



HAL
open science

Étude dimensionnelle des phases précoces de la schizophrénie : protocole EDIPHAS

Vanessa Wolff

► **To cite this version:**

Vanessa Wolff. Étude dimensionnelle des phases précoces de la schizophrénie : protocole EDIPHAS. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932381

HAL Id: hal-01932381

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932381>

Submitted on 23 Nov 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-thesesexercice-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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

2016

FACULTÉ DE MÉDECINE

DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Vanessa WOLFF
le 3 novembre 2016

Etude dimensionnelle des phases précoces de la schizophrénie

Protocole EDIPHAS, à propos de 124 cas

Membres du jury :

Président :

M. Bernard KABUTH

Professeur

Juges :

M. Raymund SCHWAN

Professeur

M. Emmanuel RAFFO

Professeur

Mme Fabienne LIGIER

Docteur, Directrice de thèse



**Président de l' Université de Lorraine ;
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur
Patrick NETTER Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BER-
TRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY -
Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard
DEBRY

Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE
- Gérard FIEVE Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD -
Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe
HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER
- Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques
LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude
MARCHAL - Pierre MATHIEU Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre
PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-

Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV –

Professeur Bernard FOLIGUET **3^{ème} sous-section**

: (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

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

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI –

Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILIERE Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

**1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addicto-
logie)** Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

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

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (stagiaire)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A) Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997) Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001) Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005) Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007) Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009) Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011) Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012) Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Bernard Kabuth,

Professeur de Pédopsychiatrie et Docteur en Psychologie,

Je vous remercie pour le grand honneur que vous me faites de présider ce jury.

Travailler à vos côtés a été une chance et une richesse inouïe. Merci de partager au quotidien vos connaissances et votre expérience, et de tant vous impliquer dans la formation des internes. Vous nous faites partager votre passion pour ce magnifique métier.

Je suis heureuse et fière de pouvoir travailler à nouveau dans votre équipe bientôt. Je ferai tout pour être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez.

Je tenais également à vous remercier pour votre gentillesse et votre bienveillance tout au long de ces quatre années d'internat.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect, de ma gratitude et de toute mon admiration.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Raymund Schwan,

Professeur de Psychiatrie de l'Adulte,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements tout au long de cet internat ainsi que pour votre implication dans la formation des internes.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus grand respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Emmanuel Raffo,

Professeur de Neurologie Pédiatrique,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie avec tant de bienveillance dans votre équipe et d'avoir partagé avec moi vos connaissances. Ces six derniers mois à vos côtés ont été extrêmement riches et influenceront ma pratique quotidienne. Nos spécialités ne sont pas si éloignées et j'espère avoir la chance de retravailler un jour avec vous.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A notre Directrice de thèse et Juge,

Madame le Docteur Fabienne Ligier,

Docteur de Pédopsychiatrie,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de m'encadrer dans cette thèse. Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance en me confiant ce sujet et de m'avoir aussi bien entourée.

Je ne saurais te dire combien je te suis reconnaissante pour ta totale disponibilité malgré toutes tes obligations, ton extrême gentillesse, tous tes précieux conseils et encouragements. Je te remercie également pour ton engagement auprès des internes et pour tout ce que tu nous apportes.

Tu es un modèle pour moi tant professionnel que personnel.

Que ce travail soit la marque de mon plus profond respect, de ma gratitude et de toute mon admiration.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie et ont partagé avec moi leurs connaissances,

Au service de Pédopsychiatrie de l'Hôpital d'enfants de Brabois,

Au Docteur Festus Body Lawson, au Docteur Leïla Maazi et au Docteur Nelly Le Duigou, merci de votre gentillesse, de vos précieux conseils, de m'avoir guidé et permis de m'améliorer dans ma pratique.

A Marie-Chantal et Delphine, sans qui je serais perdue.

A Pascal et toute l'équipe soignante, travailler à vos côtés a été un plaisir et une chance et j'attends avec impatience mon retour dans le service.

Au Centre médico-psychologique de Briey,

Au Docteur Bertel, Béa, Nathalie, Sandra et toute l'équipe,

Merci de m'avoir accueillie avec tant de bienveillance et intégrée si bien à l'équipe. Ces six mois avec vous ont marqué mes premiers pas en pédopsychiatrie et grâce à vous sont l'un de mes meilleurs souvenirs.

Au Centre médico-psychologique Winnicott de Metz,

Au Docteur Anne Taillemite, à Fabienne et à toute l'équipe,

Merci d'avoir partagé avec moi vos connaissances et pratiques si riches. Ce fût un plaisir et un honneur de travailler à vos côtés.

Aux services de Psychiatrie Adulte de Mont-Saint-Martin, de Jury et de la Clinique Tivoli, et d'Hayange,

Merci de m'avoir fait découvrir la psychiatrie adulte et toute sa richesse. Votre gentillesse m'a permis de traverser ces quatre semestres avec joie et plaisir.

Aux équipes de neuropédiatrie de l'Hôpital d'enfants, du CLAP et du CAMSP de Nancy,

Merci de m'avoir fait découvrir vos spécialités et d'avoir partagé avec moi vos pratiques et connaissances, et merci surtout de votre sympathie. J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble.

A ma famille,

A mes parents sans qui je n'en serais pas là,

Vous m'avez offert une enfance remplie d'amour, vous avez été et vous êtes toujours présents pour moi. Sans vous je suis perdue, sans vous je ne suis rien. Je ne pourrai jamais trouver de mots assez forts pour vous dire ma reconnaissance, mon honneur d'être votre fille et tout l'amour que j'ai pour vous.

A ma sœur Nadège et mon filleul Julien,

Vous êtes ma famille, vous faites partie de moi et cela ne changera jamais. Merci pour votre amour et votre présence indéfectibles. Je vous aime.

A mes quatre grands-parents.

Merci d'avoir toujours été présents pour moi et de m'avoir apporté tant de joie et d'amour. Je suis si fière d'être votre petite-fille.

A mes oncles et tantes, Laurence et Olivier, Philippe et Tomoko, Jean-luc et Christine,

A mes cousins et cousines, Morgane et Anaëlle, Thibaut et Lucas, Kevin et Quentin,

Car au quotidien dans mon travail je me rends compte de la chance que j'ai d'avoir une famille aussi formidable. Merci pour votre soutien, votre présence, votre amour. Merci d'être vous tout simplement.

A mes amis et collègues,

A mes « sœurs », Manou, Sabrina et Séverine,

15 ans que vous entrez dans ma vie et depuis on ne s'est jamais quittées. Et même si la vie nous éloigne je sais que notre amitié durera encore très longtemps. Merci pour votre soutien. Je vous adore.

Une pensée toute particulière pour Mars et Nico aussi.

Aux Canards, Flo, Marie, Marie-Aude, Nat, Pepi, Seb et à Maël, notre petit ange qui veille sur nous,

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre famille. Merci pour votre soutien et votre amour. Vous êtes si formidables. Merci pour tous ces moments partagés, et ils seront encore nombreux. Je suis honorée et fière d'être un canard !

Merci à toi aussi Victor pour ton soutien.

A Elsa et Yannick,

Tant d'années d'amitié et même si le quotidien nous éloigne parfois, on se retrouve toujours. Merci pour votre gentillesse, votre présence et votre soutien.

A Caro, ma CP,

Merci d'être toi et d'être entrée dans ma vie. Merci pour tous ces si merveilleux souvenirs ensemble, pour tous ceux que l'on va vivre et ils seront nombreux. Surtout ne change pas, tu es un rayon de soleil, tu es mon rayon de soleil.

Et merci à toi Xabi, pour cette amitié naissante.

A Charlotte,

Parce que ces quatre années d'internat nous ont permis de créer une belle amitié. Parce que sans toi rien n'aurait été pareil. Et merci pour toutes les années à venir. Je t'adore poulette.

A mes collègues de Jury, Guillaume B, Baptiste, Guillaume V, Ludo, Hakim, Nassim, Vincent et Nico,

Parce que Jury a tellement marqué mon internat. Merci pour toutes ces soirées, tous ces moments partagés. Merci pour votre gentillesse, vos délires et votre soutien. Vous êtes top !

Au bureau d'ALIPSY, Marilou, Atrhur, Justine, Julie, Ludo, Sophie, et une dédicace toute particulière à mon ViChef d'Enfer Grégory,

Merci pour cette année passée à vos côtés, votre présence, votre enthousiasme. Quelle merveilleuse expérience cela a été ! J'espère avoir été à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

Sans oublier Caroline et Julie, j'ai essayé d'être digne de votre succession et de tout ce que vous aviez accompli.

A Caroline,

Merci pour ces soirées entre filles, ces déjeuners et tous les moments partagés. C'est une chance de t'avoir rencontré.

A mes chères collègues pédopsychiatres, Alicia, Marie, Marielle et Marion,

Merci de tous vos conseils et de tous les moments partagés. Vous êtes un exemple pour moi. Et merci de m'avoir accueillie dans votre « bande ». Je suis fière de faire partie de cette nouvelle génération de pédopsy de Lorraine.

Merci également pour vos sourires et votre gentillesse.

A tous mes collègues de la promotion 2012 et à tous les internes qui ont partagé avec moi un instant de cet internat,

Parce que ce sont toutes ces rencontres qui font de moi la personne que je suis aujourd'hui et surtout le pédopsychiatre que je vais être, alors un grand merci. Cela a été une joie de partager ces quatre années avec vous.

Serment

« **A**u moment d'être admise 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. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

| | |
|--|----|
| 1. Introduction..... | 20 |
| 1.1. Définition | 20 |
| 1.2. Enjeux et pronostic | 21 |
| 1.3. Intérêt d'un diagnostic précoce..... | 22 |
| 1.4. L'hypothèse neurodéveloppementale | 23 |
| 1.5. La phase prémorbide..... | 25 |
| 1.6. La phase prodromique..... | 26 |
| 1.7. Présentation d'EDIPHAS | 29 |
| 2. Article | 31 |
| 3. Conclusion..... | 43 |
| Bibliographie..... | 47 |
| Annexe : Grille de recueil | 52 |

1. Introduction

1.1. Définition

Bien que décrite dès 1806 par James Tilly Matthews, il faudra attendre 1893 pour que la schizophrénie soit définie pour la première fois par Emil Kraepelin dans la 4ème édition du « Petit traité pour étudiants et médecins ». Elle est décrite comme une maladie de l'adulte acquise, neurodégénérative. Rapidement, le terme de démence précoce fut discuté, mais ce n'est qu'en 1911 que le terme de schizophrénie associé à une description psychopathologique apparaît dans l'ouvrage d'Eugen Bleuler « Dementia Praecox ou le groupe des schizophrénies » (33).

Actuellement la schizophrénie est décrite dans le DSM-5 (2) selon ces critères diagnostiques :

A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants doivent être présents, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) devant être présent :

1. Idées délirantes.
2. Hallucinations.
3. Discours désorganisé.
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
5. Symptômes négatifs.

B. Durant une proportion significative de temps à partir du début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé, d'une façon marquée, en dessous du niveau atteint avant le début du trouble.

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A doivent avoir été présents pendant au moins un mois ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble ne peuvent se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes listés dans le critère A présents sous une forme atténuée.

D. Les troubles schizoaffectifs ainsi que dépressifs, ou un trouble bipolaire avec des manifestations psychotiques ont été exclus parce que soit 1) il n'y a pas eu d'épisodes maniaques ou dépressifs caractérisés concurremment avec la phase active des symptômes, soit 2), si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient seulement sur une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre pathologie médicale.

F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois.

La schizophrénie est rattachée au spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques dans le DSM-5 (2) ainsi que la personnalité schizotypique, le trouble délirant, le trouble psychotique bref, le trouble schizophréniforme, le trouble schizoaffectif, les autres troubles et troubles non spécifiques du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques. Ils sont définis par des anomalies dans au moins un de ces cinq domaines : idées délirantes, hallucinations, pensée désorganisée, comportement moteur grossièrement désorganisé ou anormal et symptômes négatifs.

1.2. Enjeux et pronostic

La schizophrénie est un enjeu de santé publique. Sa prévalence sur la vie entière représente à elle-seule 0,3 à 0,7% (2). Elle est présente dans le monde entier et, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, toucherait 21 millions de personnes ; elle est classée parmi les dix causes les plus importantes de handicap (66). En France, on estime à environ 635 000 le nombre de personnes atteintes (33). La schizophrénie est une priorité de santé publique car il s'agit d'une pathologie chronique, invalidante le plus souvent et représentant un coût élevé pour la société. On estime à environ à 10 065 euros le coût médian d'une prise en charge annuelle

d'un patient en France (49). A cela doit être associé le coût des prises en charge médico-sociales (2,9 ‰ du PIB) et par l'entourage (2,5 ‰ du PIB) ainsi que l'impact sur la productivité (23 ,5 ‰ du PIB) (11).

En effet, on estime actuellement que seul 10 à 15% des patients auront une récupération complète (31). La plus grande partie des patients évolueront donc vers une récupération partielle. La maladie entraîne bien entendu des soins ambulatoires ou hospitaliers, mais a également un impact sur la vie professionnelle et personnelle, avec, pour certains sujets, une évolution vers une situation de handicap.

1.3. Intérêt d'un diagnostic précoce

Bien que les symptômes de la schizophrénie soient bien définis dans la DSM-5, le diagnostic est encore posé tardivement (40). Si les données de la littérature sont parfois contradictoires, beaucoup d'études mettent en évidence l'importance d'un diagnostic précoce. En effet un retard de celui-ci serait associé à une sévérité de la maladie plus grande et à un retour au fonctionnement global de moins bonne qualité (52). Un diagnostic plus tardif serait également associé à un risque plus élevé de rechutes (15). Si certaines études ne mettent pas en avant de lien entre un diagnostic précoce et une meilleure évolution de la maladie (14,29), deux grandes revues de la littérature retrouvent un lien entre celui-ci et un meilleur pronostic à court terme (37,48).

Cette notion de diagnostic précoce semble d'autant plus importante au vu de l'évolution déficitaire de la maladie. En effet, dès ses premières définitions, la schizophrénie est décrite comme une maladie dégénérative. Kraepelin décrivait un déclin fonctionnel et intellectuel, sujet de nombreuses études ces dernières années. En 1997, Palmer retrouve des déficits cognitifs chez environ 85% des patients atteints de schizophrénie (46). Leur évolution est lentement progressive chez la plupart des malades mais peut se présenter sous forme de détériorations rapides et sévères (18). Une méta-analyse de 204 études en 1998 retrouve des altérations importantes au niveau de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives (28). L'hypothèse neuro-dégénérative fait débat depuis des années. Même si cette hypothèse ne correspond pas tout à fait à la schizophrénie devant l'absence de

gliose, d'inflammation cicatricielle, de protéines anormales du cytosquelette ou de modèles apoptiques développés (23), des études récentes semblent mettre en évidence une majoration des lésions neurologiques. En effet, l'élargissement des ventricules latéraux et la réduction des volumes de matière grise au niveau de l'hippocampe, des gyrus temporaux supérieurs, de l'insula et de matière blanche au niveau du lobe temporal supérieur droit et du corps calleux seraient plus importants en phase chronique que lors du premier épisode (62). De même Chan *et al.* en 2011 retrouvent une extension des anomalies de la matière grise. Ils évoquent une extension progressive d'une boucle cortico-striato-thalamique (9).

Ces données ont conduit à de nombreuses recherches ayant pour objectif une prise en charge plus précoce des patients. Dans cette optique, il semble important de pouvoir développer des réseaux de prévention (36). En Suisse, aux Etats-Unis et dans d'autres pays, des centres de détection et d'intervention précoce ont été mis en place. Ces centres auraient une efficacité significative pour les sujets avec une réduction de la transition vers la psychose (38,54). Dans ce contexte, il est donc primordial de trouver des critères de détection des patients atteints ou à risque de schizophrénie le plus tôt possible. C'est pour cela que des études se sont intéressées aux phases précoces de la schizophrénie : la phase prémorbide et la phase prodromique.

1.4. L'hypothèse neurodéveloppementale

Dès 1857, Morel décrit l'existence d'une déviation pathologique avec un abaissement du seuil de tolérance et qualifie ces états de « terrains fragiles », alors que Kraepelin décrit des « personnalités frappantes ». La même année, Morel évoque une origine héréditaire de la schizophrénie qui a été en partie infirmée ensuite par l'étude des jumeaux monozygotes, dizygotes et adoptés. En effet seuls 50% des jumeaux monozygotes présentaient la maladie. Les données actuelles mettent en évidence une origine multiple à la pathologie associant l'influence génétique et de l'environnement (33).

Du côté de la génétique, les études ont mis en avant l'absence d'un seul gène responsable de la schizophrénie. Il s'agirait d'associations de gènes susceptibles

d'entraîner des altérations du fonctionnement neurologique (51). Par ailleurs, certaines études ont retrouvé des mutations de novo (3). Ces mutations génétiques seraient également combinées à un défaut de transcription (au mauvais moment ou au mauvais endroit) de gènes sains, sous l'influence probable de l'épigénétique, elle-même influencée par l'environnement (57). Ces différents gènes seraient pour certains impliqués dans le développement de connexions synaptiques (57), ce qui confirmerait une origine développementale.

Les marqueurs génétiques sont de mieux en mieux connus. Les études pangénomiques semblent montrer que seules quelques régions chromosomiques seraient associées à la schizophrénie (56). Les dernières études ont mis en évidence 108 loci associés au risque de schizophrénie (53) mais avec un risque relatif mineur. Un score polygénique a été proposé pour calculer le risque individuel d'évolution vers une schizophrénie (63). Des études s'intéressent également aux variants du nombre de copie, des anomalies chromosomiques (CNV). Le CNV le plus connu est la délétion en 22q11 avec une évolution vers la schizophrénie dans 30% des cas (59). Ces mutations peuvent être héréditaires ou de novo et surtout, ne sont pas spécifiques à la schizophrénie : elles sont souvent associées à l'autisme ou aux troubles bipolaires (45).

L'essor de l'épigénétique amène également de nouvelles voies de recherche. Il y aurait des différences de méthylation au niveau de gènes impliqués dans le neurodéveloppement, les voies métaboliques et l'inflammation (50).

Du côté environnemental, des études ont retrouvé une corrélation avec des complications obstétricales et néonatales, en particulier l'hypoxie, qui entrainerait un risque deux fois plus élevé de schizophrénie, tout comme un petit poids de naissance (5). Si plusieurs virus et bactéries ont été suspectés, il semblerait que ce soit en fait la réaction immunitaire de la mère qui soit associée à un risque plus élevé de présenter la maladie (33). Des études mettent également en évidence une corrélation avec la vie en milieu urbain et la migration. De même, le stress dans l'enfance est identifié comme un facteur de risque, secondaire par exemple à de la maltraitance ou des abus (33). De nombreuses études ont également montré l'influence d'une consommation très précoce de cannabis (33). Ces facteurs environnementaux sont présents chez un grand pourcentage de la population et

seuls les individus vulnérables et exposés développeront la maladie.

Cette origine complexe est en faveur d'une origine neurodéveloppementale. En effet leurs répercussions sont quasiment toutes sur des processus développementaux. Cette hypothèse était évoquée dès 1987 par Weinsberger. Les études sur les animaux ont permis de mettre en évidence le lien entre des lésions neurologiques néonatales et des manifestations entrant dans le cadre de la schizophrénie. Goldman en 1974 montre un lien entre lésions néonatales et troubles cognitifs et Lipska met en avant les répercussions de lésions de la partie ventrale de l'hippocampe sur le système dopaminergique. De plus, les études récentes retrouvent des anomalies cérébrales très précoces (60).

Deux périodes semblent particulièrement primordiales dans ce processus neurodéveloppemental : la période néonatale, comme le démontrent les données citées précédemment, et l'adolescence. Nous savons effectivement que l'adolescence est une période importante dans la maturation cérébrale. Durant cette période, a lieu l'élimination progressive des connexions synaptiques en excès. Cette élimination débutée dès l'enfance est sous l'influence de facteurs environnementaux et biochimiques et serait perturbée dans la schizophrénie (17). De plus, il y aurait une altération du processus de myélinisation qui dure jusqu'à 30 ans environ (60). Deux processus seraient donc altérés dans la schizophrénie.

Il y a donc une vulnérabilité chez certains individus dont l'évolution serait fonction des facteurs environnementaux.

Ces hypothèses ont ainsi amené à s'interroger sur des éléments cliniques marqueurs de cette vulnérabilité, d'où la notion de phase prémorbide.

1.5. La phase prémorbide

La phase prémorbide correspond à l'enfance des futurs patients schizophrènes en amont de la phase prodromique. Celle-ci a pu être étudiée lors de grandes études prospectives, en Grande-Bretagne ou en Finlande par exemple (55,61).

Ces études mettent en avant des anomalies en lien avec l'hypothèse

neurodéveloppementale: des anomalies infracliniques morphologiques et dermatoglyphiques tels que des épicanthus et télécantus, des anomalies de la voûte palatine et des anomalies des plis palmaires. Ces signes sont liés au développement de l'ectoderme et des crêtes neurales (25). Une échelle d'évaluation existe en français basée sur l'échelle de Waldrop (26).

Il existe également une fréquence plus élevée chez les futurs patients schizophrènes de signes neurologiques mineurs, tels la coordination motrice, les réflexes développementaux, les fonctions sensorielles intégratives et les séquences de mouvements complexes (35). Un retard du développement psycho-moteur est également souvent rapporté (5,42).

Les troubles les plus significativement retrouvés dans l'enfance de ces patients sont les troubles cognitifs avec un QI plus bas ou dysharmonieux, des troubles de l'attention, des troubles mnésiques, des troubles des fonctions exécutives et de la pensée formelle (42).

Des études mettent également en avant des symptômes psychiatriques, bien que souvent moins significatifs, tels que des troubles anxieux, des troubles oppositionnels, du développement émotionnel et une énurésie par exemple (42,61).

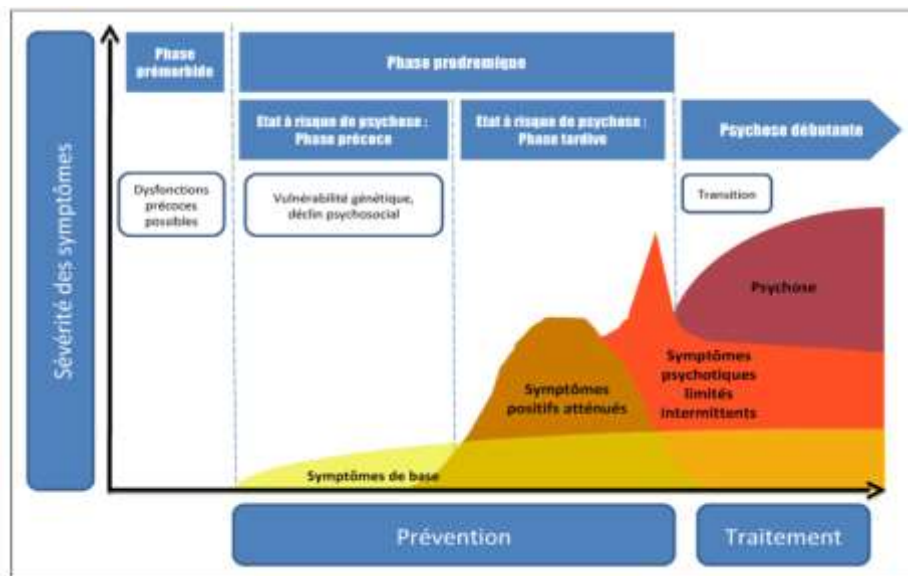
Les interactions sociales ont également été analysées. Globalement, ce sont des enfants souvent en retrait avec parfois des comportements inappropriés (42,61).

1.6. La phase prodromique

La deuxième période très étudiée dans la détection précoce des patients à risque est la phase prodromique. Celle-ci précède de plusieurs années, environ cinq ans, l'entrée en schizophrénie (27). Elle fut évoquée dès le début du XX siècle par Kraepelin qui faisait allusion à des signes annonciateurs de la maladie. Aujourd'hui le processus est bien connu.

Laprevote *et al.* reprennent dans la figure ci-dessus les différentes phases de la maladie à partir des données de Fusar Poli et Krebs (36). La phase prodromique est divisée en une phase précoce marquée par des symptômes de base et une phase

tardive avec des symptômes psychotiques atténués.



Les symptômes de bases ont été décrits par Huber *et al.* en 1985 et correspondent essentiellement à des altérations des perceptions, mais des symptômes étaient décrits dès 1938 par Cameron puis par Chapman en 1966 (10). En 1987, ces symptômes sont regroupés dans le DSM-III-R (1) sous l'étiquette « critères du syndrome prodromique ». Ils comprennent :

1. Isolement social ou repli sur soi nets.
2. Handicap net du fonctionnement professionnel, domestique, scolaire ou universitaire.
3. Comportement nettement bizarre.
4. Manque important d'hygiène et de soins apportés à sa personne.
5. Affect émoussé ou inapproprié.
6. Discours digressifs, vagues, trop élaborés, circonstanciés, pauvreté du discours ou manque de contenu de celui-ci.
7. Croyances bizarres ou pensée magique, influençant le comportement et en désaccord avec les normes culturelles.
8. Expériences perceptives inhabituelles, illusions récurrentes, sensations de présence d'une force ou d'une personne en réalité absente.
9. Manque important d'initiative, d'intérêt, d'énergie.

Ces critères sont retirés de la version suivante du DSM devant leur manque de spécificité de ceux-ci, défaut souvent reproché aux études. Plus récemment, Hafner *et al.* décrivent des symptômes névrotiques, thymiques, cognitifs, physiques, positifs et négatifs mais toujours peu spécifiques (27).

Ces dernières années la recherche s'est concentrée sur la phase tardive de la schizophrénie et la notion de patients à « ultra haut risque » (UHR) de transition vers une schizophrénie. L'une des principales études est celle de Yung *et al.* (65) qui a permis de définir une liste de symptômes :

- Symptômes « névrotiques » :

Anxiété.

Colère.

Impatience.

Irritabilité.

- Symptômes thymiques :

Humeur dépressive.

Anhédonie.

Idées de culpabilité et de suicide.

Instabilité de l'humeur.

- Troubles de la volition :

Apathie et absence d'élan vital.

Ennui et perte d'intérêt.

Fatigue et manque d'énergie.

- Troubles cognitifs :

Perturbation de l'attention et de la concentration.

Préoccupation, rêverie.

Blocage de la pensée.

- Symptômes physiques :

Plaintes somatiques.

Perte de poids et d'appétit.

Troubles du sommeil.

- Symptômes divers :

Phénomènes obsessionnels et compulsifs.

Phénomènes dissociatifs.

Exacerbation de la sensibilité interpersonnelle.

Changement dans la perception de soi-même, des autres ou du monde.

Troubles moteurs.

Anomalies du discours.

Anomalies perceptives.

Suspicion.

Changement des affects.

- Troubles comportementaux :

Baisse du rendement scolaire et professionnel.

Retrait social.

Détérioration du fonctionnement social.

Comportement impulsif, bizarre ou agressif.

Ces symptômes décrits par Yung *et al.* associés à des facteurs de risques (antécédents familiaux) ont permis de créer une échelle d'évaluation, la CAARMS, *Comprehensives Assesment of At Risk Mental State*, traduite en français par Krebs *et al.* (34). Il s'agit d'un entretien semi-structuré qui permet d'évaluer la psychopathologie annonciatrice d'un premier épisode psychotique. Elle permet de classer le patient dans un groupe en fonction de son risque de transition dans un premier épisode psychotique. Si la CAARMS est la plus développée en France, d'autres échelles existent tel que la SIPS, *Structured Interview for Prodromal Syndromes*. Elles étudient la phase la plus tardive de la phase prodromique, soit la période de transition, afin de permettre un diagnostic plus précoce.

Là encore, si ces échelles peuvent guider le clinicien, leur valeur prédictive est faible.

1.7. Présentation d'EDIPHAS

La littérature sur les phases précoces est plutôt riche mais les études en France sont peu nombreuses. De plus, comme nous avons pu le voir, les symptômes mis en évidence ne sont pas pathognomoniques et prédictifs d'une évolution vers la schizophrénie. La recherche doit donc se poursuivre afin de mieux repérer ces patients à risques.

C'est dans ce contexte que l'étude EDIPHAS, *Etude des Phases Précoces des troubles Affectifs et de la Schizophrénie*, a été mise en place par l'équipe du Service de Pédopsychiatrie de l'Hôpital d'Enfants de Nancy. Celle-ci a permis une première étude sur 50 dossiers de pédopsychiatrie de patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie à partir d'une grille de cotation qui a été créée à partir de la littérature. Les premières conclusions ont été en faveur de l'importance des troubles cognitifs (43). Par la suite, des études ont également été réalisées sur les phases précoces des patients atteints de troubles bipolaires et de personnalité borderline, ainsi qu'une étude comparative entre la clinique de l'enfance et de l'adolescence des patients schizophrènes et bipolaires.

Récemment le nombre de dossiers étudiés a été augmenté à 124 en incluant des patients répondant aux critères d'inclusion des Centres Hospitaliers Spécialisés de Lorraine. Cette étude analysait deux périodes : l'enfance et l'adolescence. Les données retrouvées étaient en accord avec les données de la littérature.

Malheureusement, cette cotation ne permettait pas de détailler l'apparition des symptômes et leur durée dans le temps. En effet, des études ont montré une meilleure valeur prédictive des symptômes qui perdurent plus de 6 mois (16,32) qui permet de limiter les faux négatifs.

Il a donc été décidé d'analyser à nouveau ces dossiers à partir de la grille de recueil modifiée. Chaque symptôme a été coté à l'âge d'apparition mais seuls les symptômes cotés sur au moins 2 années de vie, consécutives ou non, ont été inclus dans les analyses. Ainsi nous avons pu décrire l'ordre d'apparition des différents troubles.

De plus, nous avons décidé de regrouper les différents symptômes en dimension afin d'avoir une analyse plus globale. Ils étaient donc séparés entre symptômes cognitifs/développementaux, fonctionnels, d'anxiété, comportementaux/d'impulsivité, thymiques, négatifs, positifs/de discordance.

Ce travail a fait l'objet d'un article regroupant les principaux résultats.

2. Article

Early Phases of Schizophrenia in childhood and adolescence: about 124 patients.

Vanessa Wolff^{a,*}, Bernard Kabuth^a, Charlotte Chamagne^a, Vincent Laprevote^b, Claire Obacz^c, Fabienne Ligier^a

^a Service de Psychiatrie de l'enfant et l'adolescence, Hôpital d'enfants, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-Les-Nancy Cedex, France

^b Centre psychothérapeutique de Nancy, 1, rue du Dr-Archambault, 54520 Laxou, France

^c Hôpital psychiatrique Ravenel, 1115 Avenue René Porterat, 88500 Mirecourt, France

* Corresponding author. Email address: wolff.vanessa@hotmail.fr

Keywords

Schizophrenia, childhood, prodromal phase, premorbid phase.

Abstract

Early detection of patients who are at risk for developing schizophrenia is a matter of public health and it is important to identify relevant warning signals. This study is a retrospective descriptive study of the persistent symptoms of schizophrenic patients in childhood and adolescence, including a timeline of their occurrence. With the aid of a form based on a review of the literature, data concerning childhood and adolescent symptoms were gathered from the medical records of 124 pediatric psychiatry patients diagnosed with schizophrenia at several hospitals located in France. These symptoms were then organized into six dimensions: cognitive/developmental, functional, anxiety-related, behavioral/impulse control, mood-related, and negative/positive or discordant. In the end, none of these areas stood out particularly in terms of severity. The earliest signs identified involved cognitive difficulties and functional disturbances. Mood-related and positive symptoms were shown to be the latest to appear. The results of this study confirm the findings of current literature. However, the absence of a pathognomonic symptomatology of the development of schizophrenia seems to require that clinical observation and diagnosis should be combined with testing for specific biological and radiological markers in order to improve the detection of young patients at risk for developing this disorder.

1. Introduction

Schizophrenia touches from 0.3 to 0.7% of the world's population (lifetime prevalence rate) and remains a significant public health concern (APA, 2013). Recent publications have demonstrated the significance that early treatment responses can have on the future of these patients (Laprevote et al., 2016). For this reason,

early detection of this pathology is an important objective. The developmental course of schizophrenia has become more familiar, with the identification of a prodromal phase preceding by several months or years the onset of the disorder; a prior premorbid phase has also been described (Guelfi et al., 2012; Kahzen et al., 2003). Although the prodromal phase has begun to be defined clearly, by means of scales and questionnaires that identify individuals at high risk for psychosis (Krebs et al., 2015), more work needs to be done on the premorbid phase and on the relationship between these two phases. Many studies have highlighted the symptoms, some of which are quite specific, that are present in the childhood and adolescent periods of future schizophrenic patients, but these symptoms are never pathognomonic and are often temporary (Jackson et al., 1995; Niemi et al., 2003; Obacz et al., 2012; Welham et al., 2009). It thus seems interesting to describe these symptoms more precisely, along with their connections, their timing relative to the development of the pathology and their respective duration. Our objective in the present study is therefore to provide a descriptive analysis of the non-transitory symptoms in the childhood and adolescence of schizophrenic patients and a timeline of their appearance.

2. Methods and Materials

This is an epidemiological, retrospective, multicentric and descriptive study that is part of EDIPHAS [Dimensional Study of the Early Phases of Affective Disorders and Schizophrenia] research project.

Inclusion criteria were as follows: patients aged 18 to 30 years who received treatment between 2006 and 2014, who were diagnosed with schizophrenia (F20 and related) and who had been followed by a pediatric psychiatrist or psychologist in childhood and/or adolescence. Participating treatment centers were hospital facilities located in the Grand East region of France.

Different data points were examined: date of birth, sex, birth season, birth order, psychosocial characteristics, history, age of first contact with a pediatric psychiatrist, pharmacological therapy, and types of treatment received in childhood and adolescence.

Data regarding childhood and adolescent symptoms were collected from patients' pediatric psychiatric medical records with a form based on a review of literature; this tool had shown satisfactory inter-rater reliability in previous EDIPHAS studies. For the present study, the form was slightly modified in order to allow the patients' age at the time of the appearance of symptoms to be noted more precisely. An item was considered to have a positive value when the symptom was reported during at least two years of life between 0 and 17 years of age, whether or not these years occurred consecutively. Patient age at the time of the first occurrence was also noted for each item. The resulting items were then grouped into different clinical dimensions: cognitive/developmental, functional, anxiety-related, behavioral/impulse control, mood-related, and negative/positive or discordant symptoms. Each dimension comprised 6 to 16 symptoms, and an average

severity score was calculated for each dimension on a scale of 0 (absence of symptoms) to 5 (presence of all included symptoms). The age of the patient when each dimension first occurred was also noted.

Statistical analyses were performed using SAS® version 9.3 software. Qualitative variables were represented in terms of both absolute number and the percentage of the population; quantitative variables were represented by average and standard deviation.

The EDIPHAS research project was authorized by two French organizations responsible for regulating medical research, the CCTIRS [Advisory Committee for Information Processing in Health Research] and the CNIL [National Commission on Informatics and Liberties], authorization number DR-2013-042. This authorization was extended twice to include additional hospital facilities and to approve the changes made to the data collection form.

All patients whose medical records corresponded to the inclusion criteria were contacted, either by a letter sent to their place of residence or else through their referring psychiatrist at the time. This letter contained clear, appropriate and fair information and indicated the steps to be taken if the patient declined to participate in the study, while emphasizing that such a choice would have no impact whatsoever on his or her treatment.

3. Results

3.1. General characteristics of the population

One hundred twenty-nine patients corresponded to the inclusion criteria, and the final size of the study population was 124 patients (2 declined to participate, 2 sets of records did not contain information prior to the diagnosis and 1 did not contain enough information to be evaluated). A third of the patients had consulted a psychiatrist during childhood (30.6%) and 8 out of 10 during adolescence (79%). The majority of population consisted of males (70%) who were born in winter or spring (57%). The principal diagnosis of these patients was paranoid schizophrenia (62%), followed by disorganized schizophrenia (13.7%) and undifferentiated schizophrenia (8%). Other diagnoses included simple, residual, catatonic, undifferentiated and other schizophrenia. The average age at diagnosis was 20.7 years (standard deviation or SD = 3.7). Psychosocial characteristics were found in 76% of this population, of which 49% involved the association of two to six environmental factors such as abandonment, adoption, sexual abuse, emotional neglect, being educated in a hospital or other institutional setting, inadequate family communication, physical violence and family disruption. In the end, only 13 patients (10.5%) did not present any of these characteristics; this information was not specified in 16 sets of individual records. A family history of psychiatric illness was found in 63.5% percent of these patients. A history of psychosis was found in first-degree relatives in 15.9% of patients and in second-degree relatives in 5.6%, with an overall rate of family history of psychosis among

all generations in 21.4% of cases. Unfortunately, only 23% of the records contained obstetric information. Among these, 46% of patients had experienced some sort of fetal injury or neonatal complication.

3.2. Clinical description

A significant modification of behavior or functioning was found in 36.2% of patients, at an average age of 14.8 years (SD = 1.9).

There was only one case in which there was a clear diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. Anomalies in visual perception were found in 3.2% of this population.

Cognitive and developmental symptoms were found in 44.3% of patients, with an average severity score of 1.3/5 (SD = 0.7), and first appeared at an average age of 9.4 years (SD = 5.5). An intelligence quotient (IQ) score was only provided for 19.3% of patients, with 25% of these having a very low IQ (≤ 69), 25% a medium IQ (between 90 and 109), 20.8% a low IQ (between 70 and 79), 20.8 % a medium low IQ (between 80 and 89), 4.2% a medium high IQ (between 110 and 119) and 4.2 % a high IQ (between 120 and 129); no very high IQ (≥ 130) scores were reported. IQ was described as heterogeneous or discordant in 45.8% of these patients. Other cognitive characteristics are presented in Table 1. Note in particular the large number of patients who were underachievers at school or whose schooling included special education classes.

Table 1: Cognitive and Developmental Symptoms in the Pediatric Psychiatric History of Adult Schizophrenics

| Symptoms | % of the | Age at Appearance (in years) |
|---|------------|------------------------------|
| | Population | Mean (SD) ¹ |
| Educational underachievement or special education classes | 50.8 | 10.4 (4.5) |
| Drop in grades and school performance | 23.4 | 12.9 (3.4) |
| Problems with attention and concentration | 18.5 | 10 (5.1) |
| Psycho-affective immaturity | 17.7 | 11.1 (4.6) |
| Trouble with lags in speech and/or language development | 16.1 | 2.9 (1.1) |
| Delayed psychomotor development | 8.1 | 3.1 (1.4) |
| Other psychomotor disturbances | 7.3 | 6.4 (4.2) |
| Learning disturbances not otherwise specified | 6.4 | 7.2 (4.1) |
| Problems with spatio-temporal orientation | 4.8 | 9.4 (4.4) |
| Tics | 4.8 | 9.7 (4.6) |
| Difficulties with logic and mathematics | 4.8 | 6.5 (1.5) |
| Trouble with written language | 2.4 | 6.3 (0.6) |
| Lateralization disturbances | 1.6 | 7.5 (0.7) |
| Speech disorders | 1.6 | 4.5 (0.7) |
| Muteness | 1.6 | 3.5 (0.7) |
| Stuttering | 0.8 | 14 |

¹ Standard deviation

Table 2: Functional and Anxiety-Related Symptoms in the Pediatric Psychiatric History of Adult Schizophrenics

| Symptoms | % of the Population | Age at Appearance (in years) Mean (SD) ¹ |
|---|---------------------|--|
| <u>Functional Symptoms</u> | | |
| Sleep disorders | 31.4 | 13.6 (4.6) |
| Enuresis | 10.5 | 6.2 (3.7) |
| Anorexia/weight loss not due to disease | 10.5 | 15.3 (2.4) |
| Parasomnias | 7.2 | 12.8 (2.5) |
| Encopresis | 6.4 | 6.7 (4.3) |
| Other alimentary disturbances | 3.2 | 13.5 (6.6) |
| Polydipsia | 0.8 | 17 |
| Bulimia | 0.8 | 16 |
| Binge eating disorder | 0 | - |
| <u>Anxiety-related symptoms</u> | | |
| Mental distress/panic attacks | 33.9 | 12.9 (4.5) |
| Anxiety/separation anxiety | 22.6 | 10.6 (5.4) |
| Obsessional elements | 12.1 | 10.9 (4.7) |
| Phobic elements | 9.7 | 13.7 (3.1) |
| Psychosomatic symptoms | 7.3 | 15 (2.9) |
| Anxiety-related school refusal | 6.4 | 15.3 (1.8) |

¹ Standard deviation

Nearly half of these patients (46%) presented functional symptoms, with an average severity score of 1.3/5 (SD = 0.5), and which first appeared at an average age of 12.2 years (SD = 5.4). More details are presented in Table 2. The most frequently recorded symptom was sleep disorders, which were found in 31.4% of patients.

Anxiety symptoms were quite present in the records, concerning 58.9% of patients with an average severity score of 1.6/5 (SD = 0.8); they first appeared at an average age of 12.4 years (SD = 4.8). Mental distress and anxiety were the most present, as is shown in Table 2.

Behavioral and impulse control symptoms were the most present of all the symptoms noted, appearing in 75.8% of these patients, with an average severity score of 1.6/5 (SD = 0.8); they first appeared at an average age of 12.3 years (SD = 4.4). These are described in Table 3. Just under half of this population had conduct disorder issues and more than a third had engaged in oppositional behaviors.

Approximately half of the patients (47.6%) presented mood-related symptoms during childhood or adolescence, as shown in Table 3, with an average severity score of 1.3/5 (SD = 0.6); these symptoms first appeared at an average age of 13.8 years (SD = 3.3). Depressive affect was present in nearly a third of these patients.

Table 3: Behavioral/Impulse Control and Mood-Related Symptoms in the Pediatric Psychiatric History of Adult Schizophrenics

| Symptoms | % of the Population | Age at Appearance (in years) Mean (SD) ¹ |
|--|---------------------|--|
| <u>Behavioral and Impulse-control Symptoms</u> | | |
| Conduct disorders | 44.3 | 12.5 (3.8) |
| Oppositional behaviors | 38.7 | 11.1 (5.1) |
| Absenteeism/dropping out of school | 25 | 14.3 (3.6) |
| Impulsiveness | 21 | 12.6 (4.4) |
| Substance abuse | 18.5 | 15.4 (1.3) |
| Self-harm behaviors without suicidal intent | 14.5 | 14.5 (3) |
| Running away from home | 13 | 13.4 (4.1) |
| Tobacco use | 13 | 15.2 (1.8) |
| Self-harm behaviors with suicidal intent | 11.3 | 14.9 (1.8) |
| Psychomotor agitation without mood component | 7.3 | 9.2 (6.3) |
| Risky behavior | 1.6 | 16 (1.4) |
| <u>Mood-related Symptoms</u> | | |
| Sad mood, depressive affect | 27.4 | 14.1 (3.3) |
| Suicidal ideation | 16.1 | 14.6 (2) |
| Self-deprecation | 14.5 | 14.6 (3.5) |
| Morbid ideation | 7.3 | 15.6 (1.9) |
| Psychomotor agitation with mood component | 5.6 | 13.6 (3) |
| Mood swings | 4.8 | 15 (4) |
| Anhedonia | 4.8 | 16 (1.5) |
| Psychomotor retardation | 1.6 | 17 |

¹ Standard deviation

Negative symptoms were identified in half of the cases (51.6%) with an average severity score of 1.6/5 (SD = 0.7); the average age at which such symptoms first appeared was 12.8 years (SD = 4.8). The details provided in Table 4 show that social isolation was the most frequent negative symptom.

Positive symptoms, also presented in Table 4, were likewise found in half of the patients (53.2%), with a severity score of 1.7/5 (SD = 0.8); the first symptoms appeared at an average age of 14.1 years (SD = 3.7). Bizarre behaviors were most frequently noted and were present in more than a third of the patients.

Table 4: Negative and Positive Symptoms in the Pediatric Psychiatric History of Adult Schizophrenics

| Symptoms | % of the | Age at Appearance (in years) |
|--|------------|------------------------------|
| | Population | Mean (SD) ¹ |
| <u>Negative Symptoms</u> | | |
| Withdrawal/social isolation | 39.5 | 14.1 (3.8) |
| Avolition/aboulia | 16.1 | 14.3 (4.2) |
| Emotional coldness | 10.5 | 15.4 (1.7) |
| Relational disturbances involving inhibition | 9.7 | 7.7 (3.4) |
| Alogia | 7.3 | 16.1 (1.4) |
| Stereotypies | 6.4 | 6.1 (5.2) |
| Self-neglect | 4 | 15.2 (1.8) |
| <u>Positive and discordant symptoms</u> | | |
| Bizarre behaviors | 39.5 | 14.1 (4) |
| Persecution, suspicion | 23.4 | 15.3 (1.9) |
| Auditory hallucinations | 20.1 | 15.4 (1.7) |
| Delusional ideation | 16.1 | 15.3 (1.3) |
| Disorganization, dissociation | 13.7 | 14.9 (2.9) |
| Visual hallucinations | 11.3 | 14.8 (1.8) |
| Thought disorders | 11.3 | 16 (1.2) |
| Derealization/depersonalization | 4 | 15 (2.1) |
| Cenesthetic hallucinations | 2.4 | 16.7 (0.6) |
| Fragmentation anxiety, fragmentation | 2.4 | 16.3 (1.2) |
| Confabulation/invasive imagery | 1.6 | 7.5 (0.7) |
| Atypical phobias | 0.8 | 4 |

¹ Standard deviation

4. Discussion

4.1. General description

For this study's population, the average age at which schizophrenia is diagnosed was 20.7 years. This is a comparatively early age, given that the onset of schizophrenia is generally between 18 and 35 years of age (Guelfi et al., 2012). As early as 1909, Kraepelin had taken up the question of the existence of warning signs for schizophrenia. At present, the prodromal phase has been clearly delineated. This phase is usually described as lasting for a duration of 5 years, as Häfner has shown (Häfner et al., 2013). In this study, a stark modification in the behavior of patients was found to occur at an average age of 14.8 years, which could correspond to the beginning of the prodromal phase.

4.2. Clinical picture of childhood and adolescence

The symptoms that appear following this age of disruptive change are principally positive in nature (persecution, hallucinations, disorganization, delusional ideation, thought disorder, derealization,

fragmentation) but also include behavioral issues (substance abuse, tobacco use, self-harm behavior with suicidal intent, risky behavior). Anorexia, anxiety-related school refusal, psychosomatic symptoms, anhedonia, morbid ideation, self-neglect, emotional coldness, alogia, and mood swings were also found in this data. These findings are in keeping with the literature. They correspond in part to the most frequent prodromal symptoms according to Häfner (Häfner et al., 2013), such as eating disorders, suspicions, ideas of reference and scholar problems. Anxiety, worry, depressive mood, lack of energy, difficulties with concentration, sleep disorders and social isolation, which are also commonly found, are present in this study as well, but they appear earlier. Most of the prodromal symptoms that first occur after 14.8 years in this study are those that were included in the DSM-III-R as diagnostic criteria of the prodromal phase (APA, 1987). However, this definition was removed from the DSM-IV because it was not considered sufficiently specific.

While there is less literature about the premorbid phase, as identified in the neurodevelopmental hypothesis (Thibaut, 2006), the following symptoms are identified with it: isolation, poor social relations, social adaptation problems, anxiety, difficulties at school, low IQ, language and psychomotor disorders, enuresis and sleep disorders (Welham et al., 2009). All of these symptoms were found in this study, some in a more marked fashion. For example, more than 20% of these patients had fallen behind in school or attended special education classes, had experienced a drop in their grades or school performance or had presented sleep disorders, excessive worry, anxiety, conduct disorders, oppositional behaviors, impulsiveness, or absenteeism.

Among these patients, cognitive symptoms were the first to appear (9.4 years). A parallel can be drawn between these findings and the work of Niemi, who found developmental disorders in the youngest children who would go on to develop schizophrenia (Niemi et al., 2003). Functional (12.2 years), anxiety-related (12.4 years), behavioral (12.3 years) and negative (12.6 years) symptoms all appear at nearly the same age, which corresponds to the beginning of puberty. Such an increase in symptoms starting at age 12 is also found in the literature (Niemi et al., 2003). Mood-related and positive symptoms appear later on (at 13.8 and 14.1 years, respectively), which could explain their more pronounced presence in the prodromal phase.

Behavioral disorders were the most present in this study (75.8 % of the population), in particular conduct disorder and oppositional behaviors. These symptoms are also found in the literature, but are not always presented in their specificity (Keshavan et al., 2005; Cannon et al., 2002). However, Olin found that disciplinary problems have a positive predictive value of greater than 0.8 (Olin et al., 1996). These findings could benefit from further study.

As regards the larger themes, cognitive disorders are least frequently represented in our population (44.3%), but they remain very significant. One of the most recurrent symptoms in the literature is attention deficit disorder with or without hyperactivity, which is found in up to 58% of children (Niemi et al., 2003). In this study, only 18.5% of the population experienced this symptom. The divergence might be explained by the

high number of consultations of adolescents in the study population; it is possible that undiagnosed attention disorders were expressed as behavioral disorders in adolescence. Further, some studies on this subject make use of very specific tests, but in our study, such disorders were only identified retrospectively in medical records made at a time when diagnoses of attention deficit disorder were not widespread in France. Problems at school are very prevalent in the literature (Cannon et al., 2002; Gooding et al., 2012). This could be partially explained by the fact that the IQ of future schizophrenic patients is often lower than normal (Cannon et al., 2002; Schulz et al., 2014). Unfortunately, IQ scores were generally not provided in the medical records studied here, so only a small sample was available for analysis. Nonetheless, all IQ scores provided were in the low or very low ranges. This result skews higher than what is found in the literature, but it is probable that among the study population, IQ was only tested when it was already thought to be below normal. This makes the results difficult to interpret.

The functional disturbances found in 46% of study patients are also present in the literature as occurring more widely, even if they are also generally considered as non-specific (Niemi et al., 2003; Welham et al., 2009). However, Hyde suggests that enuresis is an indication of susceptibility to schizophrenia (Hyde et al., 2008). This symptom was found in only 10.5% of patients in this study, although this might also be related to the high number of adolescents in the population.

Anxiety-related symptoms are found in the literature, with a predominance of worry and anxiety as was the case in the present study. Niemi finds anxiety in childhood and Kugelmass indicates that there is an increase in anxiety at 16 years in future schizophrenic patients, as compared with both a control group and a group of adolescents who went on to develop depression (Niemi et al., 2003; Kugelmass et al., 1995).

Negative symptoms are especially marked by early relational difficulties (7.7 years) followed by social isolation (14.1 years), which corresponds to the premorbid and prodromal symptoms described by Häfner (Häfner et al., 2013) as well as to Niemi's discussion of developmental abnormalities (Niemi et al., 2003). Cannon does not attribute any specificity to negative symptoms in childhood (Cannon et al., 2002), and Yung holds that they are associated more with adolescence (Yung et al., 2004). At the same time, Mednick finds 24% of negative symptoms in children who have a genetic predisposition to schizophrenia as compared with 1% in children without this risk factor (Mednick et al., 1966). These data are also in need of further study.

As noted earlier, positive symptoms are disruptive and present essentially in the prodromal phase, as the literature suggests (Owens et al., 2005). It is still notable that bizarre behaviors appeared earlier on average (14.1 years) and were even found as early as 2 years. Häfner and Olin likewise describe future schizophrenic patients as strange, bizarre children whose differences from others are noticed by their teachers (Häfner et al., 2013; Olin et al., 1996).

4.3. Strengths and limits of this study

This study only included symptoms that were present in two different years. In fact, most studies stress the extent to which symptoms lack both specificity and predictive value in terms of the development of schizophrenia. One study has defined with the greatest level of specificity which symptoms persist over time, thus limiting the occurrence of false positives; this is why the present authors have chosen to use the same methodology in the present study (Eaton et al., 1995; Jackson et al., 1995). However, some of the medical records examined in the course of this study contained very few relevant elements, and were based only on several consultations, something that has most likely caused some false negatives in the results presented here. Furthermore, the sample upon which this study is based remains somewhat limited, and it would have been possible to identify specific premorbid and prodromal symptoms more clearly by comparing the sample to a control group. Lastly, this study is biased in the same way that all retrospective studies are, and the quality of data obtained by this method does not meet that of a prospective study. At last, only patients who did visit a pediatric psychiatrist were included in the study.

5. Conclusion

The results of this study confirm the findings of current literature and conform to the neurodevelopmental process of schizophrenia. A significant level of symptomatology was found in the childhood and adolescence of adult schizophrenic patients. Although no particular type of symptom stood out in terms of its severity, we note that the earliest signs identified here were cognitive difficulties and functional disorders, especially enuresis. These symptoms, which, according to the literature, are more specific, appear in the first years. In contrast, adolescence, which coincides with the beginning of the prodromal phase and frequently with a concomitant stark change in behavior, as was found in this study, is characterized more by mood-related, positive and negative symptoms. However, this description should be understood in the context of an overall lack of a particular pathognomic symptom or group of symptoms. The criteria for the duration of symptoms would benefit from further examination in the context of a prospective study.

While the results of this study and the existing literature do not permit the establishment of a specific clinical picture of the childhood symptoms that predict the development of schizophrenia, the presence of a group of symptoms and an understanding of how they vary over time can help therapists to adopt a watchful attitude and correctly adjust the treatment of these children and adolescents in order to limit the risks that this disorder will emerge or to limit its effects. It is more and more evident that clinical description alone is insufficient because it is not adequately specific. Recent studies that focus on the relationship between clinical and organic factors — especially biomarkers and radiological markers — in order to provide a much more specific definition of children and adolescents predisposed to schizophrenia (Chan et al., 2015; McGorry et al., 2014; Wood et al., 2011), provide a direction that seems promising and would benefit from continued exploration.

Declaration of interest

All authors report no conflicts of interest.

References

- American Psychiatric Association. 1987. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition text revision. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth. American Psychiatric Association, Washington.
- Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2002;59(5):449-56.
- Chan MK, Krebs M-O, Cox D, Guest PC, Yolken RH, Rahmoune H, et al. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e601.
- Eaton WW, Badawi M, Melton B. Prodromes and precursors: epidemiologic data for primary prevention of disorders with slow onset. *Am J Psychiatry*. juill 1995;152(7):967-72.
- Gooding DC, Coleman MJ, Roberts SA, Shenton ME, Levy DL, Erlenmeyer-Kimling L. Thought disorder in offspring of schizophrenic parents: findings from the New York High-Risk Project. *Schizophr Bull*. mars 2012;38(2):263-71.
- Guelfi, J-D, Rouillon, F. Manuel de Psychiatrie, 2ème édition. Masson; 2012.
- Häfner H, Maurer K, an der Heiden W. ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. juill 2013;48(7):1021-31.
- Hyde TM, Deep-Soboslay A, Iglesias B, Callicott JH, Gold JM, Meyer-Lindenberg A, et al. Enuresis as a premorbid developmental marker of schizophrenia. *Brain*. sept 2008;131(Pt 9):2489-98.
- Jackson HJ, McGorry PD, Dudgeon P. Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis: prevalence and specificity. *Compr Psychiatry*. août 1995;36(4):241-50.
- Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophr Res*. 1 nov 2005;79(1):45-57.
- Khazen CE, Chauchot F, Canceil O, Krebs M-O, Baylé F-J. Les symptômes prodromiques de la schizophrénie. *L'Encéphale*. 2003 ;29(6) :469-477.
- Krebs M-O, CPNLF. Signes précoces de schizophrénie. Dunod; 2015. 236 p.
- Kugelmass S, Faber N, Ingraham LJ, Frenkel E, Nathan M, Mirsky AF, et al. Reanalysis of SCOR and anxiety measures in the Israeli High-Risk Study. *Schizophr Bull*. 1995;21(2):205-17.
- Laprevote V, Heitz U, Di Patrizio P, Studerus E, Ligier F, Schwitzer T, et al. Pourquoi et comment soigner plus précocement les troubles psychotiques. *La Presse Médicale*. Août 2016.
- McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M, et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*. oct 2014;13(3):211-23.
- Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*. 1 avr 2003;60(2-3):239-58.

- Obacz C, Jay N, Ligier F, Kabuth B. Clinique de l'enfance d'une population d'adultes schizophrènes. Étude rétrospective à propos de 50 cas. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. oct 2012;60(7-8):526-33.
- Olin SC, Mednick SA. Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):223-40.
- Owens DGC, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EC. Pathogenesis of schizophrenia: a psychopathological perspective. *Br J Psychiatry*. mai 2005;186:386-93.
- Schulz J, Sundin J, Leask S, Done DJ. Risk of adult schizophrenia and its relationship to childhood IQ in the 1958 British birth cohort. *Schizophr Bull*. janv 2014;40(1):143-51.
- Thibaut F. Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie. *L'Encéphale*. 1 oct 2006;32(5):879-82.
- Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The Antecedents of Schizophrenia: A Review of Birth Cohort Studies. *Schizophr Bull*. mai 2009;35(3):603-23.
- Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 oct 2011;70(7):619-25.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*. 1 avr 2004;67(2-3):131-42.

3. Conclusion

Les dossiers pédopsychiatriques de 124 patients de Lorraine répondant aux critères d'inclusion ont été étudiés. L'âge moyen du diagnostic était de 20,7 ans (Ecart-type, ET=3,7). Le diagnostic principal était celui de schizophrénie paranoïde.

Soixante-seize pourcents de la population présentait des caractéristiques psychosociales, facteurs de risques environnementaux, incluant 49 % qui en présentait plusieurs. Des antécédents psychiatriques familiaux ont été retrouvés chez 63,5 %.

Un changement significatif du fonctionnement a été retrouvé chez 36,2 % des sujets à un âge moyen de 14,8 ans (ET=1,9) ce qui pourrait correspondre à l'entrée en phase prodromique.

Si aucune dimension clinique ne se détachait en termes de sévérité, le moment d'apparition des dimensions était variable au cours du développement de l'enfant.

En effet, les troubles cognitifs étaient les plus précoces à apparaître. Les symptômes fonctionnels, d'anxiété, comportementaux et négatifs apparaissent quasiment au même âge, qui correspond au début de la puberté et donc à la deuxième étape de l'hypothèse neurodéveloppementale. Les symptômes thymiques et symptômes positifs apparaissent plus tardivement. Ce sont eux les plus fréquemment retrouvés dans la phase prodromique.

| | Age moyen d'apparition (en années) et écart-type |
|---------------------------|---|
| Symptômes cognitifs | 9,4 (5,5) |
| Symptômes fonctionnels | 12,2 (5,4) |
| Symptômes comportementaux | 12,3 (4,4) |
| Symptômes d'anxiété | 12,4 (4,8) |
| Symptômes négatifs | 12,8 (4,8) |
| Symptômes thymiques | 13,8 (3,3) |
| Symptômes positifs | 14,1 (3,7) |

Les symptômes les plus fréquents étaient le retard scolaire, les troubles du sommeil, les angoisses, les troubles des conduites, les conduites oppositionnelles, l'isolement social et les bizarreries qui concernent plus d'un patient sur 3.

Globalement cette étude retrouve les mêmes résultats que la littérature existante sur ce sujet. Elle est également confrontée aux mêmes limites, à savoir l'absence de symptômes pathognomoniques d'une évolution de la schizophrénie. La recherche actuelle se tourne donc vers d'autres techniques de détection précoce afin d'affiner la détection du risque devant l'importance d'un diagnostic précoce.

L'imagerie est l'une de ces techniques. En effet, le nombre d'études sur l'imagerie dans la schizophrénie a énormément augmenté ces dernières années grâce à l'apparition de techniques plus précises dont l'imagerie par résonance magnétique. Des équipes se sont spécifiquement centrées sur l'imagerie de la phase prodromique et des patients à UHR. Une grande étude multicentrique a permis de mettre en évidence une diminution bilatérale des volumes de matière grise au niveau frontal (41). Une méta-analyse retrouve toujours une diminution de la substance grise mais au niveau des gyrus temporaux moyen et supérieur, parahippocampique droit, de l'hippocampe droit et au niveau frontal, dans le cortex cingulaire antérieur gauche et dans le gyrus frontal moyen droit (22). Cette diminution de la substance grise a également été signalée chez des patients à risque évoluant vers une psychose en comparaison à des sujets n'évoluant pas vers cet état (47). Les régions concernées sont alors plutôt les régions temporales et frontales même si les résultats sont très variables en termes de régions concernées. Parallèlement il n'y a pas d'augmentation de volume retrouvée.

En imagerie fonctionnelle, des anomalies d'activation ont été mises en évidence au niveau du cortex pré-frontal et cingulaire antérieur, les ganglions de la base, l'hippocampe et le cervelet (21).

Les atteintes corticales structurales et fonctionnelles ont également été mises en corrélation avec des dysfonctionnements dans les systèmes dopaminergiques et glutamatergiques (58). Il y aurait une diminution du niveau de glutamate au niveau thalamique corrélée aux diminutions de volume de matière grise (58) et aux

paramètres fonctionnels (19). Le système glutamatergique serait donc perturbé dans les phases précoces de la maladie. Un niveau supérieur de dopamine dans le striatum a pu être démontré chez les patients évoluant vers une psychose (20,30). Ce résultat peut être mis en parallèle avec les élévations de 14%, en moyenne, retrouvées chez les patients schizophrènes.

Malgré l'augmentation considérable de recherche sur l'imagerie, ces données restent encore limitées. En effet, il s'agit le plus souvent d'études sur un faible nombre de sujets et les résultats doivent encore être confirmés. Néanmoins, des équipes étudient des algorithmes associant imagerie et clinique qui semblent prometteurs (6).

Des études sont également en cours sur l'utilisation de l'encéphalogramme chez les patients schizophrènes. Différentes anomalies ont été retrouvées, et plus spécifiquement dans les symptômes négatifs (39,64). Ces résultats doivent être contrôlés et étudiés plus spécifiquement dans les phases précoces.

Différentes études ont montré clairement une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien lors de l'émergence de la schizophrénie. Des études se sont donc centrées sur le niveau de cortisol. Une élévation de celui-ci semble corrélée aux symptômes psychotiques (24) et cette dérégulation semble apparaître dès le premier épisode (4). Une méta-analyse retrouve des taux plus élevés de cortisol basal chez les patients à UHR (12). Cependant ces données semblent incertaines.

Certaines études ont également mis en évidence des biomarqueurs. Ceux associés au tissu cérébral sont difficilement accessibles en périphérie, ce qui les rend peu utilisables en routine. Néanmoins cette voie semble prometteuse. Des équipes ont mis en évidence des profils de biomarqueurs dont certains sont des facteurs de croissance (7). Une recherche a également découvert un panel de biomarqueurs protéomiques périphériques, prédictifs de l'évolution vers une schizophrénie dans 90 % des cas (8).

Si toutes ces pistes en sont encore dans le domaine de la recherche, certaines voies semblent prometteuses. L'association d'imagerie, biomarqueurs et de la clinique

permettrait probablement une meilleure détection précoce des patients UHR grâce à des critères avec une plus grande valeur prédictive.

Si actuellement nous ne disposons pas de techniques suffisamment prédictives d'une évolution vers la schizophrénie, les éléments cliniques peuvent permettre au clinicien de rester vigilant et de mettre en place une surveillance plus importante en cas de doute.

Cela permet également la mise en place d'une prise en charge renforcée. Il n'y a pas d'indication à l'introduction d'un traitement en phase précoce actuellement devant une balance bénéfice-risque négative (13,44). Il est par contre recommandé pour ces patients dont le repérage est important une prise en charge associant une thérapie cognitivo-comportementale, une psychoéducation de la famille et un soutien social renforcé (33).

Bibliographie

1. American Psychiatric Association. DSM-III-R, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris, France: Masson; 1987.
2. American Psychiatric Association. DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris, France: Masson; 2015.
3. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry*. août 2010;167(8):899-914.
4. Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*. mai 2013;38(5):603-11.
5. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2002;59(5):449-56.
6. Cao H, Duan J, Lin D, Shugart YY, Calhoun V, Wang Y-P. Sparse representation based biomarker selection for schizophrenia with integrated analysis of fMRI and SNPs. *Neuroimage*. 15 nov 2014;102 Pt 1:220-8.
7. Chan MK, Gottschalk MG, Haenisch F, Tomasik J, Ruland T, Rahmoune H, et al. Applications of blood-based protein biomarker strategies in the study of psychiatric disorders. *Prog Neurobiol*. nov 2014;122:45-72.
8. Chan MK, Krebs M-O, Cox D, Guest PC, Yolken RH, Rahmoune H, et al. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl Psychiatry*. 14 juill 2015;5:e601.
9. Chan RCK, Di X, McAlonan GM, Gong Q. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*. janv 2011;37(1):177-88.
10. Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. mars 1966;112(484):225-51.
11. Charrier N, Chevreur K, Durand-Zaleski I. [The cost of schizophrenia: a literature review]. *Encephale*. mai 2013;39 Suppl 1:S49-56.
12. Chaumette B, Kebir O, Mam-Lam-Fook C, Morvan Y, Bourgin J, Godsil BP, et al. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2016;63:262-70.

13. Corcoran C, Malaspina D, Hercher L. Prodromal interventions for schizophrenia vulnerability: the risks of being « at risk ». *Schizophr Res.* 1 mars 2005;73(2-3):173-84.
14. Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? *Am J Psychiatry.* janv 2000;157(1):60-6.
15. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry.* févr 1986;148:120-7.
16. Eaton WW, Badawi M, Melton B. Prodromes and precursors: epidemiologic data for primary prevention of disorders with slow onset. *Am J Psychiatry.* juill 1995;152(7):967-72.
17. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull.* mai 2009;35(3):528-48.
18. Friedman JI, Harvey PD, Kemether E, Byne W, Davis KL. Cognitive and functional changes with aging in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1 oct 1999;46(7):921-8.
19. Fusar-Poli P, Stone JM, Broome MR, Valli I, Mechelli A, McLean MA, et al. Thalamic glutamate levels as a predictor of cortical response during executive functioning in subjects at high risk for psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* sept 2011;68(9):881-90.
20. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry.* janv 2013;70(1):107-20.
21. Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(4):465-84.
22. Fusar-Poli P, Radua J, McGuire P, Borgwardt S. Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophr Bull.* nov 2012;38(6):1297-307.
23. Gasman I, Allilaire J-F. *Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte.* 2ème édition. Masson. 2009.
24. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* nov 2014;49:187-206.
25. Gourion D, Gourevitch R, Leprovost J-B, Olié H, Iôo J-P, Krebs M-O. [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *Encephale.* avr 2004;30(2):109-18.

26. Gourion D, Viot G, Goldberger C, Cartier M, Bourdel MC, Poirier MF, et al. [French validation of a Minor Morphologic Anomalies Scale in schizophrenic patients and their parents]. *Encephale*. avr 2001;27(2):143-7.
27. Häfner H, Maurer K, an der Heiden W. ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. juill 2013;48(7):1021-31.
28. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. juill 1998;12(3):426-45.
29. Hoff AL, Sakuma M, Razi K, Heydebrand G, Csernansky JG, DeLisi LE. Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. nov 2000;157(11):1824-8.
30. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry*. déc 2011;168(12):1311-7.
31. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. nov 2013;39(6):1296-306.
32. Jackson HJ, McGorry PD, Dudgeon P. Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis: prevalence and specificity. *Compr Psychiatry*. août 1995;36(4):241-50.
33. Krebs M-O. Signes précoces de schizophrénie: Des prodromes à la notion de prévention. Dunod. 2015.
34. Krebs M-O, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, et al. Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS. *L'Encéphale*. déc 2014;40(6):447-56.
35. Krebs M-O, Mouchet S. [Neurological soft signs and schizophrenia: a review of current knowledge]. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2007;163(12):1157-68.
36. Laprevote V, Heitz U, Di Patrizio P, Studerus E, Ligier F, Schwitzer T, et al. Pourquoi et comment soigner plus précocement les troubles psychotiques ? La Presse Médicale. Août 2016.
37. 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: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. sept 2005;62(9):975-83.
38. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 juin 2011;(6):CD004718.
39. Martin-Santiago O, Gomez-Pilar J, Lubeiro A, Ayuso M, Poza J, Hornero R, et al. Modulation of brain network parameters associated with subclinical psychotic symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 3 avr 2016;66:54-62.

40. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry*. 1 oct 1999;46(7):899-907.
41. Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood SJ, Borgwardt SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: a multicenter study. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2011;68(5):489-95.
42. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönnqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*. 1 avr 2003;60(2-3):239-58.
43. Obacz C, Jay N, Ligier F, Kabuth B. Clinique de l'enfance d'une population d'adultes schizophrènes. Étude rétrospective à propos de 50 cas. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. oct 2012;60(7-8):526-33.
44. Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? *Curr Drug Saf*. janv 2009;4(1):84-93.
45. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. mars 2011;198(3):173-5.
46. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ, et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*. juill 1997;11(3):437-46.
47. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 25 janv 2003;361(9354):281-8.
48. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. oct 2005;162(10):1785-804.
49. Raymond S, Martin M, Netillard C, Mejat-Alder E, Woronoff-Lemsi M, Tissot E. Schizophrénie : évaluation du coût de la prise en charge. *Journal d'économie médicale*. 13 sept 2013;me 27(7):421-33.
50. Rivollier F, Lotersztajn L, Chaumette B, Krebs M-O, Kebir O. [Epigenetics of schizophrenia: a review]. *Encephale*. oct 2014;40(5):380-6.
51. Saoud M, D'Amato T. La schizophrénie de l'adulte, des causes aux traitements. Masson. 2006.
52. Schimmelmann BG, Huber CG, Lambert M, Cotton S, McGorry PD, Conus P. Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *J Psychiatr Res*. oct 2008;42(12):982-90.
53. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 24 juill 2014;511(7510):421-7.

54. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. mars 2015;30(3):388-404.
55. Schulz J, Sundin J, Leask S, Done DJ. Risk of adult schizophrenia and its relationship to childhood IQ in the 1958 British birth cohort. *Schizophr Bull*. janv 2014;40(1):143-51.
56. Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*. 6 août 2009;460(7256):753-7.
57. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle, bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 4ème édition. Lavoisier. 2015.
58. Stone JM, Day F, Tsagaraki H, Valli I, McLean MA, Lythgoe DJ, et al. Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2009;66(6):533-9.
59. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 10 juill 2012;13(8):537-51.
60. Thibaut F. Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie. *L'Encéphale*. 1 oct 2006;32(5):879-82.
61. Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The Antecedents of Schizophrenia: A Review of Birth Cohort Studies. *Schizophr Bull*. mai 2009;35(3):603-23.
62. Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 oct 2011;70(7):619-25.
63. Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AAE, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry*. oct 2014;55(10):1068-87.
64. Yin Z, Li J, Zhang Y, Ren A, Von Meneen KM, Huang L. Functional brain network analysis of schizophrenic patients with positive and negative syndrome based on mutual information of EEG time series. *Biomedical Signal Processing and Control*. janv 2017;31:331-8.
65. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, et al. Validation of « prodromal » criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res*. oct 2008;105(1-3):10-7.
66. Mental Health Atlas 2005. World Health Organization; 2005. 544 p.

Annexe: Grille de recueil

Recueil de symptômes en pédopsychiatrie

Numéro de dossier :
Initialles Enquêteur :

Mois et année de naissance : /

Mois et année des 18 ans : /

Pour le calcul de l'âge, retenir âge plein uniquement (ex : 4ans et 11mois = 4ans)

Chaque case doit être cotée par :

Si Présence : - « 1 » lorsque le symptôme est écrit/décrit dans le dossier

- « 2 » lorsque le symptôme n'est pas clairement écrit dans les dossiers mais que les informations contenues sont jugées suffisantes pour déduire sa présence.

Si Absence : - « 3 » lorsque l'absence du symptôme est stipulée dans le dossier (par exemple : pas d'angoisse)

- « 4 » lorsque l'absence du symptôme n'est pas clairement stipulée dans le dossier mais que les informations y figurant sont suffisantes pour la déduire.

- « 5 » : non déterminable, c'est-à-dire que les éléments du dossier ne permettent pas de déterminer l'absence ou la présence du symptôme (on ne sait pas).

I. Symptômes cognitifs/développementaux

| | Age (en années) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| | 0 à 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | |
| QI testé très faible (< ou = à 69) ou orientation IME | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QI testé faible (entre 70 et 79) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QI testé moyen faible (entre 80 et 89) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QI testé moyen (entre 90 et 109) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QI testé moyen bon (entre 110 et 119) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QI testé supérieur (entre 120 et 129) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QI testé très supérieur (> ou = à 130) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QI testé homogène | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QI testé hétérogène ou dysharmonieux | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Retard du développement psychomoteur : marche, acquisitions, graphisme | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles psychomoteurs : troubles de la latéralisation | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles psychomoteurs : troubles de l'orientation temporo-spatiale | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Autres troubles psychomoteurs : maladresse gestuelle, dysgraphie, troubles de la motricité fine, de l'équilibre, troubles de la perception corporelle | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles et retard de parole/langage | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles articulaires | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles du langage écrit | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles logico-mathématiques | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles des apprentissages non précisés | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Échec des résultats scolaires | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Retard scolaire ou classe adaptée | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles de l'attention et de la concentration : difficultés attentionnelles, ne parvient pas à se concentrer en classe, attention fluctuante durant les entretiens... | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Immaturité psychoaffective, enfant immature | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tics | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mutisme | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bégaiement | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2. Symptômes fonctionnels

| | Age (en années) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 à 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| Anorexie/perte de poids non organique | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hyperphagie | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Potomanie | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Boulimie | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Autres difficultés alimentaires | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles de l'endormissement/réveils précoces: sommeil perturbé, insomnies (endormissement, réveil précoce), inversion du rythme nyctéméral, hypersomnie | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parasomnies : cauchemars importants, rythmes du sommeil | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Enurésie primaire ou secondaire | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Encoprésie primaire ou secondaire | | | | | | | | | | | | | | | | |

3. Symptômes d'anxiété

| | Age (en années) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 à 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| Anxiété /anxiété de séparation | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Angoisse/attaques de paniques | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Éléments du registre obsessionnel : rituels, obsessions, comportement obsessionnel/ritualisé | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Manifestations psychosomatiques | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Éléments phobiques : phobies spécifiques, phobie sociale | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Refus scolaire anxieux (phobie scolaire) | | | | | | | | | | | | | | | | |

4. Symptômes comportementaux/d'impulsivité

| | Age (en années) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| | 0 à 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | |
| Comportements auto agressifs sans intentionnalité suicidaire (scarifications...) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Comportements auto agressifs avec intentionnalité suicidaire claire (IMV, phlébotomie...) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conduites oppositionnelles : opposition, irritabilité, colères, agressivité verbale, intolérance à la frustration | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles des conduites : comportements délictueux (délinquance, vols) comportements hétéro-agressifs, crises élastiques | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conduites à risques | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Agitation psychomotrice sans note thymique | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impulsivité | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fugues | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tabagisme | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Consommation répétée de toxiques (alcool, cannabis, autres substances psychoactives) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Absentéisme scolaire | | | | | | | | | | | | | | | | | |

5. Symptômes thymiques

| | Age (en années) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 à 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| Humeur triste, affects dépressifs | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ralentissement psychomoteur | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Idees noires, idées morbides, pessimisme | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Autodévalorisation, culpabilité non défrante | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anhédonie (diminution/absence de plaisir) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Idees suicidaires, de mort, vellétés suicidaires | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fluctuations thymiques : labilité thymique, versatilité de l'humeur, élévation de l'humeur sur un temps restreint | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Excitation psychomotrice avec note thymique: logorhée, coq à l'âne, exaltation de l'humeur... | | | | | | | | | | | | | | | | |

6. Symptômes négatifs

| | Age (en années) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 à 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| Retrait, isolement, inhibition importante, adolescent(e) renfermé(e) dans le sens d'un repli social | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Discours pauvre | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Froideur affective : affectis abrasés et/ou détachés, pauvreté des affectis, émoussement | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Difficultés relationnelles de type inhibition (lorsque l'enfant éprouve des difficultés à entrer en relation avec le groupe de pairs), timidité | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Récence, refus de contact | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Avolition/ apragmatisme : désinvestissement et diminution du rendement dans les différentes activités du quotidien | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Incurie : défaut d'hygiène, présentation négligée | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stereotypies motrices ou verbales (scholasties) | | | | | | | | | | | | | | | | |

7. Symptômes positifs/de discordance

| | Age (en années) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 à 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| Bizarries du comportement, du contact, des propos | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Discordance, maniérisme, rires innatifs, dissociation, hermésisme | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Phobies atypiques | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Angoisse de morcellement, morcellement | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Troubles du cours de la pensée, barrages | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fabulations/imaginaire envahissant(e)s | | | | | | | | | | | | | | | | |
| I déation délirante | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Déréalisation/dépersonnalisation | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hallucinations auditives : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hallucinations visuelles : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hallucinations célesthésiques : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Persécution, suspicion : allant de la forte conviction (persécution) au sentiment flou de suspicion, éléments interprétatifs, méfiance | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Autres idées délirantes : précisez : | | | | | | | | | | | | | | | | |

8. Autres

| | Age (en années) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 à 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
| Changement significatif du comportement/fonctionnement | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diagnostic de TDAH | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anomalies de la perception visuelle | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Autre troubles, symptômes | | | | | | | | | | | | | | | | |

VU

NANCY, le **27 septembre 2016**
Le Président de Thèse

NANCY, le **6 octobre 2016**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Bernard KABUTH

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9304

NANCY, le **11 octobre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La détection précoce des patients à risque de développer une schizophrénie est un enjeu de santé publique et il est donc important d'en connaître les signes d'alertes. Cette étude est une étude descriptive rétrospective des symptômes non transitoires de l'enfance et de l'adolescence de patients schizophrènes, ainsi qu'une chronologie de leur apparition. La symptomatologie de l'enfance et de l'adolescence a été collectée à l'aide d'une grille de recueil basée sur une revue de la littérature, dans les dossiers pédopsychiatriques de 124 patients diagnostiqués schizophrènes, au sein de plusieurs hôpitaux de Lorraine. Les symptômes recueillis étaient définis en six dimensions : symptômes cognitifs/développementaux, fonctionnels, d'anxiété, thymiques, comportementaux/d'impulsivité, négatifs, positifs/de discordance. Finalement aucun domaine ne se détache en termes de sévérité. Les signes les plus précoces sont les difficultés cognitives et les troubles fonctionnels, et plus particulièrement l'énurésie. Les symptômes thymiques et positifs apparaissent les plus tardivement. Les résultats de cette étude confortent les données de la littérature. Cependant, l'absence d'une symptomatologie pathognomonique d'une évolution vers la schizophrénie semble nécessiter l'association du repérage clinique à l'étude de marqueurs biologiques ou radiologiques spécifiques afin d'améliorer la détection de ces jeunes patients à risque.

TITRE EN ANGLAIS

Early Phases of Schizophrenia in childhood and adolescence: about 124 patients.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

MOTS CLES

Schizophrénie, enfance, adolescence, phase prodromique, phase prémorbide.

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
