



**HAL**  
open science

# Etude des trajectoires cliniques dans l'enfance et dans l'adolescence de deux populations : l'une souffrant de troubles affectifs, l'autre de schizophrénie : Protocole EDIPHAS, à propos de 205 cas

Mathilde Léger

## ► To cite this version:

Mathilde Léger. Etude des trajectoires cliniques dans l'enfance et dans l'adolescence de deux populations : l'une souffrant de troubles affectifs, l'autre de schizophrénie : Protocole EDIPHAS, à propos de 205 cas. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298383

**HAL Id: hal-03298383**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298383>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

2019

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Mathilde LEGER**

le 28 octobre 2019

## **ETUDE DES TRAJECTOIRES CLINIQUES DANS L'ENFANCE ET DANS L'ADOLESCENCE DE DEUX POPULATIONS : L'UNE SOUFFRANT DE TROUBLES AFFECTIFS, L'AUTRE DE SCHIZOPHRENIE**

**Protocole EDIPHAS, à propos de 205 cas**

### **Membres du Jury :**

M. le Professeur Bernard KABUTH	Président
Mme la Professeure Eliane ALBUISSON	Juge
M. le Professeur Emmanuel RAFFO	Juge
Mme la Docteure Fabienne LIGIER	Directrice de thèse et juge
Mme la Docteure Vanessa WOLFF	Co-directrice de thèse et juge



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

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

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle :* Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle :* Pr Marie-Reine LOSSER  
*Troisième cycle :* Pr Laure JOLY  
*SIDES :* Dr Julien BROSEUS  
*Formation à la recherche :* Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES :* Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales :* Pr Jacques HUBERT  
*Vie Facultaire :* Dr Philippe GUERCI

*Présidente du Conseil de la Pédagogie :* Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique :* Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

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

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - 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 - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –  
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

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

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

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

Professeur Antoine VERGER

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

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

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

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

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

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

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

#### **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

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

##### **2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

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

##### **3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

##### **4° sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

#### **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

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

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

##### **2° sous-section : (*Neurochirurgie*)**

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

##### **3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

##### **4° sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

##### **5° sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

#### **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

##### **2° sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

##### **3° sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

##### **4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

#### **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

##### **2° sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

##### **3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

##### **4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

#### **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

##### **2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

##### **3° sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

##### **4° sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> 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

**3° sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

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

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

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

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

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

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

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE  
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (Immunologie)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (Génétiq**

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

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

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : (Neurochirurgie)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

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

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Docteur Cyril PERRENOT

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

## 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)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-  
PAPADOPOULOS (1996) *Université de  
Pennsylvanie (U.S.A)*  
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 des universités - Praticien hospitalier de Pédiopsychiatrie et Docteur en Psychologie,

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

Je ne saurais vous exprimer l'étendue de ma reconnaissance pour la vocation que vous avez su faire naître dès l'externat ; la richesse et l'enthousiasme de votre enseignement sont précieux et admirables.

Je vous remercie de tout cœur pour votre bienveillance et m'efforcerai de me montrer à la hauteur de la confiance que vous m'avez portée.

Je me réjouis de pouvoir bientôt intégrer votre équipe et vous adresse à travers ce travail l'expression de toute ma gratitude et de mon plus profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Madame la Professeure Eliane Albuison,**

Professeur des université – Praticien hospitalier de Santé Publique,

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

Je suis honorée de l'intérêt que vous avez porté à l'élaboration de cette thèse, qui n'aurait pu voir le jour sans votre collaboration et vos compétences.

Merci pour vos précieux conseils et vos explications patientes, qui ont été source d'enrichissement.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma reconnaissance et de mon grand respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Emmanuel Raffo,**

Professeur des universités – Praticien hospitalier de Neurologie Pédiatrique,

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

Ces six mois passés au sein de votre équipe ont été un enseignement riche pour ma future pratique, que je ne peux décidément imaginer qu'entourée d'une équipe pluridisciplinaire. Je vous remercie pour cet accueil et les ponts tendus entre nos deux spécialités, finalement pas si éloignées.

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

**A notre Directrice de thèse et Juge,**

**Madame la Docteure Fabienne Ligier,**

Docteur de Pédopsychiatrie,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de m'encadrer dans cette thèse et de m'avoir accordé ta confiance en me proposant ce sujet, qui vient conclure une riche étude.

Je ne pourrais jamais assez te remercier pour ton aide et ta grande disponibilité malgré tes nombreuses obligations, et surtout l'urgence dans laquelle je nous ai placées. Je te suis infiniment reconnaissante de m'avoir accompagnée tout au long de cette aventure diablement rythmée.

Un grand merci également pour tes enseignements tout au long de l'internat, tout particulièrement ta bienveillance lors de mes premiers pas en séminaire de simulation.

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

**A notre Co-directrice de thèse et Juge,**

**Madame la Docteure Vanessa Wolff,**

Docteur de Pédopsychiatrie,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de m'accompagner dans cette thèse.

Ta gentillesse, tes conseils et ta disponibilité tout au long de ce marathon devenu sprint ont été très précieux.

Je te remercie également pour ton engagement et implication, d'abord parmi, puis auprès des internes. Toutes ces qualités font de toi un modèle pour les jeunes médecins.

Que ce travail soit la marque de mon grand respect et de toute ma reconnaissance.

## **A toutes les équipes médicales et paramédicales,**

A toute l'équipe de l'UAUP, qui m'a vue grandir au long de mes études de médecine et m'a tellement apporté, tant professionnellement que personnellement. Pour ces longues nuits, souvent blanches mais toujours émaillées d'éclats de rire, je ne saurais vous remercier assez.

Aux équipes de psychiatrie adulte, des unités C et F, qui m'ont accueillie avec beaucoup de bienveillance et n'ont eu de cesse de partager leurs connaissances. Merci aux Drs Lerond, Michel et Cosker pour leurs accompagnements, enseignements et gentillesse. Merci au Dr Papuc pour sa présence chaleureuse. Crina, tu sais toute l'affection que je te porte.

Merci au Ph Kahn et au Dr Perrin-Payet pour m'avoir fait confiance durant toute une année en liaison, ce qui m'a grandement permis de gagner en autonomie. Un grand merci à Adeline, mon binôme adoré.

Aux équipes de neuropédiatrie, du CAMSP et du CLAP : merci pour votre accueil et généreux partage de connaissances. Je vous suis reconnaissante d'avoir enrichi ma pratique.

Enfin, à toutes les équipes de pédopsychiatrie, pour qui ma reconnaissance est infinie ! L'équipe de Brabois et Charlotte avec qui j'ai fait mes premiers pas d'interne, les fantastiques équipes d'Horizon et des Glacis, le Dr Body-Lawson : votre souvenir est indélébile. Merci pour ces magnifiques rencontres, le partage de votre expérience : votre apport et soutien durant cet internat sont inestimables.

Je ne pourrais citer tous ceux qui m'ont accompagnée, mais exprime toute ma gratitude à celles qui sont des inspirations au quotidien. Au Dr Zeybek, à Laurence et à Caroline, qui m'ont fait confiance, m'ont aidée à grandir et m'encouragent à donner le meilleur de moi-même : merci du fond du cœur.

## **A mes amis et à ma famille,**

A ma grand-mère, qui trouvait saugrenue l'idée de devenir pédopsychiatre (ça existe vraiment comme métier ?) mais a toujours été fière et soutenante. Mémé, j'aurais tellement voulu que tu me voies devenir docteure et célèbres avec moi ce moment.

A ma mère, ma p'tite maman, dont l'amour n'a eu de cesse de me nourrir. Les mots manquent pour te remercier, te dire combien je te suis reconnaissante. Ta présence et ton soutien inconditionnels ont fait de moi celle que je suis. Tu m'as présenté un monde de possibles et m'as toujours soutenue dans mes choix : merci mille fois.

A mon père, qui m'a fait baigner dès l'enfance dans le milieu soignant et s'est toujours montré disponible pour ses patients.

A ma fratrie, j'espère qu'ils seront fiers de leur petite sœur malgré leur absence.

A Guillaume, mon Amour. En P1, nous marquions une table de nos initiales, et dix ans plus tard, tu me soutiens toujours à travers ces périlleuses études (et j'aime toujours autant ta très belle figure, et le fait que tu fasses très peu de fautes d'orthographe). Quel bonheur d'avoir vécu tout cela avec toi, quelle chance de t'avoir à mes côtés ! Merci pour ton incroyable patience (dont j'ai largement abusé), merci d'avoir cru en moi en chaque instant : tu me rends meilleure chaque jour. La vie que nous nous construisons m'émerveille, j'ai hâte de découvrir la suite de nos aventures ! Plus que tout, je t'aime.

A Mélofée, notre petit chat terrible, merci pour la ronronthérapie.

A Irène, Jean-Louis, Michèle, Laurent, Maurice, Dany, et toute ma belle-famille : merci infiniment de m'avoir accueillie à bras ouverts et accompagnée avec tant de tendresse.

A Jordane et Sophia, amis en or qui ont toujours été présents, merci pour tous ces beaux moments.

A Arthur, Schtroudichou présent depuis les bancs du lycée, merci pour cette belle amitié.

Enfin, à tous les internes que j'ai rencontrés, avec qui j'ai partagé stages et séminaires, merci à tous. Merci à Caroline, pour ton écoute et tes conseils, je suis tellement heureuse de t'avoir rencontrée ! Merci aussi à Jeanne, Stéphanie et Ambre : impossible d'oublier nos soupirs de 13h.

## SERMENT

« Au 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. »

## AVANT-PROPOS

En clinique pédopsychiatrique, présumer du devenir des jeunes patients présentant des symptômes psychotiques ou de la lignée thymique est une question parfois sensible. Des similitudes entre ces deux pathologies dont le pronostic diffère, généralement plus sombre dans la schizophrénie, ont déjà été soulignées. Il est cependant important d'avoir précocement une orientation diagnostique afin d'adapter les soins en conséquence. Historiquement, la distinction nosographique entre schizophrénie et troubles bipolaires par Kraepelin date du début du XX<sup>ème</sup> siècle, et se centre sur la dimension cognitive. De nombreuses études se sont depuis intéressées aux prémices de ces troubles, avec pour objectif une détection plus précoce des enfants et adolescents à risque de les développer, afin de mettre en place une prévention et une prise en charge optimisées. Ont ainsi été identifiées, d'abord dans la schizophrénie puis sur le même modèle dans les troubles bipolaires, une phase prémorbide dans l'enfance et une phase prodromique à l'adolescence. Une hypothèse neurodéveloppementale commune aux deux pathologies a émergé et tend à s'imposer. C'est dans ce contexte que s'inscrit le protocole de recherche EDIPHAS et le présent travail de thèse.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>AVANT-PROPOS</b> .....	16
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	18
1.1 Histoire et nosographie actuelle, quels liens ?.....	18
1.2 Intérêt d'un diagnostic précoce.....	21
1.3 Hypothèse neurodéveloppementale commune .....	24
1.4 Phase prémorbide .....	27
1.5 Phase prodromique .....	29
1.6 Présentation d'EDIPHAS .....	32
<b>2. ARTICLE</b> .....	34
Abstract.....	34
1. Introduction.....	36
2. Method.....	37
3. Results .....	38
4. Discussion.....	48
5. Conclusion .....	53
<b>3. SUITE DE LA DISCUSSION</b> .....	59
<b>4. PERSPECTIVES</b> .....	62
4.1 Prévention, diagnostic et traitement précoces de la schizophrénie et des troubles bipolaires .....	62
4.2 Quid de la dichotomie kraepelinienne ? .....	66
4.3 Vers l'utilisation d'une approche purement dimensionnelle plutôt que catégorielle ?	71
<b>5. CONCLUSION</b> .....	74
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	76
<b>ANNEXES</b> .....	86

# 1. INTRODUCTION

## ***1.1 Histoire et nosographie actuelle, quels liens ?***

C'est en 1899 qu'Emil Kraepelin, alors professeur de psychiatrie à Heidelberg et directeur de la Königlische Psychiatrische Klinik, publie la sixième édition de son « Traité de psychiatrie ». Il y fait une distinction fondamentale et dichotomique des troubles psychiatriques, qui guidera encore les diagnostics psychiatriques 120 ans plus tard. En se basant sur leur évolution et leur pronostic, tout particulièrement en termes de détérioration cognitive, il distingue deux groupes principaux de troubles psychiatriques. Le premier groupe, où il retrouve une évolution chronique avec une détérioration cognitive systématique, est intitulé « dementia praecox » (plus tard conceptualisé en tant que schizophrénie). Le deuxième groupe, avec une évolution cyclique et une détérioration cognitive moindre, est dénommé « manisch-depressives Irresein » (correspondant au concept actuel de troubles bipolaires) (1).

Les premières descriptions de trouble bipolaire sont cependant anciennes. Dès le deuxième siècle après Jésus Christ, Arétée de Cappadoce décrit la manie, ce « délire (ecstasys) qui dure, sans fièvre », explicitant l'agitation psychomotrice, la désinhibition et le délire. Il remarque également que « les mélancoliques, surtout ceux en qui cette disposition est invétérée, deviennent facilement maniaques, et que, lorsque la manie cesse, la mélancolie recommence, en sorte qu'il y a un passage et un retour de l'une à l'autre selon les périodes » (2). Bien plus tard, en 1854, Jules Baillarget et Jean-Pierre Falret constatent à leur tour l'aspect diachronique de la maladie et son mauvais pronostic (3).

La schizophrénie sera, elle, décrite dès 1806 par James Tilly Matthews. En 1809, Philippe Pinel rapporte des cas d'hallucinations et de délire, notamment chez un jeune âgé de 13 ans (4). A cette même époque, Bénédic Morel propose le terme de « démence précoce » pour décrire de jeunes aliénés qui évoluent brutalement vers une « démence stupide », sans en faire une catégorie nosographique. C'est finalement Kraepelin qui décrit en 1893 la « dementia praecox » se caractérisant par un début précoce des troubles et une évolution vers un état « d'abêtissement, d'affaiblissement intellectuel ». Le terme de schizophrénie,

associé à une description psychopathologique, apparaît en 1911 dans l'ouvrage d'Eugen Bleuler « Dementia Praecox ou le groupe des schizophrénies » (5,6).

Actuellement, le trouble bipolaire est décrit par la Haute Autorité de Santé (HAS) (7) comme « une pathologie chronique débutant chez l'adulte jeune et dont le handicap est très important. Il s'agit d'un trouble récurrent de l'humeur, alternant entre phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie) et baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs ». Le manuel de référence de l'OMS des pathologies psychiatriques dans sa dernière version, la CIM 10 (8), différencie l'épisode maniaque (F30), le trouble affectif bipolaire (F31), le trouble dépressif majeur récurrent (F33) et le trouble de l'humeur affectif persistant (F34). Dans le DSM-5 (9), ce trouble est subdivisé en plusieurs sous-types. Le trouble bipolaire de type I (TBI) est la conceptualisation actuelle de la psychose affective décrite au XIX<sup>ème</sup> siècle, dont elle diffère uniquement par le fait que la survenue de manifestations psychotiques ou celle d'un épisode dépressif caractérisé au cours de la vie n'est pas requise pour le diagnostic (mais les critères d'un épisode maniaque ou mixte doivent être réunis). Le type II (TBII) nécessite la présence d'un épisode hypomaniaque actuel ou passé et d'un épisode dépressif caractérisé actuel ou passé, et n'est pas à considérer comme une forme atténuée du TBI. Il s'y ajoute les troubles apparentés : le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire ou apparenté induit par une substance/un médicament, dû à une autre affection médicale, spécifié ou non spécifié.

Concernant la schizophrénie, elle est rattachée au spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques dans le DSM-5 (9) avec 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 suivants : idées délirantes, hallucinations, pensée désorganisée (discours), comportement moteur grossièrement désorganisé ou anormal (incluant la catatonie) et symptômes négatifs. La CIM10 (8) distingue la schizophrénie (F20), le trouble schizotypique (F21), les troubles délirants chroniques (F22), les troubles psychotiques aigus et transitoires

(F23), le trouble délirant induit (F24), les troubles schizo-affectifs (F25), les autres troubles psychotiques non organiques (F28).

Sont ainsi observés d'un point de vue clinique des symptômes similaires entre schizophrénie et troubles bipolaires (symptômes psychotiques et affectifs), mais s'inscrivant dans des catégories différentes, permettant dans près de 90% des cas de faire un choix diagnostique (10). Dans la schizophrénie, les affects sont émoussés, inappropriés et accompagnés d'une avolition, alors que les sujets bipolaires expriment une hyperthymie pouvant aller dans le sens d'une excitation ou au contraire d'une dépression. L'existence de troubles périodiques et l'absence d'évolution déficitaire représentent des critères diagnostiques majeurs en faveur du trouble bipolaire, alors que l'accent est plutôt mis sur l'évolution déficitaire à terme et d'un seul tenant pour la schizophrénie. Pour autant, la stabilité au cours du temps de ces diagnostics n'est pas de 100%. Et pour cause : certaines études soulignent que 30 à 50% des patients présentant un épisode maniaque ont des idées délirantes de persécution, tandis qu'un tiers des sujets schizophrènes remplissent les critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur lors d'une première hospitalisation (11). Une étude prospective menée sur de grands échantillons de population a révélé que 29% des patients diagnostiqués bipolaires devenaient schizophrènes tandis que 16% des schizophrènes devenaient bipolaires (12).

Comme le rappelle Rybakowski à l'occasion du 120<sup>ème</sup> anniversaire de la dichotomie kraepelinienne (13), il est intéressant de noter que Kraepelin lui-même reconnaissait que sa classification n'était pas applicable à certains patients. C'est en 1933 que le terme de trouble schizoaffectif est utilisé par Jacob Kasanin pour décrire une entité clinique occupant l'espace entre la schizophrénie et les troubles bipolaires. Comme exposé ci-dessus, le trouble schizoaffectif a trouvé sa place dans les classifications actuelles (CIM10, DSM 5). Cependant, sa validité en tant que trouble distinct de la schizophrénie et des troubles bipolaires continue de faire débat. Dans les études, le trouble schizoaffectif pourrait constituer un groupe hétérogène de patients atteints de schizophrénie et de patients atteints de troubles bipolaires, ou bien se situer au milieu d'un continuum entre les deux pathologies. Il n'existe pas de claire dichotomie ni de distribution simple sur un continuum des troubles psychotiques mise en évidence. Le modèle graduel des troubles psychiatriques est ancien :

par exemple, Joseph Guislain (1797-1860) proposait l'enchaînement suivant : manie-folie-stupidité-épilepsie-hallucinations-confusion-démence ; Wilhelm Griesinger (1817-1868) pensait que la folie était la conséquence d'une seule maladie du cerveau, « Einheitspsychose » (14), se basant sur le modèle de son mentor Ernst Albrecht von Zeller (un continuum des maladies mentales débutant par la mélancolie, puis progressant vers la manie, la paranoïa et enfin la psychose). C'est à Timothy Crow que l'on doit le principal concept d'un spectre des troubles bipolaires et de la schizophrénie au XXème siècle. Selon lui, il existe un continuum allant du trouble unipolaire à la schizophrénie, en passant par le trouble bipolaire et le trouble schizoaffectif, avec une atteinte neuropsychologique croissante entre ces troubles (15).

Kotov et al (16) soutiennent tout de même la classique dichotomie kraepelinienne puisque leur étude n'a pas révélé de claire frontière entre trouble schizoaffectif et schizophrénie, faisant douter de la validité diagnostique du premier. Ils postulent ainsi que la co-occurrence d'une schizophrénie et d'un trouble bipolaire peut être cotée en deux diagnostics distincts.

### ***1.2 Intérêt d'un diagnostic précoce***

La pose d'un diagnostic précoce est un enjeu de santé publique. Comme le rappelle l'OMS, « la schizophrénie touche plus de 23 millions de personnes dans le monde. [Elle] s'associe à un lourd handicap et peut avoir des répercussions sur les résultats aux niveaux éducatif et professionnel. [...] Le risque de mourir prématurément est 2 à 3 fois plus élevé pour les sujets atteints de schizophrénie que dans l'ensemble de la population. Les décès sont souvent dus à des maladies physiques, comme des affections cardiovasculaires, métaboliques ou infectieuses. La stigmatisation, les discriminations et les violations des droits fondamentaux des schizophrènes sont courantes. » La prévalence vie entière de cette pathologie qui touche 635000 individus en France (6) est de 0,3 à 0,7% (9). On retrouve une récupération complète pour seulement 10 à 15% des patients (17) ; la récupération est donc majoritairement partielle avec parfois une évolution vers une situation de handicap.

Les troubles bipolaires représentent la quatrième cause de morbi-mortalité chez les moins de 25 ans (18). Comme le rappelle la HAS, de même que l'évaluation du risque suicidaire est primordiale en cas de trouble bipolaire, il est impératif devant une tentative de suicide chez un adolescent ou un adulte jeune de rechercher un trouble bipolaire. Ils concernent de 1% de la population en considérant le TBI à 4,4 % de la population en considérant l'ensemble du spectre bipolaire (18), avec un début des troubles dans 50 à 70% des cas avant 20 ans, en moyenne à 14,9 ans (19).

Un important retard diagnostique de l'ordre de dix ans perdue pour les troubles bipolaires (20), avec jusqu'à quatre diagnostics posés antérieurement (18,21). Pourtant, un repérage diagnostique précoce et une prise en charge adaptée (introduction d'un traitement thymorégulateur pour limiter la multiplication des épisodes thymiques, prévention ciblée de certaines comorbidités) permettent d'améliorer la qualité de vie et le pronostic de la maladie, lié principalement au risque suicidaire et aux conséquences psychosociales pouvant conduire au statut reconnu de handicap psychique (7,21–23). De même, le diagnostic de schizophrénie est encore posé tardivement (24), alors qu'un retard diagnostique est associé à plus grande sévérité de la maladie et à un retour au fonctionnement global de moins bonne qualité (25), ainsi qu'un risque plus élevé de rechutes (26). L'efficacité des centres d'intervention précoce est démontrée, avec une réduction de la transition vers la psychose (27,28). Un diagnostic précoce offre alors le meilleur pronostic à court terme (29,30). Il est donc primordial de s'intéresser aux critères de détection, d'où l'intérêt des études sur les phases précoces qui soulignent l'importance des réseaux de prévention (31).

Une étude de Rubino et al. en 2009 (32) recherchait les diagnostics de l'axe I précédemment posés chez des patients recevant le diagnostic de schizophrénie ou d'un trouble du spectre bipolaire à l'âge adulte. La schizophrénie était significativement associée au Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) et à l'énurésie nocturne primaire comparé à la dépression unipolaire, et significativement associée avec la phobie sociale et le TDAH (présentation inattentive prédominante) comparé au trouble bipolaire. Le trouble oppositionnel avec provocation (TOP) était significativement associé au trouble

bipolaire comparé aux autres groupes (schizophrénie et contrôle). Le TDAH avec présentation hyperactive prédominante était prédictif d'un trouble bipolaire à l'âge adulte comparé à la dépression unipolaire. Les troubles externalisés semblaient particulièrement importants dans la trajectoire clinique conduisant à la schizophrénie. Le groupe « schizophrénie » et le groupe « troubles du spectre bipolaires » présentaient ainsi significativement plus de troubles que le groupe témoin, confirmant que les troubles mentaux diagnostiqués à l'âge adulte partagent une psychopathologie à l'enfance et à l'adolescence.

Plus récemment, Andersen et al. (33) se sont intéressés aux diagnostics précédemment posés chez de jeunes adultes diagnostiqués schizophrènes ou bipolaires dans la population danoise : 69,3% de la population « trouble bipolaire » et 76,6% de la population « schizophrénie » avait reçus des diagnostics antérieurs. Les troubles affectifs (à l'exclusion des troubles bipolaires) étant les plus fréquents (46,6 vs 28,0%), suivis par les psychoses autres que la schizophrénie (14,2 vs 41,5%,  $p < 0,001$ ) et les troubles addictologiques (16,1 vs 26,9%,  $p < 0,001$ ). Les réactions à un facteur de stress aigu se retrouvaient à la même fréquence dans les deux populations (26,3 vs 26,6%), comme les troubles de la personnalité (21,8 vs 22,4%) et le TDAH (4,2 vs 3,5%), tandis que les troubles des conduites restaient peu fréquents (1,7 vs 3,1%). Les patients atteints de schizophrénie présentaient de façon discrète, mais significative, un début plus précoce des troubles (âge moyen de 23,3 vs 22,5 ans,  $p < 0,001$ ). Le diagnostic de trouble bipolaire était associé à un risque majoré de présenter précédemment un trouble affectif ou un TDAH, tandis que le diagnostic de schizophrénie était associé à un risque majoré de présenter précédemment un trouble addictologique, une psychose, des troubles anxieux et des troubles de la personnalité. Des modèles différents de vulnérabilité - en termes de diagnostics antérieurs - sont ainsi retrouvés chez de jeunes adultes présentant une schizophrénie et ceux présentant un trouble bipolaire.

### **1.3 Hypothèse neurodéveloppementale commune**

De nombreuses recherches suggèrent des recoupements au niveau génétique entre schizophrénie et troubles bipolaires. En 2009, une étude concernant plus de deux millions de familles en Suède a mis en évidence que les apparentés au premier degré de personnes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire présentaient un risque plus élevé d'être touchés par ces deux troubles (34). La même année, une étude d'association pangénomique a confirmé un nombre conséquent de variations polygéniques communes aux deux pathologies (35). La différence entre schizophrénie et troubles bipolaires semble surtout résider dans l'étendue des CNV (variabilité du nombre de copies d'un gène), qui sont des micro-duplications ou délétions chromosomiques. Ces dernières, mises en évidence dans les études d'association pangénomique, sont significativement plus fréquentes en cas de schizophrénie que de trouble bipolaire (36). Un excès de CNV est communément retrouvé dans la schizophrénie, l'autisme et l'épilepsie. Cela peut être à l'origine des subtiles troubles neuromoteurs, cognitifs et comportementaux retrouvés dans l'enfance des patients développant une schizophrénie (13).

Un autre facteur de risque qui se distingue dans la schizophrénie correspond aux complications obstétricales entraînant des lésions hypoxiques de l'hippocampe. Plus tard, un stress à l'adolescence ou jeune adulte peut provoquer une suractivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et une hypercortisolémie, générant de nouvelles lésions hippocampiques. Ce second « coup » au développement déjà compromis de l'hippocampe peut provoquer une dysrégulation du système dopaminergique, comme démontré sur des modèles animaux pour la schizophrénie (37). Concernant les facteurs environnementaux influençant le neurodéveloppement, la vie en milieu urbain a été associée de façon répétitive à la schizophrénie mais pas aux troubles bipolaires (38,39). Il en est de même pour la migration (40,41).

Sur le versant immunologique, en s'intéressant tout particulièrement aux infections prénatales, Brown (42) retrouve que la grippe maternelle est associée à un risque de schizophrénie pour l'enfant à naître. Bien qu'une telle association soit retrouvée avec le trouble bipolaire, Canetta et al. (43) ont mis en évidence qu'une séroconversion influenza

maternelle était significativement associé à un plus grand risque de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques, suggérant que c'est le risque global de psychose pour la progéniture qui est augmenté, et non de schizophrénie seule. Concernant les autres infections prénatales, notamment *Toxoplasma gondii* et HSV2, les études suggèrent un risque augmenté de schizophrénie, mais un tel lien avec les troubles bipolaires reste peu probable (44).

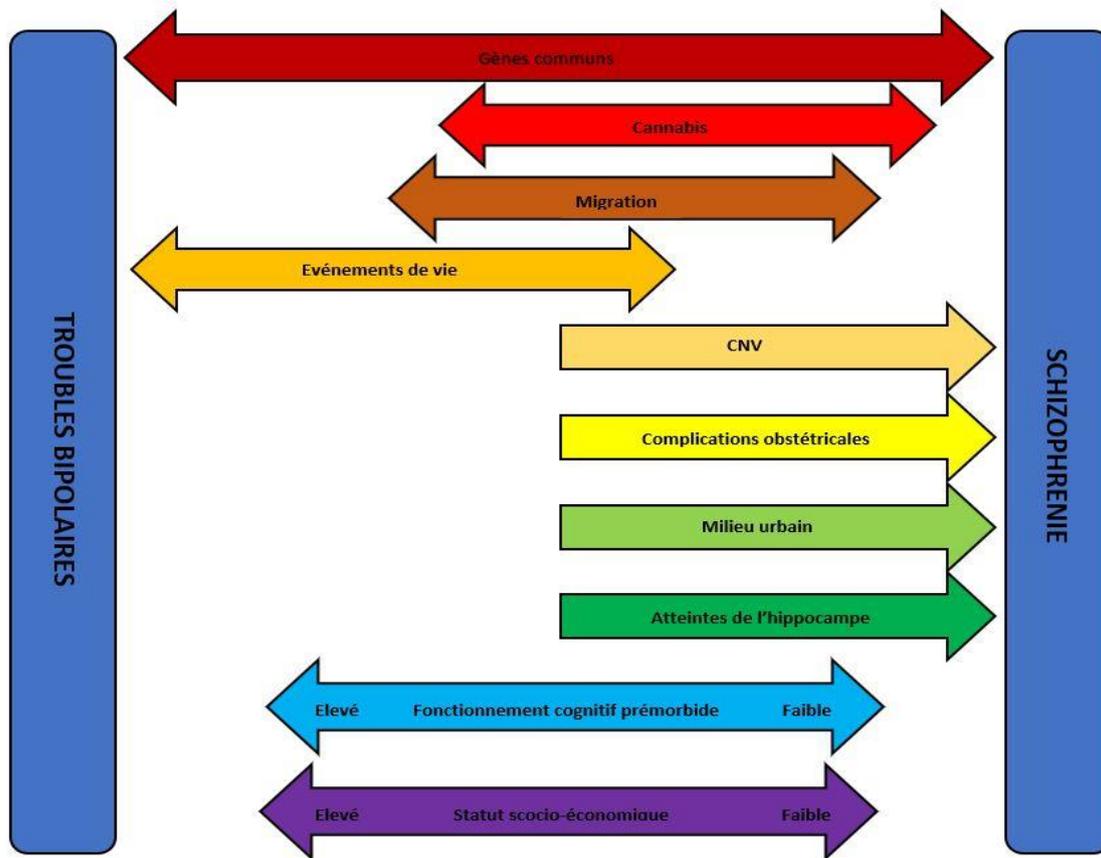
On retrouve aussi des spécificités immunologiques à l'âge adulte, tel un nombre réduit de lymphocytes NK (Natural Killer) périphériques chez les sujets atteints de schizophrénie (mais pas de troubles bipolaires) (45). Récemment, Tanaka et al. (46) ont retrouvé une augmentation des récepteurs CD14 solubles dans les deux troubles. Concernant les troubles bipolaires, il y a aussi une augmentation de la Protéine C Réactive (PCR), des anticorps type IgM anti cytomégalovirus (CMV), des anticorps type IgG anti HSV2, ainsi qu'une relation négative entre le taux d'IgG anti CMV et la qualité des fonctions cognitives.

Au niveau cognitif, les profils divergent au sein de la schizophrénie. De plus, le degré d'atteinte cognitive ne semble pas être le même entre schizophrénie et troubles bipolaires. Tout d'abord, on retrouve un déficit cognitif avant l'écllosion des troubles en cas de schizophrénie, ce qui ne semble pas être le cas dans les troubles bipolaires (47). Vreeker et al. (48) ont montré que de hautes performances scolaires étaient caractéristiques dans les troubles bipolaires. Cependant, suite à l'écllosion des troubles, les patients atteints de troubles bipolaires comme ceux atteints de schizophrénie présentent un déclin cognitif, avec un déficit de plus grande ampleur en cas de schizophrénie que de trouble bipolaire (49). Plus récemment, dans une étude des fonctions neurocognitives de patients atteints de schizophrénie et de troubles bipolaires (50), étaient mis en évidence de façon significative de plus piètres performances des deux groupes par rapports à un groupe contrôle. Pour autant, dans la population « troubles bipolaires », le déficit était plus grand chez les sujets présentant des symptômes psychotiques. Cela peut à nouveau suggérer une association entre trouble bipolaire avec symptômes psychotiques et schizophrénie.

Publiée fin 2018, une revue de la littérature (51) a fait le point sur les connaissances actuelles concernant l'impact des traumatismes dans l'enfance sur les fonctions cognitives

des patients schizophrènes et bipolaires. Il est déjà démontré que les traumatismes durant l'enfance impactent le développement cérébral (52). Il semble y avoir majoritairement des antécédents de sévices psychologiques en lien avec les troubles bipolaires, tandis que la maltraitance physique apparaît plus prévalente en cas de schizophrénie. La majorité des études s'accordent sur le fait que les patients ayant expérimenté des traumatismes dans l'enfance présentent un déficit cognitif global comparé aux patients avec un trouble psychotique sans ces antécédents. Plus précisément, chez les patients à ultra haut risque de psychose, ceux ayant subi de la violence physique avaient des performances moindres en termes de fonctions exécutives. Une association négative significative est aussi retrouvée entre maltraitance physique et mémoire de travail dans cette population.

Ces recherches sur la pathogénèse des troubles psychiatriques fondent l'hypothèse neurodéveloppementale. Cette dernière postule d'une vulnérabilité génétique de certains individus dont l'évolution serait fonction de facteurs périnataux et environnementaux. Seuls les individus vulnérables et exposés développent la maladie. En 2012, Demjaha et al. (53) proposent un modèle basé sur cette hypothèse (représenté en Figure 1) explorant les similitudes et différences entre le développement d'une schizophrénie et des troubles bipolaires. Dans ce modèle, partant d'une vulnérabilité génétique commune aux deux troubles, les patients qui développent une schizophrénie ont été exposés à plus de facteurs génétiques et environnementaux ayant un impact sur le développement du système nerveux central. De plus, certains facteurs (comme la migration ou la consommation de cannabis) impacteront plus fortement le développement en faveur d'une schizophrénie que d'un trouble bipolaire. Ainsi, la majorité des patients atteints de schizophrénie présentent dès l'éclosion de la maladie des anomalies neuro-anatomiques (élargissement des ventricules latéraux et anomalies de la matière grise) ainsi qu'un déficit cognitif. Ce n'est pas le cas pour les patients atteints de troubles bipolaires.



*Figure 1 : Diagramme de Demjaha et al. résumant les principales différences et similitudes entre troubles bipolaires et schizophrénie traduit en français*

#### **1.4 Phase prémorbide**

La phase prémorbide est le reflet de la vulnérabilité aux troubles. Elle se situe dans l'enfance, avant la phase prodromique, et recouvre des symptômes aspécifiques qui seraient communs aux phases prémorbides des troubles psychotiques, à savoir des troubles anxieux, des troubles du sommeil et des troubles cognitifs tels que recensés dans la méta-analyse de Geoffroy (18).

En 2017, une revue de la littérature s'intéressait aux différences développementales entre schizophrénie et trouble bipolaire (54). Les déviations du développement psychomoteur et les difficultés d'adaptation semblent caractériser l'enfance des patients qui recevront à terme un diagnostic de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Cependant, elles apparaissent plus marquées en cas de schizophrénie que de trouble bipolaire, plus fréquemment

retrouvées en cas de début précoce des troubles que tardif, ainsi qu'en cas de trouble psychotique versus non psychotique. La détérioration cognitive suit une courbe linéaire dans la schizophrénie et une courbe en U dans les troubles bipolaires. L'isolement social et les anomalies de la perception visuelle sont plus fréquemment associés à l'émergence d'une schizophrénie. Les troubles envahissants de développement majorent le risque de schizophrénie et de trouble bipolaire, encore plus en cas d'intelligence normale. La valeur prédictive de chaque marqueur développemental reste faible, mais une proportion significative des sujets présentant une schizophrénie (contre une minorité des adultes avec un trouble bipolaire) montrait des symptômes prémorbides dans l'enfance.

L'ajustement (ou adaptation) prémorbide (APM) a été particulièrement étudié dans la schizophrénie et les troubles bipolaires, et ce dès les années 1980 où il était déjà considéré qu'un faible ajustement social prémorbide était le reflet d'une vulnérabilité aux troubles psychotiques à l'âge adulte. Les mesures d'APM incluent les performances durant l'enfance et l'adolescence dans des domaines majeurs du développement tels que le fonctionnement social et académique (scolaire) (55,56). Concernant la schizophrénie, un mauvais APM était associé au sexe masculin, un début précoce des troubles, des symptômes plus sévères, et un moins bon pronostic en termes de fonctionnement global et de qualité de vie (57,58). A contrario, un meilleur APM à l'adolescence était prédictif d'améliorations fonctionnelles dans le cadre d'un programme de prise en charge précoce de la psychose (59). L'évolution de l'APM en phase prémorbide est également informatif des caractéristiques ultérieures de la maladie : les patients présentant un premier épisode psychotique ayant un APM médiocre et stable ont de moins bonnes capacités cognitives que ceux ayant un APM qui se dégrade (60). De plus, un APM déclinant entre l'enfance et l'adolescence est associé à des symptômes négatifs plus sévères (61). Les résultats sont plus mitigés concernant les troubles bipolaires. Dans une étude, les patients bipolaires présentaient de meilleures performances que les contrôles sains en termes de sociabilité et d'adaptation à l'école (62), et dans une autre les patients bipolaires et schizophrènes avaient un APM social nettement plus faible que les contrôles sains (63). Les études comparant les deux troubles sont en faveur de divergences de trajectoires entre schizophrénie et troubles bipolaires, les patients schizophrènes commençant à présenter une détérioration à la fin de

l'adolescence alors que les patients bipolaires restaient stables au cours de leur développement (64). On retrouve également un APM social plus faible dans l'enfance et à la fin de l'adolescence chez les patients développant une schizophrénie par rapport à un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques (65).

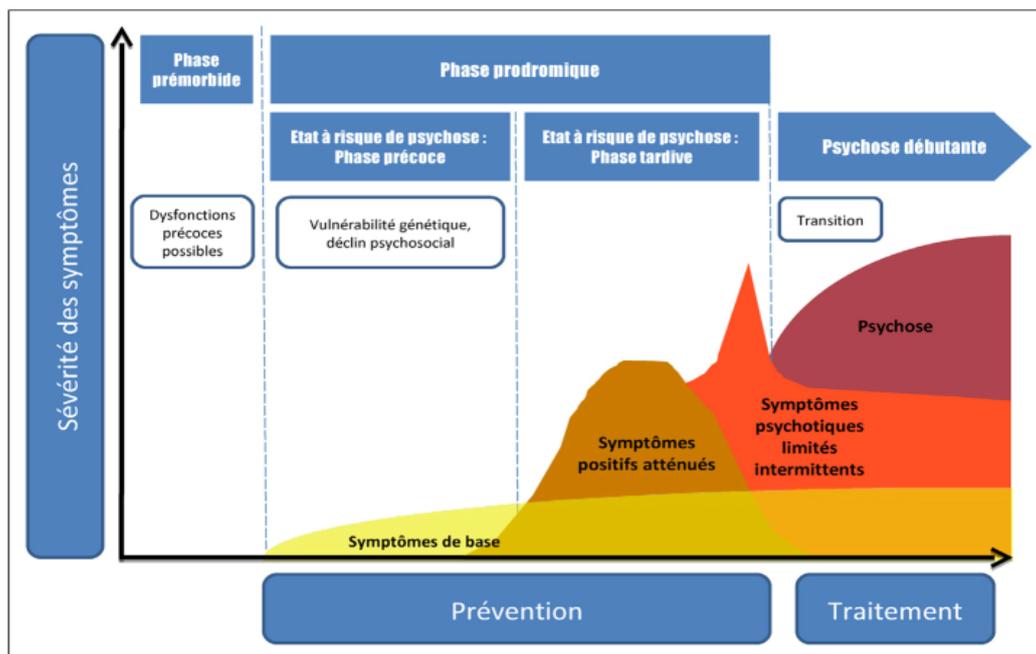
Ayant pour objectif d'identifier des sous-groupes basés sur cette notion, et afin d'éclairer les trajectoires cliniques de ces pathologies, une étude a été récemment menée par Chan et al. (66). Les sujets du premier groupe présentaient un APM social et académique normal, le plus grand niveau d'éducation et le moins de symptômes actuels. Dans le deuxième groupe, on retrouvait un APM social normal mais un cursus académique impacté, déclinant, et une plus grande proportion de sujets masculins que dans le premier groupe. Dans le troisième groupe, les sujets présentaient un déficit stable de l'APM social et un déficit progressif au niveau académique, les symptômes négatifs actuels les plus sévères et des antécédents de traumatisme dans l'enfance. Finalement, la proportion de diagnostic de schizophrénie et de troubles bipolaires, ainsi que le fonctionnement neurocognitif actuel, ne différaient pas entre les trois groupes. On rejoint donc l'hypothèse neurodéveloppementale commune entre schizophrénie et troubles bipolaires, avec des sous-populations aux trajectoires d'ajustement prémorbide distinctes indépendamment du diagnostic posé.

Ainsi, la phase prémorbide peut être la cible des premières investigations et d'une surveillance accrue, d'autant plus si des facteurs de risque existent (notamment des antécédents familiaux de schizophrénie ou de trouble affectif).

### ***1.5 Phase prodromique***

La phase prodromique regroupe selon la définition de Fava et Kellner de 1993 (67) les premiers symptômes et signes qui précèdent la phase clinique aiguë d'une maladie, s'exprimant plusieurs semaines ou mois avant l'éclosion des troubles. On y observe un accroissement de la spécificité des symptômes par rapport à la phase prémorbide, permettant de mieux identifier les groupes à risque (18).

Cette phase est très étudiée dans la schizophrénie, avec une description des symptômes dès 1938 par Cameron puis par Chapman en 1966 (68). Elle se subdivise en deux phases, schématisées dans un graphique par Laprevote et al. (figure 2) à partir des données de Fusar Poli et Krebs (69) : une phase précoce comprenant les symptômes de base (principalement une altération des perceptions), et une phase tardive se caractérisant par des symptômes psychotiques atténués.



*Figure 2 : Graphique de Laprevote et al. schématisant les phases précédant la transition vers la psychose.*

La recherche actuelle se concentre sur la phase tardive et la notion de patients à ultra haut risque de transition vers la psychose (UHR). Yung et al. (70) ont ainsi pu dresser une liste de symptômes « névrotiques », thymiques, physiques et divers, de troubles de la volition, cognitifs et comportementaux. Couplés aux facteurs de risque tels les antécédents familiaux, ces données ont permis de créer des échelles d'évaluation du risque de transition vers un premier épisode psychotique comme la SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes) ou la CAARMS (Comprehensives Assesment of At Risk Mental State), qui est la plus développée en France (71). Elles ciblent la période de transition, avec pour objectif un diagnostic plus précoce, mais restent de valeur prédictive faible.

Concernant les troubles bipolaires, ce sont principalement des symptômes thymiques qui émergent, comme des fluctuations de l'humeur ou des épisodes dépressifs. Ils sont souvent associés à des symptômes aspécifiques déjà retrouvés en phase prémorbide (troubles anxieux, troubles du sommeil, troubles du comportement et difficultés de concentration). Il y a relativement peu d'épisodes maniaques ou psychotiques recensés en phase prodromique (72).

Le BPSSR (Bipolar Prodrome Symptom Scale-Retrospective) est un entretien semi structuré utilisé dans l'étude de Correll et al. en 2007 dans une population de jeunes adultes ayant reçu un diagnostic de TBI, afin de différencier les prodromes de troubles bipolaires et de schizophrénie (73). Le début des prodromes était majoritairement insidieux (étalé sur plus d'un an dans 51,9% des cas) ou subaigu (44,2% entre 1 et 12 mois), tandis qu'une phase prodromale aiguë était rare (<1 mois dans 3,8% des cas). La durée de la phase prodromique ne variait pas en fonction des caractéristiques psychotiques ou non de l'épisode maniaque. Les symptômes positifs atténués émergeaient tardivement, et l'hyperactivité était plus fréquente en cas de caractéristiques psychotiques futures. Les prodromes de manie et de schizophrénie se confondent ainsi considérablement. Cependant, les idées inusuelles semblent plus s'intégrer dans les prodromes de schizophrénie, tandis que les obsessions/compulsions, les tentatives de suicide, les difficultés à penser/communiquer clairement, l'humeur dépressive, les troubles de la concentration et mnésiques, l'asthénie/manque d'énergie, la labilité thymique et l'agitation physique font plutôt partie des prodromes de manie. Bien qu'il soit possible de définir une population à haut risque de trouble bipolaire basée sur ces données, les chevauchements phénotypiques avec les prodromes de schizophrénie rendent nécessaire d'étudier et comparer les phases prodromales de ces troubles.

## **1.6 Présentation d'EDIPHAS**

Il existe finalement peu d'études sur les phases précoces de ces troubles en France. Jusqu'à présent, les symptômes mis en évidence ne sont ni spécifiques ni pathognomoniques, et ne peuvent être considérés comme prédictifs. Il est donc nécessaire de poursuivre la recherche pour mieux repérer les patients à risque. C'est ainsi que le projet EDIPHAS (Etude Dimensionnelle des Phases précoces des troubles Affectifs Et de la Schizophrénie) a été mis en place par l'équipe du service de pédopsychiatrie de l'hôpital d'enfants de Nancy en 2009. Après une étude pilote menée par le Dr Obacz sur 50 patients au diagnostic de schizophrénie (74), la base de données s'est progressivement enrichie.

Les Drs Ayad et Divo ont comparé dans une étude rétrospective à propos de 100 cas les manifestations précoces de patients porteurs d'une schizophrénie avec ceux présentant un trouble du spectre bipolaire, mettant en évidence deux profils évolutifs spécifiques à chaque pathologie (75). Les résultats semblaient confirmer l'hypothèse neurodéveloppementale. Elles retrouvaient les deux phases habituellement décrites, prémorbide dans l'enfance et prodromique à l'adolescence, reflet de la plurifactorialité de ces troubles. En accord avec la littérature, les patients schizophrènes avaient tendance à présenter plus de difficultés à chaque étape évolutive (développement neurocognitif plus souvent retardé et moins bonnes performances scolaires et sociales que les patients atteints d'un trouble du spectre bipolaire), ces difficultés se pérennisant voire se majorant à l'adolescence. Les patients développant un trouble du spectre bipolaire étaient plus susceptibles de montrer des fluctuations thymiques, notamment à l'adolescence.

Cependant, la cotation alors utilisée ne permettait pas de détailler l'âge d'apparition des symptômes ni leur durée dans le temps. C'est pourquoi le Dr Wolff a modifié cette grille de recueil (annexe 1), utilisée également par les Drs Gaspard et Suty dans leur travail de thèse, permettant de coter ces données chez une population de patients ayant reçu ultérieurement un diagnostic de schizophrénie ou de trouble bipolaire (76,77). Ces symptômes ont été regroupés en dimensions afin de permettre une analyse plus globale : symptômes cognitifs/développementaux, symptômes fonctionnels, symptômes d'anxiété, symptômes comportementaux/d'impulsivité, symptômes thymiques, symptômes négatifs, symptômes

positifs/de discordance. Dans ces travaux, le choix avait été fait de n'inclure dans les analyses que les symptômes cotés sur au moins deux années consécutives afin de repérer des symptômes peut être plus spécifiques des troubles. Cependant, face au nombre non négligeable de dossiers recouvrant une période de suivi inférieure à deux ans, il m'est apparu pertinent d'à présent inclure l'ensemble des symptômes cotés pour ne pas artificiellement exclure des patients de l'étude.

Le présent travail a pour objectif, à partir de la grille de recueil modifiée, de comparer les trajectoires évolutives dans l'enfance et l'adolescence de deux populations (l'une de 123 patients souffrant de schizophrénie et l'autre de 82 patients souffrant de troubles affectifs), afin de construire un arbre d'aide au diagnostic. Cette étude a fait l'objet d'un article regroupant les principaux résultats.

## 2. ARTICLE

### **Study of clinical trajectories through childhood and adolescence of patients suffering of affective disorders and schizophrenia in order to build a decision tree between both diagnoses.**

#### **EDIPHAS research, about 205 patients.**

**Mathilde Léger<sup>a\*</sup>, Vanessa Wolff<sup>a</sup>, Eliane Albuissou<sup>b</sup>, Fabienne Ligier<sup>c</sup>**

- a. Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre Psychothérapique de Nancy, F-54520 Laxou, France
- b. Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique, CHRU de Nancy, rue du Morvan 54511 Vandœuvre-lès-Nancy
- c. Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre Psychothérapique de Nancy, F-54520 Laxou, France – EA 4360 APEMAC, Université de Lorraine

\* Corresponding author. Email address: mathildeleger.psy@gmail.com

#### ***Abstract***

**Background:** Early detection of patients who are at risk for developing schizophrenia (SZ) and bipolar disorders (BD) is a matter of public health. The phenotypic overlap between these disorders' prodromes requires the concurrent study of both illness trajectories. **Method:** This is an epidemiological, retrospective, multicentric and descriptive study realized in Great East region of France to describe and compare early symptoms of 205 patients, 123 diagnosed with SZ and 82 with BD. Data corresponding to the premorbid and prodromal phases, including a timeline of their appearance, were studied in child and adolescent psychiatric files through a data grid based on a review of literature from birth to 17 years old. **Results:** Two distinct trajectories were highlighted. SZ patients tended to present more difficulties at each developmental state and the emergence of behavioural, negative and positive symptoms during adolescence. BD patients were more susceptible to exhibit anxiety then mood related symptoms. Our results globally confirmed the findings of current

literature and are conform to the neurodevelopmental process. We managed to extract a decision tree with great predictivity based on variables found associated with one diagnosis: 87,3% of patients received a well indexed diagnosis. We noticed an atypical profile in future bipolar patients as some exhibited multiples positive symptoms in association with more classical mood-related symptoms. **Conclusion:** The combination of all those data could help promote early identification of high-risk patients, allowing early prevention and interventions to improve outcomes.

### **Key Practitioner Messages**

- Comprehensive understanding of trajectories during childhood and adolescence and early detection of schizophrenia and bipolar disorder is an important objective.
- A decision tree between SZ and BD diagnoses based on variables found associated with one diagnosis offered a predictivity of 87.3% for our population.
- It could help to promote early identification of high-risk patients, including an atypical profile in future bipolar patients.
- An interest exists for a more dimensional study of psychiatric illness to identify syndromes based on neurophysiology and eventually improve outcomes.

**Keywords:** bipolar disorder, schizophrenia, adolescent, trajectory, decision tree

## ***1. Introduction***

The dichotomy of psychiatric disorders into “dementia praecox”, further called schizophrenia, and “manisch-depressives Irresein”, now conceptualized as a bipolar disorder, was first proposed by Emil Kraepelin in 1899. Both are severe chronic psychiatric disorders and remain significant public health concerns. If we consider the full spectrum of bipolar disorders, they affect up to 4.4% of the population and rank 4<sup>th</sup> in terms of global causes of morbidity and mortality among people under 25 years of age (Geoffroy, Leboyer, et Scott, 2015). Schizophrenia concerns from 0.3 to 0.7% of the World’s population (American Psychiatric Association, 2013), with a mostly partial recovery and sometimes an evolution towards handicap (Jääskeläinen et al. 2013).

There is still an important delay of about 10 years in the diagnostic of bipolar disorder (Malhi et al. 2014). Yet, we know that they can have devastating consequences if they persist over time and are not treated (Hauser et Correll, 2013; HAS, 2015; Medeiros et al., 2016; Rios et al., 2015). Diagnostic of schizophrenia is also belatedly given (McGlashan, 1999), while it’s associated to greater severity, poorer remission and bigger risk of relapse (Schimmelmann et al., 2008). Early intervention centres’ efficacy is proved, with a reduced transition towards psychosis (Marshall et Pathbone, 2014; Schmidt et al., 2015). For those reasons, early detection of these pathologies is an important objective.

In child and adolescent psychiatry, presuming of the future of young patients who present psychotic or mood-related symptoms may be a sensitive question. A comprehensive understanding of early signs and illness trajectories of schizophrenia and bipolar disorders is then critical for tailoring prevention and treatment efforts. Recent studies support a neurodevelopmental model, with a genetic overlap between both disorders (Lichtenstein et al., 2009), common risk factors (Canetta et al., 2014) and shared cognitive impairment (Jiménez-López et al., 2017). Still, it seems that patients with schizophrenia have been subject to additional factors that impair neurodevelopment compared to those who later develop bipolar disorder (Demjaha, MacCabe, et Murray, 2012; Parellada et al., 2017).

A prodromal phase has been identified in both pathologies, preceding by several months the onset of the disorder. A prior premorbid phase has also been described (Geoffroy, Leboyer, et Scott, 2015;

Fava et Kellner, 1993). Those phases have begun to be defined clearly in schizophrenia (Yung et al., 2008), by means of scales and questionnaires that identify individuals at high risk for psychosis (Krebs et al., 2014). In the development of bipolar disorders, mood related symptoms have often been found (Howes et al., 2011; Correll et al., 2007). Nevertheless, these symptoms are not pathognomonic and the phenotypic overlap between schizophrenia and bipolar disorders prodromes requires the concurrent study of both illness trajectories.

It thus seems interesting to compare these symptoms more precisely, along with their connections and their timing relative to the development of both disorders. Our objective in the present study is therefore to provide a descriptive and comparative analysis of the symptoms and a timeline of their appearance in the childhood and adolescence of schizophrenic and bipolar patients, in order to build a decision tree.

## **2. Method**

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 (Obacz et al., 2012). Inclusion centers were public psychiatric hospitals located in the Great East region of France. Inclusion criteria were:

- Having received an adult psychiatric follow-up between 2006 and 2017
- Having been diagnosed with schizophrenia (F20 and related) or with a type of bipolarity within the spectrum of bipolar disorder (F30, F31, F33, F34 according to ICD10)
- Being from 18 to 30 years-old at the time of the follow-up in adult psychiatry
- Having had prior follow-up in one of the sectors of child and adolescent psychiatry before the age of 18 and before diagnosis.

Adult psychiatric records were only accessed via computer software and were studied in order to establish the age at diagnosis. Data regarding childhood and adolescent symptoms were collected from patients' child and adolescent psychiatric medical records. They were gathered in a data grid built after

a review of the literature; this tool had shown satisfactory inter-rater reliability in previous EDIPHAS studies. Patient age at the time of the first occurrence was noted for each item. Symptoms were grouped into clinical dimensions: cognitive/developmental, functional, anxiety-related, behavioural/impulse control, mood-related, negative and positive/discordant symptoms.

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. Mann-Whitney U-test, Chi2 and Fisher independency tests were applied. The CRT growing method was used to build a decision tree between schizophrenia and bipolar diagnoses at adult age.

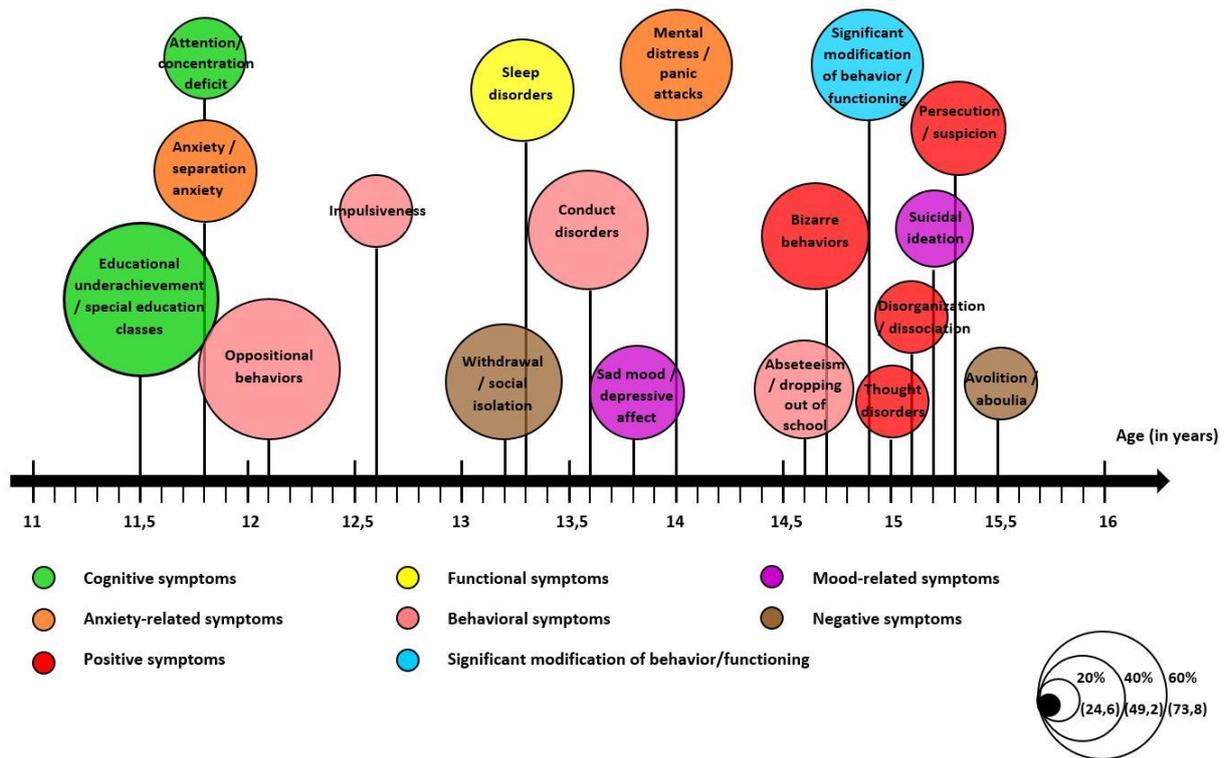
### **3. Results**

#### *3.1. General characteristics and clinical description*

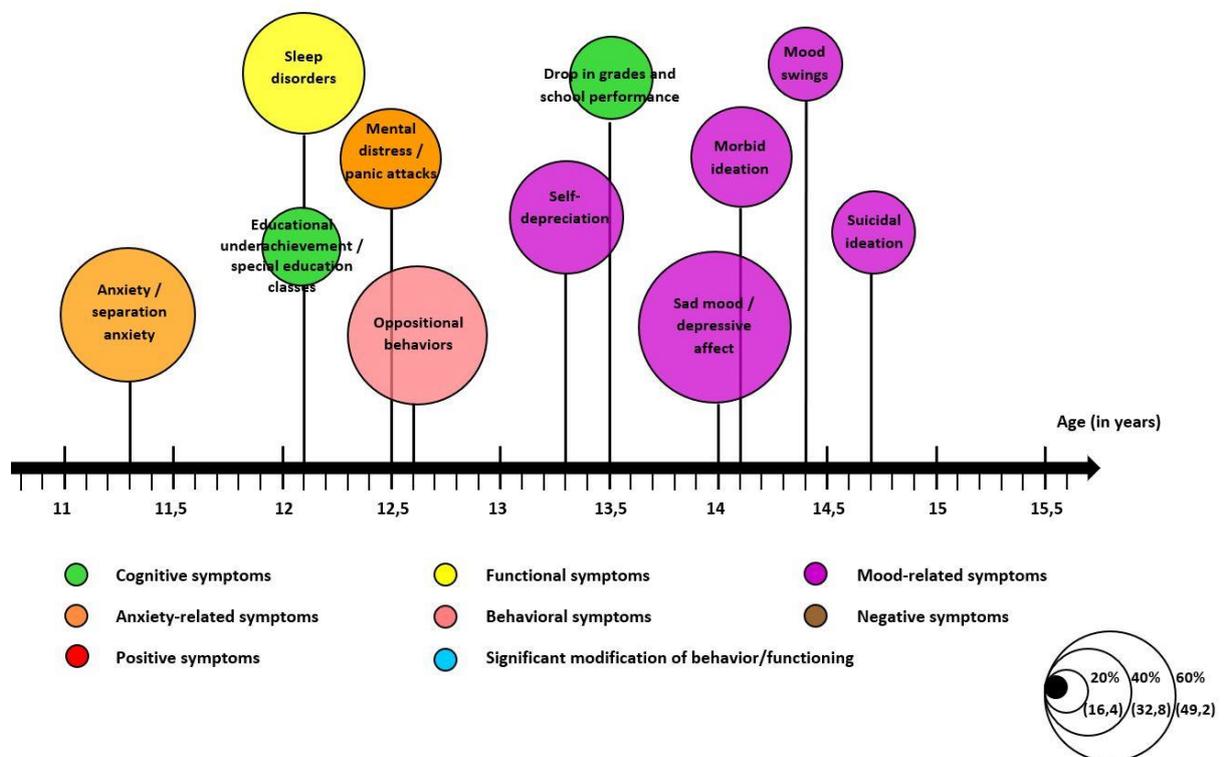
453 adult patients have been identified: 324 with a diagnosed bipolar disorder (BD) and 129 with diagnosed schizophrenia (SZ). 205 patients have been included: 82 BD and 123 SZ. 242 did not have pedo-psychiatric files, 2 sets of records did not contain information prior to the diagnosis, 2 did not contain enough information to be evaluated and 2 declined to participate.

The SZ population is composed mostly of males (67.5%) born in winter (33.3%), while the majority of BD population consisted of females (71.6%) born in spring (40.2%). Only a few of the records contained detailed obstetric information; we found that 9.8% SZ and 12.2% BD sustained foetal injury or neonatal complication. Regarding to the patients' family history, there was a high rate of psychiatric illness in first degree relatives: 55.3% in SZ versus 57.3% in BD, mostly a family history of mood disorders (39% in BD and 25.2% in SZ) followed by psychosis (13.8% in SZ and 6.1% in BD). A family history of suicide attempts is found in 6.5% of SZ population versus none in BD population. The average age of diagnoses is 20.6 years old (Standard Deviation SD=3.9) in the SZ population, 20.9 years old (SD=4.1) in BD.

Some symptoms were presented by more than a third of the patients and tended to emerge in a particular sequence. It thus seems interesting to model a trajectory for both population in order to summarize the natural onset of symptoms with their average age of appearance. Those are shown in Figure 1 and 2.



**Figure 1:** Clinical Trajectory During Childhood and Adolescence for a population of 123 Adults suffering of Schizophrenia; Selection of the most represented symptoms  $\geq 41$  patients (33%); The size of the circles is proportional to the number of patients with the corresponding symptoms



**Figure 2:** Clinical Trajectory During Childhood and Adolescence for a population of 123 Adults suffering of Bipolar Disorders; Selection of the most represented symptoms  $\geq 27$  patients (33%); The size of the circles is proportional to the number of patients with the corresponding symptoms

### *3.2. Comparison of both populations*

Only one variable, the age of apparition of the symptom “relational disturbances involving inhibition”, was not identically distributed on both diagnosis categories (Mann-Whitney U test 0.028).

A total of 41 variables were significantly associated with a diagnosis ( $p < 0.05$ ) at independency tests, such as gender ( $p < 0.0001$ ), season of birth ( $p = 0.025$ ) and specific family history of mental illness. So, being a male, being born in winter, having a family history of psychosis ( $p = 0.047$ ) or suicidal attempts ( $p = 0.020$ ) was associated to a diagnosis of schizophrenia, whereas being a female, being born in spring and having a family history of mood disorders ( $p = 0.022$ ) was associated to a diagnosis of bipolar disorder. Finally, we found more symptoms associated with SZ than BD diagnosis. Detailed results by dimension are shown in Tables 1 to 4.

**Table 1: Cognitive and developmental symptoms in the childhood psychiatric history of adults suffering of schizophrenia and bipolar disorder (N=205)**

Symptoms	Schizophrenia N=123		Bipolar disorder N=82		Chi <sup>2</sup> /Fisher
	Number of Patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)	Number of Patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)	p value
<b>Cognitive and developmental symptoms</b>					
<u>Low IQ (&lt;69)</u>	<u>24 (19.5%)</u>	-	<u>0 (0%)</u>	-	<u>&lt;0.0001</u>
High IQ (>120)	1 (0.8%)	-	2 (2.4%)	-	0.565
<u>Heterogeneous or discordant IQ</u>	<u>12 (9.8%)</u>	-	<u>1 (1.2%)</u>	-	<u>0.014</u>
Delayed psychomotor development	17(13.8%)	-	7 (8.5%)	-	0.249
Lateralization disturbances	2 (1.6%)	-	1 (1.2%)	-	1.000
Time and space orientation disturbances	14 (11.4%)	-	5 (6.1%)	-	0.071
Other psychomotor disturbances	12 (9.8%)	-	9 (11%)	-	0.778
Speech/language disorders and delay	21 (17.1%)	-	7 (8.5%)	-	0.081
Articulation disorders	5 (4.1%)	-	4 (4.9%)	-	1.000
Written language disorders	13 (10.6%)	-	9 (11%)	-	0.927
Mathematics disorders	9 (7.3%)	-	4 (4.9%)	-	0.483
Learning disorders not otherwise specified	11 (8.9%)	-	11 (13.4%)	-	0.311
Drop in grades and school performance	63 (51.2%)	14.3 (2.6)	32 (39%)	13.5 (3)	0.086
<u>Educational underachievement or special education classes</u>	<u>89 (72.4%)</u>	<u>11.5 (4.5)</u>	<u>30 (36.6%)</u>	<u>12.1 (4)</u>	<u>0.000</u>
Attention and concentration deficit	46 (37.4%)	11.7 (4.6)	26 (31.7%)	13.6 (3.4)	0.403
Psycho-affective immaturity	25 (22.8%)	12.3 (3.9)	23 (28%)	12.4 (4.3)	0.391
Tics	13 (10.6%)	11.1 (3.7)	3 (3.7%)	11 (5.2)	0.071
Muteness	16 (13%)	12.9 (4.1)	4 (4.9%)	9 (3.6)	0.055
Stuttering	3 (2.4%)	11.3 (6.4)	0 (0%)	-	0.276

**Table 2: Functional and anxiety-related symptoms in the childhood psychiatric history of adults suffering of schizophrenia and bipolar disorder (N=205)**

Symptoms	Schizophrenia N=123		Bipolar disorder N=82		Khi <sup>2</sup> /Fisher
	Number of Patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)	Number of Patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)	p value
<b>Functional symptoms</b>					
Anorexia	35 (28.4%)	13.1 (4.9)	23 (28%)	13 (4.9)	0.799
Binge eating disorder	7 (5.7%)	13.4 (2.3)	9 (11%)	11.8 (4.6)	0.167
Polydipsia	3 (2.4%)	16.7 (0.6)	0 (0%)	-	0.276
<u>Bulimia</u>	<u>2 (1.6%)</u>	<u>9.5 (9.2)</u>	<u>10 (8.1%)</u>	<u>13.6 (4.3)</u>	<u>0.004</u>
<u>Other alimentary disorders</u>	<u>10 (8.1%)</u>	<u>10 (6.4)</u>	<u>15 (18.2%)</u>	<u>9.3 (6.3)</u>	<u>0.029</u>
Sleep disorders	60 (48.8%)	13.3 (4.7)	46 (56.1%)	12.1 (5.1)	0.304
Parasomnias	27 (22%)	14 (3.2)	21 (25.6%)	12.9 (5)	0.545
Enuresis	16 (13%)	7.3 (3.2)	7 (8.5%)	4.7 (2.7)	0.320
<u>Encopresis</u>	<u>8 (6.5%)</u>	<u>5.6 (2.9)</u>	<u>0 (0%)</u>	-	<u>0.023</u>
<b>Anxiety-related symptoms</b>					
<u>Anxiety/separation anxiety</u>	<u>59 (48%)</u>	<u>11.7 (4.9)</u>	<u>52 (63,4%)</u>	<u>11,3 (4,9)</u>	<u>0.030</u>
Mental distress/panic attacks	64 (52%)	14 (3.1)	38 (46,3%)	12,5 (4,2)	0.425
<u>Obsessional elements</u>	<u>23 (18.7%)</u>	<u>12.5 (4.1)</u>	<u>7 (8,5%)</u>	<u>9 (5)</u>	<u>0.044</u>
Psychosomatic symptoms	25 (20.3%)	14 (3.1)	23 (28%)	15 (2)	0.201
<u>Phobic elements</u>	<u>31 (25.2%)</u>	<u>13.8 (4.1)</u>	<u>4 (4,9%)</u>	<u>14,7 (2,1)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
Anxiety-related school refusal	20 (16.3%)	14.1 (3.7)	8 (9,8%)	15,5 (1,7)	0.184

**Table 3: Behavioral/impulse control and mood-related symptoms in the childhood psychiatric history of adults suffering of schizophrenia and bipolar disorder (N=205)**

Symptoms	Schizophrenia N=123		Bipolar disorder N=82		Chi <sup>2</sup> /Fisher
	Number of Patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)	Number of Patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)	p value
<b>Behavioral and impulse-control symptoms</b>					
Self-harm behaviors without suicidal intent	34 (27.6%)	14.2 (3.3)	26 (31.7%)	15.4 (1.5)	0.531
Self-harm behaviors with suicidal intent	28 (22.8%)	15 (3.2)	24 (29.2%)	14.7 (1.8)	0.235
Oppositional behaviors	82 (66.7%)	12.1 (4.1)	53 (64.6%)	12.6 (4.5)	0.764
<u>Conduct disorders</u>	<u>70 (56.9%)</u>	<u>13.6 (3)</u>	<u>27 (32.9%)</u>	<u>14.1 (2.8)</u>	<u>0.001</u>
Risky behavior	21 (17.1%)	14.4 (2.1)	20 (24.4%)	14.7 (3)	0.199
<u>Psychomotor agitation without mood component</u>	<u>39 (31.7%)</u>	<u>12.5 (4.4)</u>	<u>12 (14.6%)</u>	<u>12.8 (4.5)</u>	<u>0.006</u>
Impulsiveness	41 (33.3%)	12.6 (4.3)	21 (25.6%)	14.7 (2.8)	0.238
<u>Running away from home</u>	<u>34 (27.6%)</u>	<u>14.7 (2.9)</u>	<u>13 (15.9%)</u>	<u>15.2 (1.1)</u>	<u>0.049</u>
<u>Tobacco use</u>	<u>28 (22.8%)</u>	<u>15.6 (1.5)</u>	<u>8 (9.8%)</u>	<u>15.1 (1.5)</u>	<u>0.016</u>
Substance abuse	40 (32.5%)	15.7 (1.2)	24 (29.3%)	15.2 (1.6)	0.623
<u>Absenteeism/dropping out of school</u>	<u>57 (46.3%)</u>	<u>14.7 (3)</u>	<u>20 (24.4%)</u>	<u>15 (3)</u>	<u>0.01</u>
<b>Mood-related symptoms</b>					
<u>Sad mood, depressive affect</u>	<u>54 (43.9%)</u>	<u>13.8 (3)</u>	<u>58 (70.7%)</u>	<u>13.8 (3.4)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
Psychomotor retardation	28 (22.8%)	15.5 (2)	11(13.4%)	15.2 (2)	0.095
<u>Morbid ideation</u>	<u>33 (26.8%)</u>	<u>14.4 (2.8)</u>	<u>39 (47.6%)</u>	<u>14.1 (2.5)</u>	<u>0.002</u>
<u>Self-depreciation</u>	<u>39 (31.7%)</u>	<u>13.5 (3.8)</u>	<u>43 (52.4%)</u>	<u>13.3 (3.3)</u>	<u>0.003</u>
<u>Anhedonia</u>	<u>17 (13.8%)</u>	<u>15.9 (1.1)</u>	<u>21 (25.6%)</u>	<u>15.4 (1.6)</u>	<u>0.033</u>
Suicidal ideation	46 (37.4%)	15.3 (1.6)	32 (39%)	14.8 (2.3)	0.814
<u>Mood swings</u>	<u>18 (14.6%)</u>	<u>14.3 (3.5)</u>	<u>29 (35.4%)</u>	<u>14.4 (3.2)</u>	<u>0.001</u>
Psychomotor agitation with mood component	23 (18.7%)	14 (3.9)	12 (14.6%)	13.3 (3.1)	0.049

**Table 4: Negative and positive symptoms in the childhood psychiatric history of adults suffering of schizophrenia and bipolar disorder (N=205)**

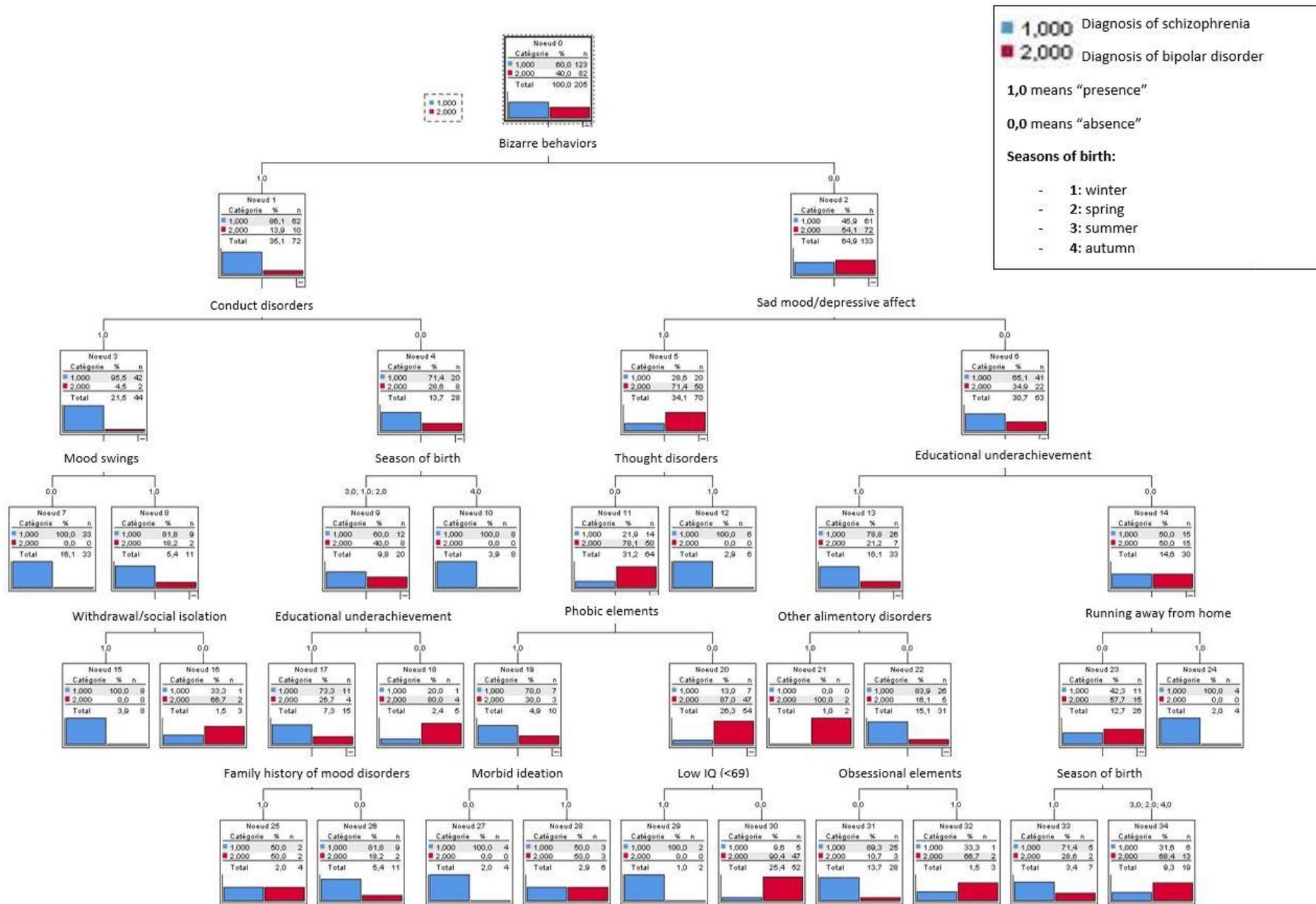
Symptoms	Schizophrenia N=123		Bipolar disorder N=82		K $\chi^2$ /Fisher p value
	Number of Patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)	Number of Patients (% of the population)	Age at Appearance (in years) Mean (SD)	
<b>Negative symptoms</b>					
<u>Withdrawal/social isolation</u>	<u>66 (53.7%)</u>	<u>1.2 (4.4)</u>	<u>26 (31.7%)</u>	<u>13.2 (3.9)</u>	<u>0.002</u>
<u>Poverty of speech</u>	<u>42 (34.1%)</u>	<u>14.7 (2.5)</u>	<u>5 (6.1%)</u>	<u>15.6 (1.3)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
<u>Emotional coldness</u>	<u>34 (27.6%)</u>	<u>15.4 (1.6)</u>	<u>12 (14.6%)</u>	<u>16 (1.3)</u>	<u>0.029</u>
Relational disturbances involving inhibition	39 (31.7%)	10.7 (4.9)	24 (29.3%)	7.9 (4.8)	0.711
Reluctance/refusal of contact	32 (26%)	14.6 (2.7)	13 (15.9%)	15.1 (2.6)	0.085
<u>Avolition/aboulia</u>	<u>44 (35.8%)</u>	<u>15.5 (1.6)</u>	<u>6 (7.3%)</u>	<u>16.2 (1)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
<u>Self-neglect</u>	<u>18 (14.6%)</u>	<u>14.4 (2.1)</u>	<u>3 (3.7%)</u>	<u>12.7 (4.9)</u>	<u>0.011</u>
<u>Stereotypies</u>	<u>25 (20.3%)</u>	<u>11.5 (5.6)</u>	<u>0 (0%)</u>	-	<u>&lt;0.0001</u>
<b>Positive and discordant symptoms</b>					
<u>Bizarre behaviors</u>	<u>62 (50.4%)</u>	<u>14.7 (2.9)</u>	<u>10 (12.2%)</u>	<u>15.8 (1.2)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
<u>Disorganization, dissociation</u>	<u>42 (34.1%)</u>	<u>15.1 (2.2)</u>	<u>6 (7.3%)</u>	<u>16 (1.3)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
Atypical phobias	6 (4.9%)	13 (5.3)	0 (0%)	-	0.083
<u>Fragmentation anxiety, fragmentation</u>	<u>14 (11.4%)</u>	<u>13.9 (3.7)</u>	<u>3 (3.7%)</u>	<u>14.7 (0.6)</u>	<u>0.049</u>
<u>Thought disorders</u>	<u>43 (35%)</u>	<u>15 (2.2)</u>	<u>3 (3.7%)</u>	<u>15.7 (1.5)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
<u>Confabulation/invasive imagery</u>	<u>16 (13%)</u>	<u>14.3 (3)</u>	<u>2 (2.4%)</u>	<u>15.5 (0.7)</u>	<u>0.009</u>
<u>Delusional ideation</u>	<u>39 (31.7%)</u>	<u>15.1 (2.1)</u>	<u>6 (7.3%)</u>	<u>16 (1.1)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
<u>Derealization/depersonalization</u>	<u>20 (16.3%)</u>	<u>14.9 (2.1)</u>	<u>5 (6.1%)</u>	<u>16 (1.4)</u>	<u>0.029</u>
<u>Auditory hallucinations</u>	<u>33 (26.8%)</u>	<u>15.3 (1.4)</u>	<u>7 (8.5%)</u>	<u>15.3 (1.4)</u>	<u>0.001</u>
<u>Visual hallucinations</u>	<u>25 (20.3%)</u>	<u>14.6 (2.1)</u>	<u>5 (6.1%)</u>	<u>15.4 (1.5)</u>	<u>0.005</u>
Cenesthetic hallucinations	10 (8.1%)	15.3 (2.8)	1 (1.2%)	15	0.053
<u>Persecution, suspicion</u>	<u>55 (44.7%)</u>	<u>15.3 (1.6)</u>	<u>12 (14.6%)</u>	<u>15.3 (2.7)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
Other delusions	4 (3.3%)	15.5 (1.3)	2 (2.4%)	16 (1.4)	1.000
<b>Other symptoms</b>					
<u>Significant modification of behavior/functioning</u>	<u>64 (52%)</u>	<u>14.9 (1.8)</u>	<u>19 (23.1%)</u>	<u>14.2 (2.2)</u>	<u>&lt;0.0001</u>
Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder	3 (2.4%)	11 (3.5)	2 (2.4%)	11 (5.7)	1.000

### *3.3. Decision tree*

A decision tree based on symptoms significantly associated to each diagnosis has been extracted and is presented in Figure 3. This tool offers great predictivity in our population: 88.6% of patients who later received a SZ diagnosis and 85.4% of patients who later received a BD diagnosis were well indexed, which represent 87.3% of the global population. Only 14 SZ and 12 BD patients receive a wrong predictive diagnosis.

The first node is represented by bizarre behaviors, based on which the tree splits into multiple edges. There are 16 internal nodes before the leaves. Bizarre behaviors were strongly correlated to numerous other variables ( $p < 0.009$ ), like gender ( $p < 0.0001$ ), family history of psychosis ( $p < 0.0001$ ), significant modification of behavior or functioning ( $p < 0.0001$ ), obsessional elements ( $p = 0.005$ ), tobacco use ( $p = 0.002$ ), absenteeism/dropping out of school ( $p = 0.002$ ), poverty of speech ( $p < 0.0001$ ), avolition/aboulia ( $p < 0.0001$ ), stereotypies ( $p < 0.0001$ ), disorganization/dissociation ( $p < 0.0001$ ), fragmentation anxiety/fragmentation ( $p = 0.003$ ), delusional ideation ( $p < 0.000$ ), derealization/depersonalization ( $p < 0.0001$ ), auditory hallucinations ( $p < 0.000$ ), visual hallucinations ( $p = 0.002$ ), persecution/suspicion ( $p < 0.0001$ ). Because of all the correlations, those variables and others were overwritten in the decision tree. That is why only 15 variables on the 41 were shown as nodes.

In case of bizarre behaviors' presence, six variables appeared discriminatory: conduct disorders, mood swings, withdrawal, season of birth, educational underachievement and family history of mood disorders. In case of bizarre behaviors' absence, there are ten variables to take into account: sad mood, thought disorders, educational underachievement, phobic elements, other alimentary disorders, running away from home, morbid ideation, low IQ, obsessional elements and season of birth.



**Figure 3: Decision tree between a diagnosis of schizophrenia and a diagnosis of bipolar disorder at adult age**

## **4. Discussion**

### *4.1. General description and trajectories through childhood and adolescence*

Whereas schizophrenia sex ratio is generally one, our SZ population was composed of 67.5% of males. This can be explained by the analysed time frame, that did not explore symptoms between 18 and the age of diagnosis. Indeed, first psychotic episode usually declares between 15 and 25 in males, but later in females (Haute couverture, Limosin, et Rouillon, 2008). Moreover, the prodromic phase would last 5 years on average (Häfner, Maurer, et an der Heiden, 2013). In contrary, in our TB population, subjects are mostly females (71.6%), while bipolar disorders concern as much males than females (HAS, 2015). The HAS, a French public health authority, considers that the population of interest for screening lies between 15 and 25 years old, which exceeds our timeframe. Those informations agree with the average age of diagnosis in our study: 20.6 (SD=3.9) for SZ group, 20.9 (SD=4.1) for BD group.

First contact with psychiatry mostly occurred at the end of childhood (12.1 years old in average SD=4.8 for SZ, 11.7 years old SD=4.5 for BD), coinciding with the premorbid phase, a reflect of vulnerability to those disorders. It clusters relatively aspecific symptoms that would be common to psychotic disorders' premorbid phases: cognitive, anxiety-related symptoms and oppositional behaviors as identified in a meta-analysis (Geoffroy, Leboyer, et Scott, 2015). A significant modification of behavior or functioning was found in 23.1% of BD group at an average age of 14.2 (SD=2.1). This notion is even more present in SZ group, concerning 52% of patients at an average age of 14.9 (SD=1.8). It may correspond to a noisy entry in prodromal phase, in parallel of puberty.

During the data analysis, a wide range of symptoms appeared in a specific order (Figures 1 and 2). Other studies have also shown that the prodromal phase is not made of pathognomonic symptoms but on a succession of symptoms in time (Häfner, Maurer, et an der Heiden, 2013; Duffy, 2014). SZ patients tended to present more difficulties at each developmental stage (neurocognitive deficits, poorer academic and social skills), difficulties that continue and that may be exacerbated with the emergence of behavioural, negative and positive symptoms. Moreover, bizarre behaviors, point of

entry of the decision tree, appeared sooner than others frequent positive symptoms (14.7 years old, SD=2.9). Future schizophrenic patients were already described as strange, bizarre children (Häfner, Maurer, et an der Heiden, 2013; Olin et Mednick, 1996). Patients developing a bipolar disorder were more susceptible to exhibit anxiety-related symptoms in childhood and mood related symptoms during adolescence, as shown in literature (Geoffroy, Leboyer, et Scott, 2015). Suicidal thoughts frequency is substantial in both groups (37.4% at an average age of 15.2 years for SZ and 39% at an average age of 14.8 years for BD), echoing emphasized importance of suicidal risk prevention in those pathologies' recovery (Foster, 2015).

Our observations are consistent with a 2017 literature review (Parellada et al., 2017) highlighting that subjects later diagnosed with schizophrenia, and in a lesser extent subjects later diagnosed with bipolar disorder, showed signs of premorbid abnormalities such as developmental deviations and adjustments problems. Nonetheless, the predictive risk of each isolated developmental marker remained low. We are confronted to the same limit: the absence of pathognomonic symptoms of evolution toward schizophrenia or bipolar disorder. Thus, some patients experienced first premorbid symptoms in adolescence, an age where it can be tricky for close surroundings or even an experienced clinician to differentiate some pretty common intense emotional states from premorbid symptoms of a psychiatric illness.

#### *4.2. Comparison of both populations and decision tree*

All variables except one were found identically distributed on both diagnosis categories. This finding could seem disappointing but highlights actual difficulties. We observed a harness of symptoms marking up childhood and adolescence and drew distinct trajectories between patients developing SZ and BD. However, their time distribution was not specific or pathognomonic of one diagnosis. Therefore, early identification and differentiation of high-risk profiles is complex.

Our study did not exergue the classical high rate of comorbid ADHD diagnoses, up to 58% of children further diagnosed with schizophrenia (Niemi et al., 2003) and from 50 to 80% of those further

diagnosed with bipolar disorder (Elmaadawi et al., 2015). There were only 2.4% of ADHD diagnoses in each group. The divergence might be explained by the retrospective research, in medical records from a time when such diagnoses were not widespread in France. Moreover, lots of consultations took place in adolescence, a time when it is possible that undiagnosed ADHD were expressed as behavioral disorders and scholar difficulties. More specifically for the BD group, remember that subjects are mostly females, while the diagnosis of ADHD is less accessible and often delay for women due to the lack of hyperactivity.

Surprisingly, behavioural/impulse-control related symptoms with  $p < 0.05$  only appeared linked to SZ diagnosis. More predictably, mood related symptoms were associated with BD diagnosis. Knowing that oppositional behaviors and mood related symptoms typically appear during adolescence in general population (INSERM, 2005), it is primordial to give peculiar attention to their evolution and imbrication with other symptoms. This approach could reveal a high-risk profile of evolution towards SZ or BD. Functional symptoms were more significantly correlated to a BD diagnosis, except from encopresis which was associated to SZ. It was also suggested that enuresis could be an indication of susceptibility to schizophrenia (Hyde et al., 2008). Among anxiety-related symptoms, anxiety/separation anxiety was linked to BD but phobic and obsessional elements to SZ. It seems important to underline the impact shown in several studies of growing-up with a mentally ill parent in the development of psychiatric disorders, like anxiety (DeVylder et Lukens, 2013; Özdemir et al., 2016). Sixteen salient positive and negative symptoms were observed. They were only correlated to SZ diagnosis, as well as a significative modification of behaviour or functioning.

Those results are not discordant with a study comparing axis I antecedents before age 18 of unipolar depression, bipolar disorder and schizophrenia (Rubino et al., 2009). Schizophrenia was significantly associated with ADHD, a disorder to connect to cognitive and behavioural symptoms in our study, and primary nocturnal enuresis compared to unipolar depression. Schizophrenia was also significantly associated with social phobia and ADHD inattentive subtype compared to bipolar disorder.

Fourty-one variables of interest were analysed in order to build the decision tree. This tool failed to give the appropriate predictive diagnosis in only 26 cases on 205. It is obvious for the majority of

those medical records that they contained very few significant data due to succinct observations or brief follow-up. Moreover, identified symptoms were frequently noticed more than five years (sometimes ten) before a diagnosis was given. We can suppose that they more probably took part of the premorbid than the prodromal phase, which is recognised as being less specific. However, two SZ cases did not meet those criteria: they exhibited throughout the years symptoms of almost all dimensions. Amongst them were mood-related symptoms, which were strongly correlated with BD diagnosis. We observed in SZ cases with the wrong predictive diagnosis 4 patients with learning disabilities and 5 patients with a significant modification of behaviour or functioning. This highlights the importance of gathering those data, although they did not appear as node in the decision tree.

In the BD cases receiving the wrong predictive diagnosis, we found several positive symptoms in association with others affected dimensions. Four cases showed during adolescence the co-occurrence of mood related symptoms (4 to 8) more or less negative ones (0 to 3) - a combination that would spontaneously orient toward BD diagnosis - but with consequent positive symptoms (4 to 8). Those symptoms are probably noisier and could come to the fore. Thus, a profile emerges, combining mood related symptoms concordant with evolution toward BD and frank psychotic symptoms, presented by less than a third of our BD group patients.

This atypical profile, at the crossroads of the distinct evolutive trajectories previously described, may be explained by the fact that mania and schizophrenia prodrome characteristics overlapped considerably (Correll et al., 2007). Even though a clinical high-risk population could be defined, the overlap with the schizophrenia prodrome encourages to further study and compare both illness prodromes. Recently, three subgroups based on premorbid adjustment (PMA) have been identified (Chan et al., 2019). Measures of PMA includes performance during childhood and adolescence in prominent developmental domains such as social and academic functioning (Cannon-Spoor, Potkin, et Wyatt 1982), using criteria similar to some of the symptoms in our grid. The proportions of SZ and BD diagnoses, current neurocognition and functioning did not differ between the three identified clusters. These findings are consistent with the common neurodevelopmental hypothesis between SZ and BD, with subgroups exhibiting distinct PMA trajectories that cut across disorders.

The decision tree could be supplemented and combined with other techniques, from semi-structured interview to genetic (Ruderfer et al., 2014) through biomarkers (Fryar-Williams et Strobel, 2016). In research, models combining different natures of data offer great perspectives in personalized medicine (Birur et al., 2017; Schmitt et al., 2016). In daily practice, our study could provide a targeted diagnosis assistance in the form of an anamnesis-making help. It could offer the clinician a global vision of the adolescent symptoms, combined with the presence of psychosocial factors or psychiatric family history. This knowledge and the awareness of atypical profiles should probably promote early identification of high-risk of SZ or BD patients, allowing early prevention and interventions whose efficacy is proved (Schmidt et al., 2015; Sanchez-Moreno, Martinez-Aran, et Vieta, 2017).

#### *4.3. Strengths and limits of the study*

One of our main limitations lies in the retrospective examination of the medical records: some were based on several consultations with few relevant clinical features and/or a limited window of time, while others were much provided. This could possibly cause false negative in the results presented. Furthermore, it is well known that decision trees are unstable, meaning that a small change in the data can lead to a large change in the structure of the optimal decision tree. Regarding our sample, it is limited by the number of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder in the region and the small proportion of them who had a pedopsychiatric file. Then, increasing the size of the cohort and comparing it to a control group could bring more specificity to the premorbid and prodromal phases of each pathology. Finally, this study is biased in the same ways that all retrospective studies are, and the data collected by this method does not reach the quality of those of a prospective study. At last, only patients who did visit a child and adolescent psychiatrist were included. This study still allowed the overview of distinct trajectories between both populations and the elaboration of a decision tree. This a tool presents several advantages: it's simple to understand and interpret after a brief explanation, and it can be combined with other decision techniques.

## **5. Conclusion**

The results of this study, comparing the evolution and age of appearance of different symptoms categories during childhood and adolescence, allowed us to draw distinct trajectories for patients developing a schizophrenia or a bipolar disorder. Our results globally confirmed the findings of current literature and are conform to the neurodevelopmental process, exhibiting a premorbid and a prodromal phases. SZ patients tended to present more difficulties at each developmental stage: neurocognitive deficits, poorer academic and social skills. These difficulties continue and, in some instances, get worse with the emergence of behavioural, negative and positive symptoms. BD patients were more susceptible to exhibit anxiety-related symptoms in childhood and mood related symptoms during adolescence. Suicidal thoughts frequency was substantial in both groups, emphasized importance of suicidal risk prevention in those pathologies recovery (Foster, 2015). Nonetheless, symptoms were found non-pathognomonic in both disorders' development. We managed to extract a decision tree based on variables found associated with one diagnosis. It offered a great predictivity in our population: 87.3% of patients received a well indexed diagnosis. We noticed an atypical profile in future bipolar patients as some exhibited multiples positive symptoms in association with more classical mood-related symptoms. The combination of all those data could help promote early identification of high-risk patients, allowing early prevention and interventions.

Transdiagnostic studies tend to emerge in scientific literature, sometimes interrogating the classic Kraepelinian dichotomy (Rybakowski, 2019), sometimes hypothesizing a continuum between bipolar disorders and schizophrenia. Lot of domains are concerned like genetic and neurotransmitters (Ruderfer et al., 2014; Witt et al., 2017; van Hulzen et al., 2017), neuro-imagery (Karcher, Rogers, et Woodward, 2019; Mellel et al., 2019) with a focus on retina (Lavoie, Maziade, et Hébert, 2014; Hébert et al., 2019), immunology and microbiome (Dickerson, Severance, et Yolken, 2017), cognitive evaluation and premorbid adjustment (Demily, Jacquet, et Marie-Cardine, 2009; Chan et al., 2019). Some authors then invite us to a less categorial, more dimensional study of psychiatric illness, proposing models like RDoC (Research Domain Criteria) (Insel et al., 2010) or more specifically ESSENCE (Early Symptomatic Syndroms Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations),

which postulate the co-existence of disorders and sharing symptoms across disorders as the rule rather than the exception (Gillberg, 2010). The global expectation is that identifying syndromes based on neurophysiology will eventually be able to improve outcomes.

### **Aknowledgment**

The authors have declared that they have no competing or potential conflicts of interest.

### **Ethical information**

The EDIPHAS research 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.

The subjects of this study were contacted by a letter either send to their place of residence or else through their referring psychiatrist at the time. This letter contained clear, appropriate and fair information on the objectives of the study and their right to refuse access and review of their old file, while emphasizing that such a choice would have no impact whatsoever on their treatment.

## References

- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM V)*. 5th ed. Washington D.C.
- Birur, Badari, Nina Vanessa Kraguljac, Richard C. Shelton, et Adrienne Carol Lahti. 2017. « Brain Structure, Function, and Neurochemistry in Schizophrenia and Bipolar Disorder-a Systematic Review of the Magnetic Resonance Neuroimaging Literature ». *NPJ Schizophrenia* 3: 15.
- Canetta, Sarah E., Yuanyuan Bao, Mary Dawn T. Co, Francis A. Ennis, John Cruz, Masanori Terajima, Ling Shen, Christoph Kellendonk, Catherine A. Schaefer, et Alan S. Brown. 2014. « Serological Documentation of Maternal Influenza Exposure and Bipolar Disorder in Adult Offspring ». *The American Journal of Psychiatry* 171 (5): 557-63.
- Cannon-Spoor, H. E., S. G. Potkin, et R. J. Wyatt. 1982. « Measurement of Premorbid Adjustment in Chronic Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin* 8 (3): 470-84.
- Chan, Chi C., Megan Shanahan, Luz H. Ospina, Emmett M. Larsen, et Katherine E. Burdick. 2019. « Premorbid Adjustment Trajectories in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Transdiagnostic Cluster Analysis ». *Psychiatry Research* 272: 655-62.
- Correll, Christoph U., Julie B. Penzner, Anne M. Frederickson, Jessica J. Richter, Andrea M. Auther, Christopher W. Smith, John M. Kane, et Barbara A. Cornblatt. 2007. « Differentiation in the Preonset Phases of Schizophrenia and Mood Disorders: Evidence in Support of a Bipolar Mania Prodrome ». *Schizophrenia Bulletin* 33 (3): 703-14.
- Demily, C., P. Jacquet, et M. Marie-Cardine. 2009. « [How to differentiate schizophrenia from bipolar disorder using cognitive assessment?] ». *L'Encephale* 35 (2): 139-45.
- Demjaha, Arsime, James H. MacCabe, et Robin M. Murray. 2012. « How Genes and Environmental Factors Determine the Different Neurodevelopmental Trajectories of Schizophrenia and Bipolar Disorder ». *Schizophrenia Bulletin* 38 (2): 209-14.
- DeVylder, Jordan E., et Ellen P. Lukens. 2013. « Family History of Schizophrenia as a Risk Factor for Axis I Psychiatric Conditions ». *Journal of Psychiatric Research* 47 (2): 181-87.
- Dickerson, Faith, Emily Severance, et Robert Yolken. 2017. « The Microbiome, Immunity, and Schizophrenia and Bipolar Disorder ». *Brain, Behavior, and Immunity* 62 (mai): 46-52.
- Duffy, Anne. 2014. « Toward a Comprehensive Clinical Staging Model for Bipolar Disorder: Integrating the Evidence ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 59 (12): 659-66.
- Elmaadawi, Ahmed Z, Peter S Jensen, L Eugene Arnold, Brooke SG Molina, Lily Hechtman, Howard B Abikoff, Stephen P Hinshaw, et al. 2015. « Risk for emerging bipolar disorder, variants, and symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, now grown up ». *World Journal of Psychiatry* 5 (4): 412-24.
- Fava, G. A., et R. Kellner. 1993. « Staging: A Neglected Dimension in Psychiatric Classification ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 87 (4): 225-30.
- Foster, Tom. 2015. « Schizophrenia and Bipolar Disorder: No Recovery without Suicide Prevention ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 207 (5): 371-72.

- Fryar-Williams, Stephanie, et Jörg E. Strobel. 2016. « Biomarker Case-Detection and Prediction with Potential for Functional Psychosis Screening: Development and Validation of a Model Related to Biochemistry, Sensory Neural Timing and End Organ Performance ». *Frontiers in Psychiatry* 7.
- Geoffroy, P. A., M. Leboyer, et J. Scott. 2015. « [Predicting bipolar disorder: what can we learn from prospective cohort studies?] ». *L'Encephale* 41 (1): 10-16.
- Gillberg, Christopher. 2010. « The ESSENCE in Child Psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations ». *Research in Developmental Disabilities* 31 (6): 1543-51.
- Häfner, H., K. Maurer, et W. an der Heiden. 2013. « ABC Schizophrenia Study: An Overview of Results since 1996 ». *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 48 (7): 1021-31.
- HAS. 2015. « Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours ». Haute Autorité de Santé. 2015. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours).
- Hauser, Marta, et Christoph U. Correll. 2013. « The Significance of At-Risk or Prodromal Symptoms for Bipolar I Disorder in Children and Adolescents ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 58 (1): 22-31.
- Haute couverture, Stéphane, Frédéric Limosin, et Frédéric Rouillon. 2008. « Épidémiologie des troubles schizophréniques ». */data/revues/07554982/00353-C2/461/*, mars.
- Hébert, Marc, Chantal Mérette, Anne-Marie Gagné, Thomas Paccalet, Isabel Moreau, Joëlle Lavoie, et Michel Maziade. 2019. « The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder ». *Biological Psychiatry*, juin.
- Howes, O. D., S. Lim, G. Theologos, A. R. Yung, G. M. Goodwin, et P. McGuire. 2011. « A Comprehensive Review and Model of Putative Prodromal Features of Bipolar Affective Disorder ». *Psychological Medicine* 41 (8): 1567-77.
- Hulzen, Kimm J. E. van, Claus J. Scholz, Barbara Franke, Stephan Ripke, Marieke Klein, Andrew McQuillin, Edmund J. Sonuga-Barke, et al. 2017. « Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-Wide Association Study Meta-Analysis ». *Biological Psychiatry* 82 (9): 634-41.
- Hyde, Thomas M., Amy Deep-Soboslay, Bianca Iglesias, Joseph H. Callicott, James M. Gold, Andreas Meyer-Lindenberg, Robyn A. Honea, et al. 2008. « Enuresis as a premorbid developmental marker of schizophrenia ». *Brain* 131 (9): 2489-98.
- Insel, Thomas, Bruce Cuthbert, Marjorie Garvey, Robert Heinssen, Daniel S. Pine, Kevin Quinn, Charles Sanislow, et Philip Wang. 2010. « Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders ». *American Journal of Psychiatry* 167 (7): 748-51.
- INSERM. 2005. *Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent*. Les éditions Inserm. <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/140>.
- Jääskeläinen, Erika, Pauliina Juola, Noora Hirvonen, John J. McGrath, Sukanta Saha, Matti Isohanni, Juha Veijola, et Jouko Miettunen. 2013. « A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin* 39 (6): 1296-1306.

- Jiménez-López, Estela, Ana Isabel Aparicio, Eva Maria Sánchez-Morla, Roberto Rodriguez-Jimenez, Eduard Vieta, et José Luis Santos. 2017. « Neurocognition in Patients with Psychotic and Non-Psychotic Bipolar I Disorder. A Comparative Study with Individuals with Schizophrenia ». *Journal of Affective Disorders* 222: 169-76.
- Karcher, Nicole R., Baxter P. Rogers, et Neil D. Woodward. 2019. « Functional Connectivity of the Striatum in Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder ». *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, juin.
- Krebs, M. -O., E. Magaud, D. Willard, C. Elkhazen, F. Chauchot, A. Gut, Y. Morvan, M. -C. Bourdel, et M. Kazes. 2014. « Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS ». *L'Encéphale* 40 (6): 447-56.
- Lavoie, Joëlle, Michel Maziade, et Marc Hébert. 2014. « The Brain through the Retina: The Flash Electroretinogram as a Tool to Investigate Psychiatric Disorders ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 48 (janvier): 129-34.
- Lichtenstein, Paul, Benjamin H. Yip, Camilla Björk, Yudi Pawitan, Tyrone D. Cannon, Patrick F. Sullivan, et Christina M. Hultman. 2009. « Common Genetic Determinants of Schizophrenia and Bipolar Disorder in Swedish Families: A Population-Based Study ». *Lancet (London, England)* 373 (9659): 234-39.
- Malhi, Gin S., Danielle M. Bargh, Carissa M. Coulston, Pritha Das, et Michael Berk. 2014. « Predicting Bipolar Disorder on the Basis of Phenomenology: Implications for Prevention and Early Intervention ». *Bipolar Disorders* 16 (5): 455-70.
- Marshall, Max, et John Pathbone. 2014. « Early Intervention for Psychosis ». 2014.
- McGlashan, T. H. 1999. « Duration of Untreated Psychosis in First-Episode Schizophrenia: Marker or Determinant of Course? ». *Biological Psychiatry* 46 (7): 899-907.
- Medeiros, Gustavo C., Sofia B. Senço, Beny Lafer, et Karla M. Almeida. 2016. « Association between Duration of Untreated Bipolar Disorder and Clinical Outcome: Data from a Brazilian Sample ». *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)* 38 (1): 6-10.
- Mellem, Monika S., Yuelu Liu, Humberto Gonzalez, Matthew Kollada, William J. Martin, et Parvez Ahammad. 2019. « Machine Learning Models Identify Multimodal Measurements Highly Predictive of Transdiagnostic Symptom Severity for Mood, Anhedonia, and Anxiety ». *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, juillet.
- Niemi, Laura T., Jaana M. Suvisaari, Annamari Tuulio-Henriksson, et Jouko K. Lönnqvist. 2003. « Childhood Developmental Abnormalities in Schizophrenia: Evidence from High-Risk Studies ». *Schizophrenia Research* 60 (2-3): 239-58.
- Obacz, C., N. Jay, F. Ligier, et B. Kabuth. 2012. « Clinique de l'enfance d'une population d'adultes schizophrènes. Étude rétrospective à propos de 50 cas ». */data/revues/02229617/v60i7-8/S0222961712016546/*, novembre. <https://www.em-consulte.com/en/article/765162>.
- Olin, S. C., et S. A. Mednick. 1996. « Risk Factors of Psychosis: Identifying Vulnerable Populations Premorbidly ». *Schizophrenia Bulletin* 22 (2): 223-40.
- Özdemir, Osman, Salih Coşkun, Elif Aktan Mutlu, Pınar Güzel Özdemir, Abdullah Atli, Ekrem Yılmaz, et Siddık Keskin. 2016. « Family History in Patients with Bipolar Disorder ». *Noro Psikiyatri Arsivi* 53 (3): 276-79.

- Parellada, Mara, Sandra Gomez-Vallejo, Monica Burdeus, et Celso Arango. 2017. « Developmental Differences Between Schizophrenia and Bipolar Disorder ». *Schizophrenia Bulletin* 43 (6): 1176-89.
- Rios, Adiel C., Mariane N. Noto, Lucas B. Rizzo, Rodrigo Mansur, Flávio E. Martins, Rodrigo Grassi-Oliveira, Christoph U. Correll, et Elisa Brietzke. 2015. « Early Stages of Bipolar Disorder: Characterization and Strategies for Early Intervention ». *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)* 37 (4): 343-49.
- Rubino, I. Alex, Ellen Frank, Roberta Croce Nanni, Daniela Pozzi, Teresa Lanza di Scalea, et Alberto Siracusano. 2009. « A Comparative Study of Axis I Antecedents before Age 18 of Unipolar Depression, Bipolar Disorder and Schizophrenia ». *Psychopathology* 42 (5): 325-32.
- Ruderfer, Douglas M., Ayman H. Fanous, Stephan Ripke, Andrew McQuillin, Richard L. Amdur, Pablo V. Gejman, Michael C. O'Donovan, et al. 2014. « Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia ». *Molecular psychiatry* 19 (9): 1017-24.
- Rybakowski, Janusz K. 2019. « 120th Anniversary of the Kraepelinian Dichotomy of Psychiatric Disorders ». *Current Psychiatry Reports* 21 (8): 65.
- Sanchez-Moreno, Jose, Anabel Martinez-Aran, et Eduard Vieta. 2017. « Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder ». *Current Psychiatry Reports* 19 (1): 3.
- Schimmelmann, Benno G., Christian G. Huber, Martin Lambert, Sue Cotton, Patrick D. McGorry, et Philippe Conus. 2008. « Impact of Duration of Untreated Psychosis on Pre-Treatment, Baseline, and Outcome Characteristics in an Epidemiological First-Episode Psychosis Cohort ». *Journal of Psychiatric Research* 42 (12): 982-90.
- Schmidt, S. J., F. Schultze-Lutter, B. G. Schimmelmann, N. P. Maric, R. K. R. Salokangas, A. Riecher-Rössler, M. van der Gaag, et al. 2015. « EPA Guidance on the Early Intervention in Clinical High Risk States of Psychoses ». *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 30 (3): 388-404.
- Schmitt, Andrea, Dan Rujescu, Micha Gawlik, Alkomiet Hasan, Kenji Hashimoto, Sylvain Iceta, Marek Jarema, et al. 2016. « Consensus Paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for Biomarkers and Endophenotypes of Schizophrenia Part II: Cognition, Neuroimaging and Genetics ». *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 17 (6): 406-28.
- Witt, S. H., F. Streit, M. Jungkunz, J. Frank, S. Awasthi, C. S. Reinbold, J. Treutlein, et al. 2017. « Genome-Wide Association Study of Borderline Personality Disorder Reveals Genetic Overlap with Bipolar Disorder, Major Depression and Schizophrenia ». *Translational Psychiatry* 7 (6): e1155-e1155.
- Yung, Alison R., Barnaby Nelson, Carrie Stanford, Magenta B. Simmons, Elizabeth M. Cosgrave, Eoin Killackey, Lisa J. Phillips, Andreas Bechdolf, Joe Buckby, et Patrick D. McGorry. 2008. « Validation of “prodromal” criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up ». *Schizophrenia Research* 105 (1): 10-17.

### 3. SUITE DE LA DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons pour objectif de décrire et comparer les trajectoires évolutives dans l'enfance et l'adolescence de patients recevant un diagnostic de schizophrénie (SZ) ou de trouble du spectre bipolaire (TSB), afin de construire un arbre décisionnel d'aide au diagnostic. 123 dossiers de patients atteints de schizophrénie et 82 dossiers de patients souffrant d'un trouble du spectre bipolaire ont pu être inclus et analysés, soit un total de 205. Soulignons sans attendre que le recueil de données a souffert de son caractère rétrospectif. En effet, les données non répertoriées dans les dossiers papiers ont été préjugées absentes de la clinique du sujet, ce qui a pu engendrer une sous-estimation des symptômes. La présence de dossiers très minces, ne couvrant qu'une courte période ou d'une rédaction très synthétique, a également pu générer des faux négatifs. Les progrès réalisés dans la tenue des dossiers médicaux et paramédicaux nous laissent penser que les informations actuellement consignées sont plus conséquentes et standardisées, ce qui permettra à l'avenir de mener ce type d'étude avec une base de données plus étoffée.

Notons que la présence d'antécédents psychiatriques familiaux au premier degré est notifiée chez plus de 50% de la population étudiée (55,3% SZ et 57,3% TSB). De plus, des facteurs environnementaux (à type de séparation parentale, d'abandon, de violence verbale, physique ou sexuelle, de négligence entre autres) ont été retrouvés chez plus de 75% de la population étudiée : 76% dans l'étude du Dr Wolff sur le groupe SZ (76), 78% dans l'étude des Drs Gaspard et Suty sur le groupe TSB (77). N'oublions pas que les traumatismes durant l'enfance impactent le développement cérébral (52). Une revue de la littérature récente (51) retrouvait majoritairement des antécédents de sévices psychologiques en lien avec les troubles bipolaires, tandis que la maltraitance physique apparaît plus prévalente en cas de schizophrénie.

Le recensement des symptômes présents chez plus d'un tiers des patients inclus développant une schizophrénie ( $N \geq 41$ ) ou un trouble du spectre bipolaire ( $N \geq 27$ ), couplé à leur âge moyen d'apparition, a permis de schématiser une trajectoire évolutive

dans l'enfance et surtout dans l'adolescence distincte pour chaque population (Figures 2 et 3). Nous retrouvons une symptomatologie plus étoffée que dans l'étude du Dr Wolff sur le même groupe de patients SZ (76). Cela peut être compris comme la traduction du choix fait à l'époque de n'inclure que les symptômes présents sur deux années minimum, consécutives ou non, prenant le risque d'exclure certaines données (dossiers brefs notamment) pour favoriser la spécificité. Nous ne retrouvons pas le même effet de taille par rapport à l'étude des Drs Gaspard et Suty sur le groupe de patients TSB (77). En accord avec le travail de thèse des Drs Ayad et Divo, qui ont comparé dans une étude rétrospective de 100 dossiers les manifestations précoces de patients porteurs d'une schizophrénie avec ceux présentant un trouble du spectre bipolaire (75), nous mettons en évidence deux profils évolutifs spécifique à chaque pathologie, reflet de la plurifactorialité de ces troubles. Globalement, nous retrouvons des résultats similaires à la littérature existante (32,54) mais sommes confrontés aux mêmes limites, à savoir l'absence de symptôme spécifique ou pathognomonique de l'évolution vers une schizophrénie ou un trouble du spectre bipolaire.

L'arbre décisionnel présenté en Figure 3 offre 87,3% de diagnostics prévisionnels corrects (88,6% pour SZ et 85,4% pour TSB). La relecture des 26 dossiers recevant le mauvais diagnostic prévisionnel sur les 205 de notre étude (14 du groupe SZ et 12 du groupe TSB) a permis de mettre à jour un profil polymorphe, combinant des symptômes thymiques concordants avec l'émergence des TSB à des symptômes psychotiques francs (présents chez moins d'un tiers de notre groupe TSB). Ce profil atypique, à la croisée des trajectoires évolutives distinctes décrites précédemment et ne rentrant pas dans l'arbre décisionnel créé, trouve un écho dans la littérature (11,66,73). Rappelons que l'arbre décisionnel reste un outil simple à utiliser et à interpréter après une simple explication. De plus, il peut être combiné avec d'autres techniques. Cela pourrait permettre d'apporter une vision sémiologique globale de l'adolescent, à coupler à la présence ou non d'antécédents psychiatriques familiaux et de facteurs psychosociaux. En portant en plus une vigilance particulière pour les profils atypiques, il serait possible d'identifier plus précocement les patients à risque de développer une schizophrénie ou un trouble du spectre bipolaire. L'objectif consiste en la mise en place de mesures préventives et une optimisation de la prise en charge de ces adolescents.

La recherche scientifique s'ouvre dorénavant à des études trans-diagnostiques dans divers domaines (génétique, cognition, neuro-imagerie), sous-tendant parfois l'hypothèse d'un continuum entre les deux pathologies et réinterrogeant la classique dichotomie kraepelinienne. Bien souvent, elle invite à une étude dimensionnelle des troubles psychiatriques, comme nous allons le développer en dernière partie.

## 4. PERSPECTIVES

### ***4.1 Prévention, diagnostic et traitement précoces de la schizophrénie et des troubles bipolaires***

De manière générale, les stratégies de prévention primaire visent la détection des sujets les plus à risque de déclarer une schizophrénie ou un trouble bipolaire. Une collaboration entre psychiatres et professionnels de l'enfance semble primordial devant l'importance retrouvée des divers facteurs impactant le neurodéveloppement (génétique, infections prénatales, complications obstétricales, consommation de toxiques, environnement, événements de vie et psycho-traumatisme) et de la présence d'antécédents familiaux, notamment au premier degré. Les stratégies de prévention secondaires seront de mise en présence de symptômes prodromiques, dans l'enfance et surtout à l'adolescence, tandis que les stratégies de prévention tertiaire s'appliquent quand la maladie est présente afin de limiter sa progression et ses conséquences négatives.

Le traitement médicamenteux n'est pas au premier plan dans la prévention primaire : il n'y a pas d'indication à l'introduction d'un traitement antipsychotique chez les patients à haut risque de transition vers la psychose devant une balance bénéfice-risque négative. D'autant plus qu'il ne faut jamais négliger les effets secondaires comme une prise de poids importante (78). Ces traitements n'améliorent que peu ou pas la cognition (79). Des études menées en Amérique du nord et en Australie n'ont pas montré de supériorité de l'olanzapine et de la rispéridone par rapport au placebo dans une perspective préventive (80,81). De même, la prescription d'un antidépresseur, d'un thymorégulateur voire d'un antipsychotique à visée anti-impulsive dans les troubles bipolaires semble plus adaptée en cas de symptômes francs et bruyants, correspondant habituellement à une phase de prévention secondaire et principalement tertiaire (18). Ils permettraient de limiter l'émergence de comorbidités, telles que le risque suicidaire et les conséquences socio-économiques parfois graves. Ces traitements pourraient également limiter les effets cognitifs délétères maintenant bien documentés, dus à la répétition des épisodes thymiques (82). Enfin, le lithium, traitement thymorégulateur, est associé à un amincissement moindre de la matière grise, suggérant un effet neuroprotecteur. En préservant les volumes de

matière grise par une intervention précoce au premier épisode, il a été démontré que le déficit cognitif pouvait être inversé (83).

Les interventions non pharmacologiques ont une place centrale en matière de prévention. Multiples et variées, leur combinaison permet de créer des prises en charges ajustées aux besoins spécifiques des patients identifiés comme « à risque » de développer une schizophrénie ou un trouble bipolaire. Ont ainsi montré une efficacité : les thérapies cognitivo-comportementales, l'entraînement métacognitif et le travail sur les habiletés sociales, l'exercice physique, le soutien à l'insertion sociale, l'intervention de crise et d'équipes mobiles, la psychoéducation et les interventions familiales (6,79,84,85). La prévention du risque suicidaire s'avère primordiale dans le rétablissement de la schizophrénie et des troubles bipolaires (86,87).

Cependant, les stratégies actuelles n'apparaissent pas encore optimales, ce pourquoi la littérature scientifique ouvre la voie à la recherche dans de nombreux domaines en termes d'aide au diagnostic, de prévention et de traitement des troubles psychiatriques dans l'ensemble, de la schizophrénie et des troubles bipolaires en particulier :

- *La neuropsychologie*

Rappelons que l'atteinte des fonctions cognitives dans de nombreux domaines débute bien avant l'apparition des premiers symptômes (88). L'évolution fonctionnelle de la maladie et de la qualité de vie dépendrait avant tout des déficits cognitifs et de la symptomatologie négative présents au début des troubles (89). La transition vers la psychose semble plus particulièrement associée à des déficits de la fluence verbale et du fonctionnement mnésique (79). Les scores comparatifs aux tests neuropsychologiques montrent que les adolescents sont moins impactés que les adultes schizophrènes au niveau cognitif (90), soulignant l'importance de l'intervention précoce afin d'éviter la détérioration des fonctions cognitives.

- *L'imagerie combinée à la génétique*

Une approche multimodale est maintenant possible, évaluant à la fois les changements structurels et fonctionnels au niveau cérébral. Une revue de la littérature de 2017 résume les anomalies retrouvées (91). La neuro-imagerie fonctionnelle retrouve typiquement la même architecture fonctionnelle des circuits cérébraux chez les sujets sains que ceux de

l'ensemble du spectre psychotique, mais des altérations d'ampleur différentes lors de l'activation liée à une tâche spécifique et concernant la connectivité fonctionnelle dans les états de repos. La littérature reste limitée pour l'approche génétique combinée à l'imagerie, mais suggère un lien entre structure cérébrale et gènes identifiés comme liés au risque de développer une psychose. Les auteurs soulignent donc l'intérêt de poursuivre ces études sur de larges cohortes de patients encore vierges de traitement médicamenteux, avec un suivi longitudinal au cours de l'évolution de la maladie. En effet, si les approches basées sur un modèle de classification par neuro-imagerie multivariée pourraient permettre de différencier les patients des contrôles avec une précision de 80% pour la schizophrénie et de 88% pour les différencier des troubles bipolaires, elles restent spécifiques à la cohorte étudiée et difficilement généralisable à l'ensemble des patients (79,92).

- *Focus sur la rétine*

Un intérêt tout particulier pour la rétine est retrouvé : comme l'introduisent Lavoie et al. (93), l'étude du cerveau vivant est l'un des principaux obstacles dans la compréhension des troubles mentaux. Il est nécessaire d'étudier les fonctions cérébrales de manière indirecte. Du fait de l'origine embryonnaire commune avec le système nerveux central, le fonctionnement de la rétine mesuré par l'électrorétinogramme (ERG) pourrait refléter des dysfonctionnements centraux présents chez les patients souffrant de troubles psychiatriques comme les troubles bipolaires, la schizophrénie, les TSA, ou les addictions. Ces modifications à l'ERG pourraient ainsi servir d'aide au diagnostic. Dans une étude publiée en 2019 (94), l'ERG a permis de distinguer très précisément les sujets présentant une schizophrénie de ceux présentant un trouble bipolaire en utilisant un modèle de régression logistique, en faveur du développement de l'ERG comme outil d'aide au diagnostic différentiel entre ces troubles. Suivant un raisonnement analogue, Lizano et al. (95) ont observé en tomographie en cohérence optique (OCT) un amincissement des couches rétinienne cohérent avec l'atrophie de matière grise et blanche classiquement observée en neuroimagerie chez les patients atteints de schizophrénie et de troubles bipolaires. Cela fait de l'OCT un potentiel biomarqueur utile. Appaji et al. ont eux examinés les trajectoires vasculaires rétinienne de cent personnes souffrant de schizophrénie, de troubles bipolaires et de volontaires sains (96). Les trajectoires veineuses et artérielles, même après ajustement sur l'âge et le sexe, étaient significativement différentes chez les patients par rapport aux témoins. Considérant

la relation démontrée entre la vascularisation cérébrale et rétinienne et l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires (RNFL), ils concluent que la photographie du fond de l'œil, examen plutôt aisément abordable, mérite d'être explorée plus avant à des fins de détection.

- *Les biomarqueurs*

Ils sont étudiés pour la détection des psychoses fonctionnelles. Fryar-Williams et al. ont développé et validé un modèle se basant sur des tests de traitement de l'information visuelle et auditive et le prélèvement d'échantillons sanguins (vitamines, cofacteurs de la synthèse des catécholamines, voies métaboliques) et urinaires (catécholamines et hydroxyproline qui est un marqueur de stress oxydatif) (97). Les résultats à propos de 67 patients et 67 contrôles adultes montrent chez les patients un déficit en folates, en vitamine D et B6, une élévation du zinc, des catécholamines et du marqueur de stress oxydatif. Les patients présentaient également des déficits dans la vision périphérique et dans l'audition, dans la vitesse de traitement de l'information auditive et visuelle et dans les performances d'écoute dichotique. Ces variables peuvent être évaluées en cabinet en 45 minutes, et permettraient de distinguer les patients des témoins avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 80% environ. Ces biomarqueurs étant corrélés dans l'étude à la sévérité des symptômes, il est intéressant d'y penser en termes de traitements ciblés à développer, qui auraient un possible effet sur la sévérité et l'impact (coût, qualité de vie, handicap) de ces symptômes.

- *Les traitements aux propriétés neuroprotectrices, anti-oxydantes et/ou anti-inflammatoires*

Sont cités dans la littérature : les oméga 3 qui permettraient une diminution des symptômes psychotiques et du taux de conversion à la psychose (98), avec un effet sur l'intensité des symptômes de manie en traitement adjuvant dans les troubles bipolaires de type 1 (99) ; le N-acétylcystéine (NAC) qui a également des propriétés glutamatergiques et qui améliorerait la neurocognition, l'insight, les soins personnels, la motivation, la réactivité de l'humeur et la stabilité psychomotrice, ainsi que la psychopathologie totale avec une taille d'effet de 0,74 (100–102); et la minocycline, antibiotique donnant des résultats comparables aux effets du NAC (103).

#### - *Le microbiome*

Il semble participer à la pathogénèse de la schizophrénie et des troubles du spectre bipolaire par le biais de l'activation du système immunitaire et d'une inflammation intestinale révélée par la translocation microbienne, ou encore suite à son altération par la prise d'antibiotiques. Outre le rôle de la population bactérienne intestinale, celui de virus et de champignons, ainsi que le rôle d'autres muqueuses comme le nasopharynx, sont révélés par les études actuelles. Ainsi, l'analyse du microbiome de patients présentant des troubles psychiatriques et le développement de méthodes pour le moduler offrent un espoir certain pour en améliorer la prévention et le traitement (104).

### **4.2 Quid de la dichotomie kraepelinienne ?**

Cent vingt ans plus tard, nous pouvons alors nous demander, comme Rybakowski (13), quelle validité conserve la classique dichotomie kraepelinienne. Plusieurs auteurs ont comme lui abordé la question, se basant sur divers angles d'analyse (10,13,16,44,66) :

#### - *La génétique*

Bien qu'il existe des recoupements non négligeables au niveau génétique entre schizophrénie et troubles bipolaires, il est possible de démarquer un score de risque polygénique spécifique pour chacune des pathologies. C'est ce qu'ont démontré Ruderfer et al. (105) en effectuant une étude d'association pangénomique de 19,779 patients atteints de schizophrénie et de troubles bipolaires et de 19,423 contrôles. Des gènes communs mis en évidence entre les deux troubles, le plus significatif est le gène CACNA1C (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C). Le score de risque polygénique pour le trouble bipolaire s'y est avéré prédictif de la dimension clinique de manie dans la schizophrénie. Par contre, il n'y avait pas de corrélation entre celui de schizophrénie et la dimension clinique de psychose dans le trouble bipolaire, alors que des études antérieures le suggèrent. Rappelons que le nombre de CNV peut aussi être un facteur discriminant car significativement plus élevé dans la schizophrénie. Il semble intéressant de noter que ces dernières années, des recoupements génétiques ont également été mis en évidence entre ces deux pathologies et le trouble de la

personnalité borderline, qui peut en être un diagnostic différentiel (106). C'est aussi le cas entre troubles bipolaires et TDAH (107).

- *Les neurotransmetteurs*

Leur étude a mis à jour plusieurs hypothèses. Dans la schizophrénie, l'hypothèse dopaminergique postule d'un excès de dopamine au niveau de la voie mésolimbique, en lien avec les symptômes positifs, et d'un déficit de dopamine au niveau de la voie mésocorticale, en lien avec les symptômes négatifs. C'est la cible des antipsychotiques classiques, qui ont des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. Notons que l'innervation du cortex préfrontal par des neurones dopaminergiques augmenterait massivement à l'adolescence (108), période sensible dans l'éclosion des troubles psychiatriques. Plus précisément, comme le concluent Howes et al. dans leur méta-analyse de 2012 (109), le dysfonctionnement dopaminergique dans la schizophrénie est majoritairement présynaptique, ce qui affecte la capacité de synthèse de dopamine, le taux basal de dopamine dans la synapse, et la libération de ce neurotransmetteur. Concernant les troubles bipolaires, l'hypothèse dopaminergique postule d'un excès de dopamine en phase maniaque et d'un défaut de dopamine durant les épisodes dépressifs. Ashok et al. ont retrouvé en 2017 (110) l'existence de preuves d'une plus grande disponibilité des récepteurs dopaminergiques D2/D3 striataux ce qui soutient l'hypothèse d'une neurotransmission dopaminergique accrue dans la manie, et dans la dépression une élévation des DAT (transporteur membranaire sélectif de la dopamine) conduisant à une baisse d'activité du système dopaminergique.

L'hypothèse glutamatergique pose elle aussi une dichotomie entre les deux pathologies, suggérant une hypoactivité de ce système dans la schizophrénie et une hyperactivité dans la dépression par le biais de l'activité du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) (111,112). L'encéphalite à anticorps anti-NMDA, qui génère des symptômes psychotiques massifs, étaye cette hypothèse.

Dans la schizophrénie, les fonctions GABAergiques (Acide Gamma-AminoButyrique) apparaissent perturbées, avec une hypofonction des neurones à parvalbumine GABAergiques préfrontaux. Ce sont des cellules indispensables à la genèse des profils d'activité corticale comme la fréquence gamma d'oscillation, perturbée dans la

schizophrénie et semblant en lien avec la « disconnectivité » cérébrale (79,113). Une méta-analyse de 2017 concluait que les taux de GABA pourraient représenter un biomarqueur des états symptomatiques chez les patients souffrant de dépression unipolaire mais normalisés par la prise de thymorégulateurs en cas de trouble bipolaire (114).

Ce sont ces hypothèses qui sous-tendent les choix pharmacologiques et effets thérapeutiques attendus distincts des antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération, des antidépresseurs et des thymorégulateurs classiques. Mais l'arrivée des antipsychotiques atypiques brouille les frontières, du fait de leurs propriétés thymorégulatrices, préventives des épisodes thymiques voire antidépressives dans les troubles bipolaires (13).

- *La neuro-imagerie*

Certaines études vont mettre en avant des différences entre les deux pathologies. C'est le cas de celle menée par de Zwarte et al. (115), qui s'est particulièrement intéressée aux familles de patients atteints de schizophrénie et de bipolarité. En effet, on sait déjà que les apparentés au 1<sup>er</sup> de degré de patients souffrant de schizophrénie montrent des anomalies cérébrales similaires aux patients, bien que d'importance moindre. Malgré des anomalies génétiques communes, dans cette méta-analyse, les apparentés au 1<sup>er</sup> degré de patients atteints de schizophrénie et de patients atteints de troubles bipolaires présentaient un schéma différent d'anomalies cérébrales, plus spécifiquement un effet divergent concernant l'ajustement sur le volume intra-crânien. Cela pourrait impliquer que les trajectoires neurodéveloppementales conduisant à des anomalies cérébrales en cas de schizophrénie ou de trouble bipolaire sont bien distinctes.

Dans leur revue de la littérature, Liberg et al. (116) explorent l'hypothèse suivante : l'évolution de l'altération des structures cérébrales pourrait différencier les deux pathologies. Dans la schizophrénie, la trajectoire évolutive serait une perte progressive de matière grise confinée aux cortex fronto-temporaux. L'évolution serait similaire dans les troubles bipolaires bien que moins sévère, également caractérisée par une implication différente des régions cingulaires. In fine, les différences de trajectoires entre schizophrénie et trouble bipolaire seraient sous l'influence de la maturation cérébrale.

D'autres auteurs s'intéressent à une approche transdiagnostique. Par exemple, Karcher et al. (117) ont mis en évidence un dysfonctionnement de la connectivité cortico-striatale commun à la schizophrénie et aux troubles bipolaires, incluant une baisse de la connectivité du réseau de saillance (intervenant dans la détection et le filtrage des stimuli, ainsi que dans le recrutement de réseaux fonctionnels pertinents), de même qu'une connectivité réduite entre le putamen et le cortex préfrontal médian. Ce résultat souligne l'importance du réseau de saillance et de son hypoconnectivité dans l'ensemble des troubles psychotiques.

Faisant le constat que les recherches combinant biomarqueurs et neuro-imagerie n'ont pas encore de traduction en pratique clinique, Mellem et al. (118) supputent que cet écart est imputable à une focalisation sur les classifications diagnostiques, quand il conviendrait de s'intéresser aux symptômes psychiatriques et à la prédiction de leur sévérité. Ils ont ainsi construit un modèle prédictif pour trois symptômes communs aux pathologies psychiatriques (dysthymie, anhédonie et anxiété) combinant échelles cliniques, IRM fonctionnelle au repos et IRM structurelle chez des patients présentant une schizophrénie, un trouble bipolaire, un TDAH et des sujets contrôles. Cela leur a permis d'atteindre un haut niveau de prédictivité de sévérité des symptômes indifféremment du diagnostic.

#### - *L'immunologie*

Il existe une sensibilité particulière des interneurones à parvalbulmine corticaux à la neuro-inflammation et au stress oxydatif durant la période périnatale et péripubertaire, surtout en cas de réponse immunologique anormale. Leur dysfonctionnement pourrait entraîner des anomalies dans le système dopaminergique, générant un déséquilibre entre l'activité excitatrice et inhibitrice des neurones, conduisant aux symptômes positifs et négatifs (119). Même si les changements dans les marqueurs inflammatoires périphériques semblent relativement plus conséquents dans la schizophrénie que dans les troubles bipolaires, soulignons qu'une exposition au virus influenza durant la grossesse est liée à un risque significativement plus élevé de développer une schizophrénie ou un trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques (mais pas sans caractéristiques psychotiques), dessinant l'ébauche d'un continuum (42,43).

- *L'évaluation cognitive et le neurodéveloppement*

Concernant l'évaluation cognitive, nous pouvons nous appuyer sur la revue de la littérature de Demily et al. (10) mettant en perspective les aspects épidémiologiques, prodromiques et tout particulièrement cognitifs communs à la schizophrénie et au trouble bipolaire. Pour les facteurs prédictifs et prodromes, il ressort que les troubles émotionnels survenant au cours de l'enfance pourraient prédisposer à la maladie mentale. Quant aux troubles neurodéveloppementaux précoces, qui émergent sous l'effet de facteurs de risques génétiques et environnementaux, ils semblent spécifiquement favorables au développement ultérieur d'une schizophrénie en comparaison avec les troubles bipolaires. L'accent est mis sur l'identification de facteurs prodromiques marqueurs d'une altération cognitive survenant précocement. Les troubles cognitifs présentés par les patients atteints de trouble bipolaire seraient qualitativement identiques mais quantitativement distincts de ceux présentés par les patients atteints de schizophrénie, et ils persisteraient chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire en rémission. Depp et al. (120) ont retrouvé dans leur étude que les troubles cognitifs dans le groupe trouble bipolaire sont corrélés à une moins bonne qualité de vie, mais pas à la sévérité des symptômes psychiatriques ou à la durée de la maladie. Ces observations invitent à une approche dimensionnelle du concept de psychose, devant l'existence de formes intermédiaires et de symptômes communs aux deux grandes entités, sans être en totale contradiction avec l'idée princeps de Kraepelin : la schizophrénie reste d'évolution chronique et la psychose maniaco-dépressive d'évolution cyclique.

Récemment, faisant le constat des similitudes entre schizophrénie et trouble bipolaire sur les plans génétique et clinique, Valli et al. (121) ont identifié différents profils cognitifs au sein même des troubles bipolaires. Ces profils distincts pourraient être le reflet de trajectoires neurodéveloppementales différentes, plus ou moins impactées, ce qui suggère une potentielle utilité future pour distinguer des sous-catégories du trouble bipolaire basées sur ce critère.

- *L'ajustement prémorbide*

L'étude de Chan et al. (66), déjà citée en introduction de ce travail, cherchait à éclairer les trajectoires cliniques en termes d'ajustement prémorbide conduisant à la schizophrénie et aux troubles bipolaires. Parmi les trois groupes identifiés, la proportion de diagnostic de

schizophrénie et de trouble bipolaire ainsi que le fonctionnement neurocognitif actuel ne différaient pas. Leur conclusion était qu'une perspective transdiagnostique du fonctionnement prémorbide, concentrée sur des trajectoires d'ajustement prémorbide indifféremment du diagnostic, pourrait enrichir les interventions précoces (dont l'action préventive est démontrée) et réduire l'hétérogénéité des futures études.

Ainsi, bien que la dichotomie kraepelinienne reste partiellement valide, les études tendent à mettre en avant un espace intermédiaire entre schizophrénie et troubles bipolaires, et des recouvrements à différents niveaux, comme autant d'arguments en faveur d'une compréhension dimensionnelle de la psychose et des troubles psychiatriques de manière plus globale. Il s'agirait alors d'instaurer une prévention plus générale des troubles psychiatriques susceptibles d'affecter le fonctionnement global des adolescents.

#### ***4.3 Vers l'utilisation d'une approche purement dimensionnelle plutôt que catégorielle ?***

Comme l'écrivait Tolstoï, « L'ensemble des causes d'un phénomène est inaccessible à l'intelligence humaine, mais le besoin de rechercher ces causes est inscrit dans l'âme de l'homme. » Cependant, la multiplication des analyses et des hypothèses aboutit à une forme de diffraction morcelant l'objet d'étude, quand certaines propositions visent à l'unifier. C'est le cas de la démarche RDoC (Research Domain Criteria), qui propose de sortir de la classification du DSM et de l'ICD en terme catégoriel pour rendre compte des troubles dans les différents domaines de fonctionnement.

Remarquons que les systèmes de classification usuels offrent une place centrale aux symptômes schneideriens de premier rang dans le diagnostic de schizophrénie, du fait de leur excellente fidélité inter-juge, alors qu'ils n'en sont pas pathognomoniques : identifiés comme tels depuis longtemps et comme reflet de l'instabilité diagnostique, ils surviendraient chez 23% des sujets présentant un trouble bipolaire, mais aussi chez des sujets présentant un trouble de la personnalité ou une affection neurologique (122).

Comme le résume clairement Holzer (79), la classification RDoC : « [...] se fonde sur un modèle de la maladie mentale, qui commence par les gènes, qui en s'exprimant vont donner des molécules, qui à leur tour participent à la création de cellules, qui vont-elles s'organiser en circuits et fonctionner de manière physiologique, avec des neuromédiateurs, pour fournir la base de comportements qui pourront faire l'objet d'une observation clinique et également d'auto-observation, qui ensuite nourriront des paradigmes sur le fonctionnement mental normal et pathologique. » En effet, comme le constatent Insel et al. (123), les catégories diagnostiques en psychiatrie basées sur les consensus cliniques ne correspondent pas à certaines découvertes récentes dans les domaines des neurosciences et de la génétique ; leurs frontières ne sont pas prédictives de la réponse thérapeutique ; leurs symptômes ne s'expliquent pas par les mêmes mécanismes fondamentaux de dysfonctionnement. En conséquence, le développement de nouveaux traitements ciblant des mécanismes physiopathologiques sous-jacents est freiné. Le projet RDoC souhaite y remédier en favorisant l'identification de nouvelles cibles de traitement, la détection de sous-groupes répondant à un même traitement, et la rencontre entre les résultats de recherche et la prise de décision en clinique.

RDoC est une approche dimensionnelle à laquelle se rapporte le modèle de Gillberg (124), qui propose un nouveau concept s'efforçant de prendre en compte la complexité des troubles neurodéveloppementaux. ESSENCE (Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examination) a été spécifiquement élaboré pour évaluer ces troubles, avec la volonté de réunir tous les symptômes observables au plus jeune âge dans plusieurs domaines (développement général, communication et langage, interactions sociales, coordination motrice, attention, activité, comportement, humeur, sommeil) et d'aller à l'encontre du cloisonnement des troubles. La comorbidité y est prise en considération et envisagée comme une règle davantage qu'une exception. L'auteur remarque qu'un enfant présentant des difficultés majeures dans l'un ou plusieurs de ces domaines sera en général adressé à et pris en charge par un seul professionnel (puéricultrice, éducateur, pédiatre, dentiste, orthophoniste, neuropédiatre, pédopsychiatre, psychologue...), quand il aurait eu besoin d'un suivi pluridisciplinaire. L'auteur souligne également qu'un problème majeur dans l'un de ces domaines avant l'âge de cinq ans est

souvent prédictif d'autres problèmes majeurs (dans le même domaine ou proche) les années suivantes. Il y a donc urgence à agir, et aucun intérêt à cloisonner les divers troubles.

La prévention constitue un axe privilégié des politiques de santé publique actuelles. Il n'est pas abscons d'estimer que les moyes investis dans la détection et le traitement précoce des maladies psychiatriques représentent un moindre coût que celui de leur prise en charge et de leurs conséquences au long cours. Cette année, le gouvernement français a mis en place un dispositif de repérage des écarts inhabituels de développement auprès des médecins afin d'orienter les enfants de moins de 7 ans présentant des troubles du neurodéveloppement vers une plateforme de coordination (125) : « Il s'agit d'engager – sans attendre la stabilisation d'un diagnostic – l'intervention coordonnée de professionnels, dont des psychomotriciens, psychologues et ergothérapeutes, en plus des professionnels conventionnés, conformément aux recommandations de la HAS [...]. Ces interventions doivent permettre soit de lever le doute, soit de progresser dans le diagnostic tout en prévenant le sur-handicap. » Ce parcours devrait limiter les problèmes d'errance diagnostique, préjudiciables tant aux enfants qu'à leurs familles. N'oublions pas l'hypothèse neurodéveloppementale commune à la schizophrénie et aux troubles bipolaires, et tout l'intérêt des stratégies de prévention précoce.

## 5. CONCLUSION

Historiquement, la distinction nosographique entre schizophrénie et troubles bipolaires par Kraepelin date du début du XX<sup>ème</sup> siècle, et se centre sur la dimension cognitive. De nombreuses études se sont depuis intéressées aux prémices de ces troubles, avec pour objectif une détection plus précoce des enfants et adolescents à risque de les développer, afin de mettre en place une prévention et une prise en charge optimisées. Ont ainsi été identifiées, d'abord dans la schizophrénie puis sur le même modèle dans les troubles bipolaires, une phase prémorbide dans l'enfance et une phase prodromique à l'adolescence. Une hypothèse neurodéveloppementale commune aux deux pathologies a émergé et tend à s'imposer. C'est dans ce contexte que s'est inscrit le protocole de recherche EDIPHAS et le présent travail de thèse.

Les résultats de notre étude, comparant l'évolution et l'âge d'apparition des symptômes durant l'enfance et l'adolescence, nous ont permis de schématiser des trajectoires évolutives distinctes pour les patients développant une schizophrénie ou un trouble du spectre bipolaire. Nos résultats concordaient globalement avec la littérature actuelle, et étaient conformes à l'hypothèse neurodéveloppementale. Les patients du groupe SZ avaient tendance à présenter plus de difficultés à chaque étape développementale : atteinte cognitive, moins bonnes capacités scolaires et sociales. Ces difficultés persistaient pour parfois s'accroître avec l'émergence de symptômes comportementaux, négatifs et positifs. Les patients du groupe TSB étaient plus susceptibles de présenter des symptômes anxieux durant l'enfance et thymiques à l'adolescence. Un arbre décisionnel a été créé à partir des variables associées à l'un des diagnostics aux tests d'indépendance. Il offrait une bonne prédictivité dans notre population : 87,3% des patients recevaient le bon diagnostic prévisionnel. Un profil atypique a émergé parmi la population TSB avec la présence de multiples symptômes positifs associés aux plus classiques symptômes thymiques. La combinaison de toutes ces données pourrait favoriser en pratique l'identification précoce des patients à risque, ce qui est primordial pour leur offrir une prise en charge adaptée.

Le développement des intelligences artificielles, nourri par les approches multivariées et multimodales combinant génétique, biologie, imagerie, neurocognition et clinique, offre des perspectives prometteuses en termes de prévention, de détection des sujets à risque de transition, de diagnostic différentiel précoces et de médecine personnalisée. En attendant une meilleure prédictivité de ces outils, il convient de poursuivre et d'enrichir la vision sémiologique globale des troubles psychiatriques couplée aux antécédents et facteurs de risque identifiables, d'adopter une compréhension plus dimensionnelle, afin d'aboutir à une prise en charge plus spécifique des enfants et adolescents dont le fonctionnement global est affecté.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Emil Kraepelin. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte [Internet]. Barth; 1899 [cité 1 août 2019]. 386 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/psychiatrieeinl00kraegoog>
2. Postel J, Quételet C. Nouvelle histoire de la psychiatrie. Dunod; 2012.
3. Renk K, White R, Lauer B-A, McSwiggan M, Puff J, Lowell A. Bipolar Disorder in Children. Psychiatry J [Internet]. 2014 [cité 25 juill 2019];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994906/>
4. Pinel P. Traité médicophylosophique sur l'aliénation mentale ou la manie. 2nd ed. Paris: J.A Brosson; 1809.
5. Bleuler E, Guttman D former owner, King's College London. Dementia praecox, oder, Gruppe der Schizophrenien [electronic resource] [Internet]. Leipzig : Franz Deuticke; 1911 [cité 1 août 2019]. 442 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/b21296157>
6. Marie-Odile K, Charlotte A, Isabelle A, Julie B, CHAUMETTE B, CUENCA M, et al. Signes précoces de schizophrénie : des prodromes à la notion de prévention. Paris: Dunod; 2015. 224 p. (Psychothérapies).
7. HAS. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours)
8. Organization WH. CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des maladies. Dixième révision. Chapitre V(F), Troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1994 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40538>
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM V). 5th ed. Washington D.C.; 2013.
10. Demily C, Jacquet P, Marie-Cardine M. [How to differentiate schizophrenia from bipolar disorder using cognitive assessment?]. L'Encephale. avr 2009;35(2):139-45.
11. Wassink TH, Flaum M, Nopoulos P, Andreasen NC. Prevalence of depressive symptoms early in the course of schizophrenia. Am J Psychiatry. févr 1999;156(2):315-6.
12. Chen YR, Swann AC, Johnson BA. Stability of Diagnosis in Bipolar Disorder. J Nerv Ment Dis. janv 1998;186(1):17.
13. Rybakowski JK. 120th Anniversary of the Kraepelinian Dichotomy of Psychiatric Disorders. Curr Psychiatry Rep. 1 juill 2019;21(8):65.

14. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten, für Aerzte und Studirende. 1. Auflage. Stuttgart: Krabbe; 1845. VIII, 396, [1] S.
15. Crow TJ. The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* oct 1986;149:419-29.
16. Kotov R, Leong SH, Mojtabai R, Erlanger ACE, Fochtmann LJ, Constantino E, et al. Boundaries of schizoaffective disorder: revisiting Kraepelin. *JAMA Psychiatry.* déc 2013;70(12):1276-86.
17. 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.
18. Geoffroy PA, Leboyer M, Scott J. [Predicting bipolar disorder: what can we learn from prospective cohort studies?]. *L'Encephale.* févr 2015;41(1):10-6.
19. Balsan G, Corcos M. [Adolescent manic-depressive disorders: Clinical aspects]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* avr 2016;23(4):417-23.
20. Malhi GS, Bargh DM, Coulston CM, Das P, Berk M. Predicting bipolar disorder on the basis of phenomenology: implications for prevention and early intervention. *Bipolar Disord.* août 2014;16(5):455-70.
21. Hauser M, Correll CU. The significance of at-risk or prodromal symptoms for bipolar I disorder in children and adolescents. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* janv 2013;58(1):22-31.
22. Medeiros GC, Senço SB, Lafer B, Almeida KM. Association between duration of untreated bipolar disorder and clinical outcome: data from a Brazilian sample. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999.* mars 2016;38(1):6-10.
23. Rios AC, Noto MN, Rizzo LB, Mansur R, Martins FE, Grassi-Oliveira R, et al. Early stages of bipolar disorder: characterization and strategies for early intervention. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999.* déc 2015;37(4):343-9.
24. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry.* 1 oct 1999;46(7):899-907.
25. 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.
26. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 1986;148:120-7.
27. Marshall M, Pathbone J. Early Intervention for psychosis [Internet]. 2014 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: /CD004718/SCHIZ\_early-intervention-for-psychosis

28. 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 J Assoc Eur Psychiatr.* mars 2015;30(3):388-404.
29. 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.
30. 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.
31. Laprevote V, Heitz U, Di Patrizio P, Studerus E, Ligier F, Schwitzer T, et al. Pourquoi et comment soigner plus précocement les troubles psychotiques ? *Presse Médicale.* nov 2016;45(11):992-1000.
32. Rubino IA, Frank E, Croce Nanni R, Pozzi D, Lanza di Scalea T, Siracusano A. A comparative study of axis I antecedents before age 18 of unipolar depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychopathology.* 2009;42(5):325-32.
33. Andersen SM, Randers A, Jensen CM, Bisgaard C, Steinhausen H-C. Preceding diagnoses to young adult bipolar disorder and schizophrenia in a nationwide study. *BMC Psychiatry.* 21 déc 2013;13:343.
34. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet Lond Engl.* 17 janv 2009;373(9659):234-9.
35. The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* août 2009;460(7256):748-52.
36. Green EK, Rees E, Walters JTR, Smith K-G, Forty L, Grozeva D, et al. Copy number variation in bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* janv 2016;21(1):89-93.
37. Lodge DJ, Grace AA. Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci.* mai 2011;29(3):207-13.
38. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull.* nov 2012;38(6):1118-23.
39. Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanicity during upbringing and bipolar affective disorders in Denmark. *Bipolar Disord.* juin 2006;8(3):242-7.
40. Selten J-P, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* mars 2007;20(2):111-5.
41. Swinnen SGHA, Selten J-P. Mood disorders and migration: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* janv 2007;190:6-10.

42. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. mars 2010;167(3):261-80.
43. Canetta SE, Bao Y, Co MDT, Ennis FA, Cruz J, Terajima M, et al. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring. *Am J Psychiatry*. mai 2014;171(5):557-63.
44. Brown AS. The Kraepelinian Dichotomy From the Perspective of Prenatal Infectious and Immunologic Insults. *Schizophr Bull*. juill 2015;41(4):786-91.
45. Karpiński P, Frydecka D, Szaśniadek MM, Misiak B. Reduced number of peripheral natural killer cells in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Brain Behav Immun*. mai 2016;54:194-200.
46. Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yang S, Rodriguez K, Severance EG, et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Res*. févr 2017;115:59-63.
47. Sørensen HJ, Sæbye D, Urfer-Parnas A, Mortensen EL, Parnas J. Premorbid intelligence and educational level in bipolar and unipolar disorders: a Danish draft board study. *J Affect Disord*. févr 2012;136(3):1188-91.
48. Vreeker A, Boks MPM, Abramovic L, Verkooijen S, van Bergen AH, Hillegers MHJ, et al. High educational performance is a distinctive feature of bipolar disorder: a study on cognition in bipolar disorder, schizophrenia patients, relatives and controls. *Psychol Med*. mars 2016;46(4):807-18.
49. Trotta A, Murray RM, MacCabe JH. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. janv 2015;45(2):381-94.
50. Jiménez-López E, Aparicio AI, Sánchez-Morla EM, Rodríguez-Jimenez R, Vieta E, Santos JL. Neurocognition in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2017;222:169-76.
51. Dauvermann MR, Donohoe G. The role of childhood trauma in cognitive performance in schizophrenia and bipolar disorder – A systematic review. *Schizophr Res Cogn*. 11 déc 2018;16:1-11.
52. De Bellis MD, A.B. AZ. “The Biological Effects of Childhood Trauma”. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. avr 2014;23(2):185-222.
53. Demjaha A, MacCabe JH, Murray RM. How Genes and Environmental Factors Determine the Different Neurodevelopmental Trajectories of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull*. 1 mars 2012;38(2):209-14.
54. Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M, Arango C. Developmental Differences Between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull*. 21 2017;43(6):1176-89.

55. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1982;8(3):470-84.
56. van Mastrigt S, Addington J. Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale. *J Psychiatry Neurosci.* mars 2002;27(2):92-101.
57. MacBeth A, Gumley A. Premorbid adjustment, symptom development and quality of life in first episode psychosis: a systematic review and critical reappraisal. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2008;117(2):85-99.
58. Schmael C, Georgi A, Krumm B, Buerger C, Deschner M, Nöthen MM, et al. Premorbid adjustment in schizophrenia--an important aspect of phenotype definition. *Schizophr Res.* mai 2007;92(1-3):50-62.
59. Minor KS, Friedman-Yakoobian M, Leung YJ, Meyer EC, Zimmet SV, Caplan B, et al. The impact of premorbid adjustment, neurocognition, and depression on social and role functioning in patients in an early psychosis treatment program. *Aust N Z J Psychiatry.* mai 2015;49(5):444-52.
60. Rabinowitz J, De Smedt G, Harvey PD, Davidson M. Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of psychosis. *Am J Psychiatry.* déc 2002;159(12):2021-6.
61. Kelley ME, Gilbertson M, Mouton A, van Kammen DP. Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: a developmental model of negative symptoms in drug-free patients. *Am J Psychiatry.* nov 1992;149(11):1543-8.
62. Rietschel M, Georgi A, Schmael C, Schirmbeck F, Strohmaier J, Boesshenz KV, et al. Premorbid adjustment: a phenotype highlighting a distinction rather than an overlap between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* mai 2009;110(1-3):33-9.
63. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry.* nov 1997;154(11):1544-50.
64. Uzelac S, Jaeger J, Berns S, Gonzales C. Premorbid adjustment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* sept 2006;194(9):654-8.
65. Tarbox SI, Brown LH, Haas GL. Diagnostic specificity of poor premorbid adjustment: comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and mood disorder with psychotic features. *Schizophr Res.* oct 2012;141(1):91-7.
66. Chan CC, Shanahan M, Ospina LH, Larsen EM, Burdick KE. Premorbid adjustment trajectories in schizophrenia and bipolar disorder: A transdiagnostic cluster analysis. *Psychiatry Res.* 2019;272:655-62.
67. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand.* avr 1993;87(4):225-30.

68. Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mars 1966;112(484):225-51.
69. Krebs M-O, Mouchet S. [Neurological soft signs and schizophrenia: a review of current knowledge]. *Rev Neurol (Paris).* déc 2007;163(12):1157-68.
70. 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.* 1 oct 2008;105(1):10-7.
71. 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.* 1 déc 2014;40(6):447-56.
72. Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med.* août 2011;41(8):1567-77.
73. Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, Richter JJ, Auther AM, Smith CW, et al. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull.* mai 2007;33(3):703-14.
74. 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. *Datarevues02229617v60i7-8S0222961712016546* [Internet]. 6 nov 2012 [cité 25 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/765162>
75. AYAD D, DIVO C. EDIPHAS Etude Dimensionnelle des Phases précoces des troubles Affectifs Et de la Schizophrénie Etude rétrospective comparative à propos de 100 cas. 2013.
76. Wolff V. Etude dimensionnelle des phases précoces de la schizophrénie Protocole EDIPHAS, à propos de 124 cas. 2016.
77. Gaspard C, Suty M. Etude dimensionnelle des phases précoces des troubles affectifs et de la schizophrénie: étude rétrospective à propos de 82 cas de patients souffrant de troubles bipolaires. 2017.
78. 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.
79. Holzer L. Recherche translationnelle et risque psychotique à l'adolescence. *Inf Psychiatr.* 12 avr 2019;Volume 95(3):171-9.
80. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry.* mai 2006;163(5):790-9.

81. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized Controlled Trial of Interventions Designed to Reduce the Risk of Progression to First-Episode Psychosis in a Clinical Sample With Subthreshold Symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 2002;59(10):921-8.
82. Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. oct 2017;16(3):236-44.
83. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4):932-42.
84. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primer*. 12 2015;1:15067.
85. Ratheesh A, Cotton SM, Davey CG, Adams S, Bechdolf A, Macneil C, et al. Ethical considerations in preventive interventions for bipolar disorder. *Early Interv Psychiatry*. 2017;11(2):104-12.
86. Foster TJ. Suicide prevention as a prerequisite for recovery from severe mental illness. *Int J Psychiatry Med*. 2013;46(1):15-25.
87. Foster T. Schizophrenia and bipolar disorder: no recovery without suicide prevention. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. nov 2015;207(5):371-2.
88. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia Is a Cognitive Illness: Time for a Change in Focus. *JAMA Psychiatry*. 1 oct 2013;70(10):1107-12.
89. Reichenberg A, Feo C, Prestia D, Bowie CR, Patterson TL, Harvey PD. The Course and Correlates of Everyday Functioning in Schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 1 mars 2014;1(1):e47-52.
90. Holzer L, Chinet L, Jaugey L, Plancherel B, Sofia C, Halfon O, et al. Detection of cognitive impairment with the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) in adolescents with psychotic symptomatology. *Schizophr Res*. 1 sept 2007;95(1):48-53.
91. Birur B, Kraguljac NV, Shelton RC, Lahti AC. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder-a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ Schizophr*. 2017;3:15.
92. Schmitt A, Rujescu D, Gawlik M, Hasan A, Hashimoto K, Iceta S, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part II: Cognition, neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2016;17(6):406-28.

93. Lavoie J, Maziade M, Hébert M. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 janv 2014;48:129-34.
94. Hébert M, Mérette C, Gagné A-M, Paccalet T, Moreau I, Lavoie J, et al. The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 27 juin 2019;
95. Lizano P, Bannai D, Lutz O, Kim LA, Miller J, Keshavan M. A Meta-analysis of Retinal Cytoarchitectural Abnormalities in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull*. 21 mai 2019;
96. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath CV, et al. Examination of Retinal Vascular Trajectory in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 10 août 2019;
97. Fryar-Williams S, Strobel JE. Biomarker Case-Detection and Prediction with Potential for Functional Psychosis Screening: Development and Validation of a Model Related to Biochemistry, Sensory Neural Timing and End Organ Performance. *Front Psychiatry* [Internet]. 2016 [cité 23 sept 2019];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2016.00048/full>
98. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. nov 2015;27(4):289-96.
99. Shakeri J, Khanegi M, Golshani S, Farnia V, Tatari F, Alikhani M, et al. Effects of Omega-3 Supplement in the Treatment of Patients with Bipolar I Disorder. *Int J Prev Med* [Internet]. 19 mai 2016 [cité 30 sept 2019];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882968/>
100. Conus P, Seidman LJ, Fournier M, Xin L, Cleusix M, Baumann PS, et al. N-acetylcysteine in a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial: Toward Biomarker-Guided Treatment in Early Psychosis. *Schizophr Bull*. 15 févr 2018;44(2):317-27.
101. Berk M, Munib A, Dean O, Malhi GS, Kohlmann K, Schapkaitz I, et al. Qualitative methods in early-phase drug trials: Broadening the scope of data and methods from an RCT of N-acetylcysteine in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(7):909-13.
102. Zheng W, Zhang Q-E, Cai D-B, Yang X-H, Qiu Y, Ungvari GS, et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):391-400.
103. Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2014;29(5):483-91.
104. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun*. mai 2017;62:46-52.

105. Ruderfer DM, Fanous AH, Ripke S, McQuillin A, Amdur RL, Gejman PV, et al. Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. sept 2014;19(9):1017-24.
106. Witt SH, Streit F, Jungkunz M, Frank J, Awasthi S, Reinbold CS, et al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. juin 2017;7(6):e1155-e1155.
107. van Hulzen KJE, Scholz CJ, Franke B, Ripke S, Klein M, McQuillin A, et al. Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 1 nov 2017;82(9):634-41.
108. Lambe EK, Krimer LS, Goldman-Rakic PS. Differential Postnatal Development of Catecholamine and Serotonin Inputs to Identified Neurons in Prefrontal Cortex of Rhesus Monkey. *J Neurosci*. 1 déc 2000;20(23):8780-7.
109. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. août 2012;69(8):776-86.
110. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry*. mai 2017;22(5):666-79.
111. Balu DT. The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *Adv Pharmacol San Diego Calif*. 2016;76:351-82.
112. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1 août 2006;63(8):856-64.
113. Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. NMDA Receptor Hypofunction, Parvalbumin-Positive Neurons, and Cortical Gamma Oscillations in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 sept 2012;38(5):950-7.
114. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge J-Y. Meta-analysis of central and peripheral  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in patients with unipolar and bipolar depression. *J Psychiatry Neurosci JPN*. janv 2018;43(1):58-66.
115. de Zwarte SMC, Brouwer RM, Agartz I, Alda M, Aleman A, Alpert KI, et al. The Association Between Familial Risk and Brain Abnormalities Is Disease Specific: An ENIGMA-Relatives Study of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 1 oct 2019;86(7):545-56.
116. Liberg B, Rahm C, Panayiotou A, Pantelis C. Brain change trajectories that differentiate the major psychoses. *Eur J Clin Invest*. juill 2016;46(7):658-74.

117. Karcher NR, Rogers BP, Woodward ND. Functional Connectivity of the Striatum in Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 12 juin 2019;
118. Mellem MS, Liu Y, Gonzalez H, Kollada M, Martin WJ, Ahammad P. Machine Learning Models Identify Multimodal Measurements Highly Predictive of Transdiagnostic Symptom Severity for Mood, Anhedonia, and Anxiety. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 30 juill 2019;
119. Barron H, Hafizi S, Andrezza AC, Mizrahi R. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *Int J Mol Sci* [Internet]. 17 mars 2017 [cité 23 sept 2019];18(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372663/>
120. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyer LT, Roesch S, et al. Neurocognitive Impairment in Middle-Aged and Older Adults with Bipolar Disorder: Comparison to Schizophrenia and Normal Comparison Subjects. *J Affect Disord*. août 2007;101(1-3):201-9.
121. Valli I, Fabbri C, Young AH. Uncovering neurodevelopmental features in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juill 2019;215(1):383-5.
122. Carpenter WT, Strauss JS, Muleh S. Are There Pathognomonic Symptoms in Schizophrenia?: An Empiric Investigation of Schneider's First-Rank Symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juin 1973;28(6):847-52.
123. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders | *American Journal of Psychiatry* [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
124. Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Res Dev Disabil*. déc 2010;31(6):1543-51.
125. DICOM\_Marie.M, DICOM\_Marie.M. Les plateformes de coordination [Internet]. Secrétariat d'État auprès du Premier ministre chargé des Personnes handicapées. 2019 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://handicap.gouv.fr/autisme-et-troubles-du-neuro-developpement/comprendre-l-autisme-au-sein-des-troubles-du-neuro-developpement/du-reperage-au-diagnostic/plateformes-tn>

## ANNEXES

### Annexe 1 : Grille de recueil des symptômes en pédopsychiatrie

#### Recueil de symptômes en pédopsychiatrie

Numéro de dossier :       Initiales Enquêteur :   
Mois et année de naissance :  /   
Mois et année des 18 ans :  /

Pour le calcul de l'âge, retenir l'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).

## 1. 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, trouble de la perception corporelle																	
Troubles et retard de parole/langage																	
Troubles articulatoires																	
Troubles du langage écrit																	
Troubles logico-mathématiques																	
Trouble des apprentissages non précisés																	
Fléchissement 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																	
Bégaïement																	

## 2. Symptômes fonctionnels

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

## 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	
<b>Anxiété /anxiété de séparation</b>																	
<b>Angoisse/attaques de paniques</b>																	
<b>Éléments du registre obsessionnel : rituels, obsessions, comportement obsessionnel/ritualisé</b>																	
<b>Manifestations psychosomatiques</b>																	
<b>Éléments phobiques : phobies spécifiques, phobie sociale</b>																	
<b>Refus scolaire anxieux (phobie scolaire)</b>																	

#### 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
<b>Comportements auto agressifs sans intentionnalité suicidaire</b> (scarifications...)																
<b>Comportements auto agressifs avec intentionnalité suicidaire claire</b> (IMV, phlébotomie...).																
<b>Conduites oppositionnelles</b> : opposition, irritabilité, colères, agressivité verbale, intolérance à la frustration																
<b>Troubles des conduites</b> : comportement délictueux (délinquance, vols) comportements hétéro-agressifs, crises clastiques																
<b>Conduites à risques</b>																
<b>Agitation psychomotrice sans note thymique</b>																
<b>Impulsivité</b>																
<b>Fugues</b>																
<b>Tabagisme</b>																
<b>Consommation répétée de toxiques</b> (alcool, cannabis, autres substances psychoactives)																
<b>Absentéisme scolaire</b>																

### 5. Symptômes thymiques

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

### 6. Symptômes négatifs

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

### 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	
<b>Bizarries</b> du comportement, du contact, des propos																	
<b>Discordance</b> , maniérisme, rites immotivés, dissociation, hermétisme																	
<b>Phobies atypiques</b>																	
<b>Angoisse de morcellement, morcellement</b>																	
<b>Troubles du cours de la pensée, barrages</b>																	
<b>Fabulations/imaginaire envahissant(e)s</b>																	
<b>Idéation délirante</b>																	
<b>Déréalisation/dépersonnalisation</b>																	
<b>Hallucinations auditives</b> : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent																	
<b>Hallucinations visuelles</b> : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent																	
<b>Hallucinations cénesthésiques</b> : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent																	
<b>Persécution, suspicion</b> : allant de la forte conviction (persécution) au sentiment flou de suspicion, éléments interprétatifs, méfiance																	
<b>Autres idées délirantes</b> : précisez : .....																	

### 8. Autres

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

**Recueil de facteurs environnementaux, antécédents obstétricaux,  
familiaux et prise en charge pédopsychiatrique:**

Patient numéro :

**Diagnostic :**

**Age du diagnostic :**

**Données démographiques :**

Date de naissance :

Sexe :

Saison de naissance :

**Rang dans la fratrie :**

- Unique †
- Aîné †
- Médian †
- Benjamin †
- Jumeau †

**Scolarisation :**

- Scolarité normale sans retard scolaire †
- Scolarité normale avec retard scolaire †
- Classe spécialisée †
- Etablissement spécialisé †
- Déscolarisation avant 16 ans †

**Facteurs environnementaux :**

- Z63.8 communication inadéquate, réaction émotionnelle vive, discorde familiale †
- Z61.1 départ du foyer pdt l'enfance : adoption/abandon †
- Z63.5 dislocation familiale par séparation, divorce †
- Z61.6 possibles sévices physiques infligés à un enfant †
- Z61.4 et 61.5 possibles sévices sexuels †
- Z61.2 éducation dans une institution †
- Z62.4 négligence affective, manque d'empathie, froideur †

**Antécédents obstétricaux :**

- Souffrance néonatale †
- Césarienne †
- Naissance prématurée †
- Autre †, précisez :

<p><u>Père</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence†</li> <li>- Non renseigné†</li> <li>- abus de substances psychoactives †</li> <li>- épisode dépressif†</li> <li>- schizophrénie†</li> <li>- trouble bipolaire†</li> <li>- psychose non précisée†</li> <li>- suivi psychiatrique pour des raisons non précisées†</li> <li>- autisme†</li> <li>- retard mental†</li> <li>- autre‡, précisez :</li> </ul>	<p><u>Mère</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence†</li> <li>- Non renseigné†</li> <li>- abus de substances psychoactives †</li> <li>- épisode dépressif†</li> <li>- schizophrénie†</li> <li>- trouble bipolaire†</li> <li>- psychose non précisée†</li> <li>- suivi psychiatrique pour des raisons non précisées†</li> <li>- autisme†</li> <li>- retard mental†</li> <li>- autre‡, précisez :</li> </ul>
<p><u>Fratie : (frère/sœur)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence†</li> <li>- Non renseigné†</li> <li>- abus de substances psychoactives</li> <li>- épisode dépressif†</li> <li>- schizophrénie†</li> <li>- trouble bipolaire†</li> <li>- psychose non précisée†</li> <li>- suivi psychiatrique pr des raisons non précisées†</li> <li>- autisme†</li> <li>- retard mental†</li> <li>- troubles des conduites†</li> <li>- TDAH†</li> <li>- autre‡ précisez :</li> </ul>	<p><u>Fratie : (frère/sœur)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence†</li> <li>- Non renseigné†</li> <li>- abus de substances psychoactives</li> <li>- épisode dépressif†</li> <li>- schizophrénie†</li> <li>- trouble bipolaire†</li> <li>- psychose non précisée†</li> <li>- suivi psychiatrique pr des raisons non précisées†</li> <li>- autisme†</li> <li>- retard mental†</li> <li>- troubles des conduites†</li> <li>- TDAH†</li> <li>- autre‡ précisez :</li> </ul>
<p><u>Second degré précisez : oncle/tante ; cousin(e), grand père/mère</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence†</li> <li>- Non renseigné†</li> <li>- abus de substances psychoactives</li> <li>- épisode dépressif†</li> <li>- schizophrénie†</li> <li>- trouble bipolaire†</li> <li>- psychose non précisée†</li> <li>- suivi psychiatrique pr des raisons non précisées†</li> <li>- autisme†</li> <li>- retard mental†</li> <li>- autre‡, précisez :</li> </ul>	<p><u>Second degré précisez : oncle/tante ; cousin(e), grand père/mère</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence†</li> <li>- Non renseigné†</li> <li>- abus de substances psychoactives</li> <li>- épisode dépressif†</li> <li>- schizophrénie†</li> <li>- trouble bipolaire†</li> <li>- psychose non précisée†</li> <li>- suivi psychiatrique pr des raisons non précisées†</li> <li>- autisme†</li> <li>- retard mental†</li> <li>- autre‡, précisez :</li> </ul>

Age du 1<sup>er</sup> contact avec la pédopsychiatrie (libérale ou publique) : †ans / †mois  
Age de début du suivi en psychiatrie publique : †ans / †mois (selon les critères d'inclusion de l'étude)

Prise en charge pendant l'enfance (avant 12 ans, càd de 0 à 11+364 jours):

Prise en charge ambulatoire précisez :

- Absence †
- Orthophoniste †
- Psychomotricité †
- Psychologue †
- Infirmière †
- Educateur †
- Psychiatre/pédopsychiatre †

Durée cumulée (en mois) de l'hospitalisation de jour : †mois

Durée cumulée (en jours) de l'Hospitalisation à temps complet : †jours

Prise en charge pendant l'adolescence (de 12 ans à 17ans +364 jours):

Prise en charge ambulatoire précisez :

- Absence †
- Orthophoniste †
- Psychomotricité †
- Psychologue †
- Infirmière †
- Educateur †
- Psychiatre/pédopsychiatre †

Durée cumulée (en mois) de la prise en charge CATTP : †mois

Durée cumulée (en jours) de l'Hospitalisation à temps complet : †jours

Prise en charge médicamenteuse :

Prescription médicamenteuse avant 18 ans et avant le diagnostic final : oui †/ non †

Si oui, âge de 1<sup>ère</sup> prescription médicamenteuse : †ans / †mois

Si oui, nature de la 1<sup>ère</sup> prescription médicamenteuse:

- Neuroleptique classique sédatif (NLCs) †, précisez la nature de la molécule
- Neuroleptique classique incisif (NLCi) †, précisez la nature de la molécule
- Antipsychotique atypique (APA) †, précisez la nature de la molécule
- Anxiolytique †
- Thymorégulateur †
- Antidépresseur †
- Psychostimulant †
- Association †, précisez la nature de l'association :

Age 1<sup>ère</sup> prescription d'un antidépresseur : †ans / †mois

VU

NANCY, le **15 octobre 2019**

Le Président de Thèse

**Professeur Bernard KABUTH**

NANCY, le **21 octobre 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10961**

NANCY, le **24 octobre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RESUME DE LA THESE

En clinique pédopsychiatrique, présumer du devenir des jeunes patients présentant des symptômes psychotiques ou de la lignée thymique est une question parfois sensible. Il est cependant important d'avoir précocement une orientation diagnostique afin d'adapter les soins en conséquence. C'est dans ce contexte que s'est inscrit le protocole de recherche EDIPHAS et le présent travail de thèse. Les résultats de notre étude, comparant l'évolution et l'âge d'apparition des symptômes durant l'enfance et l'adolescence de 123 patients développant une schizophrénie (SZ) et 82 un trouble du spectre bipolaire (TSB), nous ont permis de schématiser des trajectoires évolutives distinctes pour chaque groupe. Nos résultats concordent globalement avec la littérature actuelle, et sont conformes à l'hypothèse neurodéveloppementale qui tend à s'imposer. Les patients du groupe SZ avaient tendance à présenter plus de difficultés à chaque étape développementale. Ces difficultés persistaient pour parfois s'accroître avec l'émergence de symptômes comportementaux, négatifs et positifs. Les patients du groupe TSB étaient plus susceptibles de présenter des symptômes anxieux durant l'enfance et thymiques à l'adolescence. Un arbre décisionnel a été extrait. Ce dernier offre une prédictivité élevée dans notre population : 87,3% des patients reçoivent le bon diagnostic prévisionnel. Un profil atypique a émergé parmi la population TSB avec la présence de multiples symptômes positifs associés aux plus classiques symptômes thymiques. La combinaison de toutes ces données pourrait favoriser en pratique l'identification précoce des patients à risque, ce qui est primordial pour leur offrir une prise en charge adaptée. Le développement des intelligences artificielles, nourri par les approches multivariées et multimodales, offre des perspectives prometteuses en termes de prévention, de détection des sujets à risque de transition, de diagnostic différentiel précoces et de médecine personnalisée. En attendant une meilleure prédictivité de ces outils, il convient de poursuivre et d'enrichir la vision sémiologique globale des troubles psychiatriques. Adopter une compréhension plus dimensionnelle pourrait contribuer au développement d'une prise en charge plus spécifique des enfants et adolescents dont le fonctionnement global est affecté.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Study of early phases of affective disorders and schizophrenia: about 205 patients

---

**THESE :** MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2019

---

**MOTS CLES :** trouble bipolaire, schizophrénie, trajectoire, adolescence, arbre décisionnel

---

**INTITULE ET ADRESSE :**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex

---