférentiellement durant la préadolescence des futurs sujets schizophrènes ; l'incidence des manifestations **positives** augmente également avec l'âge (elles seraient retrouvées dès l'âge de 9 ans pour certains, notamment dans les formes au début très précoce).<sup>[4, 53, 21]</sup>

CANNON et al répertoriaient **14.6 %** de symptômes psychotiques à l'âge de 11 ans (sans apporter de précisions sur la nature exacte de ces symptômes). Pour ces derniers, le risque de développer une schizophrénie était de 5 à 16 fois plus élevé que chez les enfants dénués de ces symptômes (en fonction d'un score de gravité se basant sur la fréquence de ces symptômes). Ces symptômes étaient statistiquement associés avec des anomalies développementales antérieures (troubles du langage réceptif et QI bas), et un retrait d'autre part. Les manifestations psychotiques précoces apparaissaient comme étant **spécifiques d'une évolution schizophrénique**. Lors d'une étude longitudinale de 15 ans, POULTON et al ont corroboré ces données.<sup>[69]</sup> Elles ne constitueraient pas un facteur de risque indépendant de la maladie mais seraient le témoin du début du processus psychotique.<sup>[9]</sup>

WEINTRAUB et al, BOLINSKEY et al mentionnaient que les troubles du cours de la pensée pouvaient être retrouvés dès l'âge de 9 ans. OTT et al, en analysant rétrospectivement des entretiens pédopsychiatriques filmés, confirmaient que ces données et affirmaient leur caractère **prédictif** concernant l'occurrence de troubles du spectre schizophrénique à l'âge adulte. Enfin, MEDNICK et al suggéraient l'existence de troubles des associations parmi les enfants à haut risque de l'étude de Copenhague.<sup>[66]</sup>

Certaines équipes, grâce à l'utilisation d'échelles, ont pu individualiser des **marqueurs précoces** de la schizophrénie : PARNAS et al jugeaient l'intensité des symptômes psychotiques, à

l'aide de la MMPI (« Minnesota Multiphasic Personality Inventory », comprenant une sous-échelle s'attachant plus spécifiquement à la dimension psychotique).<sup>[12]</sup> Les enfants futurs schizophrènes se voyaient attribuer des scores supérieurs que les autres. Ceci a été confirmé par BOLINSKEY et al, qui se sont appuyé sur la « Schizophrenia Proneness Scale ».<sup>[66]</sup>

HAFNER et al jugeaient ces enfants comme étant plus étranges, bizarres et sensibles à la critique que les autres enfants ne développant pas le trouble. Ils se réfugiaient particulièrement dans la rêverie. Avant 8 ans, il existerait une expression atypique des émotions ainsi que des regards étranges.<sup>[33, 38]</sup> Ces manifestations rappellent des éléments de la sphère dissociative.

Selon OLIN et al, les professeurs suspectaient subjectivement, au vu des manifestations de bizarrie et de retrait les différenciant des autres élèves, que ces enfants pouvaient être plus enclins à développer des troubles d'ordre émotionnel ou psychotiques.<sup>[66]</sup>

⇒ Nous retrouvons **6%** de manifestations appartenant à la dimension de discordance/positive. Un seul sujet présentait des **fabulations** et 2 des **bizarries comportementales**. Cette prévalence est faible, en comparaison aux 13% cités par CANNON et al. Cependant il nous apparaît que de telles manifestations sont difficilement repérables. Une autre remarque peut être que les manifestations telles que les troubles de la concentration ou les difficultés de raisonnement, que nous avons volontairement classées dans la dimension cognitive auraient aussi bien pu refléter un processus de désorganisation de la pensée débutant, et donc être répertoriées en tant qu'élément appartenant à la dimension de discordance. Il est délicat de les distinguer.

#### ▪ DIMENSION IMPULSIVE/TROUBLES COMPORTEMENTAUX :

Ces manifestations sont moins détaillées que les troubles cognitifs, en raison de leur probable manque de spécificité. Les manifestations comportementales et impulsives sont des symptômes décrits principalement durant la deuxième enfance.

Selon CANNON et al, les futurs enfants schizophrènes seraient plus agressifs, impulsifs, irritables, agités et hostiles que les autres enfants.<sup>[20]</sup> Cependant, ces symptômes ne seraient **pas spécifiques** de la schizophrénie, puisqu'on les retrouve également durant l'enfance (à 5, 7, 9 et 11 ans) des sujets ayant développé un trouble anxieux ou thymique à l'âge adulte.<sup>[9]</sup> Certains décriront ces enfants comme plus hyperactifs, immatures, sujets à une labilité émotionnelle.<sup>[66]</sup>

Pour ROSS et al, les troubles oppositionnels avec provocation seraient une comorbidité retrouvée pour **43%** des enfants ayant développé une schizophrénie.<sup>[74]</sup>

Ces troubles comportementaux sont par ailleurs fréquemment retrouvés en consultation générale de pédopsychiatrie : tous diagnostics confondus, l'agressivité et la violence représentent **36%** des motifs de consultations pour les enfants âgés de 3 à 10 ans et **13%** pour les enfants de moins de 3 ans.<sup>[32]</sup>

⇒ Nous retrouvons **33%** de manifestations comportementales dans notre population, sensiblement identique à la prévalence observée en « population générale pédopsychiatrie ». Ces enfants, futurs schizophrènes, amenés à consulter en pédopsychiatrie, se trouvent ainsi « fondus » dans la masse des enfants consultants, chez lesquels les manifestations comportementales sont courantes. En outre, **les différents chercheurs ne semblent pas qualifier les problèmes comportementaux de marqueurs spécifiques d'une vulnérabilité à la schizophrénie.**

▪ **DIMENSION NEGATIVE :**

Des manifestations négatives sont décrites durant la phase **prémorbide**.<sup>[20, 53, 33]</sup>

- Retrait, difficultés d'interaction avec les pairs ;
- Pauvreté du langage, de la pensée, manque d'énergie.

Pour HAFNER et al, les enfants futurs schizophrènes seraient également plus timides, rêveurs et passifs<sup>[38]</sup> ; ils préféreraient les jeux solitaires et éviteraient la compétition.<sup>[33]</sup>

Ces difficultés apparaissent largement au sein de l'étude de cohorte de Dunedin (détectées dès l'âge de 3 ans), tant pour les enfants qui allaient développer une schizophrénie que pour ceux qui se verraient attribuer un diagnostic de trouble dépressif ou d'état maniaque à l'âge adulte. Selon CANNON et al, cette symptomatologie négative (le retrait en particulier), bien qu'elle puisse s'exprimer de manière précoce, **manque de spécificité** en matière de prédiction de la schizophrénie. Ces troubles deviendraient plus prédictifs durant l'adolescence.<sup>[9]</sup>



Dans leur étude portant sur des enfants à risque, MEDNICK et al, retrouvaient ces symptômes négatifs pour **24%** des cas versus **1%** chez les enfants qui ne présentaient pas ce risque génétique.<sup>[66]</sup>

Selon d'autres, **tous les enfants** qui développeraient une schizophrénie de manière **précoce** (durant l'adolescence) auraient exprimé ces manifestations négatives durant la phase prémorbide, en particulier un émoussement affectif.<sup>[53]</sup>

Cette symptomatologie négative serait pour HAFNER et al, la garante d'un **pronostic plus sombre** pour les formes de schizophrénie au début précoce.<sup>[31]</sup>

En résumé, de nombreux auteurs assimilent ces manifestations négatives à des manifestations prémorbides. Pour certains (MEDNICK et al) ils constituent des symptômes prédictifs alors que pour d'autres, leur valeur prédictive serait moindre voire inexistante, **à ce stade de la maladie**.

⇒ Nous retrouvons 32% de manifestations négatives durant l'enfance dans notre population. **Parmi elles, le retrait est mentionné pour 24 % des sujets, résultat corroboré avec les données de MEDNICK et al. Ces manifestations négatives seraient, à ce stade, peu spécifiques et peu prédictive de la schizophrénie.**

▪ **DIMENSION D'ANXIETE :**

Les manifestations d'anxiété sont intégrées aux manifestations prémorbides. Cependant, leur valeur prédictive est moins soulignée.

ROSS et al ont recherché de manière rétrospective les comorbidités sur la « vie entière » des patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie au début précoce : **55%** des sujets avaient présenté **au moins un trouble anxieux** (parmi les diagnostics suivants du DSM-IV-TR: trouble panique, anxiété de séparation, phobie simple, phobie sociale, agoraphobie, trouble anxieux généralisé, T.O.C, état de stress post-traumatique) ; les plus fréquents sont décrits ci-dessous <sup>[74]</sup>:

- trouble obsessionnel compulsif : **20%**
- phobie simple : **18%**

- anxiété généralisée : **19%**
- anxiété de séparation : **25%**.

De plus, 27 % de ces patients auraient présenté au moins 2 de ces manifestations anxieuses durant leur vie. En revanche, les auteurs n'apportaient aucune conclusion sur la nature prédictive des troubles anxieux. Ils ont été abordés en tant que **comorbidités**, donc manifestations associées au début de la schizophrénie plutôt qu'en tant qu'indicateurs d'une vulnérabilité.

Même si certains les assimilent à des manifestations prédictives, la majorité des auteurs insistent plutôt sur leur caractère **aspécifique**, pouvant être retrouvées aux prémices d'entités nosologiques diverses.<sup>[66]</sup>

Nous retrouvons cette dimension chez **24% des sujets de notre population**. En particulier les items d'anxiété et d'anxiété de séparation concernaient **18 %** de la population totale, ce qui est corroboré par les résultats de ROSS et al (19% pour l'anxiété généralisée et 25% pour l'anxiété de séparation). En revanche, les éléments phobiques et les éléments obsessionnels se retrouvaient respectivement pour 8% et 2% des sujets constitutifs de notre étude.

⇒ Nous retiendrons que **les manifestations d'anxiété ne semblent pas constituer des marqueurs d'une vulnérabilité à la schizophrénie**. Elles sont plutôt décrites comme **comorbidités précoces** de la schizophrénie, **et** n'appartiennent donc pas au processus physiopathologique stricto sensu.

#### ▪ **DIMENSION PHYSIQUE :**

Les items classifiés dans la dimension « physique » sont retrouvées durant l'enfance des futurs sujets développant une schizophrénie (troubles du sommeil, troubles de l'appétit).<sup>[20]</sup> Les chercheurs ne se sont cependant pas attardés sur ces manifestations précoces, en raison de leur caractère **aspécifique**.<sup>[66]</sup>

Pour certains néanmoins, **l'énurésie** apparaîtrait comme étant plus prédictive :

Peu d'études sont disponibles sur l'association énurésie/schizophrénie. Récemment, HYDE et al, ont mis en évidence que les sujets ayant développé une schizophrénie avaient significativement plus de risque d'avoir présenté une énurésie, que leurs apparentés sains et les témoins (**21%** d'énurésie parmi les futurs schizophrènes, versus 11% pour leurs apparentés sains et

7% parmi les témoins). Sur le fondement de recherches de corrélations entre l'énurésie et des dysfonctionnements cognitifs (anomalies morphologiques, fonctionnelles) il apparaît que les patients énurétiques avaient de moins bonnes performances aux tests explorant les fonctions frontales liées à des anomalies morphologiques repérées à l'IRM, comme une diminution de la substance grise dans diverses régions frontales et au niveau du cortex pariétal supérieur droit. L'énurésie serait alors **l'indicateur d'une vulnérabilité à la schizophrénie** (témoignant d'anomalies neurodéveloppementales précoces dues à un défaut de maturation au niveau du cortex préfrontal), interagissant avec un **risque génétique** (puisque'une énurésie est aussi retrouvée chez les apparentés sains d'une manière significativement plus fréquente).<sup>[44]</sup>

Ces données ont été confirmées par ROSS et al qui retrouvaient **18%** d'énurésie pour les schizophrénies à début précoce, et HOLLIS et al, qui décrivaient **36%** d'énurésie pour les enfants qui allaient développer une schizophrénie versus 18% pour les enfants qui contracteraient un trouble bipolaire.<sup>[74, 44]</sup>

Les sujets schizophrènes énurétiques développeraient la maladie **en moyenne 2 ans plus tôt**, que les sujets exempts d'énurésie.<sup>[44]</sup>

L'énurésie revêt les mêmes caractéristiques que les autres marqueurs « cognitifs » que nous avons détaillés plus haut.

⇒ **Dans notre population, la dimension « physique » est la plus fréquemment retrouvée durant l'enfance (44%).** Ces items, décrits dans la littérature ne semblent pas spécifiques de la schizophrénie. En revanche, **20%** des sujets de notre étude étaient **énurétiques** durant leur enfance. Cette prévalence est étayée par les données de la littérature (HYDE et al, ROSS et al). **L'énurésie emprunte les caractéristiques d'autres marqueurs cognitifs de la schizophrénie.**

**Au terme de cette partie, nous retiendrons que, pour les sujets de notre population :**

↳ Les items répertoriés durant l'enfance **sont corroborés par données de la littérature** concernant **la phase prémorbide** de la schizophrénie.

- ↪ **62%** des sujets ont présenté des manifestations cliniques (toutes dimensions confondues) durant leur enfance (avant 12 ans). Ceci témoignerait de l'importance, dans notre population, des formes de schizophrénie au **début précoce**. Dans la littérature, elles sont corrélées à un pronostic plus sombre.
- ↪ Les items appartenant à la **dimension cognitive** sont décrits comme étant des marqueurs d'une **vulnérabilité** à la schizophrénie :
  - Troubles du langage (32% de la population totale),
  - Troubles du développement moteur (28%),
  - Troubles de l'attention, de la mémoire, des fonctions exécutives, que nous mettons en parallèle avec les manifestations classifiées dans la catégorie « autre » de la dimension cognitive (trouble de la mémorisation, de l'attention, difficultés de concentration et de raisonnement), présents pour 24% des sujets,
  - Signes neurologiques mineurs retrouvés en partie pour 10% des sujets : trouble de la latéralisation, de la coordination.
  - L'énurésie (20%) serait un indicateur de la **vulnérabilité** à la schizophrénie. Nous l'avons classifiée dans la dimension physique, nous constatons à posteriori qu'elle témoignerait d'anomalies développementales précoces.
- ↪ **Le niveau de QI** (18%) dépendrait en majeure partie de l'action de facteurs environnementaux. Il est considéré comme un **facteur corrélé** à la schizophrénie plutôt qu'un indicateur d'une vulnérabilité.
- ↪ Les manifestations appartenant à la **dimension « positive/de discordance » (6%)** seraient liés aux troubles du développement cités ci-dessus. Elles témoigneraient du **début de la maladie** plutôt que d'une vulnérabilité accrue.
- ↪ Les items **négatifs** (32%) ne seraient **pas assez spécifiques** à ce stade pour indiquer une évolution schizophrénique.
- ↪ Les items appartenant aux dimensions **d'anxiété** (24%), **d'impulsivité ou comportementale** (34%), **physiques** (44%) ne paraissent **pas spécifiques** (en dehors de l'énurésie).

Certaines de ces dimensions, cliniquement décelables en pratique courante (en dehors du domaine de la recherche), pourraient **bénéficier d'une attention particulière en raison du risque d'évolution vers la schizophrénie**. Il s'agit des manifestations cognitives attestant d'une vulnérabilité accrue ainsi que des symptômes positifs et des éléments de discordance précoces.

#### **d. L'importance des troubles neurodéveloppementaux, une part d'inné ?**

Dans notre population, les manifestations cognitives s'exprimaient volontiers de manière pluri-symptomatique (17 des 20 sujets concernés comptaient plus de 2 manifestations cognitives).

Un autre aspect de notre étude a exploré la nature des premières dimensions à s'exprimer durant l'enfance : **95%** des **items cognitifs** (19 sur 20) étaient recensés de manière inaugurale.

Ces altérations cognitives évoquent : un **dysfonctionnement**, d'une part **global** (dimension pluri-symptomatique) et, **précoce**, d'autre part.

Nous pouvons nous questionner sur le caractère « constitutionnel », « inné » de ce dysfonctionnement.

FISH et al introduisent le terme de « **pandysmatisation** » pour qualifier les anomalies développementales retrouvées chez les enfants futurs schizophrènes. Cet anglicisme sera ensuite repris dans la littérature par de nombreux auteurs.

Selon FISH: « *ce qui est hérité dans la schizophrénie, dans ses formes les plus précoces et les plus chroniques, est un défaut des processus neurointégratifs qui surviendrait pendant l'enfance et serait responsable de la pandysmatisation* ». <sup>[66]</sup>

Cette pandysmatisation (PDM) inclut : un retard du **développement moteur**, des **signes neurologiques discrets** (soft signs), un **retard de croissance** squelettique (retard de croissance du périmètre crânien notamment). <sup>[66]</sup> Dès 1992, ces auteurs ont mis l'accent sur le lien existant entre cette pandysmatisation et l'identification d'un « génotype schizophrénique ». En effet, dans la « New York High Risk Study » 6 des 7 sujets atteints d'une pandysmatisation dans leur enfance avaient déclenché un trouble schizotypique à l'âge adulte, résultat confirmé par les données issues de l'étude « Jerusalem Infant development Study » en 2005. Après examen de 12 enfants nés de

mère schizophrènes, la quasi-totalité d'entre eux présentaient une PDM avant l'âge de 13 mois et avaient développé une schizophrénie à l'âge adulte (5 sur 6). Les auteurs concluent qu'il existe des retards développementaux précoces (au stade pré-schizophrénique) preuve significative d'un risque accru de développer une schizophrénie. Ces « déficits précoces » pourraient même constituer un **nouveau sous groupe de schizophrénie** admettant des caractéristiques bien définies : présence d'une pandysmaturation, petits poids de naissance.<sup>[30, 29]</sup>

Les manifestations cognitives et retards développementaux semblent fournir un « pouvoir » prédictif plus important. Il s'agit là d'une constellation de symptômes plutôt que d'un symptôme en particulier, qui doit attirer l'œil du clinicien. Le terme de pandysmaturation ne peut bien entendu être appliqué stricto sensu aux sujets ayant présenté des anomalies cognitives précoces dans notre population (même si nous en retrouvons la nature et le caractère pluri-symptomatique), puisqu'ils n'ont pas bénéficié des examens neuro-pédiatriques adéquates pour qualifier au mieux ces déficits.

**Cependant, nous nous efforçons de constater des similitudes entre les manifestations cognitives répertoriées dans notre population et les retards développementaux précoces « à risque » (pandysmaturation) d'évolution vers une schizophrénie.**

Ces déficits cognitifs sont des arguments issus des études explorant la descendance des sujets souffrant de schizophrénie et révèlent « vulnérabilité cognitive » à la schizophrénie. Néanmoins, des questions qui ne trouvent dans l'état actuel des connaissances pas de réponses univoques, peuvent être soulevées: ces déficits cognitifs constituent-ils, de part leur caractère « inné » le **noyau** de la schizophrénie, à l'origine des distorsions perceptuelles, des symptômes de désorganisation, du syndrome déficitaire ? Nous étudierons dans la dernière partie l'interaction de certains facteurs, rendant compte d'une dynamique complexe entre « inné » et « acquis », nécessaire à l'émergence de la schizophrénie.

## 2. Les TED, une manifestation précoce de la schizophrénie ?

Dans notre population **8 sujets** ont reçu un diagnostic de troubles envahissants du développement durant leur enfance, soit **16%** de la population globale.

26 sujets ont bénéficié d'un suivi avant 12 ans, il en résulte que **30%** des patients suivis durant leur enfance présentait un trouble envahissant du développement. Il est légitime de penser que ces données ne sont pas le fruit du hasard et tendraient à démontrer l'existence d'une connexion entre les T.E.D et la schizophrénie.

Les TED constituent-ils une **manifestation précoce** de la schizophrénie, appartenant alors au même **continuum** nosologique?

S'agit-il à l'inverse de **troubles distincts**, témoignant d'une **comorbidité** (la schizophrénie « compliquerait » l'évolution des TED) ?

Par ailleurs, nous avons souligné les spécificités des dimensions cliniques retrouvées chez les sujets atteints de TED :

- \* Durant leur enfance : de manière statistiquement significative, ces sujets présentaient plus de **troubles comportementaux/manifestation d'impulsivité (p=0.015)**, de symptômes **cognitifs (p=0.01)**, de symptômes **négatifs (p=0.02)** que les « non TED ». Mais de manière non significative, ils présentaient aussi davantage de manifestations positives/de discordance (p=0.06), de signes physiques (p=0.48), d'anxiété (p=0.23).
- \* Durant leur adolescence : les différences n'étaient plus significatives, mais il existait plus de manifestations **positives/de discordance**, de manifestations **cognitives** et moins d'items thymiques.

D'autre part, la moitié de ces sujets conservaient le diagnostic de TED, même à l'âge adulte, avant d'avoir le diagnostic final de schizophrénie. Pour les 4 autres, des diagnostics divers (TOC,

personnalité émotionnellement labile, réaction aiguë à un facteur de stress et trouble schizotypique) ont été posés avant le diagnostic de schizophrénie (cf. partie « stabilité des diagnostics »).

Avant d'aborder une analyse de la littérature, il convient de préciser plusieurs points :

- Les changements de classifications ont entraîné une profusion de diagnostics (CFTMEA, SC, CIM-10). Des équivalences ont été dressées avec la CIM-10 pour les diagnostics initialement saisis avec la CFTMEA, selon un tableau d'équivalence officiel, exposé en annexe.

- Pour ces **8 sujets**, le diagnostic de troubles envahissants du développement (F84 dans la CIM-10) correspond au diagnostic de « dysharmonie psychotique » porté par les pédopsychiatres (1.03 classification CFTMEA). **Il ne s'agit donc pas de formes typiques d'autisme (type Kanner), mais plutôt de troubles envahissants du développement classifiés dans la catégorie « autres troubles envahissants du développement »** (F84.8 dans la CIM-10).

- Puisqu'il s'agissait du diagnostic en vigueur, nous nous attarderons sur les « **dysharmonies psychotiques** » au sens de la CFTMEA <sup>[62]</sup> :

- \* diagnostic posé à partir de l'âge de 3 à 4 ans ;
- \* symptomatologie parfois variable : manifestations somatiques, comportementales, instabilité, inhibitions sévères, retrait, manifestations phobiques étranges, hystériques ou obsessionnelles (stéréotypies, TIC étranges), dysharmonies dans l'émergence du langage et de la psychomotricité sans que le déficit intellectuel mesuré aux tests occupe une place centrale (au moins dans la période initiale), échecs dans les essais de scolarisation (phobies scolaires, difficultés d'apprentissage).
- \* traits et mécanismes de la série psychotique : angoisses (angoisses de néantisation, angoisses dépressives et de séparation, attaques de panique) ; menace de rupture avec le réel (absence ou mauvaise organisation du sentiment de soi et des rapports avec la réalité) ; prédominance de positions et d'intérêts très primitifs ; dominante d'une relation duelle (incapacité d'accès aux conflits et aux modes d'identification les plus évolués) ; tendance au débordement de la pensée par des affects et des représentations d'une extrême crudité.



- \* restrictions dans les échanges avec autrui. Cependant, les capacités d'adaptation et de contrôle assurent souvent une protection contre les risques de désorganisation. Les modes d'expression pathologique peuvent être limités à certains domaines ou se manifester seulement dans certaines phases évolutives.

Nous retrouvons, dans cette définition, les dimensions répertoriées durant l'enfance des sujets de notre étude (**anxiété**, dimension **négative**, troubles **cognitifs**, manifestations **physiques**, **impulsivité**). Nous avons classifié les « stéréotypies » dans la dimension négative alors que cette définition les accorde avec des manifestations plus névrotiques « d'obsessionalité ». La dimension positive/de discordance, même si elle n'est pas décrite en tant que telle, est néanmoins retrouvée, comme l'indiquent « la menace de rupture avec le réel » et « la mauvaise organisation du sentiment de soi » ; bien qu'il soit précisé que « les capacités d'adaptation » du sujet assure une protection contre les « risques de désorganisation ».

Dans notre population, les enfants atteints de dysharmonies psychotiques (TED) exprimaient plus de symptômes appartenant à chacune de ces dimensions que les autres enfants ; et de manière **significative** pour les **dimensions d'impulsivité/comportementale, cognitive et négative**.

Constituaient-ils un sous-groupe exprimant des manifestations de la schizophrénie de manière plus précoce que les autres ?

La question du lien entre TED et schizophrénie aurait pu constituer un sujet de recherche à part entière, tant la littérature est abondante et équivoque. En effet, il pose la question à la fois des **signes prémorbides** de la schizophrénie, des **comorbidités** et des **frontières diagnostiques** entre ces 2 entités. Nous exposerons, dans une brève synthèse, les données récemment publiées.

Depuis les années 50 et les travaux de RUTTER, les TED sont différenciés de la schizophrénie infantile.<sup>[21]</sup> Le DSM-IV et la CIM-10 isolent la schizophrénie des autres psychoses de l'enfance.<sup>[83]</sup> Pour de nombreux auteurs, les TED ne constituent pas une entité clinique mais un « panier » comprenant plusieurs sous-types, qualifiés « d'imprécis » (psychose infantile, enfants bizarres, excentriques, hyperanxieux, isolés, syndrome d'Asperger, troubles schizoïdes ou schizotypiques de l'enfance, personnalité borderline).<sup>[34]</sup> Par ailleurs, et en plus de l'autisme atypique, du Syndrome de Rett, du trouble désintégratif de l'enfance, du Syndrome d'Asperger, les classifications actuelles décrivent une catégorie résiduelle, les « troubles envahissants du

développement de type « autre » (CIM-10) ou « non signifiés » (DSM-IV), complexifiant les choses.<sup>[72]</sup>

Des différences entre les TED et la schizophrénie au début précoce ont été pointées: les TED seraient plus fréquents et débuteraient plus tôt. Il n'existerait pas d'éléments de la sphère dissociative chez les sujets atteints de TED (en particulier, les auteurs insistent sur l'absence de troubles du cours de la pensée). Par ailleurs, pour ces derniers, le QI serait d'un niveau plus faible et l'évolution serait systématiquement chronique, alors qu'une évolution plus cyclique serait mentionnée par certains pour les schizophrénies au début précoce.<sup>[21]</sup>

Cependant, il existe des analogies séméiologiques entre les patients atteints de TED (notamment l'autisme de « haut niveau ») et certains jeunes schizophrènes : altération des processus d'apprentissage, tendance à la pensée équationnelle, déficit en théorie de l'esprit, défaillance dans les capacités de métaphorisation, angoisses primitives portant sur l'image du corps et la représentation spatiale, retrait. Des réponses anormales au stress, (axe hypothalamo-hypophysaire) seraient également communes.<sup>[83]</sup> D'autres analogies morphologiques et génétiques, que nous ne détaillerons pas, sont également citées (pour revue cf. [72]).

Pour certains auteurs, il n'y aurait pas plus de risque pour les enfants présentant un T.E.D de développer une schizophrénie qu'en population générale ; pour de nombreux autres, les corrélations ne sont pas rares.<sup>[21, 83, 34]</sup> RUTTER notait plus de fantaisies et de bizarries à l'adolescence chez les enfants qui étaient atteints de TED. Les enfants TED qui sont le plus susceptibles de devenir schizophrènes sont ceux qui possèdent un niveau de QI et un langage suffisamment développé pour exprimer leurs pensées. Par ailleurs, le tableau de schizophrénie développé après une psychose de l'enfance est bien plus souvent de type simple ou déficitaire.<sup>[34]</sup>

Les antécédents de TED sont plus fréquemment observés dans la **schizophrénie au début précoce** : 60% si le début est « très précoce » (avant 12 ans) et 20% pour celles débutant à l'adolescence.<sup>[21]</sup> Ces prévalences sont variables selon les auteurs : COHEN et al constatent près 39% de symptômes autistiques dans les antécédents des sujets atteints de schizophrénie au début précoce<sup>[83]</sup> ; pour RUSSEL et al, 26% des enfants qui présentent une schizophrénie précoce auraient validé des critères de TED au moins de manière partielle.<sup>[34]</sup> ALAGHBAND-RAD et al, pour leur part, en répertorient 36% parmi les schizophrénies débutant durant l'adolescence.<sup>[34]</sup> Dans une revue récente (2009), RAPOPORT et al précisent que les schizophrénies au début précoce seraient précédées de TED dans 30 à 50% des cas. ASARNOW et al en 2008, retrouvent une

histoire d'autisme ou de TED avant pour 55% des sujets présentant une schizophrénie au début précoce.<sup>[72]</sup>

Nombreux sont les auteurs qui pointent une catégorie de TED plus à risque de « transfert » vers la schizophrénie. Malgré des différences terminologiques plus que sémiologiques, un consensus semble établir que les **TED « non spécifiés »** (correspondant aux termes de « psychose atypique », « dysharmonie psychotique » anciennement usités ou « troubles multiplex du développement » plus récemment) seraient des manifestations attestant d'une **vulnérabilité accrue** à la schizophrénie.<sup>[34]</sup>

Le diagnostic de « **troubles multiplex du développement** » (MDD : Multiplex Developmental Disorder) ne figure pas (encore ?) dans les classifications diagnostiques actuelles. Il se définit, selon TORDJMAN et al, comme suit <sup>[82]</sup> :

- Syndrome apparaissant les premières années de vie chez un enfant ni autiste, ni schizophrène ;
- Trouble de la régulation de l'état affectif, de l'anxiété : anxiété, peurs et phobies (au caractère inhabituel), panique, épisode de désorganisation du comportement, conduites immatures parfois violentes, labilité émotionnelle ;
- Altération du comportement, des relations sociales : désintérêt, détachement, repli, troubles des liens affectifs, ambivalences, manque d'empathie ;
- Altération des processus cognitifs : pensée magique, néologismes, pensée décosue, idées bizarres, intrusions dans le processus de pensée normal, incapacité à distinguer vie intérieure imaginaire et réalité, perplexité et trouble de la compréhension des processus sociaux, illusion, préoccupations paranoïdes, hyperinvestissement de personnages imaginaires, idéation référentielle.

Cette description n'est pas sans rappeler les diagnostics plus anciens de « dysharmonies psychotiques ». Certains, comme COHEN et al y verront également des caractéristiques communes au trouble schizotypique de l'enfance.<sup>[78]</sup>

Comme pour les « dysharmonies psychotiques », nous retrouvons les différentes dimensions citées dans notre étude. La dimension de discordance/positive semble y prendre une place prépondérante (« altération des processus cognitifs »).

Selon VAN ENGELAND et al, **17%** des MDD évolueraient en schizophrénie à l'adolescence. Ces données seront ultérieurement confirmées par PETTY et al.<sup>[86, 83]</sup>

Nous avons retrouvé dans notre population **16%** de TED appartenant à la catégorie « **autres troubles envahissants du développement** » (F84.8 dans la CIM-10) qui correspondrait, si l'on s'appuie sur les données de la littérature, aux **MDD**. Notre prévalence s'apparie à celle retrouvée par VAN ENGELAND et al.

Très récemment, SPRONG et al ont comparé, à l'adolescence, 80 sujets dits « à haut-risque » de psychose et 32 sujets ayant pour antécédents un MDD. 78% des adolescents aux antécédents de MDD remplissaient les critères « d'état mental à risque » de schizophrénie durant leur adolescence. Par ailleurs, les enfants atteints de MDD auraient plus de manifestations de discordance et moins de signes positifs durant l'adolescence que les sujets « à haut risque ».<sup>[78]</sup>

Nous avons retrouvé une prédominance de manifestation positive/de discordance durant l'adolescence des enfants TED (sans pouvoir préciser si l'une ou l'autre des dimensions prévalait, puisqu'elles ont été regroupées pour notre étude).

Les MDD (ou TED « non spécifiés » dans le DSM-IV et « autres » dans la CIM-10) seraient le révélateur d'une **vulnérabilité** à la schizophrénie, appartenant aux **manifestations prémorbides** de la maladie. SPRONG et al rejoignent les observations de COHEN, stipulant que de nombreuses similitudes existent avec le **trouble schizotypique**.<sup>[78, 72, 7, 84]</sup>

Il existerait dans les premières années de vie, **un tronc commun entre autisme, MDD et schizophrénie**. L'évolution se ferait vers l'une ou l'autre des pathologies en fonction de l'expression de certains facteurs génétiques et environnementaux.<sup>[83]</sup>

Le diagnostic de TED ne serait pas assez « précis » pour caractériser les enfants qui ont des difficultés sociales. Les diagnostics de personnalité schizoïde ou de trouble schizotypique, même chez l'enfant, seraient plus appropriés, mais l'association négative de ces derniers avec la schizophrénie, privilégie préférentiellement l'emploi du diagnostic de T.E.D.<sup>[78]</sup> Loin de ces différences terminologiques, une approche dimensionnelle plutôt que catégorielle s'avèrerait nécessaire, afin de mettre en évidence des mécanismes psychopathologiques communs entre autisme et schizophrénie. D'autres recherches paraissent nécessaires. Les études génétiques ne révèlent pas de lien de cause à effet direct ; cependant l'hétérogénéité des ces entités nosologiques

(existence de formes isolées non familiales à la fois pour l'autisme et la schizophrénie) rend les études génétiques très complexes.<sup>[72]</sup>

**En résumé, nous retiendrons que :**

- **Des antécédents de TED sont retrouvés (dans des proportions variables selon les études) pour les sujets présentant une schizophrénie. Nous en dénombrons 16%, ce résultat, au vu des données de la littérature, n'est pas aberrant.**
- **Il ne s'agit pas de formes d'autisme typique mais de « dysharmonies psychotiques », troubles envahissants du développement de type « autre » s'apparentant aux « troubles multiplex du développement », entité décrite plus récemment. Ces diagnostics témoigneraient d'une vulnérabilité à la schizophrénie.**
- **Les sujets concernés développeraient des schizophrénies plus précocement.**
- **Les sujets atteints de TED « autres » ou troubles multiplex du développement dans leur enfance recouvrent les critères d'état mental à risque de psychose durant leur adolescence. Nous notons de même une prédominance de la dimension discordante et positive durant l'adolescence de ces sujets.**

Cette notion d'état mental à risque sera abordée dans la partie explorant la « clinique de l'adolescence ».

### **3. Stabilité des dimensions cliniques :**

Afin d'étudier l'aspect dimensionnel au sein de notre population, nous avons réalisé des regroupements symptomatiques. Cette approche nous a permis d'étudier la stabilité et la pérennité des dimensions clinique de l'enfance à l'adolescence.

Les dimensions recensées durant l'enfance sont très stables jusqu'à l'adolescence : dimensions d'impulsivité (70%), négative (69%), anxieuse (66%), positive de discordance(66%), cognitive (60%) et en moindre mesure pour la dimension physique (45%).

Pour les dimensions impulsives, anxieuse, et positive/de discordance, l'indicateur « stabilité des dimensions » est puissant : la proportion de sujets qui conservent ces dimensions (de l'enfance à l'adolescence) est significativement plus importante que celle des sujets qui exprimeront ces dimensions de manière inaugurale à l'adolescence. Les résultats concernant la dimension positive de discordance sont à interpréter avec prudence en raison du faible effectif d'enfants concernés (3).

**Les symptômes attendants à ces dimensions se conservent au cours du développement des futurs sujets schizophrènes, plus particulièrement, pour les manifestations d'impulsivité, d'anxiété et de discordance.** Nous venons de voir que les manifestations d'impulsivité et d'anxiété étaient peu prédictives de la schizophrénie, ces résultats sont donc à interpréter avec prudence. Nous ne pouvons pas affirmer qu'ils constituent un marqueur précoce d'une évolution schizophrénique. Les items de la dimension positive et de discordance seraient plus spécifiques, mais là encore le faible effectif ne permet pas de conclure.

Pour la dimension cognitive, il y a autant d'enfants qui présentent des troubles et les conservent à l'adolescence, que de sujets qui « développent » ces difficultés de manière inaugurale au cours de l'adolescence. Le marqueur « cognitif » est **stable** dans le temps pour 60% des enfants. Cependant beaucoup de sujets développent ces troubles à l'adolescence. Présentaient-ils d'ores et déjà des manifestations cognitives subtiles qui n'ont pas été décelées durant leur enfance? Il est difficile de répondre à cette question à posteriori, l'interprétation de nos résultats est délicate.

Concernant la dimension négative, cette « conservation » est noyée par le fait que beaucoup de sujets remplissent ces critères à l'adolescence (80%). Il semblerait que les symptômes négatifs soient plutôt recensés durant l'adolescence des futurs schizophrènes. Nous les étudierons particulièrement dans la partie suivante.

Dans leur revue de la littérature NIEMI et al précisaient que 40% des adolescents futurs schizophrènes atteints de troubles cognitifs les exprimaient antérieurement, pendant leur enfance<sup>[66]</sup>. En dehors de l'étude de la stabilité des manifestations cognitives précoce (les plus prédictives), à notre connaissance peu d'auteurs se sont attardé sur la persistance, dans un aspect dimensionnel des symptômes répertoriés chez les enfants futurs schizophrènes. D'autres recherches sont nécessaires.

Selon SPRONG qui cite ROSSI et al, plusieurs « voies » mèneraient à la psychose : les sujets atteints d'anomalies mineures durant l'enfance et qui s'aggravent au cours du développement et les sujets présentant des anomalies graves et persistantes du développement.<sup>[78]</sup>

#### **4. Le traitement chimiothérapique durant l'enfance :**

Dans notre population, **1** seul enfant a été traité à l'âge de **11 ans** par NLC sédatif.

Les dossiers, pour les sujets suivis dès leur enfance, dataient parfois des années 1980, 1990.

Même si nous pouvons formuler des hypothèses, il est difficile de porter des conclusions, tant la « culture » de prescription médicamenteuse en pédopsychiatrie était divergente des habitudes actuelles. Au vu des manifestations d'impulsivité, des troubles cognitifs (particulièrement pour les troubles de l'attention, de la concentration, de la mémorisation), nous pourrions estimer que certains seraient actuellement traités par psychostimulants de type méthylphénidate (RITALINE), voire antipsychotiques atypiques à visée anti-impulsive.

L'évolution des ces patients aurait-elle été différente ? Toute conclusion ne serait que spéculation.

Néanmoins, une majorité des sujets a bénéficié durant l'adolescence de prescriptions dont nous étudierons les aspects dans la partie suivante.

#### **5. Le suivi durant l'enfance :**

Pour notre population, l'âge du premier contact avec la pédopsychiatrie s'établit à **11.2 ans** en moyenne. Le délai moyen entre l'âge du début de prise en charge et l'âge du diagnostic de schizophrénie ressort à 10.9 ans ; « recul » non négligeable permettant une analyse chronologique des caractéristiques sémiologiques.

Toute prise en charge confondue, **26 sujets** (soit **52%** de la population totale) ont bénéficié d'un suivi pédopsychiatrique avant leurs 12 ans. Nous retrouvons, quant aux diagnostics, les 10

sujets suivis pour troubles du développement et la moitié des patients diagnostiqués en F9 (troubles du comportement et des émotions).

9 sujets (**18%** de la population totale) ont été suivis de manière précoce, avant l'âge de 4 ans. Il s'agissait des enfants présentant un diagnostic de trouble du développement (dont les 8 enfants suivis pour un TED).

Ces diagnostics sont en accord avec la nature des manifestations cliniques retrouvées durant l'enfance et qui ont été décrites dans les parties précédentes.

#### **a. Suivi ambulatoire :**

Tous les sujets suivis durant leur enfance ont bénéficié d'une prise en charge ambulatoire. Pour 11 d'entre eux, cette prise en charge était couplée à une hospitalisation de jour.

S'agissant de la nature des intervenants durant l'enfance, nous constatons une majorité de suivis médicaux (23) et orthophoniques (18). Les prises en charge en psychomotricité et psychologiques concernent respectivement 5 sujets.

De plus, ce suivi est pluridisciplinaire (2 intervenants ou plus ont été recensés pour 16 patients).

En dehors des suivis orthophoniques attestant vraisemblablement de la présence d'un trouble du langage (18 suivis pour 16 retards de langage recensés), il est difficile de tirer des conclusions quant à la signification exacte de la nature du suivi durant l'enfance. En effet, nous serions tentés d'affirmer que les consultations auprès de pédopsychiatres reflètent l'existence de symptômes plus « incommodants », conférant ainsi un critère de « gravité ». Il est plus probable que la fonction de l'intervenant (psychologue, pédopsychiatre, éducateur spécialisé etc..) prenant en charge ces enfants dépende davantage du mode de fonctionnement du C.M.P que de la nature des symptômes. BONNOT et MAZET précisent d'ailleurs que toutes les formes de prise en charge médicale ou rééducative sont retrouvées durant l'enfance et l'adolescence des patients schizophrènes, sans que cela n'ait de valeur prédictive.<sup>[7]</sup>



## **b. Suivi hospitalier :**

### ▪ **Prise en charge à temps partiel (C.A.T.T.P, Hôpital de jour) :**

11 patients (soit 22% de la population globale) ont bénéficié d'un suivi en hôpital de jour ou C.A.T.T.P. Les durées sont plutôt **longues**, 41.6 mois en moyenne, avec un âge moyen de début à 5.3 ans.

Il s'agissait des sujets présentant un TED (7), un trouble de la parole et du langage (1) des troubles du comportement et des émotions (F9 ; 2), un trouble mixte du développement (F83 ; 1). Pour 1 sujet présentant un TED, la certitude d'une prise en charge à temps partiel n'a pu être confirmée, la partie spécifique du dossier était manquante.

### ▪ **Hospitalisation à temps complet :**

Une hospitalisation à temps complet a été comptabilisée pour un seul patient à l'âge de 9 ans (56 jours cumulés).

Comme nous l'avons signifié dans la partie consacrée aux manifestations cliniques, il semblerait qu'une partie de notre population présentait des manifestations nécessitant une prise en charge plus « intense » ce qui est bien illustré par les données ci-dessus (longues durées des hospitalisations, pour les prises en charge à temps partiel notamment).

Seraient-ils constitutifs d'une sous-population particulière, exprimant des manifestations **précoces** (« constitutionnelles » ?), plus « **lourdes** » ?

Etait-ce alors, pour ces derniers et à posteriori, le début de la schizophrénie ?

En analysant plus particulièrement sur l'adolescence de ces sujets, nous étairons cette délicate notion de début. Nous avons vu que les signes prémorbides reflétaient plutôt une **vulnérabilité** à la schizophrénie. Qu'en est-il des symptômes que nous avons répertoriés durant l'adolescence ?

## C. CLINIQUE DE L'ADOLESCENCE DES FUTURS PATIENTS SCHIZOPHRENES :

### 1. Le suivi durant l'adolescence :

Quelle que soit la nature du suivi, **46** sujets ont été en contact avec les services de psychiatrie infanto-juvénile durant leur **adolescence**.

#### a. Suivi ambulatoire :

40 patients (**80%**) ont bénéficié de consultations ambulatoires, versus 26 patients (**52%**) durant leur enfance. Les pédopsychiatres représentaient les principaux intervenants, suivis des psychologues.

**Pour près de la moitié de ces 40 patients (18), le suivi avait débuté durant leur enfance.** Pour les autres, il a commencé durant l'adolescence.

Nous pouvons formuler 2 remarques :

- Il existe un **fort accroissement de la demande de soins de l'enfance à l'adolescence** pour ces futurs patients schizophrènes, comme en attestent les augmentations des prévalences de consultations.
- Un certain nombre de patients ont été **suivis de manière précoce, dès leur enfance**, et poursuivent cette prise en charge ambulatoire à l'adolescence

Quelques questions se détachent de ces informations:

- Quelles sont les raisons qui ont amené ces sujets à consulter prioritairement durant leur adolescence?
- L'augmentation de la demande de soins entre l'enfance et l'adolescence témoigne-t-elle de l'expression d'une symptomatologie clinique plus incommode durant l'adolescence et qui correspondrait aux manifestations prodromiques de la maladie ?

Nous essaierons de répondre à ces questions dans la partie consacrée aux manifestations cliniques recensées durant l'adolescence, en formulant l'hypothèse que ces sujets ont été amenés à consulter en raison de manifestations prodromiques de la schizophrénie.

**b. Suivi hospitalier :**

▪ **Prise en charge à temps partiel (C.A.T.T.P) :**

Débutant à 16 ans en moyenne, elle concerne 17 adolescents (16 sont suivis également en consultations ambulatoire). La durée de prise en charge est relativement longue, un peu plus de 12 mois en moyenne. Aucun diagnostic pédopsychiatrique ne prévaut, nous retrouvons des adolescents souffrant de troubles variés, tels que les troubles du comportement et des émotions, les troubles de l'humeur, névrotiques, schizotypiques, et des troubles de la personnalité.

▪ **Hospitalisation à temps complet :**

27 patients ont été hospitalisés durant leur adolescence (54%), à 16.3 ans en moyenne. Il s'agit de durées cumulées d'hospitalisations plutôt longues (moyenne de 65.5 jours). Pour près d'un tiers des patients, cette durée excède à 60 jours. Comme pour la prise en charge en C.A.T.T.P, aucun diagnostic ne prédomine.

Dans un article récent, NICOLIS et al mentionnent que la prévalence des hospitalisations à l'adolescence est de 0.5% en population générale et qu'elles s'effectuent à un âge moyen de 16.3 ans, pour une durée moyenne de 43.7 jours.<sup>[65]</sup> Notre population diffère de la population générale en termes de durée (durée plus longue) et de prévalence d'hospitalisation (**100 fois supérieure à la population générale**). Par contre, l'âge de la première hospitalisation est analogue.

Comme aucun diagnostic ne prédomine durant ces prises en charge, il est difficile de formuler une hypothèse étiologique sur la signification de ces suivis. Nous retiendrons néanmoins qu'ils concernaient, durant l'adolescence, **plus d'un tiers des sujets de notre population pour le suivi à temps partiel et plus de la moitié pour les hospitalisations à temps complet**. Nous gardons à l'esprit que ceci pourrait être le reflet d'un **critère « de gravité »** pour notre population (les manifestations cliniques exprimées par ces sujets exigeaient-elles une prise en charge plus soutenue, longue ?)

Tout comme le suivi ambulatoire, nous constatons une augmentation de la fréquence des hospitalisations à temps complet de l'enfance à l'adolescence (1 seul patient a été hospitalisé durant son enfance) ainsi que des suivis à temps partiel (11 enfants versus 17 adolescents). Nous pouvons formuler les mêmes remarques que précédemment.

## 2. La question des toxiques :

Nous avons retrouvé un usage de toxiques pour **44 %** de la population à l'adolescence. Ce taux paraît élevé. Malheureusement les données n'étaient pas précisées dans les dossiers pour 14 patients, ce que nous déplorons. Aurions-nous retrouvé des prévalences supérieures ?

En raison de ce manque d'informations, nous avons été dans l'impossibilité de décrire ces consommations en termes de fréquence (expérimentation, usage ponctuel, usage régulier) et d'âge précis de début de consommation.

Néanmoins ces données, recueillies pour 37 sujets objectivaient :

- Une consommation de **cannabis** nettement majoritaire (**38%** de la population totale), prévalant sur celles d'alcool (16%), des opiacés et ecstasy (10% chacun) et de cocaïne (8%).
- Une utilisation de plusieurs substances (au moins 2) pour **24%** de la population totale.

Après avoir comparé ces prévalences à celles de la population générale, nous intéresserons aux renseignements concernant les sujets schizophrènes.

### a. Consommations de toxiques en population générale adolescente :

Les données suivantes sont issues des enquêtes ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense ; qui récolte les informations pour les jeunes âgés de 17-18 ans) et ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and other Drugs ; qui compare la consommation de toxiques chez les 12-16 ans en France par rapport aux autres pays européens).<sup>[5, 51]</sup>

#### ▪ Cannabis :

Consommation à prédominance masculine, son expérimentation (au moins une utilisation) atteint, en 2005, un taux de **près de 50 % chez** les sujets âgés de 17 ans et de **38 %** chez ceux âgés

de 15-16 ans. Dès l'âge de 17 ans, 15 % des jeunes en useraient régulièrement. L'usage précoce, exceptionnel avant l'âge de 15 ans, compromet l'apprentissage cognitif. Les prévalences citées sont stables depuis 2003.

Si nous revenons à notre étude, nous constatons une prévalence identique au taux d'expérimentation en population générale pour les 15-16 ans et légèrement inférieur que celui des adolescents de 17 ans. Cependant **nous ne pouvons conclure** en raison de l'absence de données indiquant une fréquence de consommation dans notre étude. Si nos résultats illustraient un usage régulier de cannabis, nous retrouverions une prévalence de près de 2.5 fois supérieure à celle de la population générale. **Un usage préférentiellement masculin** dans notre population est corroboré **avec celui des publications** (14 garçons pour 5 filles, près de 3 fois plus).

- **Alcool** :

L'enquête révèle que **92 %** des jeunes de 17 ans en ont fait l'expérimentation et **12 %** en consomme régulièrement. Ces taux régressent depuis 2003. Les consommations sont nettement moins différenciées entre les sexes.

Nous retrouvons 16 % de consommateurs d'alcool dans notre population, taux minime comparé à la fréquence d'expérimentation en population générale mais qui se rapproche du taux d'usage régulier. Là encore, le manque de données ne nous permet pas de conclure.

- **Cocaïne** :

Prépondérante chez les garçons, son expérimentation atteint, en 2005, **2.5%** de la population des jeunes de 17 ans et serait en hausse depuis 2003.

Dans notre panel, son taux d'utilisation s'élève à 8%, près de 3 fois plus qu'en population générale, et avec une prédominance féminine.

- **Ecstasy** :

En forte progression depuis 2000, sa consommation est à prépondérance masculine. En 2005, elle atteint en population générale un taux d'expérimentation de **3.5 %** chez les adolescents.

Nous retrouvons 10 % d'utilisation dans notre étude, c'est à dire près du triple.

- **Opiacés :**

A prépondérance masculine, l'expérimentation d'héroïne ressort à **0.7 %** en population générale adolescente, celle du Subutex (buprénorphine) à **0.4 %**.

A notre échelle, nous retrouvons 10 % d'utilisation, l'usage d'opiacés, chez les adolescents futurs schizophrènes serait près de 10 fois plus fréquent qu'en population générale.

⇒ Synthétiquement, **nous observons** que, **durant l'adolescence, les taux de consommations d'opiacés, de cocaïne, d'ecstasy sont nettement plus élevés dans notre population qu'en population générale.**

⇒ En raison du manque d'informations dans notre étude sur **les consommations de cannabis et d'alcool**, les comparaisons avec la population générale sont délicates. **Néanmoins l'utilisation de cannabis paraît importante dans notre population.**

Quel est le rôle étiopathogénique de ces substances pour la schizophrénie ?

#### **b. Consommation de toxiques et schizophrénie :**

- **Cannabis :**

Le rôle « **précipitant** » du cannabis est suspecté depuis les années 1990.<sup>[4]</sup> Les résultats, issus des multiples études de prévalence de consommation dans les populations souffrant de troubles psychotiques, sont parfois dissonants. VERDOUX et al, mentionnaient des prévalences variant de 22 % à 64% à la première hospitalisation de sujets psychotiques.<sup>[88]</sup> Plus généralement, la consommation de cannabis, chez les patients hospitalisés pour un épisode psychiatrique, varie de 23 à 50 %.<sup>[18]</sup>

**La prévalence retrouvée dans notre étude est incluse dans ces fourchettes.**

Dans une méta-analyse de 2005, SEMPLE mentionne que le risque de développer une psychose est en moyenne 3 fois supérieur s'il existe une consommation de cannabis. Il est de 4.5 si la consommation débute avant l'âge de 15 ans ; révélateur d'une très probable **vulnérabilité** accrue à l'adolescence.<sup>[76]</sup> Son usage précoce durant l'adolescence augmenterait le risque de manifestations

psychotiques en raison de l'inachèvement de la maturation cérébrale.<sup>[25]</sup> Il y aurait de plus un effet dose-dépendant linéaire (plus la consommation est importante, plus le risque augmente). Le cannabis, substance aux propriétés pro-dopaminergiques, précipiterait une cascade chimique cérébrale, responsable de l'expression prématurée d'une symptomatologie positive chez les sujets vulnérables.<sup>[22]</sup> En raison de la fréquence importante de la consommation de cannabis dans la population générale, VERDOUX précise que, même si la vulnérabilité aux effets défavorables du cannabis est minime, les conséquences en santé publique peuvent être délétères. Il sous-entend que l'impact d'une réduction de sa consommation diminuerait l'incidence des psychoses.<sup>[88]</sup>

D'autres études suggèrent que le cannabis pourrait précipiter non seulement le début des symptômes psychotiques, mais aussi le début de la phase prodromique.<sup>[17]</sup>

L'association cannabis/risque de développer une psychose est indépendante de l'utilisation concomitante d'autres drogues.<sup>[88]</sup>

Le cannabis serait à la fois un **facteur de risque** chez les sujets vulnérables, et un facteur de **mauvais pronostic** (augmentation du taux de rechutes, moindre efficacité des thérapeutiques, augmentation du taux d'hospitalisations).<sup>[4, 18]</sup>

#### ▪ Autres substances :

Les autres substances sont moins étudiées dans leur relation avec la schizophrénie.<sup>[77]</sup> Néanmoins l'ecstasy, la cocaïne sont citées comme étant des substances pro-dopaminergiques pouvant également « précipiter les cascades chimiques cérébrales » provoquant l'expression de symptômes positifs chez les sujets vulnérables.<sup>[22]</sup> Lors de la conférence de consensus de 2003, il a été allégué que l'ecstasy, à l'instar du cannabis, précipitait les manifestations psychotiques.<sup>[18]</sup>

Le risque de développer des symptômes psychotiques est plus élevé qu'en population générale pour les sujets consommateurs d'opiacés, de cocaïne et d'amphétamines. Ce risque croît en fonction du degré d'intoxication, suggérant également un effet dose-dépendant. Cependant, le mécanisme d'action expliquant l'apparition de symptomatologie positive chez les sujets consommateurs est loin d'être élucidé et nécessite de plus amples recherches.<sup>[77]</sup>

L'abus de substance est fréquent chez le patient schizophrène. Il apparaît généralement après les premiers prodromes et avant le premier épisode psychotique. Il serait lié aux dimensions **impulsives** et de **suicidalité**.<sup>[27]</sup>

Cet abus est souvent associé avec le début de la maladie mais n'est pas mentionné comme un prodrome de la maladie à part entière. Durant la phase prodromique, il pourrait témoigner d'une tentative de sédation de certains symptômes tels que des manifestations anxieuses ou thymiques par exemple.

⇒ Les sujets de notre étude présentaient des consommations de toxiques importantes, parfois largement supérieure que celles notées en population générale. Sans pouvoir affirmer que ces consommations ont à elles seules précipité l'expression d'une schizophrénie, leur participation paraît patente. **Nous retenons la notion pertinente « de facteur précipitant » que représente l'utilisation précoce de substances chez les sujets vulnérables à la schizophrénie.**

### 3. Les adolescents suicidants :

Avant le diagnostic, la prévalence globale du taux de tentative de suicide s'élève à **30 %** dans notre population et elle se situe à **24 %** avant 18 ans.

Pour **15 %** des sujets suicidants, il existait une ou plusieurs récides.

Ces tentatives apparaissent en moyenne 4.4 ans avant le diagnostic de schizophrénie (5 ans pour les tentatives de suicides répertoriées durant l'adolescence).

Les adolescents suicidants présentent davantage de manifestations impulsives et comportementales, thymiques, de manifestations physiques et de symptômes positifs/de discordance que les « non suicidants » ; mais ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

Selon l'enquête récente « Baromètre Santé » (seule enquête à avoir répertorié des informations sur la présence d'un épisode dépressif chez les jeunes en population générale), le taux



de prévalence des tentatives de suicide pour les 15-19 ans est de **4.4%** en moyenne (7.5% chez les filles et 1.8% chez les garçons).<sup>[51]</sup> **Dans notre population, le taux est 5.5 fois supérieur.**

Quels sont les motifs qui ont conduits ces jeunes patients à passer à l'acte ? Ils sont très certainement le reflet de l'interaction de plusieurs facteurs que nous ne pouvons résumer simplement.

D'un point de vue clinique, ces tentatives de suicide, conduites « agies », traduisent des passages à l'acte impulsifs, sous-tendus par la prédominance de la dimension impulsive chez ces adolescents.

Nous relevons plus de manifestations thymiques, positives /de discordance parmi les adolescents suicidants Nous pouvons formuler l'hypothèse que ces adolescents, au début de leur maladie schizophrénique pouvaient être conscients du caractère pathologique de ces manifestations, de ces « changements internes » perturbant ainsi leur équilibre. Incapables d'y faire face (de par leur vulnérabilité), ils seraient passés à l'acte.

Les tentatives de suicide s'envisagent-elles comme une « **comorbidité** » ou une « **manifestation précoce** » de la schizophrénie ?

Globalement, **20 à 40% des schizophrènes feront au moins une tentative de suicide au cours de leur vie.** Le risque est le plus élevé durant les 10 premières années de la maladie. De plus, le sexe masculin, l'abus de substances, la dépression, un environnement social et familial défailants représentent des facteurs de risque supplémentaires de suicide dans la schizophrénie.<sup>[70]</sup> D'autres auteurs y rajoutent le jeune âge <sup>[73, 71]</sup>, et un meilleur niveau d'insight initial ; pour ces derniers, les femmes présenteraient davantage de risque de tentative de suicide.<sup>[73]</sup>

**Durant la phase précoce de la maladie, 15 à 26 % des patients auraient fait au moins une tentative de suicide.**<sup>[70]</sup> Ces prévalences ont été confirmées par ROBINSON et al dans une étude de cohorte très récente s'intéressant au suivi longitudinal de premiers épisodes psychotiques.<sup>[73]</sup> La mauvaise estime de soi, le sentiment de désespoir augmenterait le risque de suicide.<sup>[79]</sup>

Certains auteurs ont insisté sur le caractère inaugural que peuvent revêtir ces passages à l'acte autolytiques. Ils seraient contemporains d'un état dépressif atypique, d'un syndrome

dissociatif débutant, et représenteraient une tentative de lutte contre l'angoisse de dépersonnalisation.<sup>[6]</sup>

Curieusement, peu de recherches s'intéressent aux tentatives de suicide survenant durant la phase prodromique. Dans une étude récente, PRETI mentionne que **la prévalence des tentatives de suicide serait identique entre les patients en phase prodromique (« à haut risque ») et les patients présentant un premier épisode psychotique** (ce concept de haut risque sera détaillé ultérieurement). Les antécédents familiaux psychiatriques et les antécédents personnels d'abus de substances augmenteraient ce risque. PRETI précise que les tentatives de suicide sont le meilleur facteur prédictif de récurrence de tentative future (aboutie ou non). Il conclut que les manifestations autolytiques doivent bénéficier d'une évaluation systématique chez les sujets en phase prodromique.<sup>[70]</sup> L'inverse peut également s'envisager.

**Nous retrouvons dans notre étude la même prévalence de tentative de suicide que celle classiquement décrite pour les phases débutantes de la maladie**, et corroborée par les données de PRETI.

Les facteurs de risque mentionnés dans la littérature étaient amplement retrouvés dans notre étude :

- \* Les items thymiques ;
- \* Les antécédents familiaux psychiatriques (62% de la population pour les apparentés du 1<sup>er</sup> degré) ;
- \* De nombreux facteurs psychosociaux au potentiel délétère (au moins 2 caractéristiques psychosociales pour 56% de la population) ;
- \* Jeune âge (moyenne d'âge de 17.4 ans pour la première tentative de suicide), sexe masculin prédominant (bien que cette donnée soit parfois controversée) ;
- \* Abus de substances ;
- \* Début de la maladie, qui correspondrait à un meilleur niveau d'insight ;
- \* Manifestations positives/de discordance.

Auxquels nous ajoutons les manifestations « physiques ».

**Nous déduisons que ces tentatives de suicide, fréquentes dans notre population, constituaient des manifestations précoces de la schizophrénie.**

Auraient-elles pu être prévenues ?

- ⇒ **Tentatives présentes pour près d'un tiers des sujets de manière précoce**, nous sommes tentés d'imaginer qu'une « évaluation systématique » (en reprenant le terme de PRETI), aurait pu réduire leur incidence. Des récurrences étaient notées pour la moitié des sujets suicidants de notre étude. **Une attention toute particulière ainsi qu'une recherche systématique des facteurs de risque de schizophrénie (manifestations prodromiques) pourrait se justifier chez les sujets suicidants, afin de pouvoir prévenir le risque de récurrence**, et représenterait un sujet de recherche complémentaire.

#### **4. Les derniers diagnostics :**

En étudiant les différents diagnostics portés, nous nous interrogeons sur l'existence d'une ou plusieurs catégories diagnostiques laissant présager d'une évolution schizophrénique.

Nous avons étudiés 2 niveaux :

##### **1 -Les derniers diagnostics saisis par les psychiatres pour adultes, qui relèvent:**

- \* 16 cas (**32%**) de troubles psychotiques aigus. 3 d'entre eux avaient été saisis initialement par les pédopsychiatres et avaient été maintenus à l'entrée dans le système de soins adulte. Pour les autres (13 cas), il s'agit de patients auparavant suivis en psychiatrie infanto-juvénile pour d'autres raisons : troubles névrotiques (5), troubles du comportement et des émotions (4), troubles de l'humeur (2), personnalité schizoïde (1) et troubles du développement (1).
- \* 10 cas (**20%**) de troubles de la personnalité (personnalité schizoïde, émotionnellement labile et antisociale). Ces sujets étaient suivis antérieurement en pédopsychiatrie pour des motifs divers : troubles du comportement et des émotions (6), troubles névrotiques (1), troubles de l'humeur (1), personnalité schizoïde (1), tentative de suicide (1).

**2 -Les derniers diagnostics pédopsychiatriques**, appartiennent principalement aux troubles du comportement et des émotions (28%), aux troubles du développement (20%) et aux troubles névrotiques (18%).

**Aucune catégorie de diagnostics ne prédomine.**

Ces diagnostics variés illustrent-ils des signes avant-coureurs de la schizophrénie ?

Plus particulièrement :

- les troubles du comportement et des émotions, les personnalités émotionnellement labile et antisociale, où les composantes impulsives et comportementales prédominent relèvent-ils de manifestations prodromiques ?
- il en est de même pour les troubles névrotiques (comprenant des symptômes anxieux divers) ; la personnalité schizoïde (dimension négative) et les troubles schizotypiques (dimension positive/de discordance à minima).

La pérennité entre les diagnostics portés par les pédopsychiatres et ceux saisis à l'âge adulte a également été étudiée. Il s'est avéré que plus de la moitié des diagnostics pédopsychiatriques avaient été transformés -60%- (et ce avant le diagnostic final de schizophrénie).

De plus, **80%** des sujets se sont vu attribuer 2 diagnostics ou plus avant d'être diagnostiqués schizophrènes (diagnostics pédopsychiatriques et/ou psychiatriques adultes).

Cette « errance diagnostique » pourrait par ailleurs témoigner d'une prépondérance de formes de schizophrénie à début insidieux au sein de notre population (des diagnostics multiples seraient alors le témoin d'une évolution diachronique de prodromes variés). Ces formes insidieuses seraient d'ailleurs très fréquentes.<sup>[59]</sup>

⇒ **La multitude des entités nosologiques représentées, leur variation de l'adolescence à l'âge adulte constituent des éléments qui plaident en faveur d'une certaine « errance diagnostique ». Ceci témoigne de l'impossibilité d'individualiser une catégorie diagnostique à risque d'évolution vers la schizophrénie dans notre population.** Il est difficile de poser un diagnostic à l'adolescence. La description souvent figée des grandes entités nosologiques ne s'inscrit pas toujours dans une démarche évolutive, rendant compte des difficultés pour le thérapeute de classer les troubles d'un adolescent. La question de la fiabilité des diagnostics que nous avons recensés dans notre étude se pose alors.

Afin de pallier ces failles, nous avons étudié les manifestations cliniques répertoriées durant l'adolescence, plutôt que les diagnostics, formulant l'hypothèse qu'une approche dimensionnelle (par opposition à cette approche catégorielle) pourrait permettre au mieux la singularisation de sujets à risque. Nous notons d'ores et déjà ci-dessus l'individualisation de certaines dimensions dans les catégories nosologiques les plus représentées au sein de notre échantillon. Ces dimensions seront détaillées dans la partie suivante.

Nous avons recherché dans la littérature l'existence d'une prédominance de certains diagnostics chez les sujets à risque :

Nombreux sont les auteurs qui mentionnent la prévalence parfois non négligeable de certaines catégories nosologiques aussi bien en population générale adolescente (trouble anxieux, troubles des conduites, troubles de l'humeur, personnalité limite)<sup>[65,51]</sup> ; qu'en population d'adolescents hospitalisés en pédopsychiatrie (troubles de l'humeur, troubles de l'adaptation, personnalité borderline)<sup>[14,65]</sup> Dans une étude de cohorte, COHEN et al précisent que 74% des adultes qui présentent un diagnostic psychiatrique (tous diagnostics confondus), avaient reçu un diagnostic pédopsychiatrique avant 18 ans, et 50% avant 15 ans. Il s'agissait principalement de troubles des conduites.<sup>[49]</sup>

Ces entités (trouble de l'humeur, trouble des conduites, TDAH, troubles anxieux et dépressifs, troubles de la personnalité divers selon les auteurs) sont également décrites comme manifestations initiales, ou comorbidités, dans les schizophrénies au début précoce.<sup>[50, 74, 4, 80]</sup> Même si certains auteurs trouvent des incidences plus élevées de troubles anxieux et de trouble de l'humeur chez les sujets à haut risque de schizophrénie, il semble délicat d'établir un lien formel.<sup>[1, 89]</sup>

Ces catégories nosographiques, que nous retrouvons dans notre population, apparaissent donc comme étant non spécifiques. Il est délicat d'établir un lien de causalité entre ces dernières et l'occurrence d'une schizophrénie.

Cependant dans la littérature, se dégage un consensus soutenant que la personnalité schizoïde et le trouble schizotypique en particulier, représenteraient des entités nosologiques particulièrement à risque d'évolution vers la schizophrénie. Certains mentionnent qu'ils seraient présents chez **40%** des schizophrènes en phase prodromique.<sup>[85, 13]</sup> Les troubles schizotypiques

constitueraient un marqueur de **vulnérabilité** à la schizophrénie. Nous retrouvons dans notre étude **6 %** de troubles schizotypiques (dont 4% diagnostiqués dès l'adolescence) et **12%** de personnalité schizoïde.

**Dans notre population :**

- ↪ **Les catégories diagnostiques ne semblent pas être un marqueur fiable en termes d'évolution schizophrénique future.**
- ↪ **Il existe une certaine « errance diagnostique » avant la schizophrénie, qui témoignerait de l'existence de formes insidieuses.**
- ↪ **Les troubles schizotypiques (6%) constitueraient des marqueurs de vulnérabilité à la schizophrénie.**

Néanmoins, nous gardons à l'esprit que certains diagnostics prédominaient : trouble psychotique aigu et troubles de la personnalité à l'âge adulte ; troubles du comportement et des émotions, troubles névrotiques durant l'adolescence. Nous en étudierons les aspects plus dimensionnels dans la partie suivante.

## **5. Les dimensions cliniques rencontrées durant l'adolescence, une illustration de la phase prodromique ?**

### **a. Quelques définitions :**

En essayant d'identifier les manifestations cliniques caractéristiques de la rechute chez un sujet schizophrène, les chercheurs (et notamment l'équipe australienne de YUNG et MAC GORRY) se sont logiquement intéressés au « premier épisode psychotique ».<sup>[91]</sup> La description des prodromes du premier épisode psychotique a fait florès, et, depuis ces 15 dernières années, elle est devenue l'objet de nombreuses recherches. Ce regain d'intérêt pour les prodromes, ayant comme but primaire d'améliorer les connaissances actuelles sur l'évolution naturelle du trouble soulève également la question d'une prévention précoce de la maladie.

Avant de décrire les symptômes cliniques attachés à cette période, nous nous attarderons sur quelques définitions.

- **Définition des « prodromes »**: le terme « prodrome » tire son origine du grec « *pro* » qui signifie « avant » et « *dromos* », « course ». Ils constituent donc les symptômes « avant coureurs », précurseurs de la maladie.<sup>[3]</sup> La majorité des auteurs s'accordent à dire qu'ils sont aspécifiques dans le cadre de la schizophrénie, souvent détectés de manière rétrospective et qu'ils surviennent avant les signes psychotiques.<sup>[7,24]</sup> Sans garantir l'évolution vers un premier épisode psychotique, ils témoignent certainement d'un risque accru.<sup>[24]</sup> Selon D'AMATO qui cite HAFNER, la phase prodromique correspond à « *une période de transition entre un état de vulnérabilité et l'émergence d'un état psychotique caractérisé* ». <sup>[22]</sup>
- **Début de la phase prodromique**: cette notion est variable en fonction des auteurs. Néanmoins, depuis les travaux de YUNG et al. datant de 1996, un consensus s'édifie entre les différents chercheurs. Il stipule que le début de phase prodromique s'établit lorsqu'une cassure dans le fonctionnement habituel ou qu'un changement dans le vécu du sujet survient. AZORIN précise le caractère durable et égodystonique que revêt ce changement (c'est-à-dire perçu comme étant inhabituel par le sujet). <sup>[91, 3]</sup> Ce « point de cassure » n'est pas toujours manifeste, car la nature du changement, pour la plupart des cas, ne réside pas dans un processus psychotique.<sup>[83]</sup> L'important selon D'AMATO est de garder à l'esprit le fait que certaines dimensions s'expriment plus ou moins précocement dans la maladie.<sup>[22]</sup> Ainsi, le début de la schizophrénie correspondrait à l'émergence des **premiers prodromes**. De cette notion découlent les termes de « **schizophrénie à début précoce** » (dont le début est inférieur à 16 ou 18 ans, selon les auteurs) et de « **schizophrénie à début très précoce** » (dont le début survient avant 13, 12 voire 10 ans).<sup>[34]</sup> Les prodromes s'exprimeraient volontiers chez les adolescents et les adultes jeunes, entre 15 et 25 ans. La phase prodromique serait fréquente voire obligatoire pour certains auteurs.<sup>[24]</sup>
- **Fin de la phase prodromique**: selon les définitions de chacun, la phase prodromique se termine dès l'apparition des premiers signes positifs ou du premier épisode psychotique caractérisé remplissant les critères internationaux (DSM, CIM).<sup>[19]</sup> Cette période prodromique, aux limites floues, semble donc être un concept « extensible et déformable » en fonction des spécifications propres à chaque chercheur.<sup>[22]</sup>

- **Durée de la phase prodromique** : sa durée moyenne serait de 5 ans.<sup>[37, 38]</sup> D'autres auteurs signalent une durée inférieure (1 à 2 ans), ou l'expriment de manière très précise (de 52.7 semaines à 98 semaines).<sup>[27]</sup>
- **Le concept « d'état mental à risque »** : l'équipe australienne de MAC GORRY et YUNG introduit en 2003 le terme « d'état mental à risque » plutôt que de prodromes.<sup>[92]</sup> Il permet de mieux spécifier une population qui afficherait près de **40%** de risque de transition vers la psychose en l'espace de 12 mois (ce risque est de **33%** pour YALE).<sup>[27]</sup> Ce terme d'état à risque sera ensuite repris par des auteurs anglo-saxons et américains (« ultra high-risk ») dans la mise au point de programmes d'intervention précoce. Malgré les différences de terminologie (prodrome, état à risque), tous pointent l'importance des manifestations cliniques constitutives de ces sujets. AZORIN précisera pour cette notion d'état mental à risque, qu'elle se veut de séparer le risque clinique inhérent à la phase prodromique, des risques génétique et périnatal plus spécifiques de la phase prémorbide de la schizophrénie.<sup>[3]</sup>

#### **b. Rappel des manifestations cliniques répertoriées durant l'adolescence de nos sujets :**

Elles sont décrites pour 46 sujets soit **92%** de la population étudiée. Ce pourcentage élevé résulte de l'un des critères d'inclusion de notre étude (adultes schizophrènes ayant bénéficié d'un suivi pédopsychiatrique). **Il ne s'agit donc pas d'un échantillon représentatif de la totalité des futurs schizophrènes, mais de la partie ayant consultée dans les services de psychiatrie infanto-juvénile.**

Certains d'entre eux se voient attribuer des manifestations cliniques appartenant à plusieurs dimensions : **88%** de la population (44sujets) présentent des symptômes relevant d'au moins 2 dimensions (22 sujets valident les critères de 5 dimensions ou plus).

Le tableau suivant récapitule les **25** symptômes décrits dans les dossiers :



Nature des manifestations	%	Nombre
passages à l'acte auto/hétéro-agressifs	42%	21
comportement délictueux	20%	10
autres manifestations impulsives*	52%	26
<b>Total des sujets ayant un ou plusieurs symptômes d'impulsivité ou comportementaux</b>	<b>64%</b>	<b>32</b>
items dépressifs	50%	25
idées suicidaires	30%	15
fluctuations thymiques	14%	7
<b>Total des sujets ayant un ou plusieurs symptômes thymiques</b>	<b>56%</b>	<b>28</b>
anxiété	50%	25
éléments obsessionnels	18%	9
éléments phobiques	6%	3
<b>Total des sujets ayant un ou plusieurs symptômes du registre anxieux</b>	<b>60%</b>	<b>30</b>
retrait	68%	34
froideur affective	20%	10
avolition	54%	27
alogie	10%	5
<b>Total des sujets ayant un ou plusieurs symptômes négatifs</b>	<b>80%</b>	<b>40</b>
discordance	40%	20
hallucinations auditives	4%	2
persécution/suspicion	38%	19
autres idées délirantes**	10%	5
<b>Total des sujets ayant une ou plusieurs manifestations positives/discordantes</b>	<b>56%</b>	<b>38</b>
trouble attention/concentration	20%	10
diminution capacité d'abstraction	6%	3
lenteur idéative	26%	13
autres manifestations cognitives***	12%	6
<b>Total des sujets ayant une ou plusieurs manifestations cognitives</b>	<b>44%</b>	<b>22</b>
anorexie /perte de poids	18%	9
trouble du sommeil	32%	16
incurie	16%	8
manifestations psychosomatiques	8%	4
<b>Total des sujets ayant une ou plusieurs manifestations physiques</b>	<b>44%</b>	<b>22</b>

\* intolérance à la frustration, opposition, agressivité, fugues.

\*\* idées délirantes de référence, mégalomaniaques, idées délirantes de culpabilité, d'empoisonnement.

\*\*\* maladresse gestuelle, troubles des fonctions instrumentales.

*Les symptômes des « premiers » épisodes psychotiques caractérisés n'ont pas été comptabilisés dans notre étude, nous avons jugé, à posteriori qu'ils appartenaient à la schizophrénie « constituée », au sens catégoriel.*

Si l'on détaille les symptômes de ces dimensions par ordre de fréquence, nous notons :

- pour plus de 50% des sujets: un **retrait**, des manifestations **d'avolition**, des manifestations impulsives et comportementales appartenant à la catégorie « **autre** » (**intolérance à la frustration, opposition, agressivité, fugues**), des items **dépressifs**, une **anxiété** ;
- pour 25 et 50% : des **passages à l'acte** auto ou hétéro-agressifs, des phénomènes de **discordance**, des éléments de **persécution**, des **troubles du sommeil**, des **idées suicidaires**, une **lenteur idéative** ;
- pour 10 et 25% : des troubles de l'attention et de la concentration, des comportements délictueux, une froideur affective, des éléments obsessionnels, une perte de poids ou une anorexie, une incurie, des fluctuations thymiques, des troubles cognitifs classifiés dans la catégorie « autre » (maladresse gestuelle, troubles des fonctions instrumentales), une alogie, et enfin des idées délirantes (de référence, mégalomaniaques, de culpabilité, d'empoisonnement) ;
- pour moins de 10% des sujets : des manifestations psychosomatiques, une diminution des capacités d'abstraction, des éléments phobiques et enfin des hallucinations auditives, item le moins fréquent.

Les symptômes les plus représentés appartiennent aux dimensions que nous avons qualifiées de **négative** (retrait, avolition), **impulsives** (intolérance à la frustration, opposition, agressivité, fugues), **thymiques** (items dépressifs), et **anxieuse** (anxiété).

En dehors de la dimension positive/de discordance ces symptômes ne semblent pas spécifiques. En effet, l'anxiété, l'incurie, l'irritabilité se manifestent également lors de cette période communément appelée « crise d'adolescence » sans inciter tous les adolescents à consulter un pédopsychiatre pour autant.

Quelle réflexion clinique adopter afin de pouvoir authentifier cette période prodromique en évitant toute banalisation d'une symptomatologie ayant pour caractéristique un apparent manque de spécificité ?

Les symptômes retrouvés dans notre étude illustrent-ils les prodromes classiquement décrits ?

La réponse que nous apporterons s'inspire principalement des recherches contemporaines portant sur « les populations à haut risque » de psychose.

### c. Données de la littérature récente :

- **Position du DSM-III-R**: bien qu'abandonné aujourd'hui, le DSM-III-R constitue le dernier manuel diagnostique international ayant accordé un sens et une place aux diverses manifestations prodromiques. Comme elles sont absentes des autres classifications internationales (CIM-9, CIM-10)<sup>[16, 15]</sup>, nous jugeons utile de les citer.

Le DSM-III-R mentionne<sup>[2]</sup> :

1. Un isolement marqué ou un retrait social ;
2. Une détérioration marquée du fonctionnement social ;
3. Un comportement bizarre ;
4. Une détérioration de l'hygiène personnelle ;
5. Des affects émoussés ou inappropriés ;
6. Un discours digressif, vague, surélaboré ou circonstanciel ;
7. Une pauvreté du discours ou de son contenu ;
8. Des croyances bizarres ou une pensée magique ;
9. Des expériences perceptives insolites ;
10. Un manque d'initiative, d'intérêt, d'énergie.

Les items 1, 2, 5, 6, 7 et 10 correspondent aux diverses manifestations négatives retrouvées dans notre étude, bien que nous les ayons regroupées sous d'autres termes (avolition, alogie). Les

items 3 et 8 sont retrouvés dans la dimension que nous avons qualifiée de discordante et positive ; et l'item 4, dans les manifestations physiques.

⇒ **La symptomatologie répertoriée dans notre étude est concordante aux anciennes descriptions du DSM-III-R.**

Les dimensions thymiques et anxieuses sont absentes dans la description du DSM-III-R. Pour cette raison, plusieurs investigations ont été menées afin de tester la pertinence des prodromes décrits dans le DSM-III-R. La plupart sèment le doute quant à la validité de ces prodromes, en raison de la fiabilité insuffisante de leur mesure. Ils n'apparaissaient donc plus dans la quatrième version.<sup>[27]</sup>

- **Les travaux de YUNG et MAC GORRY :** en 1996, l'équipe australienne, élabore une revue exhaustive de la littérature.<sup>[91]</sup> Les différents prodromes ont été répertoriés en 7 catégories :

<p><b>1. Signes névrotiques :</b> Anxiété, trouble anxieux, crises d'angoisse Colère, irritabilité, instabilité, impatience Phénomènes obsessionnels compulsifs Symptômes hystériques</p>	<p><b>5. Signes somatiques :</b> Troubles du sommeil Réduction appétit, perte de poids Manque d'hygiène Plaintes somatiques</p>
<p><b>2. Signes thymiques :</b> Dépression, tristesse, anhédonie Idées suicidaires, perte de l'élan vital Oscillations de l'humeur Culpabilité</p>	<p><b>6. Modification du comportement :</b> Retrait, isolement social, ralentissement Comportement perturbateur ou bizarre Impulsivité, agressivité Détérioration du rendement scolaire</p>
<p><b>3. Modification de la volition :</b> Perte d'énergie, fatigue Apathie, perte de motivation Ennui, perte d'intérêt</p>	<p><b>7. Autres signes</b> Phénomènes dissociatifs Expériences perceptives inhabituelles Troubles moteurs et psychomoteurs Sensitivité, suspicion, méfiance Trouble de l'affectivité</p>
<p><b>4. Troubles cognitifs :</b> Difficultés d'attention et de concentration Barrages idéiques, troubles de la mémoire Difficultés d'abstraction Rêverie diurne, préoccupations</p>	

Notre étude recoupe cette liste : tous les signes thymiques et somatiques, ainsi que la majorité des signes névrotiques et des manifestations cognitives décrits par YUNG et MAC

GORRY ont été mentionnés par les pédopsychiatres de la région nancéenne (nous avons trouvé des symptômes phobiques non répertoriés par ces auteurs, ils seront décrits ultérieurement par d'autres).

Les manifestations comportementales des auteurs australiens correspondent dans notre étude aux dimensions négatives (retrait, détérioration du fonctionnement scolaire et professionnel) et impulsives (agressivité, impulsivité). Il en est de même pour les modifications de la volition, classifiée dans notre étude dans le registre de la symptomatologie négative sous le terme d'avolition.

⇒ **Les symptômes cliniques étudiés durant l'adolescence de nos patients semblent concordants aux données énumérées par YUNG et MAC GORRY, en dépit des différences de terminologie.**

- **Recherches se basant sur l'étude des populations « à haut risque »**: des échelles spécifiques, non encore validées en français, ont été élaborées pour asseoir une recherche **rétrospective** et méthodique des manifestations prodromiques. Nous noterons que les prévalences des manifestations prodromiques diffèrent d'une échelle à l'autre. De surcroît, ces prévalences se différencient de celles observées au sein de notre population. Cette remarque sous-tend que la fréquence des manifestations prodromiques recensées est tributaire de la méthodologie adoptée dans ces recherches (taille de l'échantillon et nature de l'échelle utilisée). Nous les détaillerons cependant afin de mettre en balance nos résultats avec les données émanant de ces travaux.

- 1) L'IRAOS (Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia): mise au point par HAFNER et al, cet instrument a largement contribué aux recherches concernant les prodromes de la schizophrénie.<sup>[40]</sup> Il s'agit d'un entretien semi-structuré recueillant des informations auprès du patient et de son entourage (données démographiques, sociales, symptômes psychiatriques survenus depuis l'âge de 12 ans). 267 patients présentant un premier épisode psychotique ont passé cette échelle. Les symptômes les plus fréquemment sont :

<u>1. Symptômes thymiques</u>
dépression 16%
manque d'énergie 8,6%
<u>2. Symptômes névrotiques</u>
anxiété 18%
inquiétude 17%
<u>3. Symptômes cognitifs :</u>
trouble de la concentration 13%
<u>4. Symptômes somatiques</u>
troubles de l'appétit, du sommeil 13,5%
<u>5. Symptômes positifs</u>
suspicion 9,7%
idées de référence 7,1%
<u>6. Symptômes négatifs</u>
retrait 9,7%
isolement 6%
détérioration du rendement professionnel 17%

Ces manifestations prodromiques sont plus fréquentes dans notre étude. Nous dénombrons **50%** d'anxiété contre 18% chez HAFNER (17% pour l'inquiétude) ; **50%** d'items dépressifs contre 16% ; **80%** de signes négatifs contre 25% (retrait, isolement, manque d'énergie). Il en est de même pour les signes positifs (les idées de suspicion) 38% contre 10% pour HAFNER, et les troubles de la concentration 20% contre 13%. Les manifestations comportementales et d'impulsivité décrites dans notre population ne sont pas mentionnées dans les items ci-dessus.

La méthodologie adoptée pour notre étude et la taille de notre échantillon (50 versus 267 patients pour HAFNER) peuvent expliquer ces différences. Une autre critique comme nous l'avons cité, pourrait être que nous avons sélectionné un échantillon non exhaustif de tous les adultes qui ont présenté des manifestations prodromiques. De ce fait, les manifestations pourraient-elles être surreprésentées parmi les sujets ayant consulté en pédopsychiatrie ?

⇒ **La nature des manifestations cliniques de notre population est comparable aux prodromes mentionnés par HAFNER, exclusion faite des manifestations comportementales et d'impulsivité non répertoriées par celui-ci. Nos prévalences sont supérieures.**

En 2005, FLEISCHHAKER utilise l'IRAOS pour décrire la phase prodromique chez 101 patients.<sup>[31]</sup> Il mentionne que **62%** des patients présentaient des symptômes qualifiés d'« internalisés ». Dans notre étude, ils correspondent aux manifestations négatives (retrait, isolement), anxieuses (anxiété généralisée, éléments obsessionnels) et cognitives (lenteur idéative) classifiées. L'auteur retrouve près de **30%** de manifestations dites « externalisées » (agressivité, hyperactivité, comportement antisocial), et **56%** de retard de développement (retard du langage, moteur, écriture). Nous citons cette recherche en raison du regroupement original adopté par cet auteur, et de la place occupée par les troubles comportementaux, constitutifs d'une catégorie pertinente, les « symptômes externalisés ». Les études suivantes accordent moins de place à ces manifestations. Dans notre population, **64%** des sujets présentaient des manifestations de la dimension impulsive. Ce résultat est supérieur (près du double) à celui exposé par FLEISCHHAKER, différence de prévalence résultant certainement de la composition de notre population. Il est licite de penser que les adolescents qui présentaient des troubles du comportement à type d'impulsivité, de passage à l'acte ont été amenés à consulter davantage. Le repérage des manifestations impulsives, plus criardes, accélère manifestement la demande de soins.

- 2) La RPMIP (Royal Park Multidiagnostic Instrument for Psychosis) : c'est à nouveau l'équipe australienne de MAC GORRY qui a décrit les phases prodromiques chez 313 patients (94 schizophrènes, 62 troubles schizophréniformes, 16 troubles délirants, les autres troubles étant des troubles thymiques).<sup>[46]</sup> Leurs résultats sont conditionnés ci-dessous et comparés aux nôtres :

Items répertoriés par Mac Gorry et al.	Mc Gorry et al. (N=94)	Echantillon nancéen (N=50)
Incurie	22,3%	incurie <b>16%</b>
Affects froids, détachés et inappropriés	33,3%	(froideur affective) 20%
Retrait, isolement	75,5%	retrait <b>68%</b>
Détérioration marquée du fonctionnement social	62,8%	(avolition) <b>54%</b>
Apathie, anergie, désintérêt	23,7%	(avolition) <b>54%</b>
Idées bizarres	53,3%	(discordance) 40%
Expériences perceptives inhabituelles	23,7%	(discordance) 40%
Comportement étrange	25,5%	(discordance) 40%
Discours digressif, vague, métaphorique	29%	NA

Il existe une similitude de prévalence : **retrait** : 68% versus 75.5% ; **incurie** : 16% versus 22.3%. L'**avolition** (54% dans notre étude), correspond aux items « détérioration du fonctionnement social, apathie et désintérêt » de ces auteurs. Nous signalons moins de froideur affective (20% versus 33.3%). Les idées bizarres, expériences perceptives inhabituelles et comportement étrange ont été regroupés dans nos manifestations de discordance (40%), et ne peuvent être détaillés séparément.

⇒ **Nos données semblent concordantes avec l'étude de Mc Gorry et al, en particulier pour les manifestations négatives de retrait et d'avolition.**

3) La SOS (the Symptom Onset in Schizophrenia inventory) : l'équipe de PERKINS et al.<sup>[68]</sup> a soumis 35 sujets schizophrènes à la passation de cette échelle. La SOS, mise au point pour cette étude inclut **16** items qui sont détaillés ci-dessous :

SOS Perkins et al. N=35	
<b>Symptômes généraux</b>	
humeur dysphorique (dépression, anxiété, irritabilité, hostilité)	86%
troubles du sommeil (insomnie réveil précoces)	89%
idées de référence (faible, forte conviction)	66%
suspicion	86%
pensée confuse, lente (trouble de l'attention, concentration, lenteur, barrages)	86%
anomalies de perception (illusions à minima)	49%
détérioration du fonctionnement social	94%
autres (obsessions)	10%
<b>Symptômes négatifs</b>	
retrait social	<b>54%</b>
avolition (diminution des activités dirigées vers un but, manque d'élan)	<b>60%</b>
affects émoussés, froidement exprimés (diminution de l'expression faciale, discours monotone)	43%
baisse du ressenti des émotions (apathie, manque d'intérêt, anhédonie)	14%
<b>Symptômes positifs</b>	
illusions	97%
hallucinations	66%
<b>Symptômes de désorganisation</b>	
trouble du cours de la pensée	<b>54%</b>
comportement désorganisé (mouvements bizarres, catatonie)	<b>17%</b>



Nous retrouvons certains de nos symptômes positifs (suspicion, référence) et certaines de nos manifestations cognitives (pensée lente, confuse) dans les symptômes généraux décrits par PERKINS. Des manifestations appartenant à nos registres anxieux, thymiques (dépression, anxiété) et comportementaux (irritabilité, hostilité) sont regroupées sous le terme « d’humeur dysphorique » dans les symptômes généraux chez cet auteur.

Des similitudes ressortent : nous trouvons 68% de **retrait social** versus 54% chez PERKINS (et 94% de détérioration du fonctionnement social). La prévalence des manifestations **d’avolition** des éléments **obsessionnels** (60% et 10% pour PERKINS) avoisine la notre (54% et 18%). Les manifestations de **discordance** de notre étude, présentes dans 40 % des cas peuvent être comparées aux 54% de troubles du cours de la pensée et 17% de comportement désorganisé chez PERKINS. L’item « humeur dysphorique » (86%) recouvrant les manifestations anxieuses, dépressives et d’hostilité peut être comparé à nos résultats (dépression, anxiété, autres manifestations impulsives incluant l’agressivité) présents chacun pour plus de 50% des patients de notre population.

En revanche, les troubles classés dans la dimension cognitive sont plus fréquents pour cet auteur (pensée confuse, lente pour 86% des patients), contre moins de la moitié de notre population (lenteur idéative et troubles de l’attention et de la concentration additionnés). Nous relevons nettement moins de symptomatologie positive (4% d’hallucinations auditives et 10% d’autres idées délirantes) que PERKINS.

⇒ **Il est important de souligner la forte proportion d’items présents chez PERKINS et dans notre étude. Nos résultats sont concordants, en particulier pour les manifestations négatives (retrait et avolition) et les éléments obsessionnels.**

4) La SOPS (Scale Of Prodromal Symptoms) : cette échelle a été élaborée par l’équipe américaine de MILLER et MAC GLASHAN dans le cadre du Yale PRIME (premier programme d’intervention et de détection précoce pour la schizophrénie aux Etats-Unis) <sup>[60,61]</sup> :

SOPS (N=60)	Echantillon Nancéen (N=50)
<b>Symptômes négatifs</b>	
retrait 78%, détérioration du fonct° social 77%	retrait <b>68%</b>
avolition 67%	avolition <b>54%</b>
diminution de l'expression des affects 42%	froideur affective 20%
diminution du ressenti des affects 40%	froideur affective 20%
<b>Symptômes généraux</b>	
troubles du sommeil 37%	troubles du sommeil <b>32%</b>
humeur dépressive 58%	items dépressifs <b>50%</b>
diminution de la tolérance au stress 47%	NA
<b>Symptômes de désorganisation</b>	
apparence bizarre 30%, pensée bizarre 32%	discordance <b>40%</b>
incurie 17%	incurie <b>16%</b>
diminution de l'attention, de la concentration 65%	trouble de l'attention 20%, de la concentration 26%
<b>Symptômes positifs</b>	
suspicion 60%	persécution 38%
discours désorganisé 48%	discordance <b>40%</b>
troubles du contenu de la pensée 48%	NA
idées de grandeur 17%	autres idées délirantes 10%
anomalies de perception 50%	(items déréalisat°/deperso° appartenant à la discordance)

⇒ Nos manifestations **négatives** (retrait et avolition) sont les plus analogues, ainsi que les **troubles du sommeil**, les **items dépressifs** et les manifestations de **discordance**.

#### En résumé :

↪ Les échelles précédentes (IRAOS, SOPS, SOS, RPMIP) adoptent une méthodologie rigoureuse, recherchant systématiquement les prodromes de manière rétrospective. Ceci explique les différences de prévalence constatées avec notre population. Nous regrettons de ne pas disposer de tels instruments validés en français.

↪ Néanmoins, le dépouillement des dossiers des patients de notre étude nous permet de constater la présence de nombreux **prodromes** décrits dans la littérature actuelle. **Les items négatifs (retrait, avolition), thymiques (dépression), différentes manifestations de discordance et les troubles du sommeil semblent être les plus concordants.**

Selon YUNG et JACKSON, les prodromes classiquement retrouvés sont par ordre de fréquence : la réduction de l'attention et de la concentration, **l'anergie, le manque de motivation**, (avolition), **l'humeur dépressive, les troubles du sommeil**, l'anxiété, **le retrait social**, la méfiance, la **détérioration du fonctionnement social**, l'irritabilité ; ce qui corrobore nos résultats.<sup>[24, 27]</sup>

Ces manifestations paraissent peu précises. Néanmoins certains prodromes peuvent s'avérer plus prédictifs que d'autres. De cette façon, il existerait des prodromes (ou des « états prodromiques ») plus **spécifiques** présageant avec plus de fiabilité d'une évolution schizophrénique. La sous-partie suivante y est consacrée.

#### **d. Spécificités des prodromes et individualisation de groupes à risque:**

Pour HAFNER et al, l'humeur dépressive et le dysfonctionnement social sont les plus prédictifs.<sup>[37]</sup> Pour la majorité des patients schizophrènes, la prévalence de l'humeur dépressive lors de la phase prodromique est nettement supérieure à celle retrouvée en population saine. Dans l'étude ABC (Age, Beginning and Course) cette même équipe affirme que l'état dépressif serait présent pour 81% des patients schizophrènes, et ce en moyenne 4.8 ans avant la première admission ; pour 42% des patients cet état aurait débuté avant la période psychotique.<sup>[38, 27]</sup>

Dans une étude de cohorte menée en Israël (étude des conscrits israéliens), des déficits cognitifs présents à l'âge de 17 ans prédiraient la survenue ultérieure d'une schizophrénie et ce indépendamment du retrait social.<sup>[43]</sup>

Pour PARNAS, les prodromes les plus spécifiques seraient qualitativement identiques aux symptômes psychotiques, mais d'intensité moindre.<sup>[67]</sup>

Pour CAMERON, ce sont la suspicion et la désorganisation qui présentent un assez bon pouvoir prédictif. CHAPEMAN estime que les troubles de l'attention et les illusions sont plus spécifiques. HUBER et al suggèrent quant à eux que ce sont les troubles de la perception (anomalies cénesthésiques et sensations somatiques anormales) ainsi que les manifestations appelées « déficits subjectifs » (symptômes négatifs) qui augurent mieux une évolution psychotique.<sup>[27]</sup>

Selon l'équipe australienne de YUNG et MAC GORRY <sup>[92]</sup>, la durée importante de la phase prodromique, le fonctionnement social médiocre lors de l'admission, les symptômes psychotiques atténués, la dépression sévère et la désorganisation constituent des facteurs prédictifs. Dans un article plus récent, ils y ajoutent les troubles de l'attention.<sup>[93]</sup> Ils y précisent également qu'une **combinaison de plusieurs facteurs** tels que les antécédents familiaux de psychose, un retrait social et des symptômes psychotiques atténués d'apparition récente améliorent la valeur prédictive de chaque item.

Ils ont **défini 3 groupes à risques** en fonction de la combinaison de plusieurs facteurs :

1° les états prodromiques à risque génétique présents pour 16% de leur population (traits de personnalité schizotypique ou parent du premier degré souffrant de schizophrénie combiné à une détérioration récente du fonctionnement général) ;

2° les états prodromiques caractérisés par des symptômes psychotiques brefs intermittents et spontanément résolutifs (hallucinations, idées de référence, pensée magique évoluant moins d'une semaine) présents pour 4% des sujets étudiés ;

3° les états prodromiques constitués de symptômes positifs atténués (anomalie de perception référence, suspicion perdurant plusieurs semaines mais n'atteignant jamais le seuil des symptômes psychotiques brefs) authentifiés pour 80% de leur population.<sup>[93,27]</sup> Ces différentes phases prodromiques pourraient selon ces auteurs prédire une transition psychotique à 6 mois avec une valeur prédictive positive de 80%, négative de 94%, une spécificité de 91% et une sensibilité de 86% ; à 12 mois avec une valeur prédictive positive de 80.8%, négative de 81.8%, une sensibilité de 60% et une spécificité de 92%.<sup>[92, 93]</sup>

La méthodologie adoptée pour notre étude ne nous permet aucune conclusion touchant le caractère prédictif des symptômes retrouvés. Cependant, les différents items décrits ci-dessus, jugés des plus prédictifs, (**désorganisation, retrait, humeur dépressive, troubles de l'attention et suspicion**), figurent tous dans notre population, avec pour certains des prévalences élevées (le retrait, les items dépressifs, pour la moitié ou plus des patients ; la persécution et la discordance pour près de 40% ; la lenteur idéative pour près d'un tiers des patients ; les troubles de la concentration pour 1/5<sup>ème</sup> des patients).

⇒ **Nous pouvons cliniquement corrélérer les caractéristiques de notre population avec les populations à haut risque de transition vers la psychose.**

Afin de faire le lien avec la nature des **premières** manifestations cliniques répertoriées durant l'adolescence ainsi que leur âge d'apparition, nous allons récapituler brièvement les données de la littérature concernant le début et la durée de la phase prodromique, obtenues grâce à l'étude des ces mêmes groupes à risque.

#### **e. Début, durée de la phase prodromique et cinétique d'apparition des prodromes :**

Pour de nombreux auteurs, les signes négatifs et les symptômes non spécifiques seraient les premiers symptômes à se manifester.<sup>[24, 27, 33]</sup>

Pour HAFNER dans 50 à 70% des cas, les items négatifs apparaîtraient en premier (2 à 6 ans avant la première hospitalisation, en moyenne 4.6 ans). Il y ajoutera les manifestations dépressives ainsi qu'une détérioration sociale marquée (survenant 2 à 4 ans avant la première hospitalisation). Par la suite il enrichira ces données, les signes **inauguraux** les plus fréquents deviendraient alors: la nervosité, la dépression, l'anxiété, l'anergie, le retrait, les troubles de la concentration, le manque de confiance en soi ; ce qui recouvre les dimensions négatives, anxieuses, thymiques et cognitives de notre étude.<sup>[39, 37]</sup>

En 2005 FLEISCHHAKER, mentionne l'apparition des premiers symptômes à 14.5 ans en moyenne (il ne précise pas les cinétiques exactes d'apparition). Il insiste sur le fait qu'un retrait social et qu'être très introverti étaient prédictifs d'un pronostic plus sombre.<sup>[31]</sup>

Selon MAC GLASHAN, les patients qui manifestent plus de symptômes négatifs présenteraient plus de début insidieux.<sup>[24]</sup> Ces formes de début seraient plus fréquentes chez les sujets de sexe masculin.<sup>[38]</sup>

Dans un article étudiant la phase prodromique pour 232 patients, HAFNER, à nouveau, souligne que 75% des sujets auraient présenté des prodromes. Cette phase durerait en moyenne 5 ans.<sup>[38, 37]</sup>

Dans **les formes à début précoce**, les manifestations de discordance seraient plus fréquemment représentées.<sup>[4]</sup> Dans une récente étude de cohorte finlandaise, LUOMA et al affirment que les affects émoussés, inappropriés et les troubles de la pensée se retrouveraient plus souvent chez les sujets dont la phase prodromique débute avant 22 ans. Certains symptômes seraient alors dépendants de l'âge de début de la schizophrénie.<sup>[54]</sup> D'autres auteurs affirment que les affects inappropriés ou émoussés seraient présents chez tous les patients atteints de schizophrénie ayant débutée durant l'enfance.<sup>[33]</sup> Pour HAFNER, les manifestations anxieuses (anxiété sociale, phobie spécifique, anxiété situationnelle) seraient plus fréquentes pour les phases prodromiques débutant entre 12 et 24 ans.<sup>[39]</sup>

HAFNER précise que les symptômes positifs peu nombreux et atténués, apparaissent plus tardivement, en moyenne 2 ans avant la première hospitalisation.<sup>[39]</sup> Les idées de référence et de persécution seraient les plus précoces et précéderaient les hallucinations (souvent déniées par les sujets) et les troubles du cours de la pensée, plus tardifs.<sup>[24, 33, 37]</sup>

#### **Nous retiendrons que :**

- ↳ Le début de la phase prodromique peut revêtir plusieurs formes. Ses premiers signes seraient des items négatifs ou non spécifiques dans 70% des cas, des symptômes positifs et négatifs concomitants pour 20% des cas et des signes positifs seuls pour à peine 7% des patients.<sup>[33]</sup> Les **débuts insidieux seraient les plus fréquents** et corrélés avec un début de la maladie plus précoce, avec le sexe masculin et avec un pronostic plus sombre.<sup>[18]</sup>
- ↳ La phase prodromique a une durée variable (5 ans en moyenne pour HAFNER, d'autres auteurs signalent une durée moyenne de 6.3 ans).<sup>[18]</sup>
- ↳ Il semble exister un consensus entre les différents chercheurs, affirmant que les signes **négatifs** (retrait, isolement, détérioration du fonctionnement social, anergie), certaines manifestations **anxieuses** (anxiété généralisée, éléments obsessionnels), les items **dépressifs** (dépression, manque de confiance en soi) ainsi que les troubles de la **concentration**, **seraient les premiers à apparaître**.
- ↳ Dans la plupart des cas, les symptômes **positifs** se manifesteraient en dernier lieu, les idées de référence et de persécution étant les plus représentées.

⇒ Des manifestations prodromiques seraient caractéristiques des **schizophrénies au début plus précoce** : manifestations anxieuses diverses pour certains, affects émoussés, inappropriés et des troubles de la pensée, pour d'autres.

Dans notre étude (partie « premières manifestations »), les **premières manifestations** durant l'adolescence sont :

- des manifestations **négatives** (50% de la population totale),
- des manifestations **impulsives et comportementales** (32%),
- des manifestations cognitives (24%),
- des manifestations thymiques (22%),
- des manifestations anxieuses (18 %),
- des manifestations physiques (16%),
- et enfin, des manifestations positives et de discordance (6%).

L'âge moyen d'apparition de ces dimensions durant l'adolescence est de 13.8 ans, l'âge moyen de la première hospitalisation en service de pédopsychiatrie est de 16.3ans. Le délai entre l'âge d'apparition des premières manifestations durant l'adolescence et le diagnostic de schizophrénie est de 7.3 ans en moyenne.

⇒ **Dans notre population, les items appartenant aux dimensions négatives s'expriment de manière inaugurale pour 50% de la population**, reflétant bien les données des publications citées ci-dessus. Nous retrouvons également les manifestations anxieuses, thymiques et cognitives, mais à un degré moindre.

Les manifestations **comportementales**, présentes dans notre population au deuxième rang des manifestations inaugurales sont, dans la littérature, moins détaillées comme telles. Néanmoins FLEISCHHAKER les retrouvait, sous le terme de symptômes « externalisés » pour près d'un tiers des sujets en phase prodromique. Il n'avait précisé la cinétique d'apparition des différentes manifestations.<sup>[31]</sup> Nous demeurerons circonspects sur les analogies que nous pourrions faire avec notre population.

L'âge des premières manifestations apparaissant durant l'adolescence pour notre population (13.8 ans) est proche de l'âge mentionné par FLEISCHHAKER (14.5 ans). Nous pourrions affirmer alors que cet âge atteste le début de la phase prodromique et par extension le début de la schizophrénie. Cependant peu d'études traitent de l'âge du début de la maladie et cette même notion de début varie d'une étude à l'autre (début de la phase prodromique, début des symptômes psychotiques).<sup>[18]</sup>

Dans notre population, le délai entre l'âge d'apparition des premières manifestations et l'âge au diagnostic de schizophrénie est de 7.3 ans. Ce délai est de 2.5 ans en moyenne si nous prenons en compte l'âge de la première hospitalisation en service de pédopsychiatrie. Ces périodes pourraient refléter la durée de la phase prodromique, d'autant plus que HAFNER mentionnait des différences allant de 2 à 6 ans entre l'apparition des premiers symptômes négatifs et la première hospitalisation pour schizophrénie. **Nos données semblent concordantes avec celles de la littérature. Ces résultats relèvent probablement de l'importance des formes à début insidieux dans notre population.**

Nous avons vu dans la partie consacrée à la clinique de l'enfance, qu'il existait une **stabilité remarquable des dimensions de l'enfance à l'adolescence** (70% des enfants impulsifs, 69% des enfants présentant des manifestations négatives, 66% des enfants anxieux, 60% des enfants présentant des manifestations cognitives et 45% des enfants présentant des manifestations physiques conservent ces mêmes dimensions durant leur adolescence). S'agirait-il, de manière rétrospective, d'une « extension » de la phase prodromique à l'enfance de ces patients ? Les dimensions négatives et d'impulsivité sont les plus représentés en tant que manifestations « inaugurales » à l'adolescence dans notre étude. Ces résultats soulignent que ces dimensions étaient d'ores et déjà exprimées dès l'enfance pour un certain nombre de sujets. **Ce qui rend alors caduque toute tentative de « datation précise » du début de la phase prodromique, au sein de notre population.** Cette réflexion rejoint celle de D'AMATO qui insiste sur les difficultés de repérage du début de la phase prodromique, et conclue qu'il faut principalement retenir que certaines « dimensions » s'expriment plus ou moins précocement.<sup>[22]</sup> Très peu d'études dans la littérature recherchent des corrélations entre les prodromes classiquement décrits à l'adolescence et les manifestations symptomatologiques de l'enfance. Elles analysent soit l'une ou l'autre de ces périodes, sans les confronter. Des études supplémentaires s'avéreraient utiles pour aborder les prodromes sous forme d'un continuum évolutif, de l'enfance, à l'adolescence et ce jusqu'à



l'éclosion de la maladie. **Cette perspective « dimensionnelle » et longitudinale améliorerait sans doute de la compréhension globale de l'histoire naturelle de la schizophrénie.**

**f. Corrélations entre les dimensions cliniques et le sous-type ultérieur de schizophrénie :**

Dans une même approche, nous avons tenté d'établir des liens entre les dimensions cliniques répertoriées durant l'adolescence et les formes futures de schizophrénie. Nos résultats, bien que non significatifs, montrent que les futurs schizophrènes **paranoïdes**, durant leur adolescence, présentent davantage de manifestations impulsives, positives/de discordance, anxieuses que les autres formes ; **moins** de symptômes négatifs et de manifestations thymiques. Dans la littérature, CANNON et al soulignent que les troubles du comportement (impulsivité, agressivité, agitation, irritabilité) prédiraient l'apparition de type positif (paranoïde) de schizophrénie, ce qui corrobore nos résultats ; et qu'à l'inverse, les symptômes négatifs prédiraient une évolution déficitaire.<sup>[10, 20]</sup> Aucune autre étude ne confirme ces hypothèses, l'interprétation de ces résultats doit être prudente.

⇒ Une prédiction de la schizophrénie paraît possible, comme en atteste les nombreuses études portant sur les sujets à haut risque, mais **la prévision d'une forme en particulier de schizophrénie, semble encore trop prématurée.**

**A l'issue de cette partie conséquente, un résumé des éléments « clé » est nécessaire :**

↳ **Nature des prodromes :**

Dans notre population, la qualité des manifestations cliniques recensées durant l'adolescence est concordante avec plusieurs recherches (YUNG, MAC GORRY, HAFNER, FLEISCHHAKER, PERKINS, MILLER et MAC GLASHAN) et avec les anciennes descriptions du DSM-III. Les items négatifs de retrait, d'avolition, les items thymiques de dépression, les éléments de discordance, ainsi que les troubles du sommeil recensés dans notre population sont les plus concordants.

Les items appartenant à la dimension impulsivité/troubles comportementaux (64%) sont moins mentionnés dans ces recherches. Ils sont peu spécifiques des prodromes et fréquents à la puberté.

Quantitativement, les prévalences des manifestations prodromiques de notre population divergent parfois des recherches citées. Ces prévalences, tributaires de la méthodologie utilisée (échelles et taille de l'échantillon), diffèrent également d'un auteur à l'autre.

↳ **Spécificité des prodromes, état mental à risque :**

Certains prodromes, variables en fonction des auteurs, semblent être plus **prédictifs** du risque d'évolution vers la schizophrénie : retrait, avolition, items dépressifs, troubles de l'attention, suspicion, éléments de désorganisation. Ils sont retrouvés au sein de notre population avec des prévalences non négligeables (68%, 54%, 50%, 20%, 38%,40%).

Les travaux récents ont permis d'individualiser des groupes à risque, caractérisés par la **combinaison** de plusieurs prodromes et témoignent d'un risque à la fois clinique (symptômes positifs atténués ou intermittents) et d'une composante génétique (trouble de la personnalité schizotypique ou antécédents familiaux de psychose, associés aux items négatifs). La méthodologie adoptée pour notre étude ne nous a pas permis d'identifier précisément de tels groupes. Cependant nous avons retrouvé, durant la phase prodromique, des items positifs de persécution/suspicion (38%), des idées délirantes (10%), des hallucinations auditives (4%). Nous aborderons les risques « génétiques » dans une autre partie.

### ↳ **Cinétique d'apparition des prodromes, début de la phase prodromique:**

Les manifestations caractérisant le « début » de la phase prodromique sont polymorphes (signes négatifs isolés, signes négatifs et positifs, rarement signes positifs isolés). Dans notre étude, les **symptômes négatifs s'expriment de manière inaugurale** à l'adolescence pour **50%** de la population. Seulement 6% de notre population exprimaient des manifestations positive/de discordance de manière inaugurale.

### ↳ **Durée de la phase prodromique :**

Le délai entre l'âge d'apparition des premières manifestations de l'adolescence et le diagnostic de schizophrénie est de 7.3 ans, ce qui représenterait une durée de la période prodromique, concordante aux données de la littérature. Certains sujets suivis à l'adolescence exprimaient d'ores et déjà ces manifestations durant leur enfance, ce qui rend acrobatique et **illusoire toute tentative de datation précise de la phase prodromique pour notre population, et appuie l'importance des formes insidieuses.**

Une approche **dimensionnelle** des manifestations cliniques des sujets en phase pré-schizophrénique permet d'aborder la maladie sous forme d'un **continuum évolutif**, de l'enfance à l'adolescence.

## **6. Le traitement chimiothérapique durant l'adolescence :**

Toutes molécules confondues, 40 sujets (**80% de la population**) se sont vus prescrire un traitement **avant** le diagnostic de schizophrénie :

- 27 sujets (**54%**) durant leur adolescence, **4.7 ans** en moyenne avant le diagnostic de schizophrénie ;
- 13 patients (**26%**) à l'âge adulte, **2.5 ans** en moyenne avant le diagnostic de schizophrénie.

Ainsi, une **majorité de patients a été traité avant le diagnostic de schizophrénie**, ce qui laisse penser que les symptômes présentés par ces sujets étaient invalidants, au point de nécessiter une chimiothérapie.

Toutes prises en charge confondues, **46 (92%)** sujets ont fréquenté une structure de psychiatrie infanto-juvénile durant leur adolescence. **27** seulement ont bénéficié d'une prescription médicamenteuse alors qu'ils présentaient tous des manifestations prodromiques à l'adolescence. Leurs symptômes (de par leur intensité) nécessitaient-ils aucune intervention médicamenteuse? Aurait-il été préférable d'instaurer un traitement?

L'impossibilité d'évaluation de l'intensité de ces symptômes (faute d'entretien semi structuré spécifique) constitue un biais indéniable qui ne permet pas d'évaluer à posteriori « l'attitude de non-prescription » des pédopsychiatres.

Nous porterons notre attention sur les sujets traités avant d'être diagnostiqués schizophrènes, en analysant la nature de leurs symptômes.

20 sujets (**40%**) se sont vu attribuer des **antidépresseurs avant le diagnostic de schizophrénie**. L'utilisation se fait **préférentiellement avant 18 ans** (pour **28%** de la population totale, à 16.3 ans en moyenne) ; 4.3 années avant le diagnostic de schizophrénie. Ils traitent durant l'adolescence des **troubles divers**, et particulièrement des troubles de l'humeur, névrotiques, schizotypiques et des abus de substances. L'identification de leur utilisation en fonction des diverses dimensions retenues révèle des résultats disparates, avec une utilisation statistiquement significative et préférentielle pour les **dimensions thymiques** et les **manifestations anxieuses**.

36 sujets (**62%**) se sont vu attribuer un traitement par **NL ou APA avant le diagnostic de schizophrénie**. Leur utilisation survient avant 18 ans pour 22 d'entre eux (**44%** de la population totale) à 15.5 ans en moyenne et 4.4 ans avant le diagnostic de schizophrénie. Ils sont employés pour traiter des troubles variés avec une prédominance de troubles psychotiques aigus, de troubles schizotypiques, de troubles du comportement et des émotions. Leur utilisation en fonction des dimensions cliniques durant l'adolescence retrouve de manière statistiquement significative les dimensions **positive/de discordance, impulsive/comportementale, thymique** et **négative**.

Des questions se détachent: tous les sujets doivent-ils être traités durant la phase prodromique? Est-il légitime d'instaurer un traitement dès cette phase alors que l'évolution du trouble est inconnue? Les traitements instaurés dans notre étude sont-ils concordants aux recommandations ?

Quelques éléments de réponse ressortent des publications actuelles :

La détection des symptômes psychotiques est très importante durant l'adolescence car il détermine la mise en place d'un traitement. Ce repérage s'avère difficile en raison de l'apparition progressive et insidieuse de ces symptômes. Confrontés au « premier épisode psychotique », nous en ignorons l'issue (épisode unique, trouble de l'humeur, schizophrénie, trouble schizo-affectif), rendant l'orientation du traitement parfois acrobatique. L'instauration d'un traitement est d'autant plus délicate que les premiers symptômes psychotiques sont souvent indicibles pour les sujets eux-mêmes. Ces éléments ont un impact sur la promptitude de mise en route du traitement.

Sur les 28 patients qui présentaient des symptômes positifs ou de discordance durant leur adolescence, 18 ont été traités par NL ou APA. Peut-on considérer qu'il y a eu un retard d'initiation du traitement pour les 10 autres ?

Nombreux sont les chercheurs qui insistent sur un retard de mise en route du traitement, qu'ils nomment « DUP » (Duration of Untreated Psychosis ou « durée de psychose non traitée »). Elle correspond, **rétrospectivement**, au délai s'écoulant entre l'apparition du premier signe psychotique et la date d'instauration d'un traitement adéquate.<sup>[24]</sup> Cette DUP constitue la pierre angulaire sur laquelle se fondent les programmes de prévention. Sa durée moyenne serait de 1 à 2 ans, précisément de 30 à 227 semaines, selon 2 récentes méta-analyses.<sup>[26]</sup> Une DUP élevée aurait une influence négative : pronostic plus sombre après 12 mois (en termes de symptômes positifs, négatifs, thymiques et d'adaptation sociale) et taux de rechute élevé. Ces résultats sont parfois contradictoires selon les publications.<sup>[57]</sup> Dans notre population, le traitement prescrit avant le diagnostic de schizophrénie, a été instauré plusieurs années avant ce diagnostic, **4 ans** en moyenne (pour les sujets traités par antidépresseurs et antipsychotiques durant leur adolescence). Ce délai, supérieur à la durée moyenne de la D.U.P, montre que les sujets traités, l'ont été bien avant le diagnostic de schizophrénie (leur D.U.P serait alors nulle), **les modalités de prescription (en terme de délai d'initiation de la chimiothérapie) semblent appropriées.**

Il existe peu d'études validées (utilisation en double aveugle, versus placebo) sur l'utilisation de NL et APA pour les schizophrénies débutant à l'adolescence. Les seules données fiables démontrent une efficacité supérieure de la clozapine sur l'halopéridol. Les données concernant les APA nécessitent des études supplémentaires.<sup>[28, 4]</sup> Récemment, il a été prouvé que l'aripiprazole avait une efficacité supérieure au placebo ; avec une bonne tolérance au niveau des

effets métaboliques et extrapyramidaux. L'olanzapine quant à elle serait efficace mais au risque d'effets extrapyramidaux et d'une sédation parfois problématiques ; il en est de même pour l'halopéridol et la loxapine.<sup>[28]</sup> La conférence de consensus de 2003 recommande l'utilisation d'APA en premier lieu et à des doses minimales, de préférence en monothérapie.<sup>[18]</sup> Dans notre population, en considérant la nature des NL ou APA, les prescriptions sont hétéroclites et relèvent sans doute des habitudes de prescription propres à chacun. Les APA sont largement majoritaires. Enfin, ces prescriptions s'effectuent pour la plupart en monothérapie, en accord avec les recommandations de la conférence de consensus.

L'utilisation d'antidépresseurs chez les patients en phase prodromique diminuerait le taux de transition psychotique en amortissant les stress environnementaux.<sup>[55]</sup> Nous les retrouvons prescrits pour 40% des sujets avant le diagnostic de schizophrénie, 28% durant l'adolescence.

Au-delà de la phase prodromique, MARCELLI recommande l'utilisation d'antidépresseurs et de thymorégulateurs, aux moindres effets secondaires pour traiter le premier épisode psychotique. Les épisodes délirants de l'adolescence relèveraient aussi bien de futures troubles thymiques que psychotiques.<sup>[56,59]</sup> Nous comptons un seul sujet bénéficiaire de thymorégulateurs dans notre population.

De façon plus anecdotique, un récent essai autrichien estime que l'utilisation d'oméga 3 chez ces les sujets à haut risque, diminuerait la transition psychotique en augmentation le taux de glutathion, agent antioxydant cérébral, ayant un rôle **neuroprotecteur** dans la phase prodromique.<sup>[55]</sup>

Les recommandations pour le traitement des sujets en phase prodromique sont multiples.

**Dans notre population :**

- ↳ **une majorité de sujets a été traitée.**
- ↳ **les prescriptions sont en accord avec les recommandations nationales (conférence de consensus).**

Pour les sujets non traités, nous pouvons évoquer quelques hypothèses : Certains prodromes sont aspécifiques et fréquents en population générale.<sup>[59]</sup> Le clinicien se trouvait alors face à un

dilemme : un traitement, au prix d'une stigmatisation et d'effets secondaires, est-il indispensable alors que l'évolution nosologique est incertaine?

⇒ **La question sensible du traitement des sujets en phase prodromique, même si celui-ci est conseillé, ne trouve actuellement pas de recommandations claires.** Elles devraient voir le jour ces prochaines années. A notre niveau, nous constatons que ce traitement, sans avoir évité la psychose (et là n'est pas son but) a été nécessaire dès le stade précoce de la schizophrénie.

Par ailleurs, notre étude a relevé que lorsqu'un NL ou APA est instauré **durant la phase prodromique**, la même molécule est maintenue lors du diagnostic de schizophrénie dans près d'un tiers des cas (lors d'une utilisation initiale avant 18 ans) et dans la moitié des cas (après 18 ans). Un médecin modifie une prescription en présence d'effets secondaires indésirables ou d'inefficacité. Les 2/3 des adolescents de notre étude pour lesquels le NL ou l'APA ont été « switchés », présenteraient-ils des formes résistantes ? Les schizophrénies débutant pendant l'adolescence sont classiquement décrites comme étant des formes au pronostic plus sombre, au traitement plus difficile.<sup>[59]</sup> Notre résultat semble corroborer ces données.

L'approche médicamenteuse ne constitue qu'une partie du traitement, la conférence de consensus recommande **3 axes principaux** : approche biologiques (chimiothérapie), approche psychologique (psychothérapie) et approche sociale (éducation voire rééducation, réinsertion). Ces angles d'attaque offriront une prise en charge optimale.

Des études récentes que nous ne détaillerons pas mentionnent que les approches **comportementales et cognitives** individuelles ou familiales seraient efficaces dès la phase précoce de la schizophrénie. Les approches familiales visent à délivrer des informations sur la maladie aux familles, à gérer les situations de crise et enfin, à identifier les facteurs associés à la rechute qui diminuerait de moitié. Les thérapies individuelles ou de groupe comportent :

- les approches cognitives améliorant l'insight ;

- les thérapies comportementales qui visent l'éducation thérapeutique ;
- les techniques d'affirmation de soi et d'adaptation sociale : elles permettent de développer l'intégration du patient dans la société et de faciliter la gestion des tâches ;
- enfin, la rééducation cognitive, plus ciblée, qui se focalise sur la restauration des fonctions déficitaires (attention, mémoire).

Pour résumer, ces thérapies sont indiquées et doivent être mises en place de manière très précoce pour le patient et son entourage.<sup>[18]</sup>

Afin d'intégrer au parcours clinique des sujets étudiés, les facteurs environnementaux retrouvés dans notre population ; nous aborderons en troisième et dernière partie, la dynamique des interactions gènes/environnement. Cette approche était une hypothèse intégrative et explicative de l'émergence de la schizophrénie.



### **III. LES INTERACTIONS GENES ET ENVIRONNEMENT, BASE DE L'HYPOTHESE NEURO- DEVELOPPEMENTALE DE LA SCHIZOPHRENIE :**

#### **A. LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX DE NOTRE ETUDE :**

##### **1. Saison de naissance :**

Nous retrouvons une majorité de naissance au **printemps (28%)** et en **hiver (38%)**, versus 16% de naissances en été et 18% en automne.

La prédominance des naissances en **printemps/hiver**, retrouvée pour les 2/3 de notre population, a-t-elle eu un rôle dans la survenue de la schizophrénie ?

De nombreux auteurs mentionnent une surreprésentation des naissances en hiver et au printemps parmi les patients schizophrènes.<sup>[25, 20, 13, 41]</sup> MAC GRATH et al retrouvaient **55.9%** de naissances durant le premier semestre de l'année (de janvier à juin). En France, CHABOT et al, retrouvaient **58%** de naissance durant le premier semestre.<sup>[13]</sup>

**Nous retrouvons 66% de naissance en hiver/printemps, ce qui corrobore ces résultats.**

Ces naissances représenteraient un excédent de 10 à 15% en comparaison aux autres saisons de l'année. Même s'il est modéré, cet excédent est très significatif et il se rencontre aussi bien dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud (naissance de juillet à septembre).<sup>[23, 25]</sup>

En population générale, les sujets nés en hiver et au printemps présenteraient de même un niveau de performance cognitive plus faible durant leur enfance que les sujets nés en été/automne.<sup>[58]</sup>

L'interaction de **facteurs environnementaux précoces** tels que des agents saisonniers infectieux, des agents hormonaux ou toxiques, semble expliquer ces résultats. L'action de certains virus et l'hypovitaminose D sont les plus documentés :

- **Participation virale** : Des lésions cérébrales, s'apparentant à celles retrouvées dans les encéphalites herpétiques, ont été mises en évidence après investigations en post-mortem chez des sujets schizophrènes. L'hypothèse d'une participation infectieuse a pu être alors soulevée.<sup>[41]</sup> Pour les sujets nés en hiver/printemps, le deuxième trimestre de gestation se dérouler en automne, période de prolifération de certains virus, notamment à tropisme respiratoire. Cet excédent de naissances a également mis en évidence le rôle des agents infectieux chez les schizophrènes en zone urbaine (une haute densité de population favoriserait l'épidémicité).<sup>[20]</sup> Le virus de la grippe, notamment entre le 4<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> mois de gestation, a été incriminé comme d'autres virus au tropisme neurologique agissant sur le métabolisme dopaminergique cérébral.<sup>[41]</sup>
  - **L'Hypovitaminose D intra-utérine** : pour les grossesses s'effectuant en **basse saison lumineuse**, une faible intensité de rayons ultraviolets engendre une diminution des taux plasmatiques de vitamine D. Celle-ci intervient dans la transcription de nombreux gènes modulant le développement fœtal via l'action de l'acide rétinoïque et des hormones thyroïdiennes. Un faible taux de vitamine D en période prénatale aurait un impact négatif sur le développement cérébral ultérieur.<sup>[58]</sup>
  - **Autres facteurs** : La saisonnalité a, pendant la grossesse, une incidence sur le type de nutrition et sur la dépense énergétique (surtout pour les sociétés agricoles, dont le travail varie en fonction des saisons). L'exposition à de basses températures durant la grossesse peut diminuer le débit sanguin placentaire et influencer sur le développement fœtal. Ces éléments ont un impact sur le développement cognitif ultérieur (notamment pendant l'enfance). D'autres recherches sont nécessaires pour préciser plus particulièrement leur lien avec la schizophrénie.<sup>[58]</sup>
- ⇒ La saison de naissance est l'exemple de l'implication de multiples variables dans la construction d'une **matrice d'exposition aux facteurs environnementaux précoces**. D'autres recherches sont nécessaires afin de préciser au mieux ces facteurs.

## 2. Antécédents obstétricaux :

Au sein de notre population des **complications obstétricales** ont été retrouvées pour 10 sujets (**20%**). Nous avons recensé 5 naissances par césarienne et pour 5 autres des antécédents de naissance prématurée (1 sujet avait présenté en plus une souffrance néonatale). 11 patients n'avaient pas eu de complications à la naissance (**22%**).

Ces prévalences sont proches (**22%** sans complications versus **20%** avec). Nous regrettons le manque de données dans notre étude (29 patients), rendant **ces résultats difficilement interprétables**.

La quasi-totalité des études mentionnent des associations entre schizophrénie et complications obstétricales. Les résultats sont disparates. Aucune complication précise ne resurgit. Par ailleurs, il n'existe pas de consensus sur la définition d'une complication obstétricale délétère. Des antécédents **hypoxiques** (durant la grossesse ou l'accouchement) et **infectieux** sont largement mentionnés.<sup>[7]</sup> Des échelles ont récemment été élaborées pour homogénéiser et comparer ces résultats (échelle de « Lewis et Murray»).<sup>[11]</sup>

En population générale, ces complications atteindraient 25 à 30 % des naissances (au moins 1 complication à l'échelle de Lewis-Murray).<sup>[11]</sup>

Dans une étude française récente, CHABOT et al retrouvaient **37%** de complications obstétricales (échelle de Lewis-Murray) parmi des sujets atteints de schizophrénie au début précoce. Cette prévalence était de 17% pour MURRAY et al, de 40% pour GREADIE et al, de 67% pour PARNAS et al, et enfin, de 69% pour VERDOUX et al.<sup>[13, 87]</sup>

Ces complications obstétricales augmenteraient, à elles seules, le risque de schizophrénie avec un **odds ratio modéré, de l'ordre de 2**<sup>[45, 11,9]</sup> à 7 pour certains autres auteurs.<sup>[41]</sup>

Selon CANNON et al, 3 niveaux de complications sont retrouvées<sup>[11]</sup> :

### a. Complications durant la grossesse :

Les hémorragies, la pré-éclampsie, le diabète et l'incompatibilité rhésus sont cités. Les hémorragies et la pré-éclampsie seraient responsables d'anomalies de la nutrition fœtale via liées à une diminution du flux sanguin, engendrant une **hypoxie anténatale**. Les hémorragies de faible intensité (provoquant une anoxie fœtale de faible importance) représenteraient plutôt une tentative « d'avortement spontané ». Selon RIEDER et al, ces hémorragies résulteraient d'anomalies originelles encore méconnues, incriminant des phénomènes génétiques et auto-immuns. L'hyperglycémie liée au diabète occasionnerait des anomalies du métabolisme cérébral fœtal (responsable d'anomalies congénitales, de retard intellectuel et de développement) ; ainsi, pour certaines équipes, un indice de masse corporelle élevé durant la grossesse représenterait un facteur de risque de développement d'une schizophrénie. L'incompatibilité rhésus met en jeu des mécanismes immunitaires toxiques.<sup>[11]</sup>

Il existerait une plus forte prévalence de complications **infectieuses durant la grossesse** des mères de futurs sujets schizophrènes. La contraction d'une grippe (virus *Influenza*) durant la grossesse semble incriminée. Dans une étude finlandaise, 87% des mères de schizophrènes qui accomplissaient leur 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse ont officiellement déclaré une grippe (versus 20% des mères au cours du 1<sup>er</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre) durant l'épidémie de 1957. L'analyse de sérums maternels congelés a récemment prouvé que cette exposition augmenterait de 7 fois le risque de développer une schizophrénie. Les mécanismes d'action restent obscurs (conséquences spécifiques de l'affection via l'intrication d'anticorps maternels et d'antigènes fœtaux et/ou conséquences non spécifiques via la fièvre causée par les cytokines pro-inflammatoires). Le *Borna Virus* entraîne des dommages cérébraux (responsables de retards du développement, de troubles moteurs) par le biais d'une réaction immune. Pour certains, 14.4% des schizophrènes (schizophrénies avec prédominance de la dimension négative) expriment des anticorps anti *Borna Virus*. La rubéole, serait responsable chez les sujets devenus psychotiques exposés au virus en période prénatale, de manifestations prémorbides motrices et comportementales plus importantes ainsi que d'un déclin plus rapide de leur QI. Certains citeront l'herpès virus et, la toxoplasmose gestationnelle (parasitose dont les séquelles seraient latentes jusqu'à l'adolescence), ou encore, les infections à *chlamydiae*.<sup>[75, 25]</sup>

Des **carences nutritionnelles**, telles que les carences en vitamine D et B9, ont été mises en cause.<sup>[75]</sup>

**L'intoxication** in-utéro aux métaux lourds (plomb, mercure) ainsi que l'effet de radiations ionisantes (catastrophe de Tchernobyl) provoqueraient des altérations cérébrales précoces responsables de l'émergence d'une schizophrénie.<sup>[75]</sup> Les études concernant l'utilisation de médicaments durant la grossesse trouvent des résultats contradictoires.<sup>[20]</sup>

En outre, les stress subis lors de la grossesse, les grossesses non désirées et les dépressions maternelles anténatales augmenteraient le risque de schizophrénie, attestant de l'intrication de nombreux facteurs environnementaux.<sup>[45]</sup>

### **b. Complications lors de l'accouchement :**

Leur mécanisme d'action commun est **l'anoxie ou l'hypoxie néonatale**. Les complications les plus fréquemment citées sont : l'atonie utérine, la naissance par césarienne en urgence, l'asphyxie néonatale. La réalisation d'une césarienne en urgence a été citée dans 5 études récentes mais sa spécificité n'est pas assez forte selon la méta-analyse conduite par CANNON et al. Selon une échelle précise de cotation, les individus ayant souffert d'au moins 3 complications obstétricales hypoxiques développeraient 5 fois plus de schizophrénie que les autres.<sup>[11]</sup> Ces lésions hypoxiques entraînent des nécroses périventriculaires et des lésions des structures limbiques. MURRAY cité par VERDOUX et al, précise le caractère délétère de ces lésions qui s'exprime tardivement, à partir de l'adolescence (en raison de la poursuite de la maturation cérébrale jusqu'à la puberté).<sup>[87]</sup> L'effet neurotoxique de l'hypoxie fœtale précipiterait le début de la maladie conséquence d'un élagage synaptique cortical prématuré.<sup>[11]</sup> Ces complications se retrouvent donc particulièrement dans **les schizophrénies au début précoce**.<sup>[21]</sup>

### **c. Anomalies du développement fœtal :**

Petit poids de naissance, naissance prématurée, malformations congénitales, périmètre crânien en deçà des valeurs normales sont cités. Le risque de développer une schizophrénie suivrait, pour WAHLBECK et al, une relation linéaire avec le poids à la naissance et le volume placentaire : ce risque serait inversement proportionnel au poids à la naissance. Un poids inférieur à 2500g voire 2000g, selon les études, témoignerait, non pas d'une naissance prématurée (pour certains auteurs il n'y aurait pas de relation directe entre prématurité et schizophrénie) mais d'un retard de croissance

intra-utérin. Un petit poids de naissance reflète de nombreuses variables, d'ordre à la fois des génétique et environnemental.<sup>[11]</sup>

⇒ **La prévalence (20%) que nous retrouvons s'inclut dans la large fourchette précitée (17-69%).** Ces disparités attestent de la difficulté d'étudier la relation « complications obstétricales/schizophrénie ». Le traitement optimal de cette période exige de nouvelles recherches plus fines et plus précises (le biais majeur relevé réside dans l'absence de données détaillées à propos de la période anténatale et du manque incident d'informations statistiques).

L'existence de facteurs périnataux comme les **complications obstétricales** sont largement citées dans les recherches, sans que le **lien exact de causalité avec la schizophrénie soit clairement identifié**. Il existe cependant plusieurs hypothèses <sup>[20, 11]</sup>:

- **lien de causalité direct** : ces complications, seraient à elles seules responsables d'anomalies précoces « provoquant » la schizophrénie. Elles seraient indépendantes des facteurs génétiques, leur conférant le statut de « facteur de risque ».
- **lien de causalité indirect** : les complications périnatales engendrent des anomalies cérébrales précoces, responsables d'un trouble « intermédiaire » (trouble de la relation précoce) qui interagirait à son tour dans l'occurrence de la schizophrénie.

Aucune relation de causalité directe n'émerge de ces complications obstétricales aux origines multiples, impliquant les comportements maternels, les problèmes fœtaux et les complications gravidiques. **Des interactions précoces « mère/fœtus/environnement » sont opérantes sans pour autant être élucidées.** Une **approche multidisciplinaire** s'avère nécessaire pour élucider les mécanismes associant la schizophrénie aux complications obstétricales.<sup>[11]</sup>

### 3. Caractéristiques psychosociales :

Nous relevons par ordre de fréquence :

- Une communication inadéquate au sein de la famille (Z63.8) pour 31 sujets (62% de la population étudiée).
- Une dislocation de la famille par séparation ou divorce (Z63.5) pour 24 sujets (48%).
- Une négligence affective (Z62.4). Cet item qui concerne 13 sujets (26%) résulte d'une équivalence avec la CFTMEA et correspond au terme de « carences affectives précoces ».
- Une éducation dans une institution (Z61.2) pour 10 sujets (20%).
- Une suspicion de sérvices physiques (Z61.6) ou sexuels (Z61.4/Z61.5), pour 5 et 4 sujets (soit 10 et 8%) respectivement.
- Une adoption (Z61.1) pour 4 sujets (20%).

La présence **d'au moins 1 caractéristique psychosociale** a été décrite pour 41 sujets (**82%** de la population totale), **d'au moins 2 caractéristiques** pour 28 sujets (**56%**) et **3 à 5 caractéristiques** pour 13 sujets (**26%**).

Plusieurs interrogations s'imposent :

- Les consultations pédopsychiatriques résultent-elles uniquement de ces nombreux facteurs psychosociaux (les enfants/adolescents ont-ils exclusivement consulté en raison de cet environnement familial délétère ?)
- Ces facteurs psycho-sociaux ont-ils « précipité » l'émergence de la schizophrénie?

Ces facteurs sont retrouvés en consultation pédopsychiatrique de routine. L'environnement joue un rôle indéniable dans la psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, et il est impensable de soigner un enfant sans considérer cet environnement (famille, foyer, institution).

En France, GARRET-GLOANEC et al ont établi que les motifs de consultation en psychiatrie infanto-juvénile classique résultent, pour **20%**, des carences éducatives et rupture de liens et pour 15% dans les consultations dans un C.M.P.P (centre médico-psycho-pédagogique, selon les données de la DRESS). Pour la tranche d'âge des 0-3 ans, la population qui consulte, adressée majoritairement par la P.M.I, revêt les caractéristiques des familles dites « **vulnérables** ». <sup>[32]</sup>

D'après NICOLIS et al, sur 100 adolescents hospitalisés en unité de crise (quel que soit le diagnostic), 55% ont des parents divorcés, 39% ont été victimes de maltraitance et 23% d'abus sexuels. <sup>[65]</sup>

**Les facteurs psychosociaux que nous recensons durant l'enfance ou l'adolescence de notre population sont aussi retrouvés pour d'autres entités nosologiques.** Existerait-il des spécificités pour les futurs schizophrènes ?

Dans une population française de jeunes SDF suivis en psychiatrie, VACHER et al retrouvaient 33% de difficultés liées à une enfance difficile (Z61), 38% de difficultés liées à l'éducation (Z62, négligence affective, pression parentale inappropriée), 38% de difficultés liées à l'entourage immédiat (Z63, soutien familial inadéquat, relation avec les parents difficiles, décès d'un proche). Ces auteurs dénombrèrent, pour plus d'un tiers de leur population, des troubles témoignant d'une vulnérabilité à la schizophrénie (personnalité schizoïde et trouble schizotypique, diagnostic le plus fréquemment posé). <sup>[85]</sup>

Dans une étude d'adoption, TIENARI a comparé l'évolution d'enfants de mères schizophrènes adoptés par des familles stables aux enfants de mères schizophrènes adoptés par des familles instables. Les enfants élevés dans un milieu aversif, ont plus souvent développé la maladie que les autres. Des relations mère-enfant de mauvaise qualité (négligence affective et carences précoces) ont été incriminées en tant que facteur psychosocial retrouvé dans les antécédents des sujets schizophrènes. <sup>[81, 9, 66]</sup>

Les données concernant la maltraitance sont incertaines. <sup>[20]</sup> En effet, comme le relevait BERGMAN et al, la maltraitance engendrait à elle seule plus de troubles développementaux qu'une ascendance maternelle souffrant de schizophrénie. <sup>[66]</sup>



Des antécédents de communication intrafamiliale discordante et rigide sont aussi cités. Il est difficile de savoir si cette communication « pathologique » est la cause ou la conséquence des difficultés quotidiennes vécues par les parents.<sup>[66, 20]</sup>

L'institutionnalisation ainsi qu'un environnement particulièrement instable durant la petite enfance (absence des parents) ont été cités dans plusieurs recherches étudiant des enfants à « haut-risque », comme facteurs augmentant le risque de schizophrénie.<sup>[66]</sup>

Dans leur étude de cohorte, ISOHANNI et al mentionnent, comme occurrence à la maladie, le plus faible niveau social des parents des futurs sujets schizophrènes (pour la mère en particulier), données que d'autres études, certes moins nombreuses, ont démenties.<sup>[66, 45]</sup>

Dans une récente étude suédoise, WICKS et al, ont pu définir un large panel d'indicateurs sociaux accentuant le risque de développer une schizophrénie (chômage parental, famille monoparentale, foyers tributaires d'une aide sociale). Cependant, il leur a été impossible d'identifier un indicateur en particulier, tant les reflets du niveau social de la population relèvent d'opérants complexes et diffus (faible niveau social initial, exclusion...). Les auteurs ont démontré par ailleurs que le risque de schizophrénie serait fonction du nombre de facteurs recensés (sous l'effet « dose-dépendant »). La durée « d'exposition » n'a pu être mesurée.<sup>[90]</sup>

La fréquence de la schizophrénie est plus élevée dans les milieux défavorisés, les grandes villes industrialisées et les pays en voie de développement.<sup>[85]</sup>

⇒ **Des conditions sociales précaires, des difficultés d'agrégation familiale (trouble de communication, carences affectives précoces, environnement instable durant la petite enfance) sont classiquement associées à la schizophrénie, mais aussi à ses prodromes.<sup>[85]</sup> Dans notre population, ces caractéristiques associées à la phase initiale de la schizophrénie ont été recensées. Nous en notons un nombre élevé (au moins 2 pour 56% de la population totale), résultat étayé par les données de la littérature.**

Cependant, une question essentielle persiste :

Les facteurs psychosociaux sont-ils le reflet exclusif de facteurs environnementaux?

Nous pouvons imaginer que des anomalies développementales chez l'enfant (nous avons vu qu'elles pouvaient être très précoces) engendreraient une réaction hyper-anxieuse voire « discordante » de la mère (le classique « double lien » décrit dans la schizophrénie).

ISOHANNI et al suggèrent plusieurs facteurs psychosociaux dans l'émergence d'une schizophrénie : troubles de la relation parent-enfant, discordes intrafamiliales, et bien d'autres facteurs plus ou moins sévères. **Les liens de causalité ne sont pas clarifiés.** Plusieurs auteurs caractérisent ces indicateurs psychosociaux comme étant « des facteurs de risque » ; facteur non causal puisqu'il ne traduit qu'un lien statistique entre une condition et le développement de la maladie.<sup>[45, 41]</sup>

L'interrelation entre facteurs psychosociaux et anomalies présentées par l'enfant est circulaire : les troubles développementaux précoces de l'enfant entraînent des réponses anormales de la part des parents (trouble de la relation). L'accordage affectif se ferait alors de manière partielle durant la petite enfance, en accentuant les troubles précoces des interactions mère-enfant.<sup>[45, 83]</sup>

Nous exposerons le modèle développemental de la schizophrénie proposé par ISOHANNI en dernière partie.

#### 4. Scolarisation :

Dans notre population, les difficultés scolaires sont très fréquentes.

41 sujets (soit **82%**) de la population affichent soit un retard scolaire, soit fréquentent une classe ou un établissement spécialisé, soit sont précocement déscolarisés (avant 16 ans).

Plus particulièrement :

- 20 (40%) sont scolarisés en filière normale : 4 n'ont jamais redoublé, 16 ont un retard d'1 année ou plus ;
- 17 patients suivent 1 filière spécialisée : 6 en CLIS ou SEGPA, 11 en IME ;
- 8 patients sont déscolarisés de manière précoce.

La gravité et l'ampleur de ces résultats, nous interpellent :

Nous venons de décrire de nombreux **facteurs psychosociaux** au sein de notre population, ont-ils eu un rôle dans l'apparition des difficultés scolaires?

Ces difficultés sont-elles le reflet de **troubles cognitifs**, de **troubles de l'adaptation** précoces appartenant au stade prémorbide de la maladie ?

L'échec scolaire est-il un facteur de **stress environnemental** précipitant la maladie ?

Dans la littérature, les données concernant la scolarité des enfants et adolescents futurs schizophrènes sont contradictoires.<sup>[65]</sup>

Dans 2 études finlandaises de cohorte, CANNON et ISOHANNI et al ne trouvent pas plus de difficultés scolaires parmi les futurs schizophrènes.<sup>[66, 45]</sup> ISOHANNI et al précisent même y avoir retrouvé des meilleurs résultats.<sup>[45]</sup>

Cependant, des difficultés scolaires sont décrites dès le stade précoce de la maladie<sup>[18]</sup>:

- En phase prémorbide : nous retrouvons des retards scolaires, des faibles résultats aux tests d'efficiency scolaire et aux tests de QI, des difficultés de socialisation. Ces items ont été détaillés dans la partie consacrée aux manifestations prémorbides de la schizophrénie.
- En phase prodromique : un fléchissement brusque des résultats scolaires est classiquement décrit, en plus des items négatifs tels que le retrait et l'apathie.

Selon JONES et al, les garçons futurs schizophrènes auraient un niveau scolaire plus faible que les sujets ne développant pas la maladie.<sup>[47, 20]</sup> Pour de nombreux autres auteurs, des difficultés sont fréquemment retrouvées (redoublement, impossibilité d'atteindre la fin du cursus scolaire, faibles performances aux tests d'efficiency, troubles de la relation, trouble du comportement).<sup>[45]</sup> Ainsi, OLIN et al, affirment qu'un comportement perturbé à l'école pourrait prédire le développement ultérieur d'une schizophrénie (parmi les études issues d'enfants à « haut-risque »).<sup>[66]</sup> HAFNER et al notent que 50% des futurs sujets schizophrènes ont été « remarqués » par leur professeur.<sup>[38]</sup>

Même s'il est difficile de comparer des systèmes scolaires de pays différents (France versus Scandinavie, Allemagne), **nous retrouvons des résultats similaires à ceux de JONES et OLIN.**

Ces difficultés scolaires résulteraient, pour certains auteurs, d'anomalies cognitives précoces tels que les troubles attentionnels, les difficultés de mémorisation, un niveau de QI faible.<sup>[45, 24, 18]</sup> Cependant, nous avons vu que le niveau de QI dépendrait en majeure partie de l'action de facteurs environnementaux. Ainsi, le comportement et le niveau d'éducation de la mère, l'anxiété ou une pathologie mentale maternelle, l'étayage familial ainsi que la taille de la famille conditionneraient le niveau de QI, et subséquemment les résultats scolaires.<sup>[66]</sup>

Tributaires de nombreux facteurs environnementaux, les difficultés scolaires et le niveau de QI sont considérés comme facteurs corrélés à la schizophrénie plutôt qu'indicateurs d'une vulnérabilité spécifique.<sup>[66]</sup>

MARCELLI et al, les citent comme **facteurs déclenchants** d'un premier épisode psychotique, mais de manière peu spécifique.<sup>[56]</sup>

⇒ **Il n'est pas encore déterminé si les difficultés scolaires, considérablement représentées au sein de notre étude, constituent un facteur de risque environnemental de la schizophrénie (donc indépendant), un facteur précipitant ou une manifestation précoce de la maladie.** Les conclusions issues d'études d'enfants à « haut risque » (parents schizophrènes) présupposent que ces difficultés scolaires pourraient être des marqueurs d'une vulnérabilité à la schizophrénie, mais leur sensibilité et spécificité, au demeurant encore trop faibles, réclament d'autres recherches.<sup>[66]</sup>

## **B. LES FACTEURS GENETIQUES : LES ANTECEDENTS FAMILIAUX :**

Des antécédents familiaux **psychiatriques** sont retrouvés dans notre étude. Pour 31 patients (62% de la population totale), il existait au moins 1 apparenté du 1<sup>er</sup> degré présentant une histoire psychiatrique.

NICOLIS et al ont recensé, dans une étude sur 100 adolescents hospitalisés en unité de crise, 74% d'antécédents psychiatriques familiaux.<sup>[65]</sup>

PRETI et al, mentionnent une histoire familiale psychiatrique pour 61% de leur sujets « à haut risque » (N=81).<sup>[70]</sup> Pour ROBINSON et al, ce chiffre s'élève à 60,4%.<sup>[73]</sup> **La prévalence des antécédents familiaux psychiatriques retrouvée au sein de notre population appuie ces données.**

Nous analyserons en premier lieu les antécédents **psychotiques** (particulièrement détaillés dans la littérature) avant de discuter la nature des autres antécédents familiaux.

### **1. Antécédents familiaux de psychose :**

Ils ont été comptabilisé lorsque les termes « schizophrénie » ou « psychose » étaient écrits dans les dossiers (aucune interprétation des descriptions cliniques des cliniciens n'a été faite si le diagnostic précis n'était pas stipulé).

Parmi les membres du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> degré, nous avons répertorié:

- **Père** : 2 cas de schizophrénie (4% de la population totale) ;
- **Mère** : 4 cas de psychose (schizophrénie, psychose non spécifiée), 8% ;
- **soit 6% en moyenne chez les parents.**
- **Fratrie** : 3 cas de psychose (schizophrénie, psychose non spécifiée), 6%.
- Grands parents : 1cas de schizophrénie (2%).

- Oncles/tantes : 5 cas de psychose (psychose non spécifiée), **10%**.
- Cousins/es : 3 cas de psychose (schizophrénie, psychose non spécifiée), **6%**.

En population générale, la prévalence de la schizophrénie s'établit aux alentours de 1% sur la vie entière.<sup>[75]</sup> **Hormis les grands parents, les prévalences de notre population sont supérieures, assurant une « empreinte génétique » indéniable.**

MARCELLI et al, dans leur étude concernant 100 « premiers épisodes psychotiques », comptabilisent : 10% de psychose chez les mères, 4% chez les pères, 4% dans la fratrie.<sup>[56]</sup> Pour PRETI et al ces valeurs sont de 18% pour les apparentés du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degré.<sup>[70]</sup> Nos résultats sont voisins.

La schizophrénie contient une composante génétique confirmée par plusieurs études :

**Les études d'agrégation familiale** : en règle générale, la présence d'une schizophrénie est 10 fois supérieure chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré des patients schizophrènes. Cette fréquence est fonction du lien de parenté, plus élevé chez les frères (10%) ou chez les enfants (13%) d'un malade que chez ses parents (6%). L'âge de début de la maladie induit des variations : pour les schizophrénies se déclarant à l'âge adulte, il existerait 4% d'antécédents de psychose chez les parents versus 8% si elles se déclarent durant l'adolescence. Les formes plus précoces seraient alors le témoin d'une « charge génétique » plus lourde. Chez les apparentés du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> degré ce risque de récurrence est de **3.1%** et 1.5%. Il existe des variations liées au nombre de personnes atteintes dans la famille (17% de récurrence si un frère et un parent sont l'un et l'autre atteints). Ce risque est modulé par la sévérité du tableau clinique du « proposant » : 21% de récurrence chez les enfants d'un hébéphrène versus 10% chez les enfants d'un paranoïde.<sup>[53, 75]</sup>

**Les études d'adoption** : elles ont montré l'importance du déterminisme génétique dans la schizophrénie. Ce risque est multiplié par 10 chez les sujets « biologiquement » apparentés au 1<sup>er</sup> degré d'un patient schizophrène adopté dans l'enfance, résultat superposable à celui observé dans les études d'agrégation familiale. De même, l'adoption interfère peu sur le risque de développer la maladie chez les enfants appartenant à une famille à risque.<sup>[13, 75]</sup> **Nous avons recensé 4 enfants adoptés et devenus schizophrènes.**

**Les études de jumeaux** comparent le taux de concordance entre les jumeaux monozygotes (MZ) et dizygotes (DZ) en supposant que ces jumeaux subissent les mêmes influences génétiques et environnementales. La concordance varie de 41 à 65% pour le jumeau MZ (elle serait de 100% dans le cas d'une pathologie génétique exclusive), versus 0 à 28% seulement chez les DZ, résultats attestant la valeur de la « charge environnementale ». Dans le cas des jumeaux MZ (le patrimoine génétique est quasiment identique), de mauvaises conditions de vie intra-utérine (fréquentes dans le cas des jumeaux MZ) ont été incriminées. Ainsi le taux de concordance élevé dans les paires MZ pourrait résulter d'un partage des conditions de vie environnementales délétères précoces plutôt que d'une charge génétique commune.<sup>[7, 75]</sup>

En psychiatrie, la contribution de gènes responsables des maladies mentales est faible (odds ratio entre 1.2 et 1.6). Il est tout de même possible **d'affirmer une composante génétique nette** pour la schizophrénie.<sup>[43]</sup> Le mode de transmission est complexe, il s'agit d'une hérédité multigénique à effet de seuil (plusieurs gènes de poids mineur dispersés dans tout le génome dont les effets combinés génèrent le phénotype).<sup>[75]</sup> Cependant, les études de jumeaux concluent à une intrication avec des facteurs environnementaux, nécessaires à l'émergence du trouble. TIENARI et al, signale que : pour 89% des patients schizophrènes, aucun antécédent de schizophrénie ne serait retrouvé chez les parents ; pour 81% aucun apparenté du premier degré ne serait atteint ; et enfin, pour 63%, il n'existerait pas d'antécédents familiaux de schizophrénie.<sup>[45]</sup>

⇒ **Dans notre population les prévalences des antécédents de psychose, parmi les apparentés du 1<sup>er</sup> degré, témoins d'une vulnérabilité génétique à la schizophrénie, sont en accord avec les données issues des études d'agrégation familiale.** Nous notons des valeurs supérieures pour les apparentés du 2<sup>ème</sup> degré (résultat difficilement exploitable tant la génétique de la schizophrénie est complexe ; s'agit-il d'une charge génétique plus importante au sein de notre population? de facteurs environnementaux plus délétères?)

## 2. Autres antécédents familiaux psychiatriques :

Nous relevons:

Des antécédents maternels pour 20 patients (**40%**). Ils comportent en majorité les **troubles de l'humeur** (9 cas : 8 troubles dépressifs et 1 trouble bipolaire), les abus de substances (4 cas: 3 addictions à l'alcool et aux opiacés) ; des troubles psychotiques (4), et des suivis en psychiatrie pour des motifs inconnus (3).

Des antécédents dans la fratrie pour 19 patients (**38%**). Leur répartition est **diversifiée** : suivis psychiatriques pour des motifs inconnus (6), troubles des conduites (3), retards mentaux (3), retard de langage (1), abus de substances (1), TDAH (2), troubles psychotiques (3).

Des antécédents paternels pour 12 sujets, (**24%**). **Les abus de substances** représentent la majorité (6 cas, dont 5 addictions à l'alcool et 1 aux opiacés) suivis des troubles de l'humeur (2 cas : 1 trouble bipolaire, 1 trouble dépressif), des suivis pour motifs inconnus (2) et des troubles psychotiques (2).

Deuxième degré : **5 troubles de l'humeur** sont mentionnés (2 chez les grands parents, 2 chez les oncles/tantes et 1 chez les cousins/es).

Des antécédents psychiatriques sont en majorité retrouvés pour les mères et dans la fratrie des sujets de notre étude. Témoignent-ils d'une **vulnérabilité génétique**, comme pour les antécédents de psychose ? Ou représentent-ils des facteurs environnementaux au **rôle « précipitant »** dans l'émergence de la schizophrénie ?

Sont-ils la « **conséquence familiale** » des manifestations **prémorbides, prodromiques** de la schizophrénie ? (les troubles de l'humeur, les abus de substances des parents résultent-ils des difficultés « éducationnelles » rencontrées?)

La littérature isole particulièrement l'abus de substances et les troubles de l'humeur chez les apparentés du 1<sup>er</sup> et de 2<sup>ème</sup> degré.



### a. Troubles de l'humeur :

MARCELLI et al, dans leur étude concernant 100 « premiers épisodes psychotiques », comptabilisent : **57%** de trouble de l'humeur chez les mères, **16%** chez les pères, 10% dans la fratrie.<sup>[56]</sup> PRETI et al, retrouvent, parmi 82 sujets « à haut risque », un trouble de l'humeur pour **48%** des apparenté du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré.<sup>[70]</sup>

Dans notre population, les troubles de l'humeur représentent **22%** des antécédents parmi le 1<sup>er</sup> degré et **10%** parmi le 2<sup>ème</sup> degré. **Bien qu'indexés pour près d'un tiers de notre population**, ils semblent être moins fréquents que pour MARCELLI et PRETI. Comme nous l'avons précisé, dans un certain nombre de cas, les antécédents familiaux n'étaient pas recherchés.

Les troubles bipolaires et les dépressions récurrentes appartiennent au spectre de la schizophrénie, partageant ainsi un **déterminisme génétique commun**. Le risque de dépression majeure est significativement augmenté chez les apparentés de sujets schizophrènes et il est comparable à celui observé chez les apparenté de bipolaires. Diverses maladies psychiatriques partageraient des facteurs étiologiques avec la schizophrénie.<sup>[75]</sup>

SAMEROFF et al dans « the Rochester Longitudinal Study » a établi que les mères dépressives sont tout aussi distantes dans leur relation avec leur enfant que les mères schizophrènes (toutes 2 expriment plus de troubles de la relation avec leur bébé que les sujets témoins). Il semble que la sévérité et la chronicité des antécédents maternels sont des indicateurs possédant une meilleure prédiction pour la schizophrénie que la nature du diagnostic maternel en particulier.<sup>[66]</sup>

⇒ **Bien que les troubles de l'humeur partagent un déterminisme génétique commun avec la schizophrénie, leurs répercussions « environnementales » précoces sont déterminantes.**

### b. Abus de substances :

PRETI et al, retrouvent un abus de substances chez 16% des apparenté du 1<sup>er</sup> degré.<sup>[70]</sup> ISOHANNI et al affirment que la fréquence des problèmes psychopathologiques est plus importante chez les pères de patients schizophrènes (versus sujets témoins) ; le taux d'alcoolisme serait spécialement élevé.<sup>[45]</sup> WICKS et al retrouvent un risque accru de schizophrénie chez les

enfants issus de parents présentant un abus de substances, marquant ainsi l'importance des facteurs **environnementaux précoces**.<sup>[90]</sup>

⇒ **Nous avons répertorié, en concordance avec ces données, 22% d'abus de substances chez les apparentés du premier 1<sup>er</sup> degré** (12% d'abus paternels, 8% d'abus maternels, 2% dans la fratrie). Les addictions à l'alcool sont prépondérantes.

Dans notre population, nous retrouvons des troubles variés pour les antécédents fraternels. Des études exposées dans la partie consacrée à la phase prémorbide, soulignent la présence de troubles (cognitifs en particulier) chez les « apparentés sains » (indemnes de schizophrénie). Nous pouvons penser que dans notre étude, les troubles du langage et TDAH (déficit attentionnel) observés dans la fratrie seraient le reflet d'une **vulnérabilité génétique** à la schizophrénie.

Les troubles des conduites (manifestations d'impulsivité) et retards mentaux (QI bas) ne témoigneraient pas d'une vulnérabilité génétique stricto sensu en raison de la place prépondérante occupée par les facteurs environnementaux.

#### **En guise de synthèse :**

- ↳ Les troubles de l'humeur appartiendraient au même spectre que la schizophrénie, attestant d'un déterminisme **génétique** commun ; cependant leurs répercussions « **environnementales** » précoces (qualité du lien et de l'accordage affectif) sont capitales.
- ↳ Certains troubles isolés dans la fratrie de nos sujets (retard de langage, TDAH) témoigneraient d'une vulnérabilité « plus **génétique** » à la schizophrénie.
- ↳ Une part de ces antécédents représente des facteurs **environnementaux** indéniables (abus de substances).

Il est difficile de dissocier les facteurs génétiques des facteurs environnementaux.

**Dans le cadre des phases prémorbides ou prodromiques de la schizophrénie, et par extension en pédopsychiatrie, la recherche d'antécédents familiaux (de psychose ou autre) est**

**indispensable. Ils peuvent apporter des renseignements précieux, permettant de compléter le tableau clinique parfois obscur.** En outre, dans la schizophrénie, des antécédents familiaux psychiatriques chez les apparentés du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré augmentaient le risque suicidaire en période prodromique.<sup>[70]</sup>

## C. UNE BALANCE GENES/ENVIRONNEMENT ?

La dichotomie stricte « gènes/environnement » est peu pertinente tant l'intrication des deux variables est complexe. A elle seule, la « charge » génétique ne permet pas d'expliquer la variation des prévalences de schizophrénie observées dans les familles dites « vulnérables ». De plus, un certain nombre d'antécédents familiaux des sujets schizophrènes (troubles de l'humeur, abus de substances etc..) responsables de variations « environnementales », jouent un rôle déterminant dans l'émergence d'une schizophrénie.

De ce fait, une « balance » plus qu'une dichotomie exclusive entre la part génétique et environnementale paraît plus judicieuse.

Certains chercheurs ont tenté de « mesurer » l'impact de ces 2 composants pour la schizophrénie. Leurs résultats intéressants mais controversés nécessitent de plus amples recherches :

Selon VERDOUX et al, une association négative entre la présence de complications obstétricales (facteurs environnementaux) et une histoire familiale de schizophrénie a été stipulée par plusieurs équipes.<sup>[87, 13]</sup> De même, certains mentionnent que les schizophrènes nés en hiver, présenteraient moins d'antécédents familiaux de schizophrénie.<sup>[13]</sup>

Ceci vise à **opposer la schizophrénie à fort déterminisme génétique et à fort déterminisme environnemental**. Il existerait aussi des formes à déterminisme mixte (génétique et environnemental). La seule notion d'histoire familiale positive ne permettrait pas alors de distinguer les formes à déterminisme mixte des formes purement génétiques.<sup>[13]</sup>

Il existerait des formes « sporadiques » (où les facteurs environnementaux jouent un rôle prépondérant, mais les facteurs génétiques, tels que les mutations « *de novo* » ne sont pas à exclure) et des formes « familiales » à forte implication génétique, où les facteurs environnementaux auraient un rôle moins déterminant. Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse complexe et plus nuancée des différents degrés de vulnérabilité génétique à la schizophrénie (modèle de GOTTESMAN : les facteurs environnementaux joueraient un rôle d'autant plus important qu'il existerait un bas niveau de vulnérabilité génétique), et la théorie neurodéveloppementale de la schizophrénie, proposée par WEINBERGER.<sup>[13, 75]</sup>

## D. ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'HYPOTHESE NEURO-DEVELOPPEMENTALE :

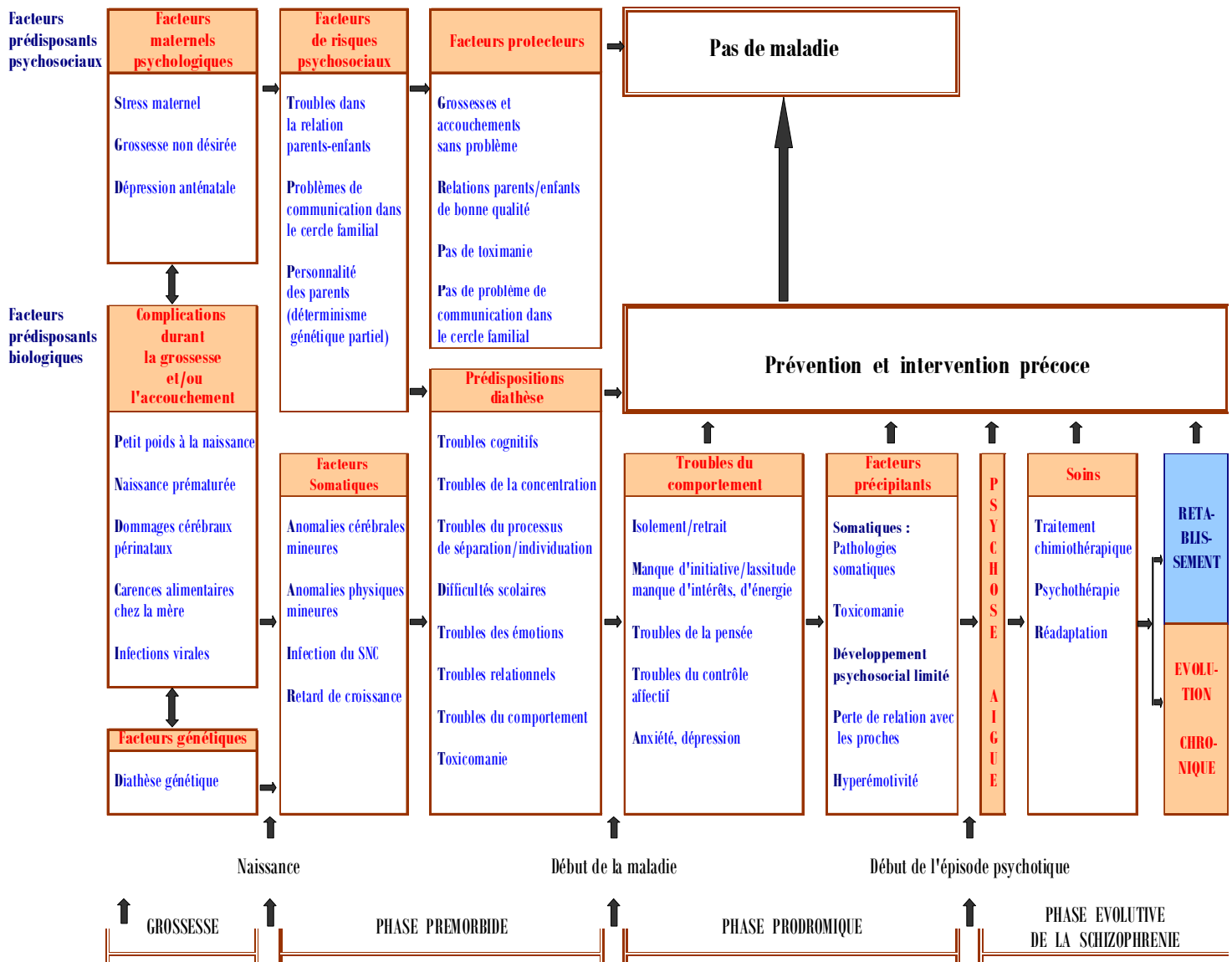
Au cours de ce travail nous avons mis l'accent sur les notions « d'état à risque », facteurs « de risque », « aggravants », « précipitants ». Ces termes renvoient tous à une notion de **vulnérabilité**. Celle-ci provient de la génétique : le sujet est dit « vulnérable » s'il n'exprime pas la maladie bien qu'il en porte ses gènes. Dans le cadre de la schizophrénie, le phénotype vulnérable est lié à la fois aux facteurs génétiques (génotype) et environnementaux précoces. Il peut rester stable ou évoluer vers la maladie.<sup>[7]</sup>

L'analyse des facteurs de vulnérabilité (notamment l'étude de l'association complications obstétricales-schizophrénie) a permis l'élaboration de modèles théoriques, au premier rang desquels se situe **l'approche neurodéveloppementale**. Selon la théorie de WEINBERGER, la schizophrénie est sous tendue par des facteurs étiologiques de nature génétique et environnementale précoces qui interagissent d'une manière complexe.<sup>[13]</sup> Cette approche stipule l'existence d'anomalies cérébrales précoces qui engendrent des altérations de circuits neuronaux spécifiques (à l'origine de la vulnérabilité), se manifestant ultérieurement par la maladie.<sup>[63]</sup> Il existerait 2 périodes à risque dans le développement :

Une période très précoce débutant lors de la **vie intra-utérine**, où les facteurs génétiques et/ou environnementaux agissent séparément ou de manière conjuguée.

Une période plus tardive, durant **l'adolescence**. Dès l'âge de 2 ans et jusqu'à l'adolescence, il existe, sous le joug de facteurs environnementaux, biochimiques un phénomène normal d'élagage synaptique. Ce processus physiologique donne lieu à diverses manifestations liées à la « crise d'adolescence » (anxiété, dysphorie, repli, incurie..) qui peuvent coïncider, à minima, aux diverses dimensions citées dans notre étude. Si ce processus d'élagage est trop intense ou prolongé, il peut induire une perte neuronale suffisante, qui, en augmentant la vulnérabilité des sujets aux facteurs toxiques, traumatiques ou même aux simples effets du vieillissement, peut conduire à l'émergence d'un véritable processus psychotique. Pour la schizophrénie, il existerait à la fois un excès d'élimination neuronale au niveau du cortex préfrontal (hypothèse princeps), et des anomalies des processus de myélinisation (qui se poursuivent normalement jusqu'à 30 ans). La diminution du volume cortical est responsable de l'apparition de la dimension positive et de l'aggravation de la dimension négative et de désorganisation.<sup>[22, 33, 63, 80]</sup>

En d'autres termes, la **prédisposition** à la schizophrénie comporte une part « d'inné » (facteurs génétiques) et « d'acquis », ce que nous schématiserons ci-dessous en nous appuyant sur le concept de vulnérabilité tel qu'il a été décrit en 2000 par l'équipe finlandaise d'ISOHANNI et al.



**Figure 1 : Modèle développemental de la schizophrénie selon ISOHANNI et al, 2000 [45].** La totalité des connaissances actuelles a été répertoriée. Les données concernant les « *facteurs protecteurs* » mentionnés par ces auteurs nécessitent des recherches supplémentaires. La « *diathèse* » est l'extériorisation phénotypique d'un **génotype** anormal. Elle témoigne d'une prédisposition à contracter certaines affections présumées de même origine.

Nous y retrouvons les principaux éléments décrits dans notre étude :

- Les complications **obstétricales** (« facteurs prédisposants biologiques »),
- Les « facteurs de risque **psychosociaux** » ainsi que les symptômes témoignant d'un « prédisposition » durant la phase **prémorbide**,
- La **toxicomanie** (« facteurs précipitants ») ainsi que la « détérioration du fonctionnement » regroupant divers **prodromes** retrouvés durant l'adolescence pour notre population.

Cette approche nous est apparue pertinente et a permis la synthèse des différents « composants » explorés au cours de notre étude : elle articule ces facteurs, tente d'apporter un éclairage sur l'étiologie complexe de la schizophrénie, et permet de comprendre son « évolution naturelle ». Cet angle met d'autre part l'accent sur la possibilité d'une prévention de la schizophrénie (prévention secondaire en phase prodromique notamment). De ce fait, des programmes visant la détection de sujets « à risque » pourraient se justifier (ils sont d'ores et déjà mis en œuvre en Australie, en Europe du Nord, et aux USA). Cependant, ils ne recueillent pas l'unanimité au sein de la communauté scientifique en raison du risque parfois trop élevé de faux positifs, de stigmatisation, et d'effets secondaires.

Cette approche explore particulièrement les formes précoces de schizophrénie. ISOHANNI et al attestent d'ailleurs qu'un nouveau sous-type pourrait être proposé. Il s'agirait du « **sous-type neurodéveloppemental** », qui concernerait particulièrement les hommes, l'adaptation prémorbide relevant de nombreux troubles développementaux serait moins bonne, le pronostic sombre [45]. Dans notre étude, nous avons retrouvé ces caractéristiques développementales prémorbides ; ce qui pourrait « valider » l'existence d'une sous-population particulière, exprimant d'une manière précoce ces troubles développementaux qui ont déjà « quelque chose à voir » avec la schizophrénie.

Cependant, un des critères d'inclusion de notre étude était la présence d'un suivi pédopsychiatrique antérieur au diagnostic de schizophrénie. Avons-nous de ce fait sélectionné les formes les plus (neuro) développementales ? En outre, toutes les schizophrénies s'expliquent-elles à la mesure de cette théorie? Nous nous sommes efforcés de constater des similitudes entre notre population et les caractéristiques cliniques et environnementales schématisées ci-dessus. Cependant, **nous ne pouvons affirmer qu'un tel modèle puisse s'appliquer à l'ensemble des schizophrénies**. D'autres recherches s'avèrent nécessaires.

Notre abord dimensionnel repère dès l'enfance de nombreux traits psychopathologiques (qui, de plus, sont « stables » jusqu'à l'adolescence) ; ils se rattachent aisément aux dimensions négatives, de discordance, même s'il était encore impossible de poser un diagnostic de schizophrénie catégorielle. Ce concept de vulnérabilité permet de faire remonter le **début de la maladie** à l'enfance voire même à la conception (si l'on considère qu'un défaut génétique est à la base du processus). Il faut donc relativiser cette notion de début précis de la maladie. La notion d'un continuum dimensionnel « évolutif » nous permet de pointer l'émergence plus ou moins précoce de certaines dimensions. Même si manquant de spécificité à l'heure actuelle, leur présence peut éclairer le thérapeute sur le risque, non négligeable pour certains, de développer une schizophrénie et lui permettre de mettre en œuvre tous les moyens adaptés dans le cadre d'une prise en charge globale des difficultés.



## **BIAIS :**

Notre étude comporte un certain nombre de biais:

Notre échantillon est de taille modeste.

Nous regrettons l'absence de groupe témoin. La comparaison, en particulier avec les phases prodromiques d'autres catégories nosologiques aurait été intéressante. Celle-ci aurait apporté une puissance statistique supérieure dans le repérage de prodromes à risque d'évolution vers la schizophrénie.

Il s'agit d'une étude rétrospective, le biais de reconstruction est indéniable :

- Confronté plusieurs classifications diagnostiques, nous avons du établir des équivalences. Bien que nous ayons pris le soin de nous fonder sur une grille d'équivalences diagnostiques officielle entre la CFTMEA et la CIM-10, nous ne pouvons exclure une part de subjectivité.
- Nous avons évalué « l'histoire clinique » d'adultes dont nous connaissions le diagnostic de schizophrénie (critère d'inclusion). Leurs symptômes ont été répertoriés à posteriori. Nous nous sommes efforcées de conserver une neutralité optimale lors du recueil des données. Nous ne pouvons cependant pas totalement exclure, là encore, une part de subjectivité qui est classique dans les études rétrospectives (recherche « d'illusions corrélatives »<sup>[27]</sup>).

Nous déplorons par ailleurs le manque de données dans les dossiers.

Enfin, nous pouvons également évoquer un biais de sélection : notre échantillon (exhaustif d'une population de schizophrène en 2008), n'est cependant pas exhaustif de tous les schizophrènes (72% en 2008, n'avait pas bénéficié de consultation pédopsychiatrique). Peut être avons nous d'emblée sélectionné les formes les plus insidieuses, voire « neurodéveloppementales » ?

## CONCLUSION :

L'étude des phases précoces de la schizophrénie a permis, selon une approche évolutive, la singularisation de dimensions prépondérantes dans notre population :

La clinique de **l'enfance** se distingue par des items cognitifs, constituant pour certains et à l'extrême, un trouble envahissant du développement. A la mesure des recherches récentes, nous avons établi que leur valeur annonciatrice dans l'émergence d'une schizophrénie s'avère plus puissante que celle des autres dimensions décrites dans notre population. Considérés par certains comme étant le substratum essentiel d'une vulnérabilité à la maladie, leur présence doit alerter le thérapeute du risque notable de développer une schizophrénie. Plus que de se situer dans une logique manichéenne stigmatisant l'enfant comme étant ou non un « sujet à risque de psychose », il s'agit de prêter une attention particulière à l'évolution des troubles cognitifs et développementaux précoces.

La clinique de **l'adolescence** recèle des prodromes variés, au premier rang desquels se situent les symptômes appartenant à la dimension négative. Nous avons mis en relief l'aspect plus prédictif de cette dimension, ainsi que celui des dimensions cognitive et positive/de discordance. Elles attestent d'une intrication et d'une combinaison complexe entre un risque génétique et clinique, ce dernier étant décelable voire quantifiable, selon certaines recherches. La prédiction de la schizophrénie apparaît alors plus aisée durant la période charnière qu'est l'adolescence. Dans notre population, nous avons souligné la fréquence des tentatives de suicide durant la phase prodromique de la maladie. Ces passages à l'acte seraient susceptibles de constituer une alarme déterminante dans la recherche d'un processus psychotique émergent. Elles légitiment des recherches supplémentaires investiguant la présence de manifestations prodromiques chez les adolescents suicidants.

**De l'enfance à l'adolescence**, nous avons retrouvé une stabilité remarquable des diverses dimensions. Plus qu'une logique dimensionnelle ponctuelle, il s'agit, pour certains sujets de notre échantillon, d'un continuum évolutif dimensionnel, de l'enfance à l'adolescence et jusqu'à l'éclosion de la maladie. Peu d'études dans la littérature ont validé nos résultats ; ce déficit d'informations accroît notre sentiment de l'utilité d'autres recherches s'attachant à mieux individualiser les dimensions pérennes, qui témoigneraient alors d'une constellation de symptômes caractéristiques des phases précoces de la schizophrénie.

En intégrant à ces données les facteurs environnementaux recensés dans notre étude, nous avons constaté la complexité d'une conceptualisation d'un modèle étiologique de la schizophrénie. Nous avons retrouvé, outre de nombreux facteurs environnementaux au caractère délétère, des consommations fréquentes de toxiques, facteurs « précipitants » au mécanisme d'action obscur dans l'occurrence de la schizophrénie, et ce, en plus des facteurs génétiques représentés par les antécédents familiaux de psychose. Même s'il est encore délicat de mesurer, de manière isolée, leur poids relatif dans l'émergence de la maladie, leur imbrication et leur interrétion rendent compte d'une matrice complexe d'exposition. Le développement de stratégies de recherche explorant l'articulation des facteurs génétiques et environnementaux devrait permettre de pouvoir détecter les phases précoces de la schizophrénie dans les années à venir, offrant ainsi la possibilité d'une prise en charge spécifique des sujets en phase prodromique. Bien que controversés, des programmes de détection et d'intervention précoce sont déjà appliqués dans d'autres pays. Cette prédiction présente un grand intérêt en pédopsychiatrie où la question du pronostic reste plus que jamais centrale. Le lien entre les structures de psychiatrie adulte et pédopsychiatrie apparaît indispensable.

Cette étude nous a permis d'appréhender et d'apprécier les délicates notions que sont les aspects prémorbides et prodromiques de la schizophrénie. Concepts, aux contours flous, aux limites malléables voire artificielles, leur analyse recèle de nombreuses perspectives de recherches assurément innovantes. Indéniablement, leurs fruits devraient, dans les années à venir, orienter des stratégies de prévention de la schizophrénie afin d'alléger le pronostic, encore trop sombre, de nos patients schizophrènes.

**Annexe : tableau de correspondance CFTMEA-R-2000 / CIM-10 [62]:**

1	AUTISME ET TROUBLES PSYCHOTIQUES	Codes CIM
<b>1.0</b>	<b>PSYCHOSES PRECOCES (TED)</b>	
1.00	Autisme infantile précoce-Kanner	F84.0
1.01	Autres formes de l'autisme	F84.1
1.02	Psych. déficitaires/Retard Mental + troubles autistiques	F84.1+F70-79
1.03	Syndrome d'Asperger	F84.5
1.04	Dysharmonies psychotiques	F84.8
1.05	Troubles désintégratifs de l'enfance	F84.3
1.08	Autres psychoses précoces ou autres TED	F84.8
1.09	Psychoses précoces ou TED NS	F84.9
<b>1.1</b>	<b>SCHIZOPHRENIES</b>	
1.10	Schizophrénie de l'enfant	F20.8
1.11	Troubles Schizophrénique à l'adolescence	
1.110	* aspects prodromiques	F21
1.111	* schizophrénie avérée	F20
<b>1.2</b>	<b>TROUBLES DELIRANTS</b>	F22.8
<b>1.3</b>	<b>TROUBLES PSYCHOTIQUES AIGUS</b>	
1.30	Troubles psy aigu polymorphe sans symptômes schizo.	F23.0
1.31	Troubles psy aigu polymorphe avec symptômes schizo.	F23.1
1.38	Autres troubles psychotiques aigus	F23.8
<b>1.4</b>	<b>TROUBLES THYMIQUES</b>	
1.40	Psychose dysthymique de l'enfant	F84.8
1.41	Troubles thymiques de l'adolescent	F25.9
1.410	* Episode maniaque	F30.9
1.411	* Episode dépressif	F32.9
1.5	Etats dépressifs après épisodes psychotiques	F20.4
1.8	Autres Troubles Psychotiques	F28
1.9	Troubles Psychotiques Non Spécifiés.	F29

2	TROUBLES NEVROTIQUES	Codes CIM
2.0	A dominante anxieuse	F41.8
2.1	A dominante hystérique	F44.-
2.2	A dominante phobique	F40.-
2.3	A dominante obsessionnelle	F42.-
2.4	Avec prédominance des inhibitions	F48.9+R64.4
2.5	Dépression névrotique	F48.9+F32.9
2.6	Pathologies névrotiques de la personnalité	F60.9+F48.9
2.7	Avec perturbation prédominantes des fct° instru	F48.9+F80-83
2.8	Autres troubles névrotiques	F48.9
2.9	Troubles névrotiques NS	F48.9

3	PATHOLOGIES LIMITES	Codes CIM
3.0	Dysharmonies évolutives	F60.3-F93
3.1	Avec dominante trouble de la Personnalité	F92.8
3.2	Aves dominante schizotypique	F21
3.3	A dominante comportementale	F91.9
3.4	Dépression liée à 1 pathologie limite	F92.0
3.8	Autres pathologies limites	F61
3.9	Pathologies Limite NS	F98.9

4	TROUBLES REACTIONNELS	Codes CIM
4.0	Dépression réactionnelle	F43.2+F32.9
4.1	Manifestations réactionnelles	F43.2+F32.9
4.2	Syndrome de Stress post-traumatique	F43.1

5	DEFICIENCES MENTALES	Codes CIM
5.0	QI 50-69	F70.-
5.1	QI 35-49	F71.-
5.2	QI 20-34	F72.-
5.3	QI < 20	F73.-
5.4	QI Non spécifié	F79.-
5.X5	* Déficiences harmoniques	F70/71/72/73
5.X6	* Déficiences dysharmoniques	F70/71/72/73
5.X7	* avec polyhandicap sensoriel/moteur	F78
5.X9	Non spécifiées	F03

6	TROUBLES DU DEVELOPPEMENT/ FONCTIONS INSTRUMENTALES	Codes CIM
<b>6.0</b>	<b>TROUBLES DE LA PAROLE/ DU LANGAGE</b>	
6.00	Troubles isolés de l'articulation	F80.0
6.01	Troubles du développement du langage	F81.1
6.010	* Retard de parole	F80.1
6.011	* Retard simple de langage	F80.1
6.012	* Dysphasie	F80.8
6.018	* Autres troubles Développement Langage	F80.8
6.02	Aphasie acquise	
6.020	* avec épilepsie	F80.3
6.028	* autres aphasies acquises	R47.1
6.03	Mutisme	
6.030	* Mutisme total	R47.0
6.031	* Mutisme électif	F94.0
6.04	Bégaïement	F98.5
6.08	Autres Troubles Parole langage	R47.8
6.09	Troubles Parole et du langage NS	F80.9
<b>6.1</b>	<b>TROUBLES COGNITIFS - DES ACQUISITIONS SCOLAIRES</b>	
6.10	Troubles lexicographiques	
6.100	* Dyslexie isolée	F81.0
6.101	* Troubles de l'orthographe isolé	F81.1
6.108	* Autres	F81.8
6.11	Dyscalculie	F81.2
6.12	Troubles du raisonnement (dysharmonie cognitive)	F88
6.13	Troubles de l'attention sans hyperkinésie	F98.8
6.18	Autres troubles Cognitifs et acquisitions scolaires	F81.8
6.19	Tr.oubles Cognitifs et acquisitions scolaires NS	F81.9
<b>6.2</b>	<b>TROUBLES PSYCHOMOTEURS</b>	
6.20	Retard psychomoteur (th spé du dev moteur)	F82
6.21	Tics	
6.210	* Tics isolés	F95.0
6.211	* Gilles de la Tourette	F95.2
6.28	Autres troubles psychomoteurs	F82

7	TROUBLES des CONDUITES/ DU COMPORTEMENT	Codes CIM
<b>7.0</b>	<b>TROUBLES HYPERKINETIQUES</b>	
7.00	Hyperkinésie avec trouble de l'attention	F90.0
7.08	Autres Troubles Hyperkinétiques	F90.8
7.09	Troubles Hyperkinétiques NS	F90.9
<b>7.1</b>	<b>TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES</b>	
7.10	Anorexie mentale	
7.100	* restrictive	F50.0
7.101	* boulimique	F50.0+50.2
7.11	Anorexie mentale atypique	F50.1
7.12	Boulimie	F50.2
7.13	Boulimie atypique	F50.3
7.14	Troubles Conduites alimentaires nourrisson-enfant	F98.2
7.15	Troubles Conduites alimentaires nouveau-né	F98.2
7.18	Autres troubles des conduites alimentaires	F98.2
7.19	Troubles des conduites alimentaires NS	F50.9
7.2	Conduites suicidaires	Z91.5
<b>7.3</b>	<b>TROUBLES LIES A L'USAGE DE SUBSTANCES</b>	
7.30	Continu	F1x.25
7.31	Occasionnel	F1x.9
7.32	En rémission	F1x.20
7.38	Alcool	F10.-
7.3x0	Morphinique	F11.-
7.3x1	Cannabis	F12.-
7.3x2	Hypnotiques et tranquillisants	F13.-
7.3x3	Cocaïne	F14.-
7.3x4	Autres	F19.-
<b>7.4</b>	<b>ANGOISSE DE SEPARATION</b>	F93.0
<b>7.5</b>	<b>TROUBLES DE L'IDENTITE/ DES CONDUITES SEXUELLES</b>	
7.50	Troubles de l'identité sexuelle	F64.2
7.51	Troubles de la préférence sexuelle	F65
7.52	Préoccupations excessives/ dev sexuel	F66.0
7.58	Autres	F66.8
7.59	Non spécifiés	F66.9
<b>7.6</b>	<b>PHOBIES SCOLAIRES</b>	F94.8
<b>7.7</b>	<b>AUTRES TROUBLES CARACTERISES DES CONDUITES</b>	
7.70	Pyromanie	F63.1
7.71	Kleptomanie	F63.2
7.72	Trichotillomanie	F63.3
7.73	Fugues	F91.9
7.74	Violence contre les personnes	R45.6
7.75	Conduites à risque	F91.9
7.76	Errance	F91.9
7.78	Autres troubles Caractérisés des conduites	F91.8
7.8	Autres troubles des conduites et des comportements	F91.8
7.9	Troubles Conduites : comportement NS	F91.9

8	TROUBLES A EXPRESSION SOMATIQUE	Codes CIM
8.0	Affections Psychosomatiques	F54.0
8.1	Troubles Psychofonctionnels	F45.-
8.2	Troubles Hypochondriaques	F45.2
8.3	Embrésie	F98.0
8.4	Encoprésie	F98.1
8.5	Troubles du Sommeil	F51.9
8.6	Retard de Croissance Psychogène	F94.1+R62
8.8	Autres troubles à Expression Somatique	F54.8
8.9	Troubles à Expression Somatique NS	F54.9

9	VARIATIONS DE LA NORMALE	Codes CIM
9.0	Angoisses, rituels, peurs	F63.1
9.1	Moments dépressifs	F63.2
9.2	Conduites d'opposition	F63.3
9.3	Conduites d'isolement	F91.9
9.4	Difficultés scolaires non classables	R45.6
9.5	Retards ou regressions transitoires	F91.9
9.6	Aspects originaux de la personnalité	F91.9
9.8	Autres troubles des conduites et des comportement	F91.8
9.9	NS	F91.8

## BIBLIOGRAPHIE

- [1]Addington J, Cadenhead C, Cannon TD, Cornblatt B, Mc Glashan T, Perkins O, and al. North american prodrome longitudinal study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. *Schizophr. Bull.* 2007 ; 33(3): 665-672.
- [2]American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Ed.3. Rev. Washington, DC. *American Psychiatric Association* 1987.
- [3]Azorin JM. Diagnostic et modalités thérapeutiques. In Conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes, Paris. John Libbey Eurotext: *Fédération française de psychiatrie*. 2003 ; pp 51-60.
- [4]Bailly D. Adolescence et schizophrénie. *L'Encéphale*. 2009 ; Supp1: S10-S19.
- [5]Beck F, Legleye S. Sociologie et épidémiologie des consommations de substances psychoactives de l'adolescent. *L'Encéphale*. 2009 ; supp6: S190-S201.
- [6]Besançon G. Suicide et schizophrénie. In *La schizophrénie en question. Coll. Regard d'aujourd'hui*. 1996 ; pp117; 175p.
- [7]Bonnot O, Mazet P. Vulnérabilité aux schizophrénies à l'adolescence : revue de la littérature et applications cliniques. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2006 ; 54: 92-100.
- [8]Brazo P, Simonet M, Dollfus S. Approche cognitivo-comportementale des patients présentant un premier épisode psychotique. *Annales Médico. Psychol.* 2009 ; 167:158-166.
- [9]Cannon M, Caspi A, Moffit T.E, Harrington H, Taylor A, Murray R.M, Poulton R. Evidence for Early-Childhood, Pan-Developmental Impairment specific to Schizophreniform Disorder. Results from a Longitudinal Birth Cohort. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002 ; 59: 449-456.
- [10]Cannon M, Jones P, Huttunen M.O and al. School performance in Finnish children and later development of schizophrenia : a population-based longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999 ; 56 (5): 457-63
- [11]Cannon M, Jones P.B, Murray R.M. Obstetric complications and schizophrenia : historical and meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry*. 2002 ; 159: 1080-1092.
- [12]Carter J.W, Parnas J, Cannon T.D, Schulsinger F, Mednick S.A. MMPI variables predictive in the Copenhagen High-Risk Project: a 25 year follow-up. *Acta. Psychiatr. Scand.* 1999 ;99:432-440.
- [13]Chabot B, Germain-Robain S, Petit M, Dollfus S. Facteurs familiaux et environnementaux précoces dans la schizophrénie. Intérêt de l'étude de la personnalité prémorbide. *L'Encéphale*. 1998 ; 24: 309-14.
- [14]Chabrol H, Chouicha K, Montovany A and al. Troubles de la personnalité dans un échantillon non clinique d'adolescents. *L'Encéphale*. 2002 ; 28 (cahier1): 520-524.

- [15] Classification internationale des maladies- Dixième révision - Chapitre V : troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche/ Organisation Mondiale de la Santé. Traduction de l'anglais coordonnée par CB Pull. Paris. Masson. 1999.
- [16] Classification internationale des maladies- Neuvième révision. 1979.
- [17] Compton M.T, Kelley M.E, Ramsey C.E and al. Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am. J. Psychiatry.* 2009 ; 166(11): 1251-7.
- [18] Conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes. Paris : John Libery Eurotext. *Fédération française de psychiatrie* 2003 ; 440 p.
- [19] Cougnard A, Verdoux A. Faut-il mettre en place des programmes de dépistage des troubles psychotiques débutants? *Presse Med.* 2006; 35:469-474.
- [20] Da Fonesca D. L'enfance du schizophrène. *L'Encéphale.* 2009 ; suppl: S2-S5.
- [21] Da Fonesca D. La schizophrénie de l'enfance. *L'Encéphale.* 2009 ; suppl:S6-S9.
- [22] D'Amato T. Symptômes psychotiques au début de la schizophrénie. In Séminaire de Psychiatrie biologique. Hôpital St-Anne. 2004-2005 ; tome 35, 239 p. pp111-132.
- [23] Davies G, Welham J, Chant D.C, Mac Grath J.J, Torrey E.F. Season of birth effect and latitude : a systematic review and meta-analysis of northern hemisphere studies. *Schizophr. Bull.* 2003 ; 29: 587-593.
- [24] Delamilleure P, Couleau M, Dollfus S. Approches cliniques et diagnostiques des premiers épisodes psychotiques. *Annales Médico. Psychol.* 2009 ; 167:79-85.
- [25] Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Annales Médico. Psychol.* 2008 ; 166: 606-611.
- [26] Dollfus S. Les antipsychotiques lors d'un premier épisode psychotique. *Annales Médico. Psychol.* 2009 ; 167:86-92.
- [27] El Khazen C, Chauchot F, Canceil O, Krebs M.O, Baylé F.J. Les symptômes prodromiques de la schizophrénie. *L'Encéphale.* 2003 ; 24 (cahier 1): 469-477.
- [28] Findling R, Robb A, Nyilas M, Jin N and al. A Multiple-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Aripiprazole for Treatment of Adolescents With Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2008 ; 165: 1432-1441
- [29] Fish B, Kendler K.S. Abnormal infant neurodevelopment predicts schizophrenia spectrum disorders. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2005 ; 15(3): 348-61.

- [30]Fish B, Marcus J, Hans S.L, Auerbach J.G, Perdue S. 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(3): 221-35
- [31]Fleischhaker C, Schulz E, Tepper K, and al. Long-Term course of adolescent schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2005 ; 31(3): 769-780.
- [32]Garret-Gloanec N, Coignon Y. Les troubles des conduites : approche diagnostique et thérapeutique. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence.* 2007 ; 55: 461-468.
- [33]Geramin C, Petitjean F. Schizophrénies débutantes : formes à début insidieux, prodromes. Mise en place de consultations de dépistage précoce. *Annales Médico. Psychol.* 2004 ; 162: 483-487.
- [34]Goeb JL. De l'autisme à la schizophrénie, une revue sélective de la littérature. *Nervure.* 200 ; 14 (7):31-39
- [35]Gourion D. Les signes neurologiques mineurs (soft-signs) dans la schizophrénie : un marqueur des anomalies du développement? *Neuopsy News.* 2006 ; 5(2): 68-71
- [36]Groom M.J, Jackson G.M, Calton T.G, Andrews H.K, Bates A.T, Liddle P.F, Hollis C. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: a comparaison with ADHD. *Schizophr. Research.* 2008 ; 99(1-3): 85-95.
- [37]Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta .Psychiatr. Scand.* 1999 ; 100: 105-118.
- [38]Häfner H, Maurer K, Löffler W, and al. The ABC schizophrenia study : a preliminary overview of the results. *Soc. Psy and Psychiatr. Epidemiol.* 1998 ; 33 :380-386
- [39]Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *British. J. Psychiatry.* 1993 ; 162 :80-86.
- [40]Häfner H, Riecher-Rossler A, Hambrecht M, Maurer K, and al. IRAOS:an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr. Research.* 1992 ; 6 :209-223.
- [41]Hautecouverture S, Limosin F, Rouillon F. Epidémiologie des troubles schizophréniques. *Presse Med.* 2006 ; 35 :461-468.
- [42]Hijman R, Hulshoff Pol H.E, Siskoon M.M and al. Global intellectual impairment does not accelerate with age in patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2003; 29(3) :509-17.
- [43]Holzer L, Halfon O, Jaugey L. Psychoses à l'adolescence, les neurosciences améliorent-elles la prédiction? *L'Encéphale.* 2008 ; 34 : 153-160.
- [44]Hyde T.M, Deep-Soboslay A, Iglesias B, Callicott J, Gold J.M, and al. Enuresis as a premorbid developmental marker of schizophrenia. *Brain.* 2008 ; 131 : 2489-2498.



- [45] Isohanni M, Jones P, and al. Childhood and adolescent predictors of schizophrenia in the Northern Finland 1966 Birth Cohort : a descriptive life-span model. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2000 ; 250 : 311-319.
- [46] Jackson H.J, Mc Gorry P.D, and Dudgeon P. Prodromal Symptoms of Schizophrenia in First-Episode psychosis: Prevalence and Specificity. *Compr. Psychiatry.* 1995 ; vol.36, no.4 : 241-250.
- [47] Jones P, Rodgers B, Murray R, and al. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet.* 1994 ; 344 : 1398-1402.
- [48] Keshavan M.S. Development, disease and degeneration in schizophrenia : a unitary pathophysiological model. *J. Psychiatr. Res.* 1999 ; 33(6) : 513-521.
- [49] Kim-Cohen J, Caspi A, Moffit T.E, Harrington H, and al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003 ; 60 : 709-717.
- [50] Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer E.M, and al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001 ; 58 : 158-164
- [51] Kovess-Masféty V, Beck F, Sevilla-Dedieu C, Gilbert A. Consommations de soins et troubles psychiatriques chez les 15-25 ans. *L'Encéphale.* 2008 ; suppl5 : S162-S167.
- [52] Krebs MO. Vulnérabilité cognitive à la schizophrénie. *L'Encéphale.* 2000 ; suppl3 : 1-3.
- [53] Levallois S, Geneste J, Jalenques I. Les spécificités de la schizophrénie à début pendant l'enfance : aspects cliniques et conséquences nosographiques. *Annales Médico. Psychol.* 2007 ; 165 : 113-116.
- [54] Luoma S, Hakko H, Ollinen T, and al. Association between age at onset and clinical features of schizophrenia : the northern finland 1966 birth cohort study. *Eur. Psychiatry.* 2008 ; 23:331-335.
- [55] Mc Gorry PD, Nelson B, Amminger GP and al. Intervention in individuals at ultra high risk for psychosis: a review and future directions. *J. Clin. Psychiatry.* 2009 ; 70(9) : 1206-1212.
- [56] Marcelli D, Rose-Reinhardt H, Fahs H, Kasolter-Péré MA. Episode psychotique aigu de l'adolescent et du jeune adulte. Questions diagnostiques, thérapeutiques et éthiques. *Annales médico. Psychol.* 2002 ; 160 : 386-395.
- [57] Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between Duration of Untreated Psychosis and outcome in Cohorts of First-Episode Patients. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008 ; 62 : 975-983
- [58] Mc Grath J.J, Saha S, Lieberman D.E, Buka S. Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birth cohort. *Schizophr. Research.* 2006 ; 81 : 91-100.
- [59] Metzger J.Y. Psychose débutante, psychose aiguë et après? *Annales médoc. Psychol.* 2001 ; 159 :296-301.

- [60] Miller T.J, Mc Glashan T.H, Rosen J.L, Somjee L, Markovich P.J, Stein K, Woods S.W. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structure interview for prodromal syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am. J. Psychiatry.* 2002 ; 159 : 863-865.
- [61] Miller T.J, Zipursky R.B, Perkins D, Addington J, Woods S.W, and al. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. II. Baseline characteristics of the "prodromal" sample. *Schizophr. Research.* 2003 ; 61:19-30.
- [62] Misès R, and al. Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent, Edition Révisée. CFTMEA R-2000. *Associations des Psychiatres de Secteur Infanto-juvénile (API).* 2001.
- [63] Missaoui S, Mechri A, Gaddour N, Slama H, Gaha L. La schizophrénie à début précoce : caractéristiques cliniques et endophénotypes. *Annales Médico. Psychol.* 2008 ; 6:633-637.
- [64] Mouridsen SE, Hauschild K. A longitudinal study of schizophrenia and affective spectrum disorders in individuals diagnosed with a developmental language disorder as children. *J. Neural. Transm.* 2008 ; 115 : 1591-1597.
- [65] Nicolis H, Delvenne V. Analyse quantitative des facteurs de risque familiaux chez les adolescents hospitalisés en unité de crise. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence.* 2007 ; 55 : 407-412.
- [66] Niemi L, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönnqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia : evidence from high-risk studies. *Schizophr. Research.* 2003 ; 60 :239-258.
- [67] Parnas J. From predisposition to psychosis : progression of symptoms in schizophrenia. *Acta. Psychiatr. Scand.* 1999 ; 395 :20-29.
- [68] Perkins D.O, Leserman J, Jarskog L.F, and al. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr. Research.* 2000 ; 44 :1-10.
- [69] Poulton R, Caspi A, Moffit T.E, and al. Children's self reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder : A 15 years longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000 ; 57 :1053-8.
- [70] Preti A, Meneghelli A, Pisano A, and al. Risk of suicide and suicidal ideation in psychosis : results from an Italian multi-modal pilot program on early intervention psychosis. *Schizophr. Research.* 2009 ; 113 :145-150.
- [71] Radomsky E.D, Haas G.L, Mann J.J and al. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am. J. Psychiatry.* 1999 ; 156 :1590-5.

- [72]Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, and al. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia : clinical and biological contributions to a relation revisited. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2009 ; 48(1) :10-18.
- [73]Robinson J, Harris MG, Harrigan SM, Henry LP, and al. Suicide attempt in first-episode psychosis : a 7,4 year follow-up study. *Schizophr. Research.* 2010 ; 116:1-8.
- [74]Ross R.G, Heinlein S, Tregellas H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr. Research.* 2006 ; 90-95.
- [75]Saoud M, D'Amato T. Epidémiologie et facteurs de risque de la schizophrénie. In La schizophrénie de l'adulte. *Coll. Les âges de la vie. Masson.* 2006 ; 16-39. 234p.
- [76]Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a factor for psychosis : systematic review. *Journal of Psychopharmacol.* 2005 ; 19(2) :184-194.
- [77]Smith MJ, Thirthalli J, Ben Abdallah A, Murray RM, Cottler LB. Prevalence of psychotic symptoms in substances abuse users : a comparison across substances. *Compr. Psychiatry.* 2009 ; 50(3) :245-250.
- [78]Sprong M, Becker H.E, Schothorst P.F, Swaab H, and al. Pathways to psychosis : a comparison of the pervasive developmental disorder subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the "At Risk Mental State". *Schizophr. Research.* 2008 ; 99 :38-47.
- [79]Tarrier N, Barrowclough C, Andrews B and al. Risk of non-fatal suicide ideation and behaviour in recent onset schizophrenia. The influence of clinical, social, self-esteem and demographics factors. *Soc. Psy and Psychiatr. Epidemiol.* 2004 ; 39(11) :927-37.
- [80]Thibaut F. Hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie. *L'Encéphale.* 2006 ; 32(cahier2) :879-882.
- [81]Tienari P. Interaction between genetic vulnerability and family environment : the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Acta.Psychiatr.Scand.* 1991 ; 84(5) :460-465.
- [82]Tordjman S, Ferrari P, Golse B, Bursztejn C, Botbol M, Lebovici S, Cohen D. "Dysharmonies psychotiques" et "Multiplex Developmental Disorder" : histoire d'une convergence. *Psychiatrie de l'enfant.* 1997 ; XL(2) :473-504.
- [83]Tordjman S, Mouchabac S, Botbol M. L'enfance des adolescents schizophrènes. *Nervure.* 2001 ; 14(7) : 40-71.
- [84]Towbin K.E, Bonnot O. Le concept de schizophrénie infantile : un point de vue américain. *Nervure.* 2001 ; 14 (7) :20-22.
- [85]Vacher C, Launay C, Petitjean F. Intérêt du concept de trouble schizotypique dans la prévention de la schizophrénie. Une étude menée dans une population de jeunes adultes sans domicile fixe. *Annales Médico. Psychol.* 2001 ; 159 : 330-335.

- [86]Van Engeland H, Van der Gaag R.J. MCDD in childhood: a precursor of schizophrenic spectrum disorders. *Schizophr. Research.* 1994 ; 11 : 197.
- [87]Verdoux H, Bourgeois M. Complications obstétricales et schizophrénie. Etude comparative de patients schizophrènes et bipolaires. *L'Encéphale.* 1993 ; 19:313-320.
- [88]Verdoux H, Tournier M, Cougnard A. Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr. Research.* 2005 ; 79:69-75.
- [89]Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Kaplan Z, and al. Association between non psychotic psychiatric in adolescent males and subsequent onset of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001 ; 58:959-964.
- [90]Wicks S, Hjern A, Lewis G, Dalman C. Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis : a national cohort study. *Am. J. Psychiatry.* 2005 ; 162:1652-1657.
- [91]Yung A.R, Mac Gorry P.D. The prodromal phase of first-episode psychosis : past and current conceptualizations. *Schizophr. Bull.* 1996 ; 22 : 353-370.
- [92]Yung A.R, Phillips L, Yuen H.P, Francey S.M, Mc Farlane C.A, and al. Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk (prodromal) group. *Schizophr. Research.* 2003 ; 60:21-32.
- [93]Yung A.R, Phillips L, Yuen H.P, Mac Gorry P.D. Risk factors for psychosis in an ultra-high risk group : psychopathology and clinical features. *Schizophr. Research.* 2004 ; 67:131-142.

## **RESUME DE LA THESE**

Comme en témoigne l'abondante littérature, les manifestations prémorbides et prodromiques de la schizophrénie connaissent un regain d'intérêt depuis ces 15 dernières années. A partir de l'étude rétrospective d'une population de 50 sujets, nous avons recherché la présence de manifestations précoces de la maladie. Notre échantillon se constitue d'adultes schizophrènes diagnostiqués selon la CIM-10, suivis au Centre Psychothérapique de Nancy (C.P.N) durant l'année 2008. Ils ont bénéficié d'un suivi antérieur dans un des secteurs de psychiatrie infanto-juvénile attenants au C.P.N avant leur 18<sup>ème</sup> année. La première partie de ce travail décrit les aspects cliniques, selon une perspective dimensionnelle, de l'enfance et l'adolescence de ces sujets ultérieurement diagnostiqués schizophrènes. Les stratégies de prises en charge médicamenteuses et institutionnelles, les facteurs environnementaux, les antécédents familiaux y sont également abordés. En second lieu, nous avons confronté les résultats de notre étude aux données récentes de la littérature se rapportant aux phases prémorbides et prodromiques de la schizophrénie. Dans une troisième partie abordant les interactions gènes-environnement, ces résultats ont pu être discutés à la lumière de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie.

## **TITRE EN ANGLAIS**

Premorbid and prodromal phases of schizophrenia. A retrospectiv study of 50 patients.

## **THESE : MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2010**

## **MOTS CLEFS**

Schizophrénie, prodromes, phase prémorbide, vulnérabilité.

## **ADRESSE DE L'UFR :**

Université Henri Poincaré

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54504 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex

