



HAL
open science

Liens entre troubles du spectre autistique et schizophrénies précoces ?

Nathalie . Coulon

► **To cite this version:**

Nathalie . Coulon. Liens entre troubles du spectre autistique et schizophrénies précoces?. Sciences cognitives. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066430 . tel-01599242

HAL Id: tel-01599242

<https://theses.hal.science/tel-01599242v1>

Submitted on 2 Oct 2017

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.

THESE
DE DOCTORAT EN SCIENCES

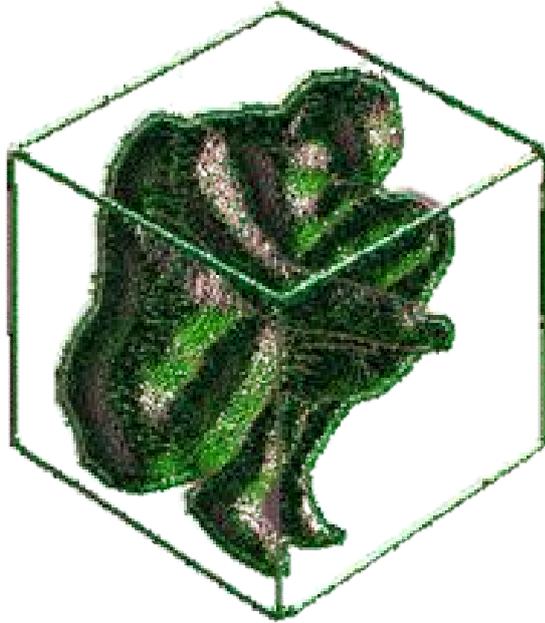
Spécialité : Neurosciences

Nathalie Coulon (n°2462152)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Septembre 2015, à Paris
Faculté des Saints-Pères

**Liens entre troubles du spectre autistique
et schizophrénies précoces ?**

Membres du jury : Madame le Professeur Sylvie Tordjman, PU-PH (Directrice de thèse)
Madame le Docteur Sylvie Brailly-Tabard, MCU-PH (Rapporteur)
Monsieur le Professeur Claude Bursztejn, PU-PH (Rapporteur)
Monsieur le Professeur David Cohen, PU-PH (Président)
Monsieur le Professeur Michel Walter, Pu-PH



**Liens entre
troubles du spectre autistique
&
schizophrénies précoces ?**



Remerciements

A Madame le Professeur Sylvie Tordjman

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse.
Vous m'avez proposé ce travail, des responsabilités dans votre service et vous avez toujours cru en mes aptitudes, peut-être même plus que moi.
Vous m'avez apporté toute votre expérience.
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance et de toute ma loyauté.

A Madame le Docteur Sylvie Brailly-Tabard

Vous avez accepté sans hésiter, avec toute votre gentillesse, d'être un de mes rapporteurs et vous me faites l'honneur de participer à mon jury.
Vous avez été un soutien important et vous avez mis toute votre disponibilité pour me permettre de travailler sur des résultats biologiques de qualité.
Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon amitié.

A Monsieur le Professeur Claude Bursztejn

Vous avez accepté, malgré tous vos impératifs, d'être un de mes rapporteurs et vous me faites l'honneur de participer à mon jury.
Vous aimez enseigner la pédopsychiatrie. Préparer, avec vous, les cours sur l'autisme, pour les externes, aura été une véritable richesse.
Votre présence, dans ce jury, me semblait tellement indispensable.
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur David Cohen

Encore une thèse... encore "un pavé" à lire... je me doute...
Vous êtes cependant le garant de la conformité de mon jury, le représentant de l'Université Pierre et Marie Curie et évidemment une référence dans l'actualité des travaux français de pédopsychiatrie.
Vous me faites ainsi l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus respectueux.

A Monsieur le Professeur Michel Walter

Vous êtes presque une "variable continue" sur mon parcours, avec ma thèse de médecine à Caen, mon DES de psychiatrie à Brest et maintenant ma thèse de sciences à Paris. Il ne vous manque que le DESC de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent.
Vous me faites ainsi l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Vous attendez les résultats depuis longtemps et j'espère que vous serez satisfait.
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Olivier Bonnot, pour m'avoir accueillie dans son service, dans une ambiance agréable, et permis de majorer mes effectifs de schizophrènes à début précoce et très précoce.

Au Laboratoire Psychologie de la Perception avec toute son équipe, à l'Université Pierre et Marie Curie et à l'école doctorale 3C "Cerveau, Cognition, Comportement" avec les coordonnatrices, Madame Gaëlle Boutin, Madame Frédérique Camus et Messieurs les Professeurs François Couraud et Alain Trembleau.

Aux patients, leurs familles et aux sujets des deux groupes contrôles, qui ont accepté de participer à cette recherche.

A Julien, devenu aujourd'hui le Docteur Quélenec, que j'ai eu l'honneur de diriger dans sa thèse de médecine et où nous avons travaillé et réfléchi sur les premiers résultats cliniques de mes trois échantillons de patients schizophrènes.

Au Docteur Grégory Thomas, qui était ravi que sa thèse de médecine s'inscrive dans un projet plus grand, avec l'intégration de son recueil dans mes effectifs de patients.

A mes collègues psychiatres et pédopsychiatres qui ont accepté que je puisse recevoir certains de leurs patients, pour ma recherche: Madame le Docteur Annie Belloir, Monsieur le Docteur Jacques Ciolo, Monsieur le Docteur Michaël Le Galudec, Monsieur le Docteur David Levoyer, Monsieur le Professeur Bruno Millet, Monsieur le Docteur Jean-François Peutillet et Monsieur le Docteur Florian Stéphan.

Aux infirmiers de recherche, Catherine pour Brest, Jacques et Stéphane pour Rennes.

Aux psychologues qui ont effectué les tests de Wechsler : Marie-Hélène à Brest et Pascal à Rennes.

Aux secrétaires de pédopsychiatrie à Nantes, Catherine et Stéphanie, ainsi qu'au psychomotricien, Maxime, pour coordonner les informations et gérer ensemble les recueils salivaires entre Brest, Nantes et Paris.

Aux équipes avec lesquelles j'ai travaillé comme chef de clinique : l'hôpital de jour à Strasbourg avec Madame le Professeur Anne Danion, le CMP de Rennes au 154 Rue Châtillon et l'hôpital de jour "*Les Albatros*" à Rennes.

Au Docteur Stéphanie Montavon et à l'équipe du CMP-CATTP Ponchelet pour leur accueil depuis un an.

A ma grand-mère, mes oncles et tantes.

A mon filleul Mathieu et sa famille, Jacky, Alfo, Juliette.

A Claude.

Au petit monde de la rue Voltaire : Christelle et François, Juliette et Briec, Mylène et Jacques, Jean-Marc, André et Jean, Thierry.

Plan

Plan	5
Introduction	12
Etat de la question Approches théoriques	15
1. Nosographie actuelle :	16
1.1. Troubles du spectre autistique :	16
1.1.1. Autisme et DSM IV (APA, 1994), DSM 5 (APA, 2013) :	17
1.1.2. Autisme et CIM 10 (OMS, 1994):	27
1.1.3. Autisme et CFTMEA-R (Misès, 2012-R):.....	34
1.2. Schizophrénie à début précoce :.....	37
1.2.1 Schizophrénie à début précoce et DSM IV (APA, 1994), DSM 5 (APA, 2013) :	37
1.2.2. Schizophrénie à début précoce et CIM 10 (OMS, 1994):	42
1.2.3. Schizophrénie à début précoce et CFTMEA-R :	44
2. Un regard sur l'histoire :	49
2.1. Premiers écrits et naissance de la psychiatrie infantile :	50
2.2. Deuxième moitié du XIX ^{ème} siècle : premiers ouvrages en pédopsychiatrie.	51
2.3 Début du XX ^{ème} siècle : de la démence précocissime au groupe des schizophrénies.	55
2.4. XX ^{ème} siècle : de la schizophrénie de Bleuler à l'autisme de Kanner.	58
2.5. Année 50-70 : concept psychodynamique du noyau psychotique.....	61
2.6. Après 1970 : distinction des psychoses de l'enfant.....	62
3. Troubles autistiques et schizophrénies précoces sont-ils deux pathologies bien distinctes ?	67
3.1. Les études dans les deux populations :	67
3.1.1. Recherche d'antécédents autistiques, ou de signes autistiques, chez des sujets schizophrènes	67
3.1.2. Etude de suivi longitudinal de patients autistes :	70
3.2. Points communs entre les deux entités :	72
3.3. L'hypothèse d'un lien :	74
4. Le concept de vulnérabilité :	81
4.1. Définition :	81
4.2. Stress et vulnérabilité	83
4.2.1. Le lien entre stress et vulnérabilité :	83
4.2.2. Le modèle de Zubin et al. : un modèle stress-vulnérabilité.....	85
4.3. Autres modèles de vulnérabilité :	88
4.3.1. Modèle de Nuechterlein et Dawson :	88
4.3.2. Modèle de Ciompi :	92
4.3.3. Autres modèles de stress et vulnérabilité:.....	95
4.3.4. Modèle neurodéveloppemental :	96

4.4. Marqueurs de vulnérabilité :	103
4.4.1. Facteurs de risque endogène, « stresseurs » endogènes :	104
4.4.1.1. La génétique.	
4.4.1.2. Les marqueurs subcliniques.	
1) Les signes neurologiques mineurs ou soft signs.	
2) Les anomalies morphologiques mineures.	
4.4.1.3. Les marqueurs neuropsychologiques et neurophysiologiques.	
1) Marqueurs neuropsychologiques. Déficits neurocognitifs.	
2) Marqueurs neurophysiologiques.	
Trouble de la poursuite oculaire.	
Endophénotypes électrophysiologiques : conductance cutanée, potentiels évoqués	
4.4.1.4 . Imagerie.	
4.4.2. Facteurs de risques exogènes, « stresseurs » exogènes :	130
4.4.2.1. Facteurs de risque "précoce"	
1) Urbanicité.	
2) Saison de naissance.	
3) Exposition à des agents infectieux pendant la grossesse.	
4) Complications obstétricales.	
5) Carences nutritionnelles.	
4.4.2.2. Facteurs de risque plus tardifs.	
1) Abus de substances.	
2) Migration et facteurs et psychosociaux.	
3) Traumatismes infantiles.	
4.5. Stress et biologie :	143
4.5.1. Processus biologique du stress :	143
4.5.2. Stress et axe hypothalamo-hypophysaire :	146
4.5.3. Doser le stress :	152
4.5.4. Stress et pathologies :	154

5. Tableau actuel des schizophrénies à début très précoce: 162

Hypothèse, objectifs et questions 164

1. Hypothèse de travail:..... 165

2. Objectifs :..... 165

2.1. Objectif général : 165

2.2. Objectifs spécifiques : 166

3. Identification des questions :..... 167

Méthodologie..... 168

1. Population :..... 169

1.1. Trois groupes de patients schizophrènes : 169

1.1.1 Effectif: 169

1.1.2 Lieu de recrutement: 169

1.1.3. Critères d'inclusion : 170

1.1.4. Critères d'exclusion : 170

1.2. Sujets apparentés : 171

1.3. Groupes contrôles :	171
1.3.1. Groupe contrôle non pathologique:	172
1.3.2. Groupe contrôle pathologique:	172
2. Evaluations :	175
2.1. Evaluations cliniques :	175
2.1.1. Evaluation des antécédents prémorbides et développementaux.	175
2.1.2. Evaluation du profil phénotypique du sujet.	177
2.2. Evaluations cognitives:	187
2.2.1. WAIS : <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> .	187
2.2.2. WISC : <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i> .	189
2.3. Evaluations biologiques :	194
3. Procédures expérimentales :	197
3.1. Schéma expérimental :	197
3.2. Procédure de recrutement suivie à Brest :	197
3.2.1. Recrutement brestois 2006-2007 :	197
3.2.2. Recrutement brestois 2012-2013 :	198
3.3. Procédure de recrutement suivie à Nantes :	199
3.4. Procédure de recrutement suivie à Rennes :	200
3.5. Qualité des données :	201
4. Réflexions méthodologiques:	202
4.1. Faisabilité géographique:	202
4.2. Réflexions sur les limites de l'inclusion:	203
5. Analyses statistiques:	204
Résultats	206
1. La population :	208
1.1. Effectif :	208
1.2. Caractéristiques des sous-populations étudiées :	210
2. Résultats cliniques :	216
2.1. Antécédents prémorbides et développementaux :	216
2.1.1 Analyse quantitative de l'ADI-R:	216
2.1.2 Analyse qualitative de l'ADI-R:	220
2.2. Analyse phénotypique des sujets :	237
2.2.1. Population et MINI:	237
2.2.2. Population et BPRS:	248
2.2.3. Population et PANSS:	253
2.2.4. Population et TAS-20:	261
2.2.5. Population et Spielberger:	266
2.2.6. Population et soft signs:	269

2.2.7. Traitement médicamenteux au moment de l'évaluation:	274
3. Résultats cognitifs :	279
4. Résultats biologiques :	281
4.1. Caractéristiques des groupes contrôles:	281
4.1.1. Caractéristiques de la population schizophrène:	281
4.1.2. Caractéristiques de la population apparentée:	283
4.1.3. Caractéristiques des deux groupes contrôles:	285
4.1.4. Caractéristiques démographiques et analyses préliminaires:	286
4.2. Comparaison échantillons schizophrènes /groupe contrôle au développement typique... ..	289
4.2.1. Cortisol salivaire : dosage et cycle.	289
4.2.2. Pentes du cortisol salivaire:	296
4.3. Comparaison des groupes schizophrènes/autiste/contrôle au développement typique:	304
4.3.1. Cortisol salivaire : dosage et cycle.	304
4.3.2. Pentes du cortisol salivaire:	313
4.4. Résultats biologiques pour les apparentés des patients:	323
4.4.1. Cycle du cortisol salivaire chez les 54 sujets apparentés:	323
4.4.2. Pente du cycle du cortisol salivaire chez les 54 apparentés:	339
 Discussion	 345
1. Synthèse des résultats:	346
2. Résultats et littérature :	351
2.1. Résultats cliniques et littérature:	351
2.2. Résultats biologiques et littérature:	354
3. Interprétation des résultats :	357
4. Limites du travail :	362
5. Perspectives:	365
 Conclusion.....	 367
 Bibliographie.....	 369
 Annexes	 401

Tableau 1 : Niveau de sévérité du trouble du spectre autistique	25
Tableau 2 : Comparaison de la catégorie TED entre DSM IV et CIM 10	28
Tableau 3 : Equivalence DSM IV- CIM 10 - CFTMEA /TED	35
Tableau 4 : Correspondance DSM IV-CIM 10 et CFTMEA-R 2012 / SCZ	47
Tableau 5 : Comparaison <i>early psychosis</i> et <i>late onset psychosis</i>	63
Tableau 6 : Résumé des études sur autisme, stress, cortisol	159
Tableau 7: STAI, Tableau d'interprétation des scores d'anxiété état et anxiété trait	185
Tableau 8 : Répartition des patients selon l'âge de début de la schizophrénie	208
Tableau 9 : Composition en genre des sous-populations étudiées	210
Tableau 10 : Caractéristiques d'âge des sujets, dans chaque sous-population	214
Tableau 11 : ADI-R, algorithme et âge de début de la schizophrénie	216
Tableau 12: Différences statistiquement significatives / VEOS dans l'ADI-R	218
Tableau 13 : Seuils de l'ADI-R et âge de début de la schizophrénie	219
Tableau 14 : Différence significative / items du score "interactions sociales" ADI-R	223
Tableau 15 : Différence significative / items du score "communication" ADI-R	227
Tableau 16 : Différence significative / items du score "comportement" ADI-R	231
Tableau 17 : Différence significative / items du score "développement" ADI-R	233
Tableau 18 : Troubles de la propreté et âge de début de la schizophrénie	234
Tableau 19 : Age de la propreté et âge de début de la schizophrénie	235
Tableau 20 : Différence significative de répartition entre les 3 échantillons / EDM	242
Tableau 21 : Différence significative de répartition entre les 3 échantillons/dépendance	242
Tableau 22 : Résultat global de la BPRS et âge de début de la schizophrénie	248
Tableau 23 : Score total de la PANSS et âge de début de la schizophrénie	253
Tableau 24 : Trois dimensions de la PANSS et âge de début de la schizophrénie	254
Tableau 25 : Différences statistiquement significatives / VEOS dans la PANSS	260
Tableau 26 : Scores TAS-20 et âge de début de la schizophrénie	262
Tableau 27 : Différences significatives TAS-20 et âge de début de la schizophrénie	264
Tableau 28 : Scores globaux Spielberger et âge de début de la schizophrénie	266
Tableau 29: Différences significatives "anxiété trait" et âge de début de la schizophrénie	268
Tableau 30 : Scores globaux Soft signs et âge de début de la schizophrénie	270
Tableau 31 : Différences significatives items NSS et âge de début de la schizophrénie	272
Tableau 32 : Prescription de neuroleptiques et âge de début de la schizophrénie	275
Tableau 33 : Prescription d'antidépresseurs et âge de début de la schizophrénie	276
Tableau 34 : Prescription de thymorégulateurs et âge de début de la schizophrénie	277
Tableau 35: Bilans psychologiques et âge de début de la schizophrénie	279
Tableau 36 : Effectif chez les schizophrènes pour le cycle du cortisol salivaire	282
Tableau 37 : Genre et puberté chez les schizophrènes pour le cycle du cortisol salivaire	282
Tableau 38 : Effectif des apparentés et répartition/âge de début de la schizophrénie	283
Tableau 39 : Caractéristiques démographiques des trois échantillons apparentés	284
Tableau 40 : Caractéristiques démographiques des deux groupes contrôles	285
Tableau 41 : Covariables pour l'analyse du cycle cortisol salivaire.	288
Tableau 42 : Cortisol salivaire 3 échantillons schizophrènes, groupe développement typique	291
Tableau 43: Pentes diurnes cortisol salivaire entre 3 échantillons SCZ , groupe typique	297
Tableau 44 : Pentes nocturnes cortisol salivaire entre 3 échantillons SCZ, groupe typique	300
Tableau 45 : Cortisol salivaire, 3 échantillons SCZ, groupe autiste	307
Tableau 46: Pentes diurnes cortisol salivaire entre 3 échantillons SCZ, groupe autiste	314
Tableau 47 : Pentes nocturnes cortisol salivaire entre 3 échantillons, groupe autiste	319
Tableau 48: Mères/âge de début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire	326
Tableau 49: Pères/âge de début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire	329
Tableau 50 : Fratries/âge de début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire	332
Tableau 51 : Apparentés 1 ^{er} degré/âge début schizophrénie et cycle cortisol salivaire	336
Tableau 52: Pentes diurnes cortisol salivaire apparentés/âge début schizophrénie	340
Tableau 53 : Pentes nocturnes cortisol salivaire apparentés / âge début schizophrénie	343

Graphe 1: Pédopsychiatrie dans le temps	66
Graphe 2: Modèle stress-vulnérabilité de Zubin	85
Graphe 3: Modèle de vulnérabilité de Nuechterlein et Dawson,	90
Graphe 4: Modèle de vulnérabilité de Ciompi	93
Graphe 5 : Comparaison de transmission des mutations génétiques et épigénétiques	101
Graphe 6: Représentation de l'enregistrement et du moyennage de l'activité EEG	121
Graphe 7: Axe hypothalamo-hypophysaire	151
Graphe 8: Populations envisagées pour le recrutement	173
Graphe 9 : Exemple de courbe en cloche : la répartition du QI dans la population	188
Graphe 10 : Représentation géographique de l'étude	202
Graphe 11: Schéma des différentes phases évolutives précoces de schizophrénie	203
Graphe 12 : Répartition effectifs patients / âge de début de la schizophrénie	209
Graphe 13 : Sexe-ratio selon le lieu de recrutement des sous-populations	211
Graphe 14 : Sexe-ratio dans les trois sous-populations étudiées dans notre travail	211
Graphe 15 : Critères d'âge des sujets étudiés. Distribution	215
Graphe 16: ADI-R, algorithme et âge de début de la schizophrénie	217
Graphe 17 : Items "interactions sociales" ADI-R et âge de début de la schizophrénie	222
Graphe 18 : Items "communication" ADI-R et âge de début de la schizophrénie .	226
Graphe 19 : Items "comportement" ADI-R et âge de début de la schizophrénie	230
Graphe 20 : Items "développement" ADI-R et âge de début de la schizophrénie	232
Graphe 21: Comorbidité vie entière au sein de la population totale étudiée	238
Graphe 22: Comorbidité vie entière, 3 sous-populations / population totale	239
Graphe 23: Temporalité de l'EDM au moment de l'entretien	243
Graphe 24: Temporalité du premier épisode dépressif et type de schizophrénie	243
Graphe 25: Risque suicidaire selon l'âge de début de la schizophrénie	245
Graphe 26 : Représentation des toxiques et âge de début de la schizophrénie	246
Graphe 27: Symptômes de la BPRS prédominant chez les patients VEOS	250
Graphe 28: Symptômes de la BPRS prédominant chez les patients EOS	251
Graphe 29: Symptômes de la BPRS prédominant chez les patients AOS	252
Graphe 30 : Scores de la PANSS et âge de début de la schizophrénie	255
Graphe 31 : Dimension positive de la PANSS et âge de début de la schizophrénie	256
Graphe 32 : Dimension négative de la PANSS et âge de début de la schizophrénie	256
Graphe 33 : Dimension psychopatho G PANSS et âge de début de la schizophrénie	257
Graphe 34 : Scores TAS-20 et âge de début de la schizophrénie	261
Graphe 35 : Différences significatives TAS-20 et âge de début de la schizophrénie	264
Graphe 36 : Scores globaux Spielberger et âge de début de la schizophrénie	266
Graphe 37 : Différences significatives "anxiété trait" et âge de début de la schizophrénie	268
Graphe 38 : Scores globaux Soft Signs et âge de début de la schizophrénie	269
Graphe 39 : Différences significatives items NSS et âge de début de la schizophrénie	273
Graphe 40 : Bilan psychologique dans la population totale	280
Graphe 41 et 41Bis : Cycle cortisol salivaire 37 patients schizophrènes, groupe typique	289/90
Graphe 42 : Pentés diurnes 37 patients schizophrènes, groupe typique	296
Graphe 43 : Pentés nocturnes 37 patients schizophrènes, groupe typique	300
Graphe 44 et 44Bis: Cycle cortisol salivaire 37 patients schizophrènes, groupe autiste	304/05
Graphe 45 : Pentés diurnes 37 patients schizophrènes, groupe autiste	313
Graphe 46 : Pentés nocturnes 37 patients schizophrènes, groupe autiste	318
Graphe 47 : Mères/âge de début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire	324
Graphe 48 : Pères/âge de début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire	328
Graphe 49 : Fratries/âge de début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire	331
Graphe 50 : Apparentés 1 ^{er} degré/âge début schizophrénie et cycle cortisol salivaire	334
Graphe 51 : Pentés diurnes 54 apparentés/âge de début schizophrénie	339
Graphe 52 : Pentés nocturnes 54 apparentés/âge de début schizophrénie	342

Introduction

Autisme, trouble du spectre autistique, schizophrénies précoces voire même très précoces, autant de termes utilisés de nos jours et de plus en plus fréquemment par les médias, les professionnels. Les travaux sont d'ailleurs croissants pour approfondir et comprendre un éventuel lien entre les troubles des spectres autistique et schizophrénique, et notamment un lien entre trouble du spectre autistique et schizophrénie précoce. Cependant, comment réfléchir à ce lien aujourd'hui avec des classifications médicales essentiellement catégorielles? De plus, d'un point de vue étymologique, les entités semblent s'opposer : l'autisme est une terminologie issue du grec « *auto* », « *soi-même* », qui reflète toute la dimension du retrait social, de l'isolement. A l'opposé, la schizophrénie trouve sa racine dans le grec « *schizo* » qui signifie « *fendre* », « *séparer* », ce qui nous renvoie à l'ambivalence, la dualité.

Et pourtant...

Nous avons en effet pu observer, en pratique, des patients présentant un diagnostic de trouble du spectre autistique dans leur petite enfance, qui ont évolué vers un trouble du spectre schizophrénique. Inversement, il n'est pas rare de trouver des antécédents autistiques chez des patients adultes schizophrènes. En outre, nous avons remarqué plusieurs points communs, du côté clinique tout d'abord, comme le retrait social, les troubles de l'image du corps, mais aussi, une apparente hyperréactivité au stress chez les uns comme chez les autres, avec la nécessité de les préparer aux événements, de les sécuriser.

Nous nous sommes donc interrogés sur ces liens entre trouble du spectre autistique et schizophrénie et en particulier, entre trouble du spectre autistique et schizophrénies précoces.

Qu'est-ce qui pourrait favoriser l'évolution d'un trouble du spectre autistique vers une schizophrénie ?

Certains sujets seraient-ils plus vulnérables à une telle évolution ?

Nous avons donc mis en place une étude multicentrique, afin d'éclairer cette question. Nous reprendrons néanmoins différents points de la littérature, avant d'ouvrir la méthodologie de notre travail. Réfléchir aux classifications, à leur histoire, aux questions qui en découlent nous semblait important. De plus, poser des notions comme "la vulnérabilité", "le stress" seront nécessaires pour mieux appréhender notre problématique.

Nous terminerons enfin notre travail par la présentation de nos résultats, leur discussion et leurs perspectives.

Etat de la question

Approches théoriques

Afin de cerner le sujet, commençons tout d'abord par un point sur la nosographie actuelle. Qu'entendons-nous aujourd'hui par « *trouble du spectre autistique* » et « *schizophrénie à début précoce* » ? D'où viennent ces deux concepts ?

1. Nosographie actuelle :

1.1. Troubles du spectre autistique :

La notion de « *trouble du spectre autistique* » est aujourd'hui présente dans le langage courant. Elle est d'ailleurs utilisée tantôt par les scientifiques, spécialistes de l'autisme, qui l'associe implicitement à la définition anglophone, tantôt par les spécialistes et les non professionnels dans une construction récente, une réponse consensuelle à toutes les polémiques que le grand sujet de l'autisme, cause nationale d'ailleurs en 2012, a soulevé et soulève encore. En réalité, cette terminologie n'est apparue que récemment dans les classifications médicales, avec le DSM 5 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (APA, 2013) sorti en Mai 2013. Nous avons donc suivi l'évolution de cette terminologie tout au long de ce travail, puisque nous avons commencé notre travail en 2008-2009. En pratique, jusque là, la terminologie de « *spectre autistique* » ou encore de « *syndrome autistique* » était largement utilisé en réponse à l'absence d'unité pour caractériser cette pathologie énigmatique. Nous reviendrons, cependant plus loin, sur les avancées du DSM 5.

Depuis la première description de l'autisme en 1943 par le psychiatre américain, d'origine autrichienne, Léo Kanner (Kanner, 1943), les recherches n'ont, en effet, cessé de se multiplier et une quantité impressionnante d'hypothèses, de modèles et de théories

ont vu le jour. Certaines de ces approches sont essentiellement théoriques, d'autres largement fondées sur des faits et expériences visant à décrire ou expliquer un processus, une succession d'évènements, un « maillon » de la chaîne causale. La description clinique de l'autisme est ainsi devenue consensuelle et fiable, mais l'explication qui viserait à fournir son origine en répondant à la question « *pourquoi l'autisme ?* » (mécanismes causaux) de même que celle qui tendrait à répondre à « *comment en arrive-t-on à l'autisme* » (mécanismes pathogéniques) n'est toujours pas aboutie (Ferrari, 2001 ; Tardif, 2003 ; Tordjman, 2011). La terminologie de « *spectre* » reflète en conséquence ce questionnement ouvert, parfois brûlant, autour de l'autisme.

Voyons alors maintenant le vocabulaire des classifications médicales :

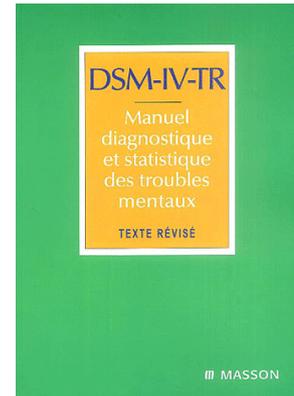
- DSM = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* = Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux ;
- CIM = Classification Internationale des Maladies ; et
- CFTMEA = Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent.

1.1.1. Autisme et DSM IV (APA, 1994), DSM 5 (APA, 2013) :

Le DSM IV (APA, 1994), et le DSM IV-TR (APA, 2000) dont les modifications sont mineures, sont les références dans notre recherche, compte tenu de la date de parution du DSM 5 (APA, 2013). Toutefois, nous présenterons aussi rapidement les modifications du DSM 5 dans ce paragraphe, afin d'actualiser les connaissances. La traduction française officielle date de Juin 2015.

Le DSM IV est organisé en 5 axes, chacun représentant un domaine particulier, susceptible d'aider le clinicien dans son choix thérapeutique et dans son pronostic :

- axe 1 : troubles cliniques et autres situations qui peuvent faire l'objet d'un examen clinique ;
- axe 2 : troubles de la personnalité et retard mental ;
- axe 3 : affections médicales générales ;
- axe 4 : problèmes psychosociaux et environnementaux ;
- axe 5 : évaluation globale du fonctionnement.



Au sein de l'axe 1, la première section concerne les « *Troubles habituellement diagnostiqués pendant la première enfance, la deuxième enfance et l'adolescence* ». Elle comprend alors notamment la vaste catégorie « *Trouble envahissant du développement (TED)* », ou « *pervasive developmental disorder (PDD)* », qui pour les américains était, jusque là, l'équivalent de ces « *troubles du spectre autistique* », « *autism spectrum disorders (ASD)* » qui regroupait cinq troubles :

- le trouble autistique, « *autism* » ;
- le syndrome de Rett, « *Rett syndrome* » ;
- le trouble désintégratif de l'enfance, « *childhood disintegrative disorder (CDD)* » ;
- le syndrome d'Asperger, « *Asperger syndrome* » ; et
- le trouble envahissant du développement non spécifié, « *pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS)* »,

Il est intéressant de remarquer, qu'au sein de cet axe 1, la catégorie « *Troubles envahissants du développement* » est un sous-chapitre, au même titre que :

- Trouble des apprentissages ;
- Trouble des habiletés motrices ;
- Trouble de la communication ;
- Troubles : déficit de l'attention et comportement perturbateur ;
- Troubles de l'alimentation et troubles des conduites alimentaires de la première ou de la deuxième enfance ;
- Troubles : tics ;
- Troubles du contrôle sphinctérien ;
- Autres troubles de la première enfance, de la deuxième enfance ou de l'adolescence.

Les « *troubles envahissants du développement* » se retrouvent donc au même niveau qu'un autre trouble développemental de l'enfant. Le chapitre reprend, en effet, les grandes fonctions du développement et les troubles reliés : apprentissage, motricité, langage, alimentation, propreté...

Nous pouvons probablement amener ici tout le poids des conflits parents-monde médical, notamment sur cette question de l'autisme. Face au rejet, parfois très virulent, de la psychiatrie, le choix d'inscrire les pathologies du registre autistique au sein des divers troubles du développement des enfants apparaît beaucoup moins polémique qu'une catégorie diagnostique avec une forte connotation de pathologie mentale. Ce point est intéressant à soulever pour ne pas oublier qu'une classification est effective à un moment donné, dans un contexte donné.

Afin de préciser des éléments utiles pour notre travail, reprenons en outre les critères diagnostiques DSM IV (APA, 1994) et IV-R (APA, 2000) du « *trouble autistique* ». Les caractéristiques essentielles en sont « *un développement nettement anormal ou déficient de l'interaction sociale et de la communication, et un répertoire considérablement restreint d'activités et d'intérêts* ». Le DSM IV-TR précise, par ailleurs, une note évolutive :

- les manifestations du trouble varient grandement selon le stade de développement et l'âge chronologique de la personne ;
- les personnes autistes, qui fonctionnent à un niveau plus élevé, continuent toutefois d'éprouver des problèmes dans les sphères de développement mentionnées plus haut.

Pour mémoire, la classification apparaît dans son intégralité, ci-dessous, avec trois grands paragraphes : A, l'algorithme des symptômes; B, la barrière des trois ans; C, notion sur le diagnostic différentiel.

A) Un total de six (ou plus) parmi les éléments décrits en (1), (2) et (3), dont au moins deux de (1), un de (2) et un de (3).

(1) Altération qualitative des interactions sociales, comme témoignent deux des éléments suivants :

- (a) altération marquée dans l'utilisation, pour régulariser les interactions sociales, les comportements non verbaux multiples, tels que le contact oculaire, la mimique faciale, les postures corporelles, les gestes;
- b) incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau de développement;

(c) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs, ses intérêts ou ses réussites avec d'autres personnes (par exemple : il ne cherche pas à montrer, à désigner du doigt ou à apporter les objets qui l'intéressent);

(d) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle.

(2) Altération qualitative de la communication, comme en témoigne au moins un des éléments suivants :

(a) retard ou absence totale de développement du langage parlé (sans tentative de compensation par d'autres modes de communication, comme le geste ou la mimique);

(b) chez les sujets maîtrisant suffisamment le langage, incapacité marquée à engager ou à soutenir une conversation avec autrui;

(c) usage stéréotypé et répétitif du langage, ou langage idiosyncrasique;

(d) absence d'un jeu de « *faire semblant* » varié et spontané, ou d'un jeu d'imitation sociale correspondant au niveau de développement.

(3) Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités, comme en témoigne au moins un des éléments suivants :

(a) préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêts stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation;

(b) adhésion apparemment inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels;

(c) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs (par exemple : battements ou torsions des mains ou des doigts, mouvements complexe de tout le corps);

(d) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets.

B) Retard ou caractère anormal du fonctionnement, débutant avant l'âge de trois ans, dans au moins un des domaines suivants :

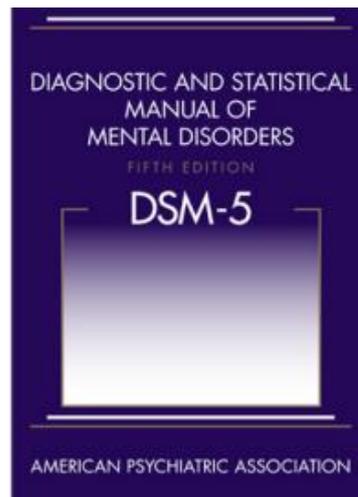
(1) interactions sociales;

(2) langage nécessaire à la communication sociale;

(3) jeu symbolique ou d'imagination.

C) La perturbation n'est pas mieux expliquée par le diagnostic de Syndrome de Rett ou de Trouble désintégratif de l'enfance.

Ainsi, le DSM IV et sa version révisée présentent le trouble autistique dans son axe 1, au sein des troubles concernant les enfants, le noyant d'une part dans un large panel de troubles et d'autre part dans le vaste chapitre des troubles envahissants du développement. Les critères diagnostics sont cependant simples et reprennent la triade clinique, bien connue des professionnels, avec un facteur temps, une limitation d'âge « 3 ans », afin d'inscrire le trouble autistique dans une précocité. Que nous apporte alors le DSM 5 (APA, 2013) ?



Le DSM 5 (APA, 2013) arrive au sein de controverses, malgré un travail sur douze ans par différents groupes de travaux. La volonté de l'*American Psychiatric Association* (APA) était de suivre l'évolution des recherches, notamment dans le domaine des neurosciences, de l'imagerie, de la génétique et de l'épidémiologie. L'idée était une classification plus actuelle, plus à même de répondre aux besoins des praticiens, mais aussi des patients et de leurs familles. Le DSM 5 se veut donc déjà plus moderne et une première rupture s'opère dès sa nomination, par la suppression de la numérotation en chiffre romain.

Une des principales révolutions du DSM 5 (APA, 2013) est, en outre, l'abandon de la classification multiaxiale, au profit d'un système désigné, là aussi, comme « *plus utile* », « *plus compréhensif* ». L'organisation s'effectue alors sur la vie entière du sujet : les premières catégories concerneraient les troubles neurodéveloppementaux, puis suivraient les troubles plus fréquents à l'adolescence et chez l'adulte jeune, pour se terminer sur les troubles neurodégénératifs. Une approche similaire serait choisie dans chaque trouble répertorié. Certains groupes diagnostics ont enfin aussi évolué.

En ce qui concerne le « *trouble autistique* » du DSM IV (APA, 1994), de nombreux professionnels, dont Michaël Rutter (Nemeroff, 2013), ont pu constater que beaucoup de cliniciens, ou de chercheurs, faisaient un mauvais usage des sous-catégories proposées dans le trouble envahissant du développement. Selon Michaël Rutter, même des professionnels aguerris peinaient à distinguer nettement le trouble autistique, le syndrome d'Asperger et le trouble envahissant non spécifié. Le DSM 5 s'ouvre alors, comme prévu, sur les troubles neurodéveloppementaux, mais un seul diagnostic « *Autism Spectrum Disorder* » s'impose et remplace les cinq sous-catégories du grand groupe « *Trouble envahissant du développement (TED)* », ou « *pervasive developmental disorder (PDD)* » du DSM IV (APA, 1994).

L'axe 1 et ses troubles de l'enfant et de l'adolescent sont donc remplacés, dans la chronologie de la classification, par la catégorie des « *troubles neurodéveloppementaux* », où le "spectre autistique" prend sa place au sein d'une liste légèrement simplifiée :

- Déficience intellectuelle (Rappelons que le retard mental était positionné dans l'axe II du DSM IV) ;

- Trouble de la communication ;
- Trouble déficit de l'attention avec hyperactivité ;
- Trouble spécifique des apprentissages ;
- Troubles moteurs ;
- Tics ;
- Autres troubles neurodéveloppementaux.

A noter donc dans cette modification : d'une part, la volonté de simplification avec un seul et unique diagnostic global "*trouble du spectre autistique*", et d'autre part, l'aspect net et affiché de classer l'autisme au sein d'un trouble neurodéveloppemental, bien loin de la psychanalyse et du terme « psychose ».

Par ailleurs, précisons bien que la catégorie « *trouble envahissant du développement* » et les sous-catégories « *trouble autistique* », « *syndrome de Rett* », « *trouble désintégratif de l'enfance* », « *syndrome d'Asperger* », « *trouble envahissant du développement non spécifié* » sont, sans concession, supprimées de la classification. Tous ces troubles sont désormais regroupés sous la seule appellation de « *trouble du spectre autistique* ». La différence entre les patients s'effectue alors sur un degré de sévérité de la pathologie, déterminé sur l'intensité du trouble de la communication sociale et des comportements restreints, stéréotypés. Le DSM 5 (APA, 2013) identifie ainsi trois degrés de sévérité, en fonction des critères cliniques, et les présente dans un tableau (Tableau 1) :

- niveau 3 : nécessite un soutien très substantiel ;
- niveau 2 : nécessite un soutien substantiel ;
- niveau 1 : nécessite un soutien.

Tableau 1 : Niveau de sévérité dans le trouble du spectre autistique (Issu APA, 2013)

TABLE 2 Severity levels for autism spectrum disorder		
Severity level	Social communication	Restricted, repetitive behaviors
Level 3 "Requiring very substantial support"	Severe deficits in verbal and nonverbal social communication skills cause severe impairments in functioning, very limited initiation of social interactions, and minimal response to social overtures from others. For example, a person with few words of intelligible speech who rarely initiates interaction and, when he or she does, makes unusual approaches to meet needs only and responds to only very direct social approaches.	Inflexibility of behavior, extreme difficulty coping with change, or other restricted/repetitive behaviors markedly interfere with functioning in all spheres. Great distress/difficulty changing focus or action.
Level 2 "Requiring substantial support"	Marked deficits in verbal and nonverbal social communication skills; social impairments apparent even with supports in place; limited initiation of social interactions; and reduced or abnormal responses to social overtures from others. For example, a person who speaks simple sentences, whose interaction is limited to narrow special interests, and who has markedly odd nonverbal communication.	Inflexibility of behavior, difficulty coping with change, or other restricted/repetitive behaviors appear frequently enough to be obvious to the casual observer and interfere with functioning in a variety of contexts. Distress and/or difficulty changing focus or action.
Level 1 "Requiring support"	Without supports in place, deficits in social communication cause noticeable impairments. Difficulty initiating social interactions, and clear examples of atypical or unsuccessful responses to social overtures of others. May appear to have decreased interest in social interactions. For example, a person who is able to speak in full sentences and engages in communication but whose to-and-fro conversation with others fails, and whose attempts to make friends are odd and typically unsuccessful.	Inflexibility of behavior causes significant interference with functioning in one or more contexts. Difficulty switching between activities. Problems of organization and planning hamper independence.

La nuance s’effectue donc sur l’adjectif « substantiel », que nous pouvons prendre au sens de « considérable », « essentiel », et sur l’adverbe « très »...

Toujours dans le sens d’une simplification selon les auteurs, la triade clinique évolue : les troubles de la communication et les troubles des interactions sociales du DSM IV fusionnent en un seul critère, que nous pouvons désigner, en français, par le trouble de communication sociale.

Le « *trouble du spectre autistique* » associe ainsi, dans cette nouvelle classification, cinq critères :

- critère A : déficit de la communication sociale ;
- critère B : les intérêts restreints et stéréotypés ;
- critère C : la limite d'âge n'est plus précisé à 3 ans, mais « *in the early developmental period* », la période précoce du développement ;
- critère D : les symptômes doivent entraîner un déficit clinique significatif sur le plan social, occupationnel, ou tout ère du quotidien de l'enfant ; et
- critère E : son exclus des troubles comme une déficience intellectuelle, ou un retard global du développement.

La classification se termine sur l'ajout de possibles déficiences, nuances, qui viennent contrebalancer l'apparente homogénéité et simplicité du « *trouble du spectre autistique* » :

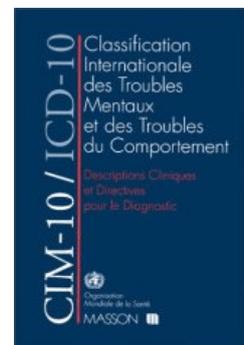
- avec ou sans déficience intellectuelle associé, "*with or without accompanying intellectual impairment*";
- avec ou sans retard de langage associé, "*with or without accompanying language impairment*";
- associé avec une pathologie médicale ou génétique, ou un facteur d'environnement "*associated with a known medical, or genetic condition, or environmental factor*";
- associé à un autre trouble neurodéveloppemental, mental ou comportemental "*associated with another neurodevelopmental, mental, or behavioral disorder*";
- avec catatonie, "*with catatonia*".

Enfin, amenons que DSM IV (APA, 1994) et DSM 5 (APA, 2013) évoquent les schizophrénies précoces comme, réciproquement, un diagnostic différentiel du « *trouble autistique* », ou du « *trouble du spectre autistique* » et insistent sur deux différences :

- un développement normal, ou presque normal, dans les schizophrénies infantiles ;
- des idées délirantes ou hallucinations, traits de schizophrénie, et non du trouble autistique, ou du trouble du spectre autistique.

En conclusion, le DSM IV et encore plus le DSM 5 donnent une image neurodéveloppemental de l'autisme. Les deux manuels pointent la phase précoce du développement pour distinguer les troubles des spectres autistique et schizophrénique. Observons maintenant la position de la Classification Internationale des Maladies.

1.1.2. Autisme et CIM 10 (OMS, 1994):



La CIM 10 (OMS, 1994) s'est structurée sur le DSM IV (APA, 1994). Nous ne serons donc pas surpris de retrouver, dans la CIM 10 (OMS, 1994), comme dans le DSM IV (APA, 1994) et le DSM IV-TR (APA, 2000), le vaste groupe des « *Troubles Envahissants du Développement* ». Néanmoins, les sous-catégories sont légèrement différentes. Nous avons, plus ou moins, trois des cinq troubles reconnus par les auteurs américains dans le spectre autistique, ou *Autisme Spectrum Disorder* (ASD), tandis que d'autres sous-catégories apparaissent ou prennent une portée différente (Tableau 2) :

Tableau 2 : Comparaison de la catégorie TED entre DSM IV et CIM 10.

CIM 10			
Chapitre « Troubles envahissants du développement » (F 84)			
Au sein des "Troubles du développement psychologique" (F80-89)			
3 sous-chapitres de la CIM-10, communs au DSM IV, soit au PDD, ou ASD (trouble autistique / Rett / troubles désintégratifs / Asperger / PDD-nos)		Autres sous-chapitres présents dans la CIM 10 et différents du DSM IV	
F 84.2	Syndrome de Rett	F 84.0	Autisme infantile
		F 84.1	Autisme atypique
		F 84.4	Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
F 84.3	Trouble désintégratif de l'enfance	F 84.8	Autres troubles envahissants du développement
F 84.5	Syndrome d'Asperger	F 84.9	Troubles envahissants du développement sans précision.

PDD : Pervasive Developmental Disorder;
 ASD : Autism Spectrum Disorder; TED : Trouble Envahissant du Développement;
 DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux; CIM 10 : Classification Internationale des Maladies.

Nous remarquons donc que la CIM 10 contient deux sous-catégories « *Autisme* ». Le flou que permet le DSM IV (APA, 1994) avec sa terminologie « *Trouble autistique* » est, en effet, scindé dans la CIM 10 en :

- F 84.0 Autisme infantile, et
- F 84.1 Autisme atypique, avec :
 - ❖ .10 atypicité due à l'âge de survenue ;
 - ❖ .11 atypicité due à la symptomatologie ;
 - ❖ .12 atypicité due à la fois à l'âge de survenue et à la symptomatologie.

Cet autisme atypique trouve également son écho dans les troubles envahissants non spécifiés du DSM IV (PPD-nos), mais les deux sous-catégories ne se superposent pas exactement. En effet, le PDD-nos recouvre à la fois autisme atypique (F 84.1) et une certaine proportion des troubles envahissants du développement « *autre* » (F 84.8) et « *sans précision* » (F 84.9).

$$\text{PDD-nos} \approx \text{F 84.1} + \text{F 84.8} + \text{F 84.9}$$

Par ailleurs, si le DSM IV positionne le trouble envahissant du développement dans les troubles débutant dans l'enfance et l'adolescence, la CIM 10 les inclut dans « *les troubles du développement psychologique* », avec également un large éventail de troubles:

- F 80 Troubles spécifiques du développement de la parole et du langage ;
- F 81 Troubles spécifiques des acquisitions scolaires ;
- F 82 Trouble spécifique du développement moteur ;
- F 83 Troubles spécifiques mixtes du développement ;
- F 84 Trouble envahissant du développement ;
- F 88 Trouble envahissant du développement psychologique ;
- F 89 Trouble du développement psychologique, sans précision.

Ici aussi, comme dans le DSM IV (APA, 1994), nous retrouvons donc le poids des conflits parents-monde médical. Après les années 1960-70, et jusque dans les années 1980, une fracture s'est établie et le choix des termes, du classement de la CIM 10 (OMS, 1994), est loin d'être anodin. Nous ne serons donc pas surpris de retrouver le même schéma diagnostique que dans le DSM IV (APA, 1994) : la limite d'âge de 3 ans et la triade clinique.

Pour mémoire, rappelons les trois paragraphes du manuel des critères diagnostiques pour la recherche (OMS, 1994), proposé pour l'autisme infantile (F 84). Nous retrouvons ainsi les paragraphes du DSM IV (APA, 1994), avec simplement une inversion entre A et B. Dans la CIM 10 (OMS, 1994), le paragraphe A renvoie à la barrière des trois ans, tandis que le paragraphe B décrit l'algorithme des symptômes; le paragraphe C reste sur la notion de diagnostic différentiel.

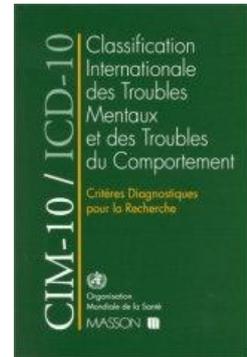
A) Présence avant l'âge de 3 ans, d'anomalies ou d'altérations du développement,
dans au moins un des trois domaines suivants :

- (1) Langage (type réceptif ou expressif) utilisé dans la communication sociale ;
- (2) Développement des attachements sociaux sélectifs ou des interactions sociales réciproques ;
- (3) Jeu fonctionnel ou symbolique.

B) Présence d'au moins six des symptômes décrits en (1), (2), et (3) avec au moins deux symptômes du critère (1) et au moins un symptôme de chacun des critères (2) et (3) :

(1) Altérations qualitatives des interactions sociales réciproques :

- (a) absence d'utilisation adéquate du contact oculaire, de l'expression faciale, de l'attitude corporelle et de la gestualité pour réguler les interactions sociales ;
- (b) incapacité à développer (de manière correspondant à l'âge mental et bien qu'existent de nombreuses occasions) des interactions avec des pairs, impliquant un partage mutuel d'intérêts, d'activités, et d'émotions ;
- (c) manque de réciprocité socio-émotionnelle se traduisant par une réponse altérée ou déviante aux émotions d'autrui ; ou manque de modulation du comportement selon le contexte social, ou faible intégration des comportements sociaux, émotionnels, communicatifs ;
- (d) ne cherche pas spontanément à partager son plaisir, ses intérêts, ou ses succès avec d'autres personnes.



2) Altérations qualitatives de la communication :

- (a) retard ou absence totale de développement du langage oral
(souvent précédé par une absence de babillage communicatif),
sans tentative de communiquer par le geste ou la mimique ;
- (b) incapacité relative à engager à maintenir une conversation, comportant un échange réciproque avec d'autres personnes (quel que soit le niveau de langage atteint) ;
- (c) usage stéréotypé et répétitif du langage, ou utilisation idiosyncrasique de mots ou phrases ;
- (d) absence de jeu de faire semblant, varié et spontané, ou (dans le jeune âge) absence de jeu d'imitations sociales.

3) Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités :

- (a) préoccupation marquée par un ou plusieurs centres d'intérêts stéréotypés et restreints, anormaux par leur contenu, leur focalisation ; ou présence d'un ou plusieurs intérêts qui sont anormaux par leur intensité, ou leur caractère limité mais par leur contenu, leur focalisation ;
- (b) adhésion apparemment compulsive à des habitudes ou des rituels spécifiques, non fonctionnels ;
- (c) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs, par exemple battements ou torsions des mains, ou des doigts, ou mouvements complexes de tout le corps ;
- (d) préoccupation par certaines parties d'un objet, ou par des éléments non fonctionnels de matériels de jeux.

C) Le tableau clinique n'est pas attribuable à d'autres variétés de trouble envahissant du développement... schizophrénie (F 20) de survenue inhabituellement précoce ; ...

Par ailleurs, le manuel des critères pour le diagnostic clinique précise que « *le trouble s'accompagne souvent de nombreuses autres manifestations non spécifiques, par exemple des phobies, des perturbations du sommeil et de l'alimentation, des crises de colère et des gestes auto-agressifs* ».

Il est enfin intéressant de lire, avec ironie, les appellations proposées :

- « *Autisme de la petite enfance* ;
- *Psychose de la petite enfance* ;
- *Syndrome de Kanner* ; et
- *Trouble autistique, à l'exclusion de psychopathie autistique (F 84.5)* ».

Le terme de "psychose" réapparaît...

La clinique est donc riche, bien décrite, et comme dans le DSM IV (APA, 1994), nous remarquons que la schizophrénie apparaît juste en diagnostic différentiel, par une brève note.

En ce qui concerne l'autisme atypique (F 84.1), le manuel des critères pour le diagnostic clinique précise que : « *cette catégorie doit être utilisée pour classer un développement anormal ou altéré, se manifestant après l'âge de trois ans et ne présentant pas des manifestations pathologiques suffisantes dans un ou deux des trois domaines psychopathologiques nécessaires pour le diagnostic d'autisme (interactions sociales réciproques, communication, comportement restreint, stéréotypé et répétitif); il existe toutefois des anomalies caractéristiques dans l'un ou l'autre de ces domaines. L'autisme atypique survient le plus souvent chez les enfants ayant un retard mental profond et un trouble spécifique sévère de l'acquisition du langage, de type réceptif* ».

Du côté des autres dénominations proposées pour cette catégorie d'autisme atypique, nous retrouvons l'ambivalence avec :

- « *psychose infantile atypique,*
- *retard mental avec caractéristiques autistiques* ».

A travers ce regard sur le DSM IV (APA, 1994) et la CIM 10 (OMS, 1994), il est ainsi intéressant de noter, à nouveau, tout l'impact du pouvoir parental sur un monde médical, jusque là tout puissant et scientifique. La force parentale a donc été déterminante dans le choix d'un vocabulaire à la fois pour les professionnels, mais aussi pour les familles. Les parents se sont invités dans le langage médical et ce point reflète bien l'évolution sociétale, le déclin de la médecine paternaliste. Nous savons, par ailleurs, comme il est en effet bien souvent moins douloureux, pour les parents, de parler d'autisme plutôt que de psychose ou de retard mental. Les familles, la société, ont pu massivement rejeter le terme « *psychose* », dont la représentation est, pour eux, bien souvent associée à un monde asilaire, à de vieux clichés psychiatriques et stigmatisants. Ce point sociétal est à garder à l'esprit pour relativiser toute classification.

Quant à l'interrelation autisme et schizophrénie, elle n'est que très brièvement mentionnée dans le DSM IV (APA, 1994) et la CIM 10 (OMS, 1994).

Pour terminer enfin notre aperçu sur les classifications actuelles, dans le domaine de l'autisme, précisons l'héritage français à travers la Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent (CFTMEA).

1.1.3. Autisme et CFTMEA-R (Misès, 2012-R):

En France, dès 1970, les pédopsychiatres français autour de Roger Misès proposent une classification qui inclut une dimension psychopathologique. Ils essaient de mettre en avant une dimension structurale, comme lors de la procédure diagnostique en pédopsychiatrie.

Cette classification est assez simple, bi axiale :

- axe I : Catégories cliniques de bases ;
- axe II : Facteurs associés ou antérieurs, éventuellement étiologiques.

La dernière et cinquième révision (Misès, 2012-R), toute récente en 2012, a d'une part été poussée par les pouvoirs publics qui imposaient un codage CIM 10, dans le cadre du RIM-P *Recueil d'Informations Médicales pour la Psychiatrie* ; une correspondance CIM 10-CFTMEA devenait donc absolument nécessaire pour tous les items. D'autre part, la CFTMEA a suivi le DSM et la CIM dans l'évolution de la terminologie et a notamment supprimé l'intitulé « *psychoses précoces* » du chapitre de l'autisme. Nous observons alors deux modifications (Tableau 3):

- dans la première catégorie de l'axe I, « *Autisme et troubles psychotiques* » devient alors « *Troubles envahissants du développement, schizophrénies, troubles psychotiques de l'enfance et de l'adolescence* », tandis que
- dans le sous-chapitre 1.0 « *Psychoses précoces (Troubles envahissants du développement)* » devient « *Autisme et troubles envahissants du développement* ».

Tableau 3 : Correspondance DSM 5, DSM IV, CIM 10 et CFTMEA-R 2012 dans le domaine de l'autisme.

DSM 5	DSM-IV	CIM 10	CFTMEA-R 2012
1^{er} chapitre Trouble neurodéveloppementaux	Axe 1 Troubles cliniques et autres situations /un examen clinique	Chapitre 5 Troubles mentaux et troubles du comportement	Axe 1 général Catégories cliniques de bases
Trouble du Spectre Autistique (TSA)	Troubles habituellement diagnostiqués pendant la première enfance, la deuxième enfance et l'adolescence.	F 80-89 Les troubles du développement psychologique	Catégorie 1 : Troubles envahissants du développement, schizophrénies, troubles psychotiques de l'enfance et de l'adolescence
	Sous chapitre :T.E.D*	F 84 TED*	Sous chapitre 1.0 : Autisme et TED*
Autres sous-chapitres : 1) Retard mental; 2) Trouble des apprentissages; 3) Troubles moteurs; 4) Trouble de la communication ; 5) Troubles déficit de l'attention et hyperactivité ; 6) Autres troubles neurodéveloppementaux.	Autres sous-chapitres : 1) Retard mental; 2) Trouble des apprentissages; 3) Troubles des habiletés motrices; 4) Trouble de la communication ; 5) Troubles déficit de l'attention et hyperactivité ; 6) Troubles de l'alimentation et troubles des conduites alimentaires de la première ou de la deuxième enfance; 7) Troubles : tics ; 8) Troubles contrôle sphinctérien; 9) Autres troubles de la première enfance, de la deuxième enfance ou de l'adolescence.	Autres sous-chapitres : 1) Troubles spécifiques du développement de la parole et du langage ; 2) Troubles spécifiques des acquisitions scolaires ; 3) Trouble spécifique du développement moteur ; 4) Troubles spécifiques mixtes du développement ; 5) Autres troubles du développement psychologique ; 6) Trouble du développement psychologique, sans précision.	Autres sous-catégories : 1) Troubles névrotiques; 2) Pathologies limites; 3) Troubles réactionnels; 4) Variations de la normales; 5) Déficiences mentales; 6) Troubles du développement et des fonctions instrumentales; 7) Troubles des conduites et du comportement; 8) Troubles à expression somatique; 9) Manifestations et symptômes à type d'anxiété, de phobie, de compulsions, de conversion.
299.00 Trouble du spectre autistique	299.00 Trouble autistique	F 84.0 Autisme infantile	1.00 Autisme infantile précoce type Kanner

TED : Trouble Envahissant du Développement / DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* / CIM 10 : Classification Internationale des Maladies.

Le terme "*psychose*", dans son association à l'autisme, est ainsi aujourd'hui chassé des trois classifications les plus utilisées en France (Tableau 3).

La CFTMEA (Misès, 2012-R) ne peut donc que nous faire sourire au regard de notre sujet de recherche : la classification inclut, en effet, dans la même catégorie, la famille autisme et le champ des schizophrénies. Nous retrouvons, dans cette première catégorie de l'axe 1, « *Troubles envahissants du développement, schizophrénies, troubles psychotiques de l'enfance et de l'adolescence* », les deux sous-chapitres suivants :

- 1.0 Autisme et troubles envahissants du développement ;
- 1.1 Schizophrénies?

Nous terminons donc ici notre tour sur les classifications usuelles, dans le registre du spectre autistique, terminologie officialisée par le DSM 5. Poursuivons alors maintenant notre parcours des classifications actuelles, avec l'observation du champ des schizophrénies et en particulier ce point des « schizophrénies précoces ».



1.2. Schizophrénie à début précoce :

Comme la notion de « *spectre autistique* », il est intéressant tout d'abord de noter que le simple fait de parler de « *schizophrénie à début précoce* » renvoie à une polémique entre psychiatres, certains partisans de l'existence de cette sous-catégorie diagnostique, d'autres ne la reconnaissant pas.

Que trouvons-nous alors dans nos manuels ?

1.2.1 Schizophrénie à début précoce et DSM IV (APA, 1994), DSM 5 (APA, 2013) :

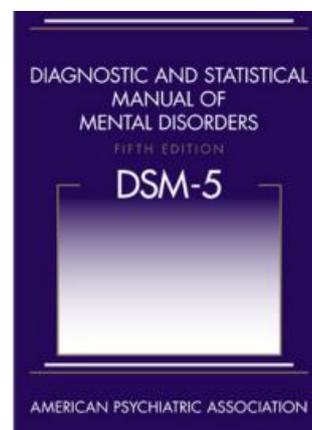
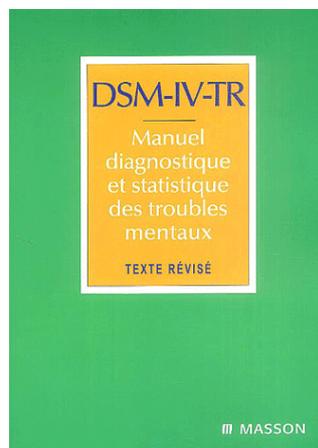
Comme nous l'avons traité pour le spectre du trouble autistique, nous débuterons par le DSM IV (APA, 1994), puisqu'il constitue la classification utilisée dans notre travail. Nous terminerons ce paragraphe par quelques précisions apportées par le DSM 5 (APA, 2013).

Tout d'abord, du côté du DSM IV (APA, 1994), la première section de l'axe 1 « *Troubles habituellement diagnostiqués pendant la première enfance, la deuxième enfance et l'adolescence* » ne contient pas une catégorie concernant les schizophrénies à début précoce. Cependant, dans la présentation « *Des troubles envahissants du développement* » (TED), il est précisé qu'un « *nombre considérable d'arguments suggèrent que les TEDs sont distincts de la schizophrénie, mais qu'un sujet avec un TED peut parfois développer une Schizophrénie* ». Le lien entre les deux pathologies est ainsi énoncé, sans autre détail. Comme nous l'avons aussi déjà vu, une petite note très

succincte rappelle également le diagnostic différentiel dans le chapitre du « *Trouble autistique* ».

Dans le chapitre « *Schizophrénie et autres troubles psychotiques* » de l'axe 1, le paragraphe « *Schizophrénie* » mentionne parallèlement le diagnostic différentiel schizophrénie-TED. Toutefois, les auteurs ont pris soin de donner ici plus de détails que dans le chapitre du « *Trouble autistique* » : ils insistent sur la précocité du TED, l'absence d'idées délirantes ou d'hallucinations, les anomalies des affects plus marquées, le discours absent ou réduit. La terminologie de schizophrénie précoce n'est cependant même pas nommée.

Par ailleurs, les caractéristiques liées à l'âge de ce chapitre « *Schizophrénie* » de l'axe 1 précisent « *un début typique entre la fin de la deuxième décennie de la vie et la moitié de la quatrième* ». Il est spécifié des cas à l'adolescence et même à 5-6 ans, avec « *des caractéristiques essentielles identiques* » entre enfants et adultes, mais le DSM IV pointe la difficulté du diagnostic dans le jeune groupe d'âge, d'où là encore tout l'intérêt de notre travail.



Citons alors maintenant ces « *caractéristiques essentielles identiques* » entre enfants et adultes, afin de préciser les futurs éléments utiles à notre recherche :

A. Symptômes caractéristiques : deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps, c'est à dire pendant une période d'1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :

- (1) idées délirantes ;
- (2) hallucinations ;
- (3) discours désorganisé (c'est à dire coq-à-l'âne fréquents ou incohérence) ;
- (4) comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ;
- (5) symptômes négatifs, par exemple émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté.

NB : Un seul symptôme du Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres, ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

B. Dysfonctionnement social et /ou des activités : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on pourrait s'attendre).

C. Durée : des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comporter au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c'est à dire, symptômes de la phase active) et peut comprendre des épisodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des

symptômes figurant dans le critère A présents sous une forme atténuée (par exemple croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur : un trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

E. Exclusion d'une affection médicale générale / due à une substance : la perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire une drogue donnant lieu à un abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

F. Relation avec un Trouble envahissant du développement : en cas d'antécédent de Trouble autistique ou d'un autre Trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

Ainsi, nous pouvons relever que malgré l'unicité annoncée entre enfant et adulte dans le DSM IV (APA, 1994), le critère B nuance déjà adulte/adolescent et enfant. Le lien avec le trouble envahissant du développement, ou en particulier avec le trouble autistique, est de plus un critère bien identifié (critère F), qui tend à marquer la distinction des deux pathologies. Le chapitre « *Schizophrénie* » est donc plus riche sur l'interrelation et la distinction avec les TED, le trouble autistique, mais le DSM IV (APA, 1994) n'isole pas une catégorie diagnostique « schizophrénie précoce ». Cette précaution dans la classification justifie donc, là encore, tout notre questionnement.

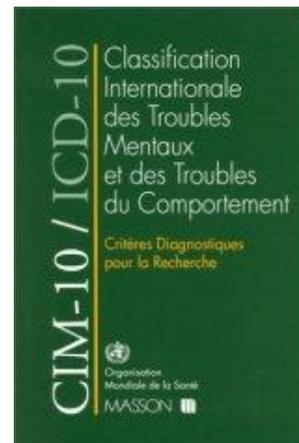
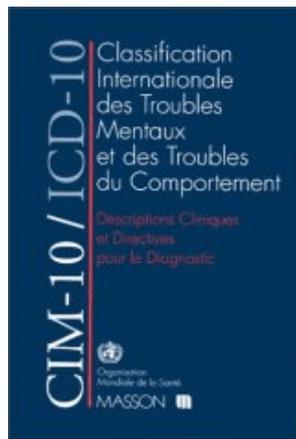
Comment se positionne alors le DSM 5 (APA, 2013) ?

En ce qui concerne le DSM 5 (APA, 2013), nous ne relèverons pas de changement majeur pour notre travail. Les choix énoncés pour le « *Trouble du spectre autistique* » se retrouve dans le chapitre des troubles schizophréniques :

- le choix terminologique pour la notion de "spectre" : l'intitulé du chapitre « *Schizophrénie et autres troubles psychotiques* » du DSM IV (APA, 1994) évolue vers la notion de spectre : « *Troubles du spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques* » ;
- une simplification des sous-catégories : les types de schizophrénie tel paranoïde / désorganisée / catatonique / indifférenciée / résiduelle sont supprimés.
- une organisation de l'ouvrage et du chapitre sur la vie du sujet (le début du manuel correspondrait au début de la vie du sujet) : les « *Troubles du spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques* » sont traités juste après les troubles neurodéveloppementaux, catégorie du « Trouble du spectre autistique ». Implicitement, nous pouvons donc noter l'ambivalence du choix. La catégorie « schizophrénie précoce » reste absente de la classification, mais le trouble est classé dans ceux apparaissant en début de vie.

Par ailleurs, même si quelques détails sont donnés sur un tableau de schizophrénie débutant dans l'enfance, l'idée reste que « *the essential features of schizophrenia are the same in childhood* » (les traits essentiels de la schizophrénie sont les mêmes dans l'enfance).

Ainsi, DSM IV et DSM 5 ne reconnaissent pas la schizophrénie précoce en catégorie isolée, mais quelques précisions sont apportés sur la possibilité de pathologie à début précoce. La difficulté diagnostique de ces formes précoces est mentionnée. Comparons maintenant les choix de la *Classification Internationale des Maladies*.



1.2.2. Schizophrénie à début précoce et CIM 10 (OMS, 1994):

Comme nous l'avons déjà précisé en parcourant les classifications pour le registre autistique, la CIM 10 (OMS, 1994) se structure sur le DSM IV (APA, 1994). Sans surprise, elle n'identifie donc pas de catégorie particulière pour les schizophrénies à début précoce. De plus, de la même façon, le chapitre des troubles schizophréniques de la CIM 10 (OMS, 1994) présente des critères valables, quel que soit l'âge du patient. Le vocabulaire employé est d'ailleurs assez proche entre les deux classifications : les « *caractéristiques essentielle identiques* » du DSM IV (APA, 1994), deviennent des « *critères généraux* » dans la CIM 10 (OMS, 1994).

Citons ces critères généraux, pour mémoire:

G1. Au moins un des syndromes, symptômes et signes indiqués en (1) ou au moins deux des symptômes et signes indiqués en (2) doivent avoir été présents la plupart du temps (ou pendant la plupart des jours) pendant un épisode psychotique d'une durée d'au moins un mois.

(1) Au moins l'une des manifestations suivantes :

- a) écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, ou divulgation de la pensée ;
- b) idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements du corps ou des membres, ou bien à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perceptions délirantes ;
- c) hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui, ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'un endroit quelconque du corps ;
- d) autres types d'idées délirantes persistantes lorsqu'elles sont culturellement inadéquates ou tout à fait invraisemblables (par exemple pouvoir contrôler le temps qu'il fait ou communiquer avec des extra-terrestres).

(2) Ou au moins deux des manifestations suivantes :

- a) hallucinations persistantes de n'importe quel type, quand elles surviennent quotidiennement pendant au moins un mois, quand elles sont accompagnées d'idées délirantes (y compris des idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées), sans contenu affectif évident, ou quand elles sont accompagnées d'idées surinvesties persistantes ;
- b) néologismes, interruptions ou altération par interpolation du cours de la pensée, provoquant un discours incohérent et hors de propos ;
- c) comportement catatonique, comme une excitation ou une posture catatonique, une flexibilité cireuse, un négativisme, un mutisme, une stupeur ;
- d) symptômes « négatifs », par exemple une apathie importante, une pauvreté du discours, un émoussement affectif ou des réponses affectives inadéquates. (Il doit être clairement établi que ces troubles ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique).

G2. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés.

- (1) Si le patient répond aussi aux critères d'un épisode maniaque (F 30.-) ou dépressif (F 32.-), les critères indiqués en G1 (1) et G1 (2) ci-dessus doivent avoir été présents avant que le trouble de l'humeur ne se développe.
- (2) Le trouble n'est pas attribuable à un trouble mental organique (au sens de F00-F09) ou à une intoxication (F1x.0), un syndrome de dépendance (F1x.2) ou à un syndrome de sevrage (F1x.3 et F1x.4) liés à l'alcool ou à une autre substance.

Ainsi, comme dans le DSM IV (APA, 1994) et le DSM 5 (APA, 2013), la catégorie « *schizophrénie précoce* » est absente du manuel de la CIM 10 (OMS, 1994) et aucune distinction n'est mentionnée sur les critères diagnostics entre l'enfant et l'adulte. En revanche, nous pouvons noter une différence : la CIM 10 n'introduit pas de lien, ni de critères d'exclusion avec l'autisme ou les troubles envahissants du développement. Qu'en est-il alors du regard français et de la CFTMEA ?

1.2.3. Schizophrénie à début précoce et CFTMEA-R :

Au cours de notre regard sur les classifications actuelles et l'autisme, nous avons pu constater qu'autisme et schizophrénies étaient assez proches dans l'organisation biaxiale de la CFTMEA (Misès, 2012-R) :

- axe I général : « *Catégories cliniques de bases* » ;
- catégories 1 : « *Troubles envahissants du développement, schizophrénies, troubles psychotiques de l'enfant et de l'adolescent* » ; et
- deux sous-catégories successives : 1.0 « *Autisme et troubles envahissants du développement* » et 1.1 « *Schizophrénies* ».

En outre, la CFTMEA (Misès, 2012-R) se distingue du DSM IV (APA, 1994) et de la CIM 10 (OMS, 1994) sur deux points (Tableau 4) :

- d'une part, le DSM IV (APA, 1994) et la CIM 10 (OMS, 1994) ouvre un chapitre au singulier « *Schizophrénie et autres troubles psychotiques* » pour le DSM IV (APA, 1994), « *Schizophrénie* » pour la CIM 10 (OMS, 1994), tandis que la CFTMEA (Misès, 2012-R) a gardé d'emblée le pluriel dans son intitulé 1.1 « *Schizophrénies* » ce qui suggère déjà diversité de la pathologie ; et
- d'autre part, la CFTMEA (Misès, 2012-R) introduit de façon claire des distinctions de la pathologie en fonction de l'âge. Sont ainsi énoncées 1.10 « *Schizophrénie de l'enfant* » et 1.11 « *Schizophrénie de l'adolescent* ».

En ce qui concerne l'enfant, la CFTMEA (Misès, 2012-R) évoque certaines particularités diagnostiques :

- une survenue après l'âge de 4 ou 5 ans de troubles psychotiques, se manifestant soit progressivement, soit à partir d'un épisode aigu ou subaigu, et s'inscrivant dans un processus évolutif au long cours ;
- une clinique où prédominent dissociation, discordance, des manifestations d'angoisses psychotiques, un retrait et une désorganisation majeure de la vie mentale avec perte des capacités adaptatives ;

- des manifestations délirantes moins fréquentes et moins évidentes que chez l'adulte prenant la forme d'idées de persécution, de transformation corporelle ou de phobies atypiques, étranges.

La CFTMEA (Misès, 2012-R) précise une évolution souvent négative, par « *la persistance de troubles schizophréniques sévères avec souvent une altération de l'efficacité intellectuelle* ». La version 2012 a, de plus, gardé un lien subtile avec le sous-chapitre précédent « *autisme et troubles envahissants du développement* », en précisant que la schizophrénie de l'enfant peut aussi « *constituer un mode d'évolution d'une psychose précoce (certains cas de dysharmonies psychotiques notamment)* »...et nous revenons subtilement à notre sujet de recherche... les liens entre autisme et schizophrénies...

Pour préciser un peu plus cette notion clinique de "*dysharmonie psychotique*", elle a été introduite en 1966 et certains psychiatres français y sont encore très attachés, malgré la persistance de la dénomination incluant le terme « *psychose* » (Misès, 1973). Cette notion se rapproche cependant de troubles décrits dans d'autres pays et notamment aux USA, dans les années 1990, par l'équipe de l'Université de Yale, qui met en exergue un concept développemental, les MCDD, *Multiple Complex Developmental Disorder* (Cohen, 1986 ; Towbin, 1993).

La CFTMEA 2012 pousse alors vers une francisation de cette terminologie MCDD, qui écarte la référente directe à la terminologie « *psychose* ». Dans la sous-catégorie 1.04, nous retrouvons donc l'intitulé classique « *Dysharmonie psychotiques* » associé à la francisation « *Dysharmonies multiples et complexes du développement* ». Nous passons

de la notion de structure du sujet à un concept plus développemental. L'idée serait une notion clinique où l'apparition de la symptomatologie serait plus tardive que dans l'autisme, à partir de 3 ou 4 ans, avec un développement initial préservé, mais nous y reviendrons.

Tableau 4 : Correspondance DSM 5, DSM IV, CIM 10 et CFTMEA-R 2012 dans le champ des schizophrénies.

DSM 5	DSM-IV	CIM 10	CFTMEA-R 2012
2^{ème} chapitre Troubles du spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques	Axe 1 Troubles cliniques et autres situations qui peuvent faire l'objet d'un examen clinique	Chapitre 5 Troubles mentaux et troubles du comportement	Axe 1 Catégories cliniques de bases
	Schizophrénie et autres troubles psychotiques	Troubles envahissants du développement, schizophrénies, troubles psychotiques de l'enfance et de l'adolescence	Catégorie 1 :
Schizophrénie 295.90	Schizophrénie 295.xx	Schizophrénie F 20-29	Sous chapitre 1.1 : Schizophrénies 1.10 Schizophrénie de l'enfant 1.11 Troubles schizophréniques à l'adolescence

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

CIM 10 : Classification Internationale des Maladies

CFTMEA: Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent

Du côté de schizophrénie et adolescence, la CFTMEA (Misès, 2012-R) reprend des groupements syndromiques qui nous rapproche du DSM IV (APA, 1994) ou de la CIM 10 (OMS, 1994) :

- 1.110 Aspects prodromiques ;
- 1.111 Schizophrénie paranoïde ;
- 1.112 Schizophrénie hébéphrénique ;
- 1.113 Schizophrénie catatonique ;
- 1.114 Schizophrénie indifférenciée ;
- 1.115 Dépression post-schizophrénique ;
- 1.116 Schizophrénie résiduelle ;
- 1.117 Schizophrénie simple ;
- 1.118 Autres formes de schizophrénie ;
- 1.119 Schizophrénie sans précision.

En conclusion, dans notre chemin sur les classifications actuelles et le diagnostic des schizophrénies précoces, seule la CFTMEA (Misès, 2012-R) reconnaît la distinction pour les schizophrénies précoces.

Ainsi, au niveau international, la terminologie de « *spectre autistique* » est entrée au DSM 5 (APA, 2013), mais les schizophrénies précoces n'y sont toujours pas distinguées. Nous achevons cependant ici ce parcours sur les classifications actuelles, où nous avons pu percevoir toute l'influence du contexte environnemental et sociétal, sur les choix terminologiques actuels. Afin d'avoir une meilleure vue d'ensemble, il semble donc judicieux de porter maintenant un regard sur le passé.

D'où viennent ces mots d' « *autisme* », de « schizophrénies précoces » ?

2. Un regard sur l'histoire :

Avant la fin du XIX^{ème}, la mortalité infantile est encore tellement importante que les écrits s'intéressent peu à l'enfant. Se focaliser, de plus, sur de possibles troubles mentaux chez l'enfant apparaît longtemps hors de propos. Bien souvent, un enfant avec « *trouble mental* » est considéré comme un arriéré plus ou moins profond ; le retard mental occulte toute autre considération. Nous sommes donc encore bien loin, à cette époque, de différencier autisme et schizophrénie.

Nous distinguerons ainsi, dans ce chapitre, les avancées progressives de l'histoire de la psychiatrie de l'enfant, de sa naissance à ce que nous connaissons aujourd'hui. Nous passerons par diverses étapes :

- premiers écrits et naissance de la psychiatrie infantile ;
- deuxième moitié du XIX^{ème} siècle : premiers ouvrages en pédopsychiatrie ;
- début du XX^{ème} siècle : de la démence précocissime au groupe des schizophrénies ;
- XX^{ème} siècle : de la schizophrénie de Bleuler à l'autisme de Kanner ;
- année 50-70 : concept psychodynamique du noyau psychotique ; et
- après 1970 : distinction des psychoses de l'enfant.

2.1. Premiers écrits et naissance de la psychiatrie infantile :

Un des plus célèbres et des premiers récits historiques sur un enfant est celui de Victor, « *l'enfant sauvage de l'Aveyron* ». Victor aurait vécu seul, dans la forêt, pendant plusieurs années. Après plusieurs tentatives d'accueil (une veuve, un abbé...), il est confié au Docteur Jean Itard, spécialiste de la surdité et de l'éducation spécialisée à Paris, à l'Institut des sourds-muets. Itard travaille beaucoup, publie un mémoire en 1801 (Itard, 1801) et un rapport en 1806 (Itard, 1806). Les progrès de Victor sont manifestes même si Itard conclut comme un échec le fait que « *cet enfant sauvage* » ne parlera jamais. Le naturaliste Linné a également recensé au XVIII^{ème} siècle plusieurs cas d'enfants sauvages, élevés par des animaux. Dans son ouvrage *Systema Naturae*, Linné (Linné, 1770) a cité plusieurs types d'enfants-animaux tels des enfants-loups, enfants-moutons, enfants-ours, enfants-cochons... Ces cas soulèvent deux problèmes étroitement liés, d'une part la carence profonde dans l'origine des troubles, d'autre part des troubles probablement congénitaux ayant conduit à l'abandon de ces enfants. Retard ? Autisme ?

Du côté de la schizophrénie, parallèlement, il faut attendre 1809 pour que Pinel (Pinel, 1809) décrive des cas d'hallucinations et de délires, dont un chez un jeune de 13 ans. En effet, il n'existe aucune description scientifique, ou dans la littérature générale, évoquant un cas de schizophrénie avant cette période (Bonnot, 2012). En 1810, John Haslam, pharmacien dans le premier et le plus ancien établissement d'Europe à se spécialiser dans les maladies mentales, à Londres, the Bethlem Royal Hospital, écrit également un livre « *Illustration of madness* » (Haslam, 1810). Il y évoque l'histoire d'un marchand

de thé, James Tilly Matthews, avec le vécu de ce patient à l'hôpital, ses expériences hallucinatoires. Cette description est considérée comme la première description de la schizophrénie paranoïde et l'ouvrage est devenu un classique dans l'histoire de la littérature médicale. Il faut toutefois attendre 1860 et les observations de Morel pour poursuivre l'historique. Dans son *Traité des Maladies Mentales*, Morel (Morel, 1860) propose le terme de « *démence précoce* » pour décrire des troubles chez de jeunes aliénés, qui évoluent brutalement vers une démence stupide, une expression particulière de dégénérescence. Il inspirera Kraepelin.

Ainsi, le XIX^{ème} siècle commence à s'intéresser à l'enfant, aux troubles psychiques, et une quête étiologique débute à travers plusieurs observations. Qu'est-ce que cette dégénérescence précoce ? Les médecins commencent donc à réfléchir sur des entités nosologiques, en fonction de leurs particularités évolutives. Les premiers ouvrages destinés à l'enfant vont enfin apparaître dans la deuxième moitié du siècle.

2.2. Deuxième moitié du XIX^{ème} siècle : premiers ouvrages en pédopsychiatrie.

Le développement de la psychiatrie d'adulte au XIX^{ème} siècle va profiter aux enfants. Le premier ouvrage sur les troubles de l'enfant sort ainsi en 1867 : Maudsley décrit « *la folie de la vie précoce* » (Maudsley, 1867), mais l'idée est que cette folie ne peut se développer qu'avec l'âge adulte : « *la folie rencontrée chez les enfants doit être de la forme la plus simple ; là où aucune faculté mentale n'a été organisée, aucun désordre de l'esprit ne peut se manifester de façon évidente* » (Bailly, 2012).

Progressivement, les idées vont cependant avancer.

- Spitzka aborde la question des psychoses infantiles (Spitzka, 1883) dans son traité de 1883. Il donne quelques éléments épidémiologiques et étiologiques. Il décrit ces troubles, comme rares, avec des causalités de l'époque (Bailly, 2012), dont certaines peuvent nous amuser aujourd'hui, mais pas toutes :
 - ❖ l'hérédité ;
 - ❖ la frayeur ;
 - ❖ les changements brusques de température ; et
 - ❖ la masturbation.

- Parallèlement, Kraepelin travaille sur une nouvelle nosographie psychiatrique, qui s'affine au cours des huit éditions de son *Traité de Psychiatrie*, entre 1883 et 1909. Kraepelin inscrit son travail sur la notion d'évolution des maladies et base sa classification sur ce principe. Dans la sixième édition de son traité (Kraepelin, 1899), Kraepelin précise le cadre nosographique des psychoses chroniques, intègre les pensées de Morel sur la dégénérescence et distingue alors deux entités morbides : les psychoses maniaco-dépressives et les démences précoces. Nous développerons davantage ces dernières. Kraepelin touche donc ici l'adulte jeune, le grand enfant... Nous approchons...

En effet, lorsque Kraepelin fait la synthèse de ce qu'il a lui-même nommé « *psychiatrie clinique* », il regroupe, malgré la diversité de la symptomatologie, hébéphrénie / catatonie / délire paranoïde, dans une seule psychose, une des deux psychoses endogènes qu'il reconnaît, la « *dementia praecox* » (Kraepelin, 1899). Dans la 5^{ème} et

surtout la 6^{ème} édition de son traité, il se base sur trois arguments pour rassembler ces trois formes cliniques :

- un début précoce des troubles, dans la jeunesse ;
- un argument étiologique, totalement désuet aujourd'hui, mais proche d'une des idées causales de Spitzka, une auto-intoxication par des produits d'origine sexuelle ; et
- une évolution à long terme vers un état « *d'abêtissement, d'affaiblissement intellectuel* ».

Il faut préciser toutefois que Kraepelin a été influencé par les travaux de Kahlbaum et d'Hecker, son élève. Kahlbaum et Hecker essayaient déjà de développer un système de classification des maladies mentales, en fonction de leur évolution. Ils avaient d'ailleurs mis en place une classification avec des termes descriptifs tels cyclothymie, dysthymie, catatonie, paraphrénie, hétéphrénie... Tous les deux s'intéressaient, de plus, aux sujets jeunes.

En ce qui concerne l'hétéphrénie, soulignons déjà les racines grecques : « *hété* » renvoie à l'adolescent, et « *phrén* » se traduit par cœur, âme, esprit (Rohmer, 1980); littéralement, l'hétéphrénie est ainsi une psychose de l'adolescent. Elle est décrite, dans un premier temps, par Kahlbaum (Kahlbaum, 1863), comme une maladie mentale qui se distingue par deux traits importants :

- une naissance des troubles, au moment, et sous l'influence de l'évolution pubère,
- une évolution rapide vers un tableau de démence.

Dans un second temps, Hecker (Hecker, 1871) publie les premières observations cliniques d'hébéphrènes et précise le tableau sémiologique. Néanmoins, ces observations sont vivement critiquées, notamment sur les deux caractéristiques mises en évidence :

- l'âge d'apparition : Régis (Régis, 1892) déclare qu'il n'existe pas une folie susceptible d'éclorre à la puberté, mais que toutes les variétés de folie peuvent se manifester à cette période de la vie ;
- l'évolution démentielle : plusieurs psychiatres émettent des réserves sérieuses sur la fatalité d'une issue inéluctable dans la démence.

Kahlbaum répondra alors aux critiques, en retirant l'absolu de la première description, et proposera deux formes d'hébéphrénie :

- l'une, classique, semblable au tableau d'Hecker, évoluant vers un état démentiel : « *l'hébéphrénie vraie* ».
- l'autre, atténuée, légère, curable : « *l'héboïdophrénie* » (Coulon, 2006). Kahlbaum consignes ses idées sur l'héboïdophrénie dans deux articles (Kahlbaum, 1885 et 1890), qui auront pour but d'insister sur la particularité de cette forme clinique, cette « *eidos* », notamment avec l'hébéphrénie d'une part, mais aussi avec la « *folie morale* » d'autre part.

En opposition au courant allemand qui prône la « *mono psychose* » ou « *Einheitspsychose* », Kahlbaum a d'ailleurs individualisé, avec Hecker, trois entités cliniques distinctes dans le seul champ de la folie, à l'entrée dans l'âge adulte : hébéphrénie, héboïdophrénie, catatonie.

Ainsi, Kalbaum et Hecker avaient bien, eux aussi, trois entités cliniques distinctes. Kraepelin s'est inspiré d'eux, sans les suivre totalement.

En conclusion, en 1857, Maudsley ouvre le champ des ouvrages sur les troubles de l'enfant. Parallèlement, la psychiatrie germanophone ne cesse de progresser et se détache doucement de l'hypothèse d'une psychose unique. Sous l'impulsion des travaux de Morel, Kahlbaum et Hecker, Kraepelin affine ses classifications et réfléchit sur ces troubles des adultes jeunes. Cependant, que va devenir cette notion de démence précoce au XX^{ème} siècle ?

2.3 Début du XX^{ème} siècle : de la démence précocissime au groupe des schizophrénies.

En Italie, De Sanctis, un des premiers représentants de la « *psychologie scientifique* » italienne (Lombardo, 2006), passe le cap de l'adolescence à l'enfant et étend le champ de la « *démence précoce* » de Kraepelin à des enfants de 4 à 10 ans avec la « *démence précocissime* » (De Sanctis, 1906). Il insiste sur le fait que d'autres enfants, que ceux présentant une déficience mentale, peuvent être atteints de troubles mentaux (Bailly, 2012).

Comme Spitzka, De Sanctis fait le lien avec une prédisposition héréditaire, mais ajoute aussi d'autres facteurs :

- un alcoolisme parental (surtout du père) ;
- des maladies toxiques aiguës ou chroniques telles que la coqueluche, les infections intestinales, la pleurésie, le rachitisme et les traumatismes psychiques, qu'il inclut ici dans ce cadre « *des maladies toxiques* » et ;
- des troubles développementaux.

Dans une temporalité très proche, un éducateur viennois, devenu aussi psychologue, Théodore Heller, publie en 1909 plusieurs cas d'enfants avec une « *démence infantile* » (Heller, 1909). Il décrit une régression des acquis chez des enfants de deux à quatre ans ; son travail est aujourd'hui reconnu comme la première description du trouble désintégratif de l'enfant, un des cinq troubles du vaste domaine des troubles envahissants du développement dans le DSM IV (APA, 1994).

En 1911, Bleuler suppose que les troubles désignés par Kraepelin, sous le terme de « *démence précoce* » (catatonie de Kahlbaum, hébéphrénie d'Hecker et démence paranoïde) n'ont pas une étiologie homogène. Il les rassemble dans le « *groupe des schizophrénies* » (Bleuler, 1911), pour illustrer l'idée d'une fragmentation de l'esprit. Il utilise des racines grecques pour créer cette terminologie : d'un point de vue étymologique, schizo vient du grec " *skhizein* " qui signifie fendre, séparer et phrénie de " *phrên* " l'esprit.

Pour Bleuler, les schizophrénies correspondent à un groupe de syndromes cliniques, d'origines différentes, mais organiques, où l'affaiblissement intellectuel n'est pas toujours présent (contrairement à la démence précoce de Kraepelin). Bleuler table plutôt sur des mécanismes psychopathologiques communs, en particulier une défaillance du

mécanisme associatif et il choisit le terme « *spaltung* », clivage, qui définit le syndrome dissociatif que nous connaissons toujours aujourd'hui.

Bleuler va ainsi affiner la symptomatologie et il distingue deux grands groupes de symptômes :

- les symptômes primaires, conséquence directe de la pathologie, avec cette altération des fonctions associatives, une personnalité morcelée ; et
- les symptômes secondaires « *réaction de l'âme au processus morbide de base* ».

Bleuler introduit donc une psychopathologie, une compréhension des signes et de leur sens.

Dans sa description, il oppose donc :

- les symptômes primaires, issus d'un processus biologique, non interprétables : au tout premier plan et le plus important, le syndrome dissociatif, mais aussi les épisodes d'excitation ou de dépression, la prédisposition aux hallucinations, le syndrome catatonique, quelques signes physiques...



- les symptômes secondaires, de véritables stratégies de lutte contre le processus biologique de base, des modifications indirectes des fonctions psychiques et même des tentatives d'adaptation aux troubles primaires.

Selon Garrabé (Garrabé, 1992), cette conception théorique de Bleuler est l'idée maîtresse qui va conduire à considérer, dans la théorie psychanalytique, « *le délire comme une tentative de guérison et de réinvestissement libidinal de la réalité extérieure* ».

Nous insistons sur cet apport de Bleuler, car le terme « *d'autisme* » apparaît ici, dans ces symptômes secondaires. Il le relie à la perte de contact avec la réalité, le repli dans un monde pour soi, avec la prédominance absolue ou relative de la vie intérieure. Avant de devenir une pathologie, l'autisme était un signe clinique de la schizophrénie, ce qui nous interroge donc encore un peu plus sur les limites et les frontières entre les deux entités. Nous ne sommes qu'en 1911. La pathologie autistique n'est pas encore née dans sa description princeps.

2.4. XX^{ème} siècle : de la schizophrénie de Bleuler à l'autisme de Kanner.

A la suite de l'invention de Bleuler avec la création de la catégorie « *schizophrénie* », August Homburger, en Allemagne (Heidelberg), est le premier auteur qui va l'évoquer dans un rapport à l'enfance. Il parle, en 1926, de « *schizophrénie infantile* ».

Toutefois, la description détaillée de la « *schizophrénie infantile* » revient à Potter, aux Etats-Unis, en 1933 pour un groupe de 6 enfants, âgés de 6 à 12 ans, où il décrit :

- une perte d'intérêt pour l'environnement ;
- des troubles de la pensée (barrage, condensation, persévération, incohérence) ;

- un manque de réciprocité émotionnelle, une diminution et une distorsion des affects,
- des changements dans la motricité, et
- une tendance à développer des stéréotypies.

Potter insiste sur une régression tant intellectuelle qu'affective (Potter, 1933). Il recherche, de plus, des spécificités chez l'enfant ; un pas est franchi. Une psychopathologie propre à l'enfant se distingue doucement et sort du schéma adulte.

Parallèlement, en Europe, Lutz s'attache à mieux préciser le cadre de la schizophrénie de l'enfant. Il travaille sur le sens du symptôme. Il décrit alors des troubles chez des enfants, des adolescents, avec « *des difficultés majeures d'adaptation, qui perturbent gravement leur mode de relation avec leur entourage* » (Lutz, 1937). Lutz met en avant :

- des troubles relationnels, qui évoluent vers une perte du besoin des relations ;
- une déstructuration des affects,
- une motricité modifiée tantôt vers l'apathie, tantôt vers l'excitation.

Six ans plus tard, Kanner distingue « *l'autisme précoce de l'enfant* » (Kanner, 1943) de la schizophrénie par :

- un début qu'il précise plus tôt, avec un extrême isolement de l'enfant, un détachement de l'ambiance au cours de sa première année de vie ;
- une évolution loin de l'évolution démentielle de Kraepelin : « *bonne potentialité intellectuelle* » ;

- une absence de lésion organique, contrairement à l'insistance de Bleuler pour sa description biologique des signes primaires : « *ni l'histoire de l'enfant, ni l'examen neurologique, ni les données de laboratoire, ne suggèrent une lésion organique* » (Bailly, 2012).

Kanner insiste en particulier sur le fait que l'autisme est là « *d'emblée* », contrairement à la schizophrénie. Il le qualifie d'ailleurs volontairement de « *précoce* » pour le distinguer de la schizophrénie infantile et notamment du terme d'autisme, introduit par Eugen Bleuler, comme un symptôme de la schizophrénie. Rappelons aussi les deux traits pathognomoniques de l'autisme infantile présentés par Kanner, qui disparaîtront en partie dans le DSM :

- « *aloneness* » : solitude extrême ; et
- « *sameness* » : immuabilité, maintien de la permanence.

Kanner va cependant légèrement évoluer de sa position princeps sur le caractère inné de la pathologie, tout en conservant un âge d'entrée dans la pathologie, comme critère diagnostic, élément encore présent dans les classifications actuelles. En 1949, il précise que le syndrome doit être identifié avant deux ans (Kanner, 1949), puis en 1956, avec Eisenberg, la limite est fixée à trente mois (Kanner, 1956), assez proche donc des 3 ans du DSM IV (APA, 1994) ou de la CIM 10 (OMS, 1994).

Ainsi, après Bleuler et la description de la schizophrénie, plusieurs auteurs vont se tourner vers des critères plus spécifiques de l'enfant : Homberger, Potter, Lutz. Enfin Kanner donne naissance à une nouvelle entité, l'autisme précoce. Toutefois, la période semble plus portée à la réflexion psychopathologique qu'aux classifications.

2.5. Année 50-70 : concept psychodynamique du noyau psychotique.

Dans les suites de la description de Kanner, un ensemble sémiologique au contours moins rigoureux vient s'agglomérer (Marcelli, 1999) :

- Malher, 1952 : « *psychose autistique primaire* » et « *psychose symbiotique* » ;
- Misès, 1970 : « *psychose à expression déficitaire* » ;
- Tustin, 1977 : « *autisme secondaire régressif* »...

Ces tableaux s'appuient cependant sur un concept qui vise à l'unification des psychoses infantiles, autour d'un « *noyau psychotique* », en termes psychodynamiques, ou d'un fonctionnement psychique dit « *archaïque* ». L'époque n'est, en effet, pas à poser des catégories diagnostiques distinctes, mais plutôt à utiliser des termes génériques. De nombreux auteurs utilisent même la catégorie générale des « *schizophrénies de l'enfance* » pour désigner des enfants avec des symptômes psychotiques. Le débat d'idées tourne surtout autour des conceptions « unitaire » et « pluraliste » des psychoses de l'enfant (Bailly, 2012).

En conséquence, le DSM II (APA, 1968) et la CIM 8 (OMS, 1974) regroupent tous les troubles psychotiques de l'enfant, y compris l'autisme, dans la catégorie générale des « *schizophrénies de l'enfance* ». Kanner, lui-même, dans la 4^{ème} édition de son traité en 1972 inclut l'autisme dans le chapitre de la schizophrénie. En France, le terme de "psychose" est choisie et la distinction porte sur l'âge de début avec les psychoses précoces et les psychoses plus tardives (Bailly, 2012).

Ainsi, la psychiatrie a évolué, a reconnu les psychoses infantiles et s'affrontent, bien souvent, de 1950 à 1970 deux courants étiologiques :

- une psychogenèse, qui sera partiellement rejetée ultérieurement, avec notamment tous les combats parentaux ; et
- une organogenèse, qui a tendance à ignorer la construction interactive du développement de l'être humain.

Toutefois, après Kanner, un concept de « *psychose infantile* » unifié s'est construit. Autisme et schizophrénie appartiennent « au même tout ». L'évolution va alors les scinder.

2.6. Après 1970 : distinction des psychoses de l'enfant.

Progressivement, plusieurs auteurs vont se focaliser sur l'âge de début des troubles et amènent des arguments.

Au Royaume Uni notamment, les travaux de Rutter et Kolvin vont préciser les frontières diagnostiques. Rutter (1967 et 1972) insistera sur la distinction, parmi les psychoses de l'enfant, en fonction de l'âge d'apparition :

- début pendant les deux premières années : syndrome de Kanner ;
- début plus tardif dans l'enfance : tableau plus proche de la schizophrénie de l'adulte.

Dans plusieurs articles, Kolvin défendra aussi l'idée « *there is not a unitary psychosis of childhood* » (Kolvin, 1971 et 1972). L'hypothèse de Rutter et Kolvin est ainsi qu'il

existe une distinction dans les psychoses de l'enfant, d'abord par leur âge de diagnostic, mais aussi par d'autres caractéristiques comme les antécédents familiaux de schizophrénie, le niveau socio-économique, les fonctions cognitives, la clinique évolutive.

Retrouvons d'ailleurs ces critères de distinction dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Comparaison early psychosis et late onset psychosis, issue des articles de Kolvin et Rutter.

<i>Critères</i>	<i>Early psychosis</i>	<i>Late onset psychosis</i>
Clinique	Evitement du regard Stéréotypies Résistance au changement	Hallucinations et idées délirantes
Classe parentale	Haute	Moyenne ou basse
Quotient intellectuel	Souvent en dessous de 70	Souvent meilleur
Parents schizophrènes	Taux bas	Taux haut
ATC parentaux	Risques périnataux	Bizarreries de personnalités

Cette distinction guide alors les classifications.

La CIM 9 (OMS, 1979) est une transition : d'une part, la catégorie générale « *psychoses spécifiques de l'enfance* » regroupe la schizophrénie (dans sa forme de l'enfant) et l'autisme infantile ; d'autre part, elle admet que la schizophrénie, dans sa forme adulte, peut également survenir au cours de l'enfance.

Le DSM III (APA, 1980) évolue encore et marque, pour la première fois, la distinction entre autisme et schizophrénie. Une nouvelle catégorie diagnostique naît : « *troubles globaux du développement* », prémice de la vaste case des TEDs, Troubles Envahissants du Développement, qui a largement été employée jusqu'à l'arrivée du DSM 5.

Le terme « *psychose* » est, par ailleurs, sorti des classifications et la schizophrénie infantile n'est plus précisée en entité, mais incluse dans le grand groupe des troubles schizophréniques. Cette tendance est celle que nous connaissons aujourd'hui, que nous avons observée dans la première partie de notre travail, avec la CIM 10 (OMS, 1979), le DSM IV (APA, 2003). Il est admis que les symptômes essentiels de la schizophrénie sont sensiblement similaires, quel que soit l'âge du sujet, et les critères diagnostiques des classification applicables de l'enfant à l'adulte.

Nous noterons toutefois que les dernières années ont vu un nombre croissant de travaux sur les schizophrénies chez l'enfant et l'adolescent (Bailly, 2012). En 1992, avec une revue de la littérature sur différents travaux (Makita, 1966; Kolvin, 1971; Eggers 1978 et 1989; Green, 1984; Volkmar, 1988; Russell, 1994; Remschmidt, 1994) incluant des patients âgés de 3 à 15 ans, Werry tente de préciser des sous-catégories diagnostiques de schizophrénie, en fonction de l'âge d'apparition des troubles (Werry, 1992). Il propose alors:

- *Early Onset Schizophrenia* (E.O.S), avant 16-17 ans ;
- *Very Early Onset Schizophrenia* (VEOS), avant 13 ans.

Aujourd'hui, nous parlons d'ailleurs de schizophrénie à début précoce lorsque la pathologie débute avant l'âge de 18 ans et de schizophrénie à début très précoce lorsqu'elle débute avant l'âge de 13 ans (Werry, 1992; Bonnot, 2011). Nous reprendrons ces appellations tout au long de notre travail, avec les trois catégories suivantes :

- *Adult Onset Schizophrenia*, AOS : schizophrénie à début adulte, donc strictement après 18 ans ;
- *Early Onset Schizophrenia*, E.O.S : schizophrénie à début précoce, entre 13 et 18 ans ;
- *Very Early Onset Schizophrenia*, VEOS: schizophrénie à début très précoce, avant 13 ans.

En conclusion sur ce chapitre historique (figure 1), nous sommes remontés au début des écrits sur les enfants, aux premiers ouvrages pédopsychiatriques, à la description de la schizophrénie par Bleuler en 1911 avec l'autisme, symptôme secondaire, et à la description de l'autisme précoce par Kanner, en 1943, pour comprendre un débat qui ne cesse de se poursuivre entre une ou deux entités. L'évolution sociétale, la poussée de la psychiatrie d'adulte ont cependant amené doucement un apparent consensus sur une scission entre un autisme plus précoce et une schizophrénie d'installation plus tardive.

Toutefois, troubles autistiques et schizophrénies précoces sont-ils deux pathologies bien distinctes ?

Que nous transmet la littérature actuelle ?

Quels sont les derniers arguments que nous pouvons trouver pour étayer ce débat ?

1806
1809
1810
1860
1863
1871
1883
1899
1906
1909
1911
1943
1952
1970
1971
1972
1977
1979
1980
1994
2013

Itard : « *Enfant Sauvage de l'Aveyron* ».



Pinel, 1^{ère} description de délire.



Haslam : « *Illustration of madness* ».



Morel : terme « *démence précoce* ».



Kalhbaum : « *hébéphrénie* »



Hecker, observations d'hébéphrènes.



Spizka évoque les psychoses infantiles.

Kraepelin « *dementia praecox* », 6^{ème} édition du traité.

De Sanctis « *démence précocissime* ».

Heller : « *démence infantile* »

Bleuler : schizophrénie, et « *autisme* » dans les symptômes secondaires.

Kanner : « *autisme précoce de l'enfant* ».

Malher : « *psychose autistique primaire* »

Misés : « *psychose à expression déficitaire* »

Kolvin Distinction des psychoses en fonction de l'âge d'apparition.

Rutter

Tustin « *autisme secondaire régressif* ».

CIM 9 Transition dans les classifications

DSM III Distinction autisme/schizophrénie. Naissance des TEDs.

DSM IV

DSM 5



Graphe 1 : Pédopsychiatrie dans le temps

3. Troubles autistiques et schizophrénies précoces sont-ils deux pathologies bien distinctes ?

Dans les classifications DSM IV (APA, 1994), DSM 5 (APA, 2013), CIM 10 (OMS , 1994), comme dans l'esprit commun, troubles autistiques et schizophrénie semblent deux entités bien distinctes. Néanmoins, la question d'une continuité n'a cessé d'être posée au cours des années. Nous aborderons alors cette problématique à travers trois points :

- les études dans les deux populations : recherche d'antécédents autistiques, ou de signes autistiques, chez des sujets schizophrènes, ou suivi longitudinal de patients autistes évoluant vers un trouble schizophrénique ;
- les divergences et comparaisons entre les deux pathologies ; et enfin
- l'hypothèse d'un lien.

3.1. Les études dans les deux populations :

3.1.1. Recherche d'antécédents autistiques, ou de signes autistiques, chez des sujets schizophrènes.

Plusieurs études retrouvent des antécédents autistiques chez des patients schizophrènes.

Citons, par exemples, quelques travaux :

- Cantor et al. (Cantor, 1982) retrouvent, sur une population de 30 schizophrènes, 23 %, soit 7 patients (5 enfants, 2 adolescents) avec des signes psychotiques, avant 30 mois et un diagnostic d'autisme précoce infantile.

- Watkins et al. (Watkins, 1988) s'intéressent à 18 jeunes patients schizophrènes précoces, avec un début de pathologie avant 10 ans, soit 18 patients VEOS. Dans leur échantillon, 72 % des sujets ont des troubles du développement avant 6 ans tels des troubles sévères du langage, des troubles psychomoteurs et 39 % (N = 7) valident la symptomatologie de l'autisme infantile dans le DSM III ;

- Alagband-Rad et al. (Alagband-Rad, 1995), étudient aussi, comme Watkins et al., l'histoire prémorbide de jeunes schizophrènes au début précoce, avant 12 ans. Ces 23 enfants, porteurs d'un diagnostic de schizophrénie dans le DSM-III-R, présentent certains signes du registre autistique avec des troubles du développement précoces, des problèmes psychomoteurs et des stéréotypies. Sur les 23 patients, 13 % (3 enfants) ont d'ailleurs reçu un diagnostic d'autiste et 21.7 % (5 enfants) celui de TED-NS, soit pour le DSM-III-R des antécédents de troubles envahissants du développement autour de 34.7 %. Ce travail de l'équipe de Rapoport trouve sa continuité dans le travail ci-dessous.

- L'équipe de Rapoport (McKenna, 1994), avec la large base de données du NIMH (National Institut of Mental Health), publie un premier screening sur 71 cas de schizophrènes précoces (début \leq 12 ans) en 1994 : 6 sujets ont reçu un diagnostic de syndrome d'Asperger ou de PDD-nos. Les résultats sont étoffés dans diverses recherches et l'équipe annonce, en 2004, 25 % d'antécédents de trouble envahissant du développement (notamment PDD-nos), avant un diagnostic de schizophrénie (Sporn, 2004).

- Bonnot et al. (Bonnot, 2007) recrute 16 patients schizophrènes, avec un début de pathologie avant 16 ans, pour son travail de thèse. Des antécédents de troubles envahissant du développement sont présents pour 10 sujets, soit pour 62.5 % de la population schizophrène précoce.

Par ailleurs, d'autres travaux (Krasil'Nikov, 1991 ; Travé-Rodriguez, 1994 ; Konstantareas, 2001 ; Sheitman, 2004) mettent en évidence un recouvrement entre les symptômes des deux pathologies :

- Krasil'Nikov (Krasil'Nikov, 1991) décrit une variation de signes autistiques (pensées, comportement, etc...) sur une étude de 46 schizophrènes ;
- Konstantareas et al. (Konstantareas, 2001) : étude de 28 sujets avec 14 autistes et 14 schizophrènes.
- Sheitman et al. (Sheitman, 2004) utilisent un questionnaire de 57 questions sur le comportement autistique, l'ABC = *Autism Behavior Checklist* (Krug, 1980) et 15 patients sur les 21 schizophrènes étudiés ont des signes autistiques, avec un score variable de 8 à 60 (score 0-4 normal; score 77 en faveur d'un diagnostic d'autisme). De plus, leurs résultats suggèrent que certains patients, résistants au traitement des schizophrénies, auraient des symptômes autistiques et des signes négatifs.

Ainsi, en étudiant la population schizophrène, malgré la scission retenue par l'histoire et les classifications, des antécédents autistiques et un recouvrement symptomatologique

semblent apparaître entre les deux pathologies. De plus, le pourcentage d'antécédents ou de recouvrement semblent augmenter lorsque nous considérons la pathologie schizophrénique et l'ensemble du spectre autistique (autisme infantile, TED, PDD-nos...). Observons alors maintenant les frontières, en nous positionnant du côté de la population autiste.

3.1.2. Etude de suivi longitudinal de patients autistes :

Les années 90 voient se développer des études de suivi longitudinal et quelques unes vont porter sur le devenir des enfants diagnostiqués autistes dans l'enfance, ou avec un trouble du spectre autistique (Dauner, 1978 ; Clarke, 1989 ; Engeland, 1994 ; Larsen, 1997 ; Jansen, 2000).

- Au Pays Bas, un suivi longitudinal d'enfants, atteints d'autisme ou de troubles apparentés, fait apparaître que 17 % d'entre eux développent à l'adolescence un tableau de schizophrénie (Engeland, 1994 ; Jansen, 2000).

- Le Danemark met aussi en place des études cliniques sur le suivi de patients durant 30 ans. L'équipe de Larsen et al. analyse la démographie (Larsen, 1990), la morbidité (Larsen, 1991) chez 322 patients et précise, en plus, le devenir d'une population de 18 enfants avec 9 enfants autistes et 9 enfants atteints d'un syndrome d'Asperger (Larsen, 1997). Durant ces 30 ans, comme nous l'avons détaillé, les classifications ont évolué, mais il est particulièrement intéressant de noter qu'au cours de ce suivi, six patients du groupe autiste et un patient présentant un syndrome Asperger ont reçu, à un moment donné, un diagnostic de

schizophrénie avec la CIM 8 (OMS, 1974 ; Munk, 1986 ; Larsen, 1997). Dans le groupe autiste, Larsen et al. (Larsen, 1997) décrivent, par ailleurs, en détails et avec interrogations des cliniciens, l'évolution vers la schizophrénie : un patient, diagnostiqué autiste dans l'enfance, présenterait à 25 ans, un tableau clinique avec « *désillusion, hallucinations, catatonie* » ; une jeune femme, diagnostiquée aussi autiste, est décrite comme « *hallucinée* » à 21 ans et avec des hallucinations envahissantes après la trentaine.

Néanmoins, il faut modérer ces résultats, notamment le travail de Larsen et al. (Larsen, 1997) avec le faible effectif évoluant vers une schizophrénie. D'autres études tendent aussi à démontrer que l'incidence de la schizophrénie n'est pas plus élevée dans le devenir d'une population autiste que dans la population générale (Mouridsen, 1999 ; Volkmar, 1991).

- Mouridsen et al. (Mouridsen, 1999) rapportent un suivi de 22 ans sur 13 patients porteurs d'un troubles désintégratifs de l'enfance et 39 autistes. Aucun sujet suivi, sur cette longue période, n'aurait évolué vers une schizophrénie.

- Volkmar et al. (Volkmar, 1991) ne retrouvent qu'un cas sur 163 dossiers de patients autistes, qui évolue vers la schizophrénie après l'âge de 15 ans, soit une fréquence de 0.6 dans ce travail, très proche donc des chiffres classiques d'incidence de la schizophrénie. Le jeune homme aurait eu un diagnostic d'autisme dans l'enfance et serait devenu plus anxieux autour de 15 ans; il aurait alors déclenché des hallucinations auditives et visuelles et son discours se serait altéré avec des barrages, une diffluence, etc...

Enfin, Hofvander et al. (Hofvander, 2009) ont la particularité d'étudier des sujet adultes, ayant eu un diagnostic de trouble envahissant du développement, mais sélectionnés avec "*une intelligence normale*". Les auteurs ne retrouvent alors un trouble psychotique que chez 15 sujets sur les 122 recrutés, soit environ dans 12 % des cas.

Ainsi, les études de suivi longitudinal des enfants autistes, ou d'un trouble apparenté, donnent des résultats partagés. Elles sembleraient moins favorables que les études en population schizophrène, pour évoquer un recouvrement. Poursuivons néanmoins notre réflexion, en comparant les deux entités pathologiques, et en cherchant notamment leurs points communs à différents niveaux.

3.2. Points communs entre les deux entités :

Comme nous l'avons étudié dans le chapitre historique, les travaux de Kolvin (Kolvin, 1971) et Rutter (Rutter, 1972) tendent plutôt à séparer les deux pathologies, en insistant sur les différences qui permettent de les distinguer : tableau clinique et âge d'installation de la pathologie, niveau de classe socio-économique parentale, fonctions cognitives avec notamment le coefficient intellectuel, antécédent de schizophrénie chez les parents de l'enfant atteint, histoire parentale... Dans son article de 1972, Rutter affirme la distinction sur différents points. Sa démonstration est étendue, avec en plus des détails sur le sexe ratio (autant d'hommes que de femmes, dans la schizophrénie, à l'âge adulte, pour trois à quatre hommes pour une femme dans l'autisme), des facteurs organiques (complications périnatales et épilepsie plus fréquentes dans l'autisme que dans la schizophrénie)... Par exemple, il écrit, en outre, avec affirmation :

« The schizophrenic may retreat from reality into fantasy, but the autistic child does not retreat, rather he fails to develop social relationships, a crucial distinction ».

« Le schizophrène peut se retirer de la réalité dans l'imaginaire, mais l'enfant autiste ne retire pas, il échoue plutôt à développer des relations sociales, une distinction cruciale ».

Pour lui, l'autisme n'est donc pas une des premières manifestations de la schizophrénie.

En opposition à l'idée des travaux de Kolvin et Rutter sur les différences entre autisme infantile et schizophrénie, d'autres études mettent plutôt en évidence les points communs au sein des deux pathologies :

- une approche psychodynamique et, en particulier, les travaux de Geneviève Haag (Haag, 2005) : importance des angoisses en lien avec l'image du corps et les représentations spatiales ;
- des signes cliniques de retrait autistique, retrait social (Bleuler, 1911 ; Kanner, 1943), présence d'anomalies morphologiques mineures (Gourion, 2001 ; Gourion, 2003) ;
- un mode d'expression différent à la douleur (Bonnot, 2008 ; Tordjman, 2009 ; Tordjman, 2014) ;
- un aspect biologique : réponse anormale au stress sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Richdale, 1992 ; Tordjman, 1997 ; Jansen, 1998 et 2000 ; Corbett, 2006 ; Bonnot, 2007 ; Corbett, 2008 ; Walker, 2010 ; Collip, 2011 ; Walker, 2013 ; Schupp, 2013) ;

- des facteurs génétiques communs (Yan, 2000 ; Rapoport, 2009).

Ainsi, à côté des études qui suggèrent un recouvrement, une continuité des deux pathologies, des points communs semblent évidents entre autisme et schizophrénie, et en particulier des points communs entre autisme et schizophrénies précoces. Comment préciser alors ces liens ?

3.3. L'hypothèse d'un lien :

Certaines études en populations schizophrènes, comme d'autres en populations autistes, ont amené l'idée intéressante qu'un sous-groupe d'enfants du spectre autistique (et non toute la population du spectre autistique), avec des caractéristiques bien déterminées, pourraient évoluer préférentiellement vers un trouble schizophrénique (Cantor, 1982 ; Petty, 1984 ; Clarke 1989 ; Sverg, 2003).

En 1984, l'étude de Petty et al (Petty, 1984) rapporte trois cas d'autisme, associés au développement ultérieur d'une schizophrénie. Les auteurs considèrent alors que cette association ne peut pas être totalement due au hasard et font la supposition que ce sous-groupe d'enfants autistes aurait cette tendance évolutive vers la schizophrénie.

Parallèlement, d'autres travaux s'intéressent à un sous-groupe d'enfants diagnostiqués MCDD *Multiple Complex Developmental Disorders* et retrouvent une tendance à évoluer vers une schizophrénie ou un trouble du spectre schizophrénique (Engeland, 1994 ; Jansen, 2000 ; Sprong, 2008).

Nous avons évoqué cette catégorie dans la première partie de notre travail, notamment par le lien établi entre les MCDD, et les « *dysharmonies psychotiques* », catégorie particulière de la classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (Misès, 2012), absente de la classification internationale des maladies (OMS, 1994) ou de la classification américaine (APA, 1994).

Le terme « *Multiplex Developmental Disorder* » (MDD) a été proposé par l'équipe de Cohen (Cohen, 1986), après une évaluation et un suivi de patients au Yale Child Study Center. Plusieurs dénominations se sont d'ailleurs recoupées : « *bordeline syndrome of childhood* », « *schizoïd disorder* », « *schizotypal disorder* », « *MDD multiplex developmental disorder* » and « *MCDD multiple complex developmental disorder* » (Cohen, 1986 ; Gaag, 1995 ; Ad-Dab'Bagh, 2001 ; Sprong, 2008). Ad-Dab'Bagh et Greenfield reprennent l'évolution de cette entité « multiple et complexe » dans une revue de la littérature. La France traduit souvent cette catégorie par des « *troubles complexes et multiples du développement* ».

L'équipe de l'université d'Utrecht, forte de d'une longue tradition de travail dans le champ de l'autisme, appuie sur la spécificité de cette catégorie (Gaag, 1995 ; Buitelaar, 1998). Leur but est de préciser le diagnostic à l'intérieur du large spectre autistique entre l'autisme typique, les troubles envahissements du développement non spécifiés ou « *pervasive developmental disorder not otherwise specified* » (PDD-NOS) et les MCDD. Leurs recherches tendent à mettre en évidence que les enfants porteurs d'un MCDD seraient moins perturbé que les enfants autistes au niveau de la triade communication / interaction sociale / comportement stéréotypé et en revanche s'illustreraient plus que les enfants autistes dans le registre des troubles de la pensée,

des anxiétés primaires et des comportements agressifs. Ils ont ainsi proposé des règles pour poser le diagnostic, notamment afin d'affiner les recherches entre autistes, PDD-NOS et MCDD.

Les critères diagnostiques ont donc été proposés par l'équipe américaine de Cohen (Cohen, 1986), puis précisé par Towbin et al en 1993 (Towbin, 1993) et Buitelaar en 1998 (Buitelaar, 1998). Du côté français, en collaboration avec l'équipe du Yale Study Center et D.J Cohen, Tordjman et al (Tordjman, 1997) précise les points communs et les divergences entre MCDD et dysharmonies psychotiques.

Les caractéristiques cliniques des MCDD appartiennent ainsi à trois grands domaines :

- émotionnel : troubles de la régulation de l'anxiété et des affects ;
- social : troubles des comportements sociaux et des interactions ; et
- cognitif : troubles de la pensée.

De plus, deux autres points complètent le tableau : le syndrome apparaît dans les premières années de vie et l'enfant n'est ni autiste, ni schizophrène.

Pour le détail, reprenons l'article de Tordjman et al (Tordjman, 1997 ; Ferrari, 2001) et les cinq critères énoncés :

1) **La régulation de l'état affectif et de l'anxiété est altérée**, au-delà de ce qui est observé chez des enfants d'âge comparable, et se manifeste par plusieurs comportements suivants :

- Anxiété ou tension intense et généralisée ;
- Peurs et phobies (souvent inhabituelles ou singulières) ;
- Episodes de panique récurrents ou anxiété submergeant le sujet ;
- Episodes de désorganisation du comportement ponctués par des conduites nettement

immatures, primitives, ou violentes ;

-Variabilité émotionnelle étendue et significative, avec ou sans causes environnementales ;

-Fréquentes réactions d'anxiété idiosyncrasiques ou bizarres.

2) **Comportement / sensibilité sociale constamment altéré(e)**, se manifestant par différents types de troubles :

-Désintérêt social, détachement, évitement, ou repli sur soi, en dépit de compétences évidentes ;

-Relations avec les pairs fortement altérés ;

-Troubles marqués des liens affectifs, degré important d'ambivalence vis-à-vis des adultes (en particulier parents / tuteurs) ;

-Limitations profondes des capacités d'empathie ou de la compréhension exacte des affects d'autrui.

3) **Altération du processus cognitif (trouble de la pensée)** se manifestant par certaines des difficultés suivantes :

-Irrationalité, intrusions soudaines dans le processus de pensée normal, néologismes, répétitions de mots dénués de sens, pensées décousues et /ou magiques, idées bizarres et d'un illogisme flagrant ;

-Incapacité à distinguer réalité et vie intérieure imaginaire ;

-Perplexité et confusion (troubles de la compréhension des processus sociaux ou difficultés à garder des pensées organisées) ;

-Illusions, idées prédominantes comprenant des fantasmes d'omnipotence, des préoccupations paranoïdes, un hyper investissement de personnages imaginaires, des fantasmes grandioses de pouvoirs exceptionnels et une idéation référentielle.

4) **Le syndrome apparaît lors des premières années de vie.**

5) **L'enfant n'est ni autiste, ni schizophrène.**

Nous retrouvons donc des similitudes entre MCDD et dysharmonies psychotiques :

- une expression légèrement plus tardive que dans l'autisme, autour 3 à 4 ans ;
- des troubles complexes avec différents domaines, comme l'anxiété, des troubles des interactions sociales ou du cours de la pensée ; et
- une évolution au cours du temps.

Les divergences sont des nuances (Tordjman, 1997) :

- Sur le plan clinique : le concept de dysharmonie psychotique implique, non seulement la possibilité d'une évolution à plus ou moins long terme (tout comme les MCDD), mais aussi celle d'une symptomatologie variable d'un cas à l'autre, et pour un même enfant suivant les moments.
- Sur le plan psychopathologique, l'interprétation et l'analyse psychodynamique sont d'emblée présentes dans les dysharmonies psychotiques, alors que la définition des MCDD repose essentiellement sur une description syndromique et comportementale. Les anglo-saxons ont, en effet, abandonné le terme de psychose, porteur d'une connotation péjorative de « folie », qui véhiculerait de la peur à l'annonce du diagnostic. Pour d'autres, le terme de psychose serait, de plus, considéré comme trop vague, lié à des concepts de démonstration « non scientifique ».

En pratique, les approches diagnostiques américaine et française semblent plus complémentaires qu'opposées. Elles permettent de discuter divers aspects d'un même tableau clinique selon différentes perspectives psychopathologiques et culturelles : l'approche américaine précise des critères diagnostiques explicites, tout comme les

classifications internationales et américaines (CIM et DSM), alors que l'approche française souligne des mécanismes psychodynamiques.

Enfin, mentionnons aussi une catégorie utilisée principalement par les américains, donc rarement traduite, mais évoquée par l'équipe de Rapoport et le NIMH pour son éventuel lien avec les schizophrénies précoces : le MID « *multidimensionally impaired disorder* ». Ce trouble se présenterait comme une psychose atypique avec des troubles de l'attention, une altération du contrôle pulsionnel et du contrôle affectif. Dans une étude (Kumra, 1998), les patients porteurs d'un MID et les patients atteints d'une schizophrénie très précoce partagent plusieurs points :

- des traits autistiques précoces et transitoires,
- un déficit cognitif,
- un risque de troubles du spectre schizophrénique chez les apparentés du premier degré.

En conclusion, même si les classifications tendent à séparer troubles du spectre autistique et troubles schizophréniques, la frontière ne semble pas toujours très nette. Les études en population schizophrène mettent notamment en évidence des antécédents d'autistes et des signes cliniques se recouvrant entre les deux pathologies. Plusieurs travaux ont, de plus, suggéré des évolutions d'enfants autistes ou porteurs de troubles apparentés comme le syndrome asperger, ou encore les MCDD, les MID, vers des troubles schizophréniformes et ont alors introduit la notion de facteur de risque vers la

schizophrénie. L'hypothèse d'un sous-groupe d'enfants autistes, à développement préférentiel vers la schizophrénie, nous amène donc à nous interroger sur la vulnérabilité de ce sous-groupe pour la schizophrénie.

Qu'est-ce que cette notion de vulnérabilité ?

Pouvons-nous parler d'une vulnérabilité à un trouble schizophrénique ?

Existe-t-il une vulnérabilité particulière chez les enfants autistes ?



4. Le concept de vulnérabilité :

Afin de comprendre ce vaste concept de vulnérabilité, nous commencerons par une définition, puis nous croiserons volontairement les notions de stress et vulnérabilité pour nous inscrire dans notre réflexion. Nous n'entrerons pas ensuite dans la description exhaustive des modèles de vulnérabilité de la schizophrénie, mais nous ouvrirons les connaissances autour des thématiques : vulnérabilité, stress, schizophrénie. Nous terminerons enfin ce chapitre en balayant les agents de cette vulnérabilité et en approfondissant la biologie du stress.

4.1. Définition :

La vulnérabilité est un concept actuel, autant en médecine somatique, qu'en psychopathologie. L'étymologie latine, "*vulnus, vulneris*", qui signifie « *blessure* », éclaire le sens. La vulnérabilité est alors la qualité de ce ou celui qui est vulnérable, soit encore de ce ou celui qui est susceptible d'être blessé, exposé aux atteintes physiques ou morales.

Le concept est largement utilisé aujourd'hui, pour des personnes, un groupe social particulier, etc... Pour exemple de société, simple, connu de tous, lorsqu'un bateau coule, il est coutume de sauver « *les femmes et les enfants d'abord* », ces deux groupes étant entendus plus vulnérables que les hommes, au niveau de leur force physique, de leur résistance, face à la menace et au danger.

Du côté de la psychiatrie, bien qu'esquissée dès l'époque de Bleuler, la vulnérabilité à la schizophrénie est une question réactualisée principalement par Zubin et ses

collaborateurs (Zubin, 1977 ; Scotto, 1997). La notion de vulnérabilité, développée par Zubin et al., n'est d'ailleurs pas particulière à la schizophrénie et peut s'appliquer à d'autres troubles mentaux. Selon Zubin et Spring (Zubin, 1977 ; Scotto, 1997), la vulnérabilité d'un individu, par rapport à une affection particulière, est « *la mesure de la facilité et de la fréquence avec lesquelles il développe cette maladie, lors de l'action d'agents perturbateurs de son homéostasie* ».

La préservation de la santé d'un individu peut schématiquement être représentée par le maintien d'un équilibre (l'homéostasie), malgré les attaques subies, qu'elles soient chimiques, physiques, infectieuses, psychologiques, sociales... La vulnérabilité apparaît donc comme « *une dimension présente chez tous les individus* », avec un principe de continuité du normal au pathologique. Sont donc distingués des individus hyper vulnérables, faiblement vulnérables, ou totalement invulnérables à certaines pathologies.

Si nous appliquons ce principe à notre dernier questionnement autour des liens entre spectre autistique et schizophrénie, comme nous venons notamment de le voir dans le chapitre précédent, un sujet issu d'un sous-groupe d'enfants autistes, hautement vulnérable à la schizophrénie, développerait des épisodes psychotiques schizophréniques, en réaction à des événements mineurs. En revanche, un individu, faiblement vulnérable à la schizophrénie, ne présenterait un épisode psychotique que lors de circonstances exceptionnelles, comme une catastrophe naturelle.

Ainsi, Zubin et al. (Zubin, 1977 ; Scotto, 1997) définissent la vulnérabilité à la maladie, comme une blessure plus ou moins profonde selon chaque individu et la présentent,

avec originalité, comme une condition permanente, face aux épisodes psychotiques, les états récurrents : le trouble chronique n'est donc plus la schizophrénie, le trouble mental, mais la vulnérabilité à produire la schizophrénie, ou le trouble mental !

Toutefois, cette définition de Zubin et al. ouvrent implicitement la question « *des agents perturbateurs de l'homéostasie* » du sujet.

Connaissons-nous aujourd'hui ces « *agents perturbateurs de l'homéostasie* » du sujet ?

Dans leur réflexion, Zubin et al. tentent alors de poser les bases de cette question-réponse et introduisent, à cet effet, la notion de stress à côté de celle de vulnérabilité. Les « *stresseurs* » sont identifiés comme ces possibles agents perturbateurs de l'homéostasie du sujet. Poursuivons donc cette pensée de Zubin, afin de mieux comprendre l'interrelation stress-vulnérabilité.

4.2. Stress et vulnérabilité :

Dans ce chapitre, nous suivons la pensée et le travail de Zubin et al. Nous entrerons d'abord dans leurs réflexions autour du lien entre stress et vulnérabilité, pour déboucher enfin sur leur modèle théorique.

4.2.1. Le lien entre stress et vulnérabilité :

Comme pour « *blessure* » et vulnérabilité, l'étymologie du stress nous donne un premier aperçu sur sa définition : le stress vient, en effet, du latin "*stringere*" qui signifie « *appuyer en écrasant* », « *presser* », « *serrer* ». Le dictionnaire Larousse définit alors le stress comme l'ensemble des perturbations biologiques et psychiques, provoquées par

une agression quelconque sur un organisme, soit tout ce qui presse cet individu et provoque chez lui des réponses biologiques, mais aussi psychologiques.

Zubin (Zubin, 1977 ; Zubin, 1985) définit, de plus, le stress comme « *toute demande imposée à l'individu, l'obligeant à mettre en œuvre des réponses adaptatives* ». Dans ce contexte, les « *stresseurs* » sont ces agents, qui déterminent le stress et peuvent être de nature :

- endogène : génétique, neurophysiologique, biochimique...

- exogène : environnemental, développemental, avec également les événements de vie, etc...

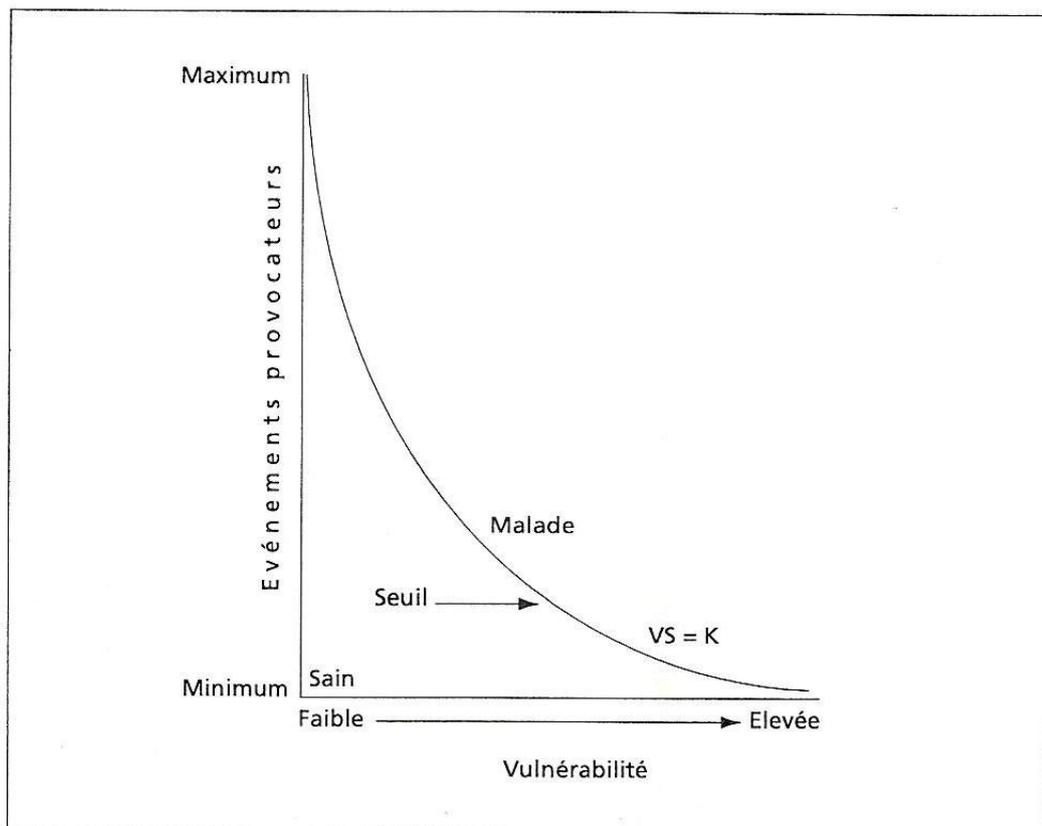
Dans leur travail, Norman et al. (Norman, 1993 ; Scotto, 1997) mettent en évidence une relation entre les « *stresseurs* » et l'aggravation des symptômes chez les schizophrènes. Toutefois, les schizophrènes ne semblent pas être exposés à plus de « *stresseurs* » que la population générale, mais seulement ils seraient plus vulnérables, plus réactifs. Évaluer le rôle du stress et des « *stresseurs* » chez les patients schizophrènes revient donc à mesurer, indirectement, la vulnérabilité de ces patients. Le lien est indirect, mais il est établi. Le modèle de Zubin n'est donc pas un simple modèle de vulnérabilité, mais plus un modèle stress-vulnérabilité.

4.2.2. Le modèle de Zubin et al. : un modèle stress-vulnérabilité.

Zubin et al. (Zubin, 1977) ont modélisé les liens entre le stress et la notion de vulnérabilité par une courbe (graphe 2), qui représente le seuil au-delà duquel le sujet bascule dans un épisode psychotique. Le seuil définit le niveau maximal de contrainte, auquel le sujet peut s'adapter (Scotto, 1997).

Graphe 2 :Modèle Stress-Vulnérabilité de Zubin (Zubin, 1977)

L'équation de la courbe est $VS = K$, avec V : degré de Vulnérabilité ; S : niveau de stress induit par l'évènement déclenchant, « le stresser » ; K : constante.



Selon Zubin et al. (Zubin, 1977 ; Azorin, 1997), chaque individu a un seuil de vulnérabilité qui lui est propre. Si l'évènement stressant se situe en dessous du seuil, le sujet répond de manière adaptative. En revanche, lorsque l'évènement se situe au-dessus du seuil de vulnérabilité, le sujet peut développer un épisode psychotique. Dans cette dernière situation, pour revenir à son état antérieur de vulnérabilité, le sujet n'a que deux choix :

- soit le « *stresseur* », quel qu'il soit, diminue et l'équilibre se rétablit,
- soit une intervention extérieure lui vient en aide : par exemple, une intervention thérapeutique permet au patient de revenir en dessous de son propre seuil de vulnérabilité et de récupérer son équilibre.

Rappelons que, pour Zubin et al., c'est bien cette vulnérabilité qui est chronique...

De plus, cette hypothèse de la vulnérabilité à la schizophrénie nous permet d'introduire la notion de « *marqueurs de vulnérabilité* » (Zubin, 1981), qui ne cessera de prendre de l'importance jusqu'aux recherches actuelles; cette notion est d'ailleurs intéressante pour notre travail. En effet, en fonction de la relation temporelle avec l'épisode psychotique (antériorité, simultanéité, postériorité) et du caractère familial ou non, les indicateurs de vulnérabilité n'ont pas la même importance pour différencier les schizophrènes des sujets sains.

Zubin et al. (Zubin, 1981 ; Scotto, 1997) recensent notamment :

- les *marqueurs de vulnérabilité*, aussi appelés *indicateurs de vulnérabilité*, *facteurs de risque*, ou encore *marqueurs endophénotypiques*, présents à toutes les phases de la maladie (pré-épisodes, épisodes, post-épisodes), familiaux ou non, qui permettent de définir les individus à risque psychotique, avant même

l'apparition d'un premier épisode ;

- les *marqueurs d'épisode*, identifiables uniquement au cours de l'épisode psychotique ;
- les *marqueurs résiduels*, qui apparaissent au cours de l'épisode psychotique et persistent malgré sa résolution, liés à la maladie ou à des facteurs extrinsèques, iatrogènes... et enfin,
- les *marqueurs d'invulnérabilité*, présents uniquement chez les apparentés non atteints de patients schizophrènes, qui protègent le sujet d'un épisode psychotique, même si ce sujet est aussi porteur d'autres indices de vulnérabilité.

Ainsi, Zubin et al. inscrivent un lien indirect entre stress et vulnérabilité : mesurer le stress reviendrait à mesurer indirectement la vulnérabilité. De plus, ils posent les bases d'un modèle seuil-dépendant pour la vulnérabilité à la schizophrénie, modèle d'ailleurs extrapolable aux autres pathologies mentales. Ils introduisent enfin la notion de « *marqueurs de vulnérabilité* » et ne se doutaient certainement pas de l'étendue des recherches, depuis cette première description.

Avant toutefois d'approfondir nos connaissances sur ces marqueurs, confrontons le modèle théorique de Zubin à d'autres modèles de vulnérabilité pour la pathologie schizophrénique. D'autres modèles théoriques pourraient-ils expliquer, par exemple, qu'un enfant d'un groupe particulier d'enfants autistes évoluerait plus facilement vers une schizophrénie ?

4.3. Autres modèles de vulnérabilité :

Comme nous l'avons annoncé, nous ne serons pas exhaustifs sur les modèles de vulnérabilité, décrits autour de la pathologie schizophrénique. Notre objectif est surtout d'ouvrir la réflexion autour des notions : stress, vulnérabilité et schizophrénie. Nous verrons donc successivement :

- le modèle de Nuechterlein et Dawson ;
- le modèle de Ciompi ;
- d'autres modèles allemands ; et
- le modèle neurodéveloppemental.

4.3.1. Modèle de Nuechterlein et Dawson :

Le modèle de Nuechterlein et Dawson (Nuechterlein, 1984 ; Scotto, 1997 ; Christau, 2003 ; Bonnot, 2007), élaboré dès 1984, régulièrement amélioré, repose essentiellement sur une vulnérabilité, où le stress s'allie aux hypothèses de psychologie cognitive. Nous retrouvons donc les bases du modèle de Zubin et al. (Zubin, 1977) et s'ajoute l'idée d'un filtrage défectueux de l'information, chez les patients. L'hypothèse de psychologie cognitive réside sur un défaut d'attention sélective chez les sujets schizophrènes.

Ce modèle intègre alors quatre composantes principales :

- les marqueurs de vulnérabilité ;
- le stress lié aux stimulations de l'environnement externe (événements de vie et contexte familial) ;
- l'existence d'états intermédiaires précédant un épisode psychotique ; et
- la survenue d'un épisode psychotique.

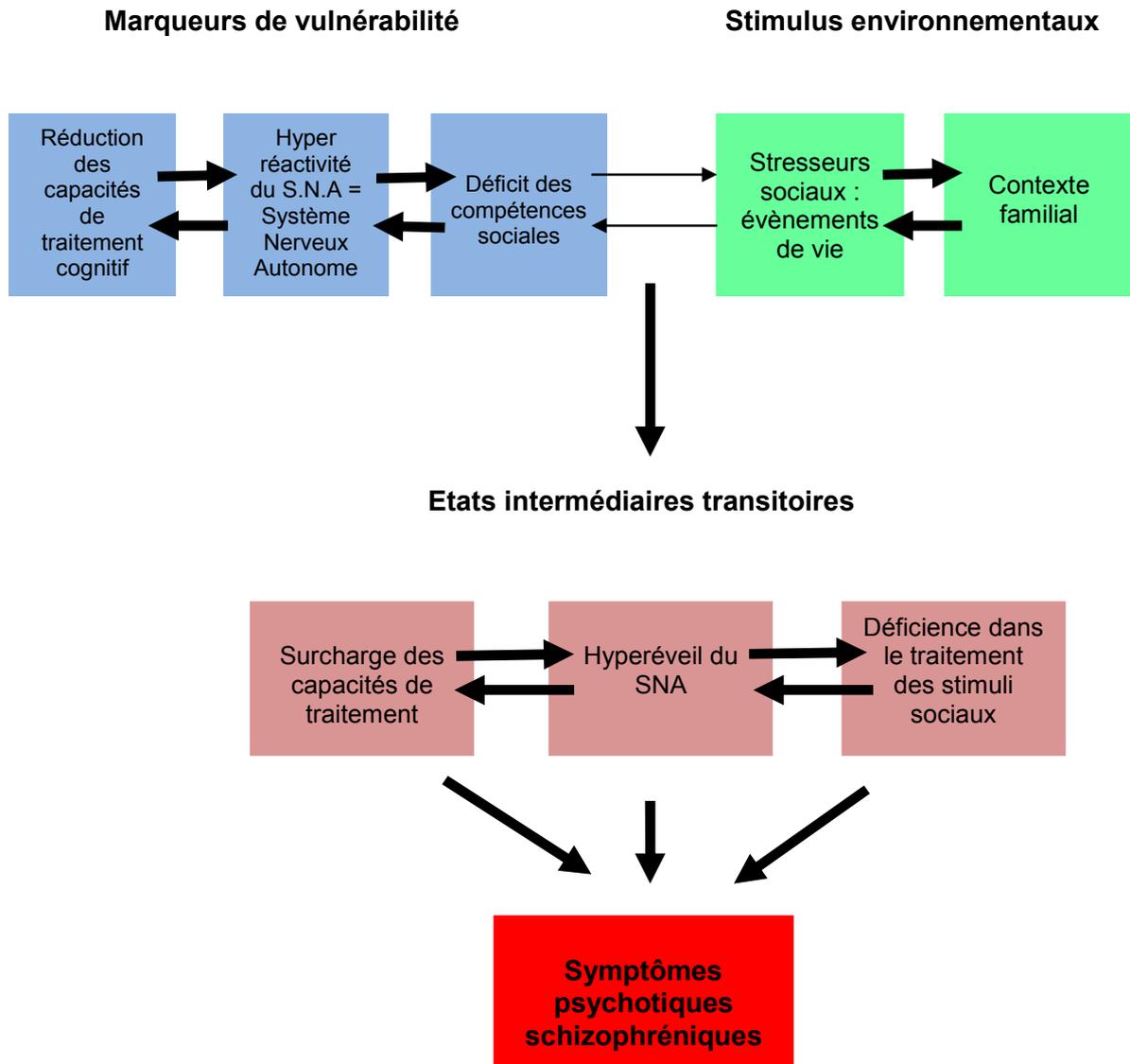
Les auteurs insistent sur trois marqueurs de vulnérabilité :

- cognitif : déficit des ressources attentionnelles et diminution de la capacité de traitement de l'information (Brenner, 1992), observés chez les sujets à haut risque de schizophrénie (pré-épisode), les patients (épisode) et au décours de l'épisode psychotique (post-épisode) ;
- psycho-physiologique : hyperactivité du système nerveux autonome, en réponse à des stimulations aversives ; et
- clinique : diminution des compétences sociales et difficultés dans les relations interpersonnelles.

Selon Nuechterlein et Dawson (Nuechterlein, 1984), les trois marqueurs de vulnérabilité interagissent dans le sens d'une potentialisation, avec les stressseurs environnementaux externes et produisent l'état intermédiaire, qui précède la décompensation psychotique. Cliniquement, il est donc intéressant de relever la cascade d'évènements s'autorenforçant avec une difficulté de concentration, une irritabilité, une tension nerveuse, avec soit un retrait, soit un affrontement des situations qui ne fait que renforcer le désordre cognitif et nerveux (graphe 3).

Pour l'exemple que nous avons retenu, nous pourrions imaginer un sujet d'un groupe particulier d'enfants autistes, soumis à un stress environnemental, ou à plusieurs, qui peinerait en conséquence à traiter les informations, s'irriterait et entrerait dans un retrait majeur. Doucement, le sujet passerait dans un état intermédiaire transitoire, puis la cascade d'évènements aboutirait aux symptômes psychotiques schizophréniques.

Grphe 3: Modèle de vulnérabilité de Nuechterlein et Dawson, pour le développement d'un épisode schizophrénique (Adapté de Nuechterlein, 1984 et Scotto, 1997).



Dans ce modèle, il est enfin particulièrement intéressant de noter les liens avec l'autisme.

D'une part, dans les explications étiologiques de l'autisme, plusieurs hypothèses cognitives (Lenoir, 2003) recourent les signes du « *marqueur de vulnérabilité cognitif* » de Nuechterlein et Dawson (Nuechterlein, 1984).

Nous pouvons citer :

- les modèles sous-cortical (Ornitz, 1974), ou cortico-sous-cortical (Ornitz, 1986) avec soit un défaut de filtrage des afférences (Hutt, 1964 ; Ornitz, 1983.), soit un filtrage exagéré des afférences (Ornitz, 1974), qui entraînent des troubles de l'attention avec un manque de discrimination des informations sensorielles ; ou
- les modèles avec un déficit des fonctions exécutives, notamment un défaut de cohérence centrale « *weak central coherence* », théorie développée par l'équipe d'Uta Frith (Happé, 2001).

D'autre part, que se soit la CIM 10 (OMS, 1994) ou encore le DSM IV (APA, 1994) ou le DSM 5 (APA, 2013), tous ces manuels décrivent le trouble des interactions sociales, comme un critère déterminant du diagnostic du spectre autistique, ce qui recouvre le « *marqueur de vulnérabilité clinique* » de Nuechterlein et Dawson (Nuechterlein, 1984).

Ainsi, ce modèle de Nuechterlein et Dawson est intéressant à confronter par ses points communs avec le modèle de Zubin et al. (Zubin, 1977) et, pour notre interrogation, pour le recouvrement entre vulnérabilité à la schizophrénie et éléments du spectre autistique.

Continuons maintenant avec le modèle Ciompi.

4.3.2. Modèle de Ciompi :

Le modèle de Ciompi (Ciompi, 1989) complète les deux précédents modèles en intégrant :

- d'une part, les deux notions de Zubin et al. (Zubin, 1977) : vulnérabilité et stress, et
- d'autre part, la question des liens entre les quatre composantes principales de Nuechterlein et Dawson (Nuechterlein, 1984). En effet, Nuechterlein et al. proposent l'existence de « *médiateurs de vulnérabilité* ». Ils les définissent comme des éléments établissant un pont entre, d'un côté, les facteurs de vulnérabilité et le stress, et de l'autre, entre les facteurs psycho-sociaux et la symptomatologie clinique.

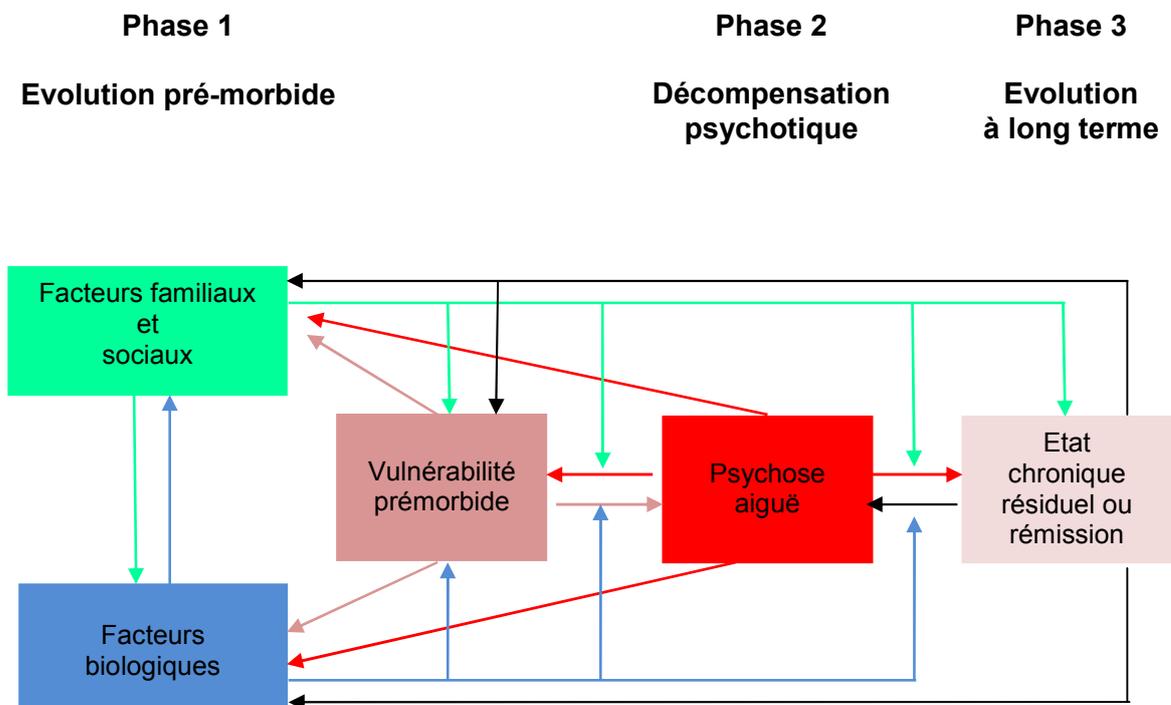
Ciompi propose ainsi un « *modèle triphasique* » du développement de la schizophrénie avec trois types de médiateurs :

- le système dopaminergique : défaillance dans la réponse au stress avec hypoactivité méso-corticale, hyperactivité mésolimbique (Weinberger, 1987) ;
- la plasticité neuronale : modifications anatomiques et fonctionnelles suite à des stimulations répétées ;
- la théorie de la dynamique des systèmes complexes, issue de la physique (Prix nobel belge Ilya Prigogine en 1977), avec des phénomènes d'escalade d'un état à un autre entre le normal et le pathologique.

Les trois phases du modèle de Ciompi (Ciompi, 1989) sont alors (graphe 4):

- la phase « *prémorbide* », avant le premier épisode psychotique, où s'élabore le terrain de vulnérabilité ;
- la phase aiguë de « *décompensation psychotique* », lorsque le terrain vulnérable est déstabilisé, sous l'effet d'un stress biologique ou psychosocial ;
- la phase chronique « *d'évolution à long terme* », où le sujet évolue dans un état multiforme et imprévisible, différent pour chaque individu et sans retour à la normale. Ce dernier point distingue notamment le modèle de Ciompi de celui de Zubin. Pour Zubin et al, le sujet revient à son état antérieur de vulnérabilité.

Graphe 4 : Modèle de vulnérabilité de Ciompi (Adapté de Ciompi, 1989 et Scotto, 1997).



Dans ce modèle, les conséquences de la situation « stressante » vont évoluer en fonction de l'évènement et du sujet. Entrent en scène le sujet et les facteurs biologiques, psychologiques, thérapeutiques. Ciompi a, en effet, pu observer différentes évolutions, différentes variables (Ciompi, 1980). Ciompi propose donc une compréhension de la crise, avec la notion de décompensation progressive : la symptomatologie serait dans un premier temps peu spécifique, de l'ordre de la nervosité, de l'angoisse, de l'insécurité et évoluerait vers une déréalisation, une dépersonnalisation et enfin un délire et des hallucinations (Bonnot, 2007).

Pour continuer sur notre exemple, il nous faudrait imaginer un enfant d'une sous-population particulière de sujets autistes, avec des caractéristiques propres de vulnérabilité. Sous l'effet d'un stress, ce sujet vulnérable réagirait, mais avec un déficit dans sa réponse dopaminergique (phase 1). Chaque stress entraînerait alors une modification anatomique et fonctionnelle, d'où une possible escalade vers une situation déstabilisée, une décompensation psychotique, assimilable à une psychose aiguë (phase 2), qui pourrait être une pathologie du spectre schizophrénique. En fonction là encore de multiples facteurs, il resterait, à ce sujet vulnérable, l'évolution à long terme, soit vers un état chronique résiduel, soit vers une rémission (phase 3).

Ainsi, le modèle de Ciompi tente d'intégrer les deux précédents modèles et se complexifie. Une différence intéressante, avec le modèle de Zubin, est le non retour à la normale, donnée moderne que nous retrouverons d'ailleurs plus loin lorsque nous rentrerons dans l'aspect biologique du stress.

Poursuivons cependant, maintenant, notre exploration des modèles stress, vulnérabilité schizophrénie, avec la richesse bibliographique des auteurs allemands.

4.3.3. Autres modèles de stress et vulnérabilité:

D'autres modèles, notamment allemands, tentent de relier stress, vulnérabilité et schizophrénie. Ils sont peut-être légèrement moins connus, mais intéressants par leurs synthèses de données scientifiques, mais aussi psychopathologiques et phénoménologiques (Bonnot, 2006) :

- modèle de Janzarik de type structuro-dynamique (Janzarik, 1978 ; Janzarik, 1987 ; Berner, 2004) ;
- modèle de Brenner (Brenner, 1987) avec les notions de « *facteurs prédisposants* » et de « *facteurs déclenchants* ».

Les « *facteurs prédisposants* », plutôt du registre psychosocial ou somatique, abaisseraient le seuil de tolérance aux facteurs déclenchants. Ils auraient un lien avec le terrain génétique, mais aussi avec l'expérience, le développement psycho-affectif.

Les « *facteurs déclenchants* » seraient proches des autres modèles évoqués, avec un stress psychologique ou physique.

Ainsi, la revue de la littérature est riche en modèle explicatif autour des notions stress, vulnérabilité, schizophrénie. Depuis quelques années cependant, une modélisation déjà ancienne, évoquée par Clouston dès 1891 (Gourion, 2004), prend de l'importance et ne cesse d'ouvrir des travaux de recherche, l'hypothèse neurodéveloppementale.

4.3.4. Modèle neurodéveloppemental :

Nous venons d'étudier différentes hypothèses autour de la schizophrénie, où le sujet, porteur d'une vulnérabilité préalable, basculait vers la psychose sous l'action d'un stress. Il est cependant intéressant d'observer l'évolution de la pensée sur les années et le retour aux hypothèses initialement formulées vers la fin du XIX^{ème} siècle, avec l'idée d'une maladie qui affecte le cerveau humain au cours de son développement et de sa maturation. En 1899, Kraepelin évoquait la « *dementia praecox* » dans la 6^{ème} édition de son traité (Kraepelin, 1899). Plusieurs hypothèses vont ainsi favoriser la piste neurodéveloppementale, d'autres la voie dégénérative, pour tenter d'expliquer divers signes cliniques, paracliniques.

Le modèle neurodéveloppemental est-il toutefois totalement différent du modèle stress-vulnérabilité ?

Parcourons la littérature et réfléchissons.

Tout d'abord, Thibaut (Thibaut, 2004) précise la définition des termes « *neurodéveloppemental* » et « *neurodégénératif* ». Elle distingue ainsi trois hypothèses :

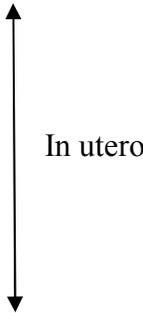
- l'hypothèse neurodéveloppementale dite « *précoce* », où les perturbations du développement cérébral surviendraient très précocément, au cours de la vie intra-utérine (notamment le 2^{ème} trimestre de grossesse) ;

- l'hypothèse neurodéveloppementale dite « *tardive* », où les processus postnataux du développement cérébral seraient perturbés, notamment les processus d'élimination des connexions synaptiques (Feinberg, 1982-83 ; McGlashan,

2000), la myélinisation; et enfin

- l'hypothèse neurodégénérative où l'apoptose (mort cellulaire) serait dérégulée.

Rappelons juste, pour nous situer, les grandes étapes physiologiques de la maturation progressive du système nerveux central :

- une prolifération des cellules souches des neurones ;
 - une différenciation en cellules neuronales spécifiques ;
 - une migration des neurones ;
 - une croissance dendritique et axonale ;
 - une connexion synaptique avec les cellules cibles ;
- 
- un processus de sélection et d'élimination des synapses en excès, qui intervient avant deux ans dans les régions sensorielles, tandis qu'il est plus tardif dans les régions préfrontales, ainsi que dans le cortex associatif ; et enfin,
 - une myélinisation qui va se poursuivre jusqu'au début de l'âge adulte dans le cortex préfrontal, jusqu'à pratiquement trente ans dans les aires associatives corticales les plus complexes et peut-être jusqu'à soixante ans dans le gyrus parahippocampique (Thibaut, 2004).

Par ailleurs, Thibaut (Thibaut, 2004) insiste sur l'hypothèse neurodéveloppementale «*précoce*», particulièrement reprise ces dernières années. Elle explique que la pathologie schizophrénique reposerait sur un processus complexe, polygénique et multifactoriel à seuil, où dans certains cas les facteurs génétiques seraient majoritaires et, dans d'autres, les facteurs environnementaux pré-ou péri-nataux seraient déterminants pour la maladie.

Thibaut (Thibaut, 2004) nous donne les arguments soutenant cette hypothèse :

- des signes cliniques.

Sont observés, très précocement, des perturbations motrices, cognitives et attentionnelles chez les patients schizophrènes (Heinrichs, 1988 ; Walker, 1990 ; Asarnow, 1994 ; Walker, 1994 ; Cornblatt, 1994 ; Kremen, 1994 ; Faraone, 1995 ; Faraone, 1999 ; Cannon, 2000 ; Rosso, 2000 ; Isohanni, 2001 ; Leask, 2002).

- des preuves d'interactions entre la maturation cérébrale et les lésions néonatales dans les modèles animaux.

Deux modèles animaux sont bien connus : l'étude de Goldman (Goldman, 1974) chez des singes ayant subi des lésions du cortex pré-frontal et le travail de Lipska et Weinberger (Lipska, 1993) chez des rats lésés, en néonatal, dans la partie ventrale de l'hippocampe (le modèle permet de repérer une interaction avec la réponse au stress et l'activité dopaminergique). Nous en comprendrons l'intérêt plus loin.

- des constats anatomo-fonctionnels avec une absence de gliose qui signerait une lésion précoce (Murray, 1987 ; Weinberger, 1987 ; Frank, 2003) et des anomalies architecturales.

Les études sont nombreuses, au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe, mais les résultats ne montrent pas d'unicité (Frank, 2003).

En outre, l'hypothèse neurodéveloppementale « *précoce* », qui interroge développement cérébral et maturation, nous propulse dans tout le champ de la génétique. Les perturbations du développement, les troubles de la maturation cérébrale seraient-ils programmés ? Les études de biologie moléculaire ont produit des résultats importants,

en identifiant des régions susceptibles de contenir des gènes de vulnérabilité, et notamment de nouveaux gènes associés à la schizophrénie tels (Leboyer, 2004) :

- le gène de la dysbindin (*dystrobrevin binding protein 1*, DTNBP1) impliqué dans la transduction du signal au niveau du système nerveux central (Straub, 2002 ; Schwab, 2003);
- le gène NOTCH 4, qui appartient à une famille de gènes de la différenciation cellulaire et, en particulier, de la signalisation cellulaire (Wei, 2000 ; Wang, 2006 ; Shayevitz, 2012), avec notamment l'étude de Takahashi et al. qui retrouve un lien entre une expression de ce gène et l'installation d'une schizophrénie à début précoce (Takahashi, 2003) dans un échantillon de population chinoise et japonaise ;
- le gène de la neuregulin (NRG1), protéine qui joue un rôle dans l'activation et l'expression des récepteurs aux neuromédiateurs, avec des études dans diverses populations, en Islande (Stefansson, 2002 ; Stefansson, 2004) ; en Ecosse (Stefansson, 2003 ; Stefansson, 2004) ; en Chine (Li, 2004) et au Japon (Fukui, 2006).

Récemment, Trost et al. (Trost, 2013) ont, de plus, mis en évidence un lien entre le gène DTNBP1 et le volume bilatéral de matière grise dans l'hippocampe, région cérébrale souvent citée dans le spectre schizophrénique. Les auteurs concluent alors que le gène comprend des allèles à risque, une sorte « *d'endophénotype de cerveau* » qui rend le sujet plus vulnérable à la schizophrénie, dans un contexte de stress additionnel.

Toutefois, ces dernières années, les disparités entre les jumeaux homozygotes, l'évolution irrégulière de la maladie, les pics de susceptibilité, les changements où s'intriquent des modifications hormonales, les effets liés au parent légataire du gène ont amené d'autres réflexions, d'autres recherches en dehors du champ strictement génétique, ou même génético-environnemental : l'épigénétique (Petronis, 2004 ; Paraskevopoulos, 2012).

Les études ont, en effet, tourné pendant les 40 dernières années autour de l'ADN. Nous sommes ainsi passés des :

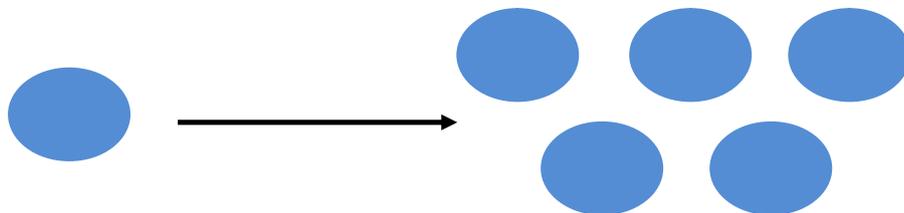
- séquences d'ADN prédisposantes (chromosomes, gènes, allèles, haplotype),
- au SNP = *Single-Nucleotide Polymorphism*, polymorphisme d'un seul nucléotide ou variation d'une seule paire de bases du génome, ou
- aux microsatellites, séquences d'ADN formées par une répétition continue de motifs composés de 2 à 10 nucléotides, pour s'interroger sur
- les mécanismes d'épigénèse, soit ce qui est également transmis dans la cellule en dehors de l'ADN acide désoxyribonucléique, c'est-à-dire tout ce qui participe à former la chromatine dans le noyau de nos cellules humaines : ARN acide ribonucléique, processus de méthylation de l'ADN, protéines de liaison et les protéines nommées histones qui permettent la compaction de l'ADN en nucléosome (l'ADN s'enroule autour des histones comme du fil sur une bobine).

Plusieurs études ont démontré que plusieurs gènes candidats à la schizophrénie ont une activité de transcription modifiée (copie de l'ADN codante en ARN) par la méthylation de l'ADN (Abdolmaleky, 2004 ; Gavin, 2010 ; Gavin, 2012 ; Akbarian, 2013), la modification des histones par méthylation, acétylation, désacétylation, phosphorylation, ubiquitination... (Turner, 2002 ; Akbarian, 2009 ; Gavin, 2010 ; Chase, 2013 ; Akbarian, 2013) et par conséquent un retentissement sur l'ARN et la production des protéines (Gavin, 2012 ; Akbarian, 2013 ; Tushir, 2013).

De plus, la transmission épigénétique ne revêt pas un caractère obligatoire. Le graphe 5 schématise la transmission épigénétique.

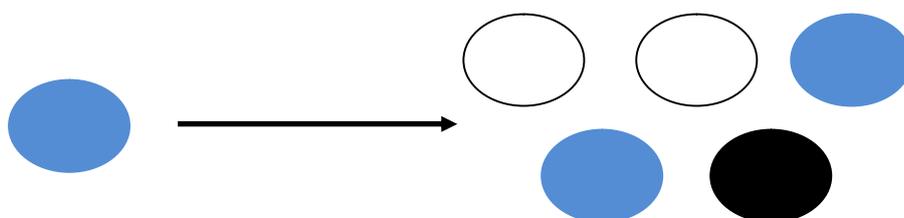
Graphe 5: Comparaison de la transmission des mutations génétiques et épigénétiques.
(Adapté de Petronis 2004, Paraskevopoulos, 2012)

Mutation génétique



Toutes les cellules, issues de celle porteuse de la mutation, sont aussi porteuses de la mutation.

Mutation épigénétique



Parmi les cellules, issues de celle porteuse de la mutation, la mutation peut se maintenir, s'aggraver, ou disparaître.

La mutation épigénétique est susceptible de se maintenir, s'aggraver, ou encore de disparaître au cours du temps (Jablonka, 2009 ; Paraskevopoulos, 2012).

En conclusion, dans cette hypothèse neurodéveloppementale, un terrain génétique pourrait favoriser des troubles du développement cérébral, de sa maturation, qui pourrait intervenir selon le cas très tôt, ou plus tardivement, avec l'élagage synaptique, la myélinisation. Le sujet pourrait alors subir plus ou moins facilement une perturbation de son homéostasie par des agents, des « *stresseurs* » endogènes, ou exogènes, qui interagiraient avec ce développement problématique. Autrement dit, l'hypothèse actuelle neurodéveloppementale d'une perturbation du développement cérébral produirait la vulnérabilité à la maladie (et non la pathologie) et cette vulnérabilité serait d'autant plus labile, que le sujet rencontrerait des agents perturbateurs de son homéostasie. Les différentes hypothèses, vulnérabilité-stress et neurodéveloppementale, ne semblent donc pas exclusives l'un de l'autre. Elle pourraient même s'avérer complémentaires !

Ainsi, à travers les divers modèles théoriques, nous avons pu approcher la notion de vulnérabilité qui semble bien différente pour chaque individu et en fonction d'un contexte donné, à un moment donné. Nous cherchions notamment à comprendre la cascade événementielle des études longitudinales, où des patients avec des traits autistiques, pouvaient évoluer vers un trouble schizophréniforme. Nous pouvons donc nous interroger, à présent, sur ces éléments modulateurs de la vulnérabilité du sujet, ces « *agents perturbateurs de l'homéostasie du sujet* », ces « *marqueurs de vulnérabilité* ». Existe-t-il des indicateurs cliniques, biologiques ou autres qui pourraient nous orienter vers une schizophrénie précoce ?

4.4. Marqueurs de vulnérabilité :

Afin de poursuivre le lien avec le chapitre précédent et les modèles théoriques, il est intéressant de noter que la notion de risque est hautement liée à celle de la vulnérabilité. Dans la théorie de Zubin et al., les indicateurs de vulnérabilité sont assimilés aux facteurs de risque, ou encore à ces « *perturbateurs de l'homéostasie du sujet* ». Le facteur de risque est donc une caractéristique associée à une augmentation de la probabilité de survenue de la maladie, sans que l'association ne permette toutefois d'affirmer l'existence d'une relation de causalité entre le facteur de risque et la survenue de la maladie, ici la schizophrénie. Reprenons alors cette notion de « *stresseurs* » endogènes ou exogènes (Zubin, 1977 et 1985 ; Scotto, 1997). Etudions plus précisément :

- **Les facteurs de risque endogène, « *stresseurs* » endogènes de la schizophrénie :**
 - ❖ la génétique;
 - ❖ les marqueurs subcliniques: les signes neurologiques mineurs (SNM) et les anomalies morphologiques mineures (AMM);
 - ❖ les marqueurs neuropsychologiques et électrophysiologiques: le déficit cognitif, les troubles de la poursuite oculaire et les endophénotypes électrophysiologiques (potentiels évoqués, conductance cutanée);
 - ❖ l'imagerie ; et
- **Les facteurs de risque exogènes, « *stresseurs* » exogènes de la schizophrénie :**

nous les scinderons, selon la temporalité, en facteur de risque

 - ❖ précoce: urbanicité, saison de naissance, agents infectieux, complications obstétricales, carences nutritionnelles; ou
 - ❖ tardif : abus de substance, facteurs psychosociaux, traumatismes.

4.4.1. Facteurs de risque endogène, « stressseurs » endogènes :

4.4.1.1. La Génétique :

La question du rôle des facteurs génétiques dans l'étiopathogénie de la schizophrénie s'est posée dès l'organisation des critères diagnostiques par Kraepelin, qui avait d'emblée initié des études sur « *l'hérédité* » de la maladie (Rüdin, 1916 ; Bailly, 2012). Depuis, trois types d'étude ont précisé l'importance du déterminisme génétique dans la survenue d'une schizophrénie :

- les étude d'agrégation familiale ;
- les études d'adoption ; et
- les étude de jumeaux.

Gottesman et Shields (Gottesman, 1976) proposent une revue de la littérature, intéressante sur ces trois types d'études, depuis l'étude familiale de Rüdin en 1916 (Rüdin, 1916). De nombreux travaux ont montré l'existence d'une agrégation familiale des cas de schizophrénie. Alors que la prévalence de la schizophrénie est d'environ 1 % dans la population générale, le risque de devenir schizophrène est d'environ 12.8 % si un parent est atteint (D'Amato, 1999 ; Tsuang, 2001 ; Gorwood, 2002 ; Leboyer, 1993 ; Bailly, 2012), 46 % si deux parents atteints (Gottesman, 1976 ; Bailly, 2012). Dans un ouvrage de 1991, Gottesman (Gottesman, 1991 ; Tsuang, 2001) explique que le risque de développer une schizophrénie, dans la famille d'un sujet atteint, augmente avec le nombre de gènes partagés avec le patient :

- cousin : 12.5 % de gènes partagés → risque 2 % ;
- demi-Frère : 25 % de gènes partagés → risque 6 % ;
- frère, Jumeau dizygote (DZ) : environ 50 % de gènes partagés → risque

d'environ 9 à 13 % ;

- jumeau monozygote (MZ) : environ 100 % de gènes partagés → risque d'environ 50 %.

Dans 11 études réalisées (total de 620 jumeaux MZ et 920 jumeaux DZ), la concordance observée varie de 31 à 69 % chez les MZ et de 0 à 27 % chez les DZ (Bailly, 2012).

Les études d'adoption (Wahlberg, 1997 ; Bonnot, 2007) mettent en évidence que, malgré le rôle modulateur de la famille adoptive, la part génétique reste très forte avec des chiffres assez similaires de risque, dès que l'enfant appartient à une famille biologique à risque.

De plus, que ce soient pour les études familiales (Gorwood, 1995 ; Nagvi, 2005 ; Kendler, 1987) ou les études de jumeaux (Kendler, 1987 ; Bailly, 2012), l'âge de début de la schizophrénie semble être influencé par des facteurs génétiques, soit plus l'histoire serait chargée en antécédents familiaux, plus la schizophrénie -si elle éclot- se manifesterait tôt. En outre, la diminution d'âge de début de la schizophrénie de génération en génération semble être en accord avec le phénomène d'anticipation génétique (Gorwood, 1997 ; Leboyer, 2004).

Par ailleurs, quel que soit le résultat étudié, les résultats ne sont pas toujours répliqués d'une étude à l'autre. En effet, la définition précise de l'entité phénotypique transmise dans les familles et les incertitudes sur le mode de transmission de la maladie ne facilitent pas la recherche et amènent à réfléchir à de nouvelles stratégies (Leboyer, 1998 ; Leboyer, 2004). D'une part, il semble qu'au lieu de rechercher le gène de la

schizophrénie, il faudrait penser à plusieurs gènes et à des mécanismes d'épistasie. Un ou plusieurs gènes interagiraient avec l'expression d'autres gènes. D'autre part, en raison de la pénétrance incomplète observée dans la schizophrénie (c'est-à-dire des individus de génotype identique n'expriment pas tous le même phénotype), les apparentés non malades, mais à risque de développer la maladie, peuvent aussi être porteurs de *marqueurs de vulnérabilité*, ou endophénotypes. Ces endophénotypes, qui révèlent qu'un individu est vulnérable à la maladie, mais sans qu'il y ait obligatoirement apparition du processus pathologique, sont une nouvelle lecture de la vulnérabilité, avec l'idée de traits subcliniques, comme outils de valeur pour identifier des allèles à risques pour le développement de la schizophrénie.

Ainsi, la génétique tient une part importante et indéniable dans la vulnérabilité à la schizophrénie ; la contribution génétique serait de 50 à 80 % (Leboyer, 2004).

Cependant, afin d'être de plus en plus précis sur le phénotype de la maladie, des études ont tendu vers des traits subcliniques, des endophénotypes, présents chez les patients schizophrènes, mais aussi les apparentés du premier degré. Des travaux se sont donc focalisés sur des caractéristiques subcliniques, mais aussi neuropsychologiques, neurophysiologiques et d'imagerie transmissibles, clefs de futures recherches génétiques, qui pourraient orienter le diagnostic.

Quels sont alors ces facteurs subcliniques, neuropsychologiques, neurophysiologiques et d'imagerie aujourd'hui connus ?

4.4.1.2. Les marqueurs subcliniques :

Nous avons fait le choix de distinguer deux points :

- les signes neurologiques mineurs, ou « *soft signs* » ; et
- les anomalies morphologiques mineures, ou « *minor physical anomalies* » .

1) Les signes neurologiques mineurs ou « Soft signs ».

Par opposition aux signes « majeurs », ou « *hard signs* », les signes neurologiques mineurs, SNM ou « *soft signs* » correspondent à des anomalies qui ne peuvent pas être directement reliées au dysfonctionnement d'une région précise du cerveau, ou qui n'appartiennent pas à un syndrome particulier (Krebs, 2007). Krebs et al. précise d'ailleurs que cette définition « *non localisatrice* » reflète plutôt la difficulté à déterminer précisément les circuits en jeu dans les fonctions intégratrices.

Les SNM sont nombreux, très variés, et souvent regroupés en catégories, variables d'un auteur à l'autre. Nous pouvons citer quelques catégories telles :

- l'intégration sensorielle ;
- l'intégration motrice ;
- la coordination motrice ;
- la latéralité ;
- les mouvements complexes, alternatifs, ou séquentiels...

Plusieurs outils ont ainsi tenté de standardiser ces SNM, afin d'uniformiser les données cliniques et de recherche :

- échelle *Neurological Examination Scale*, NES, la plus présente dans la

littérature : 29 items (Buchanan, 1989) ;

- échelle de Schröder : 17 items (Schröder, 1991) ;
- échelle *Cambridge Neurological Inventory*, CNI : 77 items (Chen, 1995) ;
- échelle *Quantified Neurological Scale*, QNS : 96 items (Convit, 1994) ;
- échelle de Krebs : 23 items (Krebs, 2000).

Krebs et al. (Krebs, 2007) les compare dans son article et donne les avantages, inconvénients des différents outils.

De la littérature (Heinrichs, 1988 ; Buchanan, 1989 ; Krebs, 2000 ; Krebs, 2007 ; Mhalla, 2013), se dégage en tout cas l'importance de la présence des SNM chez les patients schizophrènes, avec une prévalence qui oscille de 50 à 65 % selon l'outil choisi, comparativement aux sujets sains (SNM présents pour 5 % de la population environ). Dans l'étude de Mhalla et al., la prévalence de SNM est plus élevée (83.6 %), mais la population étudiée ne concerne que le premier épisode psychotique et la moyenne d'âge des sujets schizophrènes est de 28.9 ± 9 ans.

En outre, les études établissent aujourd'hui un relatif consensus pour considérer les SNM comme un marqueur transmis génétiquement au sein des familles de schizophrènes (Rieder, 1979 ; Ismail, 1998 ; Gourion, 2003 ; Krebs, 2007 ; Chan, 2010). Chan et al. retiennent 11 études dans leur méta-analyse et concluent à la validité du critère familial et au pourcentage intermédiaire des NSS chez les apparentés entre les patients et les sujets sains. Il semblerait, selon cette méta-analyse, que la différence entre les apparentés et les patients schizophrènes seraient plus importante pour l'intégration motrice et les séquences de mouvements complexes, en les comparant aux sujets sains.

Au niveau des schizophrénies précoces, les études sont moins nombreuses, mais les SNM sont également retrouvés et semblent même plus fréquents que dans les schizophrénies à début plus tardif :

- Etude indienne de Biswas et al. (Biswas, 2007) : étude comparative avec trois groupes de patients, basés sur l'âge de début de la schizophrénie. 15 sujets, présentent une schizophrénie de début avant 14 ans, contre 20 patients avec un début de pathologie entre 14 et 18 ans et 20 patients avec une pathologie de début après 18 ans. Les auteurs nomment respectivement, ces trois groupes : COS, *Childhood Onset Schizophrenia*; AdOS, *Adolescent Onset Schizophrenia* et AOS, *Adult Onset Schizophrenia*). Les SNM apparaissent alors plus fréquents chez les patients jeunes. Dans ce travail, plus la schizophrénie débute tôt (enfant > adolescent > adulte), plus les SNM sont présents : 100 % COS > 90 % Ados > 55 % AOS.
- Etude tunisienne de Missaoui et al. (Missaoui, 2008): étude cas témoins, avec deux groupes de patients, l'un avec une schizophrénie de début avant 14 ans (N = 15 pour le groupe I), l'autre avec une schizophrénie de début après 20 ans (N = 35 pour le groupe II). Les SNM sont aussi plus fréquents dans le groupe I que dans le groupe II (score SNM 24.5 ± 6.1 versus 19.6 ± 5.4 , $p < 0.006$).

Par ailleurs, plusieurs travaux chez des enfants pré-schizophrènes, ou encore des enfants à risque de schizophrénie, ont mis en évidence la présence de SNM, avant l'arrivée de la pathologie psychiatrique:

- Des films familiaux ont retrouvé un taux augmenté d'anomalies neuromotrices

et de faibles compétences motrices chez des sujets pré-schizophrènes (Walker, 1990 ; Walker, 1994). Les anomalies sont significativement différentes très tôt, sur la période de la naissance à 2 ans, en comparaison aux sujets sains, ou aux sujets avec un trouble affectif, ce qui va à l'encontre de la définition aujourd'hui acquise d'un développement normal ou presque normal chez les schizophrènes. Ces anomalies seraient également plus nettes sur le côté gauche, comme le suggèrent certains résultats d'imagerie que nous verrons un peu plus loin. Par ailleurs, cette même équipe de Walker et al. a également noté que les sujets pré-schizophrènes présentaient plus d'émotions négatives que les sujets contrôles, sur ces films familiaux (Walker, 1993).

- Sur une étude prospective de 1959 à 1966, Rosso et al. (Rosso, 2000) observent des mouvements anormaux à 4 et 7 ans chez de futurs patients schizophrènes et les assimilent à des précurseurs spécifiques du développement de la schizophrénie. Par ailleurs, 12.5 % de la fratrie non atteinte de ces sujets présentent des troubles de la coordination à 7 ans, contre 4.4 % des sujets contrôles.

- Dans une autre étude prospective d'origine suédoise entre 1973 et 1977 (Schubert, 2004), des sujets à risque de schizophrénie sont suivis de la naissance à l'âge adulte. Les enfants de mère schizophrène présentent plus de SNM que les enfants de patientes psychiatriques non schizophrènes, ou encore que les enfants de parents contrôles. De plus, les anomalies neurologiques observées à 22 ans chez ces sujets à risque, avec une mère schizophrène, sont corrélés à celles observées à l'âge de 6 ans. Les auteurs concluent alors que la présence de SNM

chez les enfants avec une mère schizophrène renforcent l'hypothèse d'un risque familial pour la schizophrénie, associé à des troubles neurodéveloppementaux.

Rappelons que Thibaut (Thibaut, 2004) donnait l'argument clinique en premier, pour valider l'hypothèse neurodéveloppementale « précoce ». Comme les anomalies étudiées ne sont pas présentes chez les enfants de mère présentant un trouble bipolaire, Schubert et al. estiment aussi que ce risque neurodéveloppemental se manifesterait au cours de la vie et appartiendrait à un continuum biologique différent de celui des troubles de l'humeur.

Enfin, des études de cohorte en population générale montrent un risque significativement accru de développer une schizophrénie en cas de retard de développement psychomoteur et de présence de soft signs (Isohanni, 2001 ; Leask, 2002), soulignant une dimension neurodéveloppementale.

- Etude finlandaise (Isohanni, 2001) : étude des étapes standard du développement psychomoteur, entre 9 et 12 mois (âge de la station debout, de la marche, de la parole, de la propreté) sur une cohorte de 12 058 sujets, suivis sur 31 ans. Une réponse effet-dose semble apparaître: plus une étape apparaît retardée et plus le risque d'évolution vers une psychose (schizophrénie, comme une autre psychose) augmente. L'effet moteur serait plus marqué chez les garçons, même s'il serait présent dans les deux sexes.
- Etude britannique (Leask, 2002) : étude de 17 733 sujets nés entre le 3 et le 9 Mars 1958 sur le territoire national britannique. Les soft signs ont été recherchés

de façon systématique à 7 et 11 ans, et plus les soft signs augmentaient, plus le sujet avait un risque de développer une schizophrénie à l'âge adulte ($p = 0.042$).

Ainsi, les signes neurologiques mineurs sont aujourd'hui reconnus comme un marqueur familial du risque de schizophrénie, présents dès le plus jeune âge selon certains résultats, chez les futurs patients comme chez des sujets à risque. Malgré le peu d'études sur les schizophrénies précoces, leur forte représentation chez ces sujets validerait certains arguments neurodéveloppementaux du trouble schizophrénique. Ces signes subcliniques sont donc intéressants à explorer.

Que pouvons-nous dire maintenant du deuxième marqueur subclinique, les anomalies morphologiques mineures.

2) Les anomalies morphologiques mineures :

Dès 1985, Kraepelin faisait état d'anomalies morphologiques chez des patients atteints de *dementia praecox*. Dans une méta-analyse des études épidémiologiques sur les complications obstétricales associées à la schizophrénie, Cannon et al. (Cannon, 2002) repèrent les anomalies congénitales, qui sont en réalité très proches de ces anomalies morphologiques mineures (AMM).

Les AMM sont d'infimes défauts de la face (tête, cheveux, yeux, oreilles), de la voûte palatine, des extrémités (mains, pieds, avec notamment des anomalies des dermatoglyphes ou des plis palmaires). La constitution de ces AMM seraient

contemporaines d'étapes du développement entre le 1^{er} et le 2^{ème} trimestre de grossesse (Waldrop, 1968 ; Green, 1989 ;Gourion, 2004).Or, ces six premiers mois de grossesse constituent la période où se différencie l'ectoderme, à l'origine des bourgeons faciaux, de la peau avec ses dermatoglyphes et ses plis. De plus, l'ectoderme est également le feuillet embryonnaire, à l'origine du système nerveux central. Le lien peau-système nerveux se comprend donc ici.

Du côté de la recherche objective des AMM, l'échelle de Waldrop (Waldrop, 1968) permet une évaluation en 5 minutes. Différents outils, comme pour les SNM, ont été utilisés, mais tous sont plus ou moins inspirés de cette première échelle. Une version française (Gourion, 2001) a été validée et retrouve le gradient « classique » : des AMM sont retrouvées chez les patients schizophrènes, de façon plus fréquente que chez les apparentés et que chez les contrôles, avec patients > apparentés > contrôles. Toutefois, il faut noter que les AMM ne sont pas spécifiques de la schizophrénie ; ces AMM sont également décrites dans des populations atteintes d'autisme, de trisomie 21, de certaines formes de retard mental, d'hyperactivité avec déficit attentionnel et de syndromes foeto-alcooliques (Gourion, 2001 ; Gourion, 2004).

Plusieurs études ont ainsi retrouvés des AMM plus fréquentes chez les patients schizophrènes que chez des sujets contrôles (Guy, 1983 ; Green, 1989 ; Ismail, 1998 ; Gourion 2003 ; Mhalla, 2013). Dans l'étude suédoise d'Ismail et al. (Ismail,1998) sur 60 patients schizophrènes, 21 apparentés et 75 sujets contrôles, les AMM sont présentes à 60 % chez les patients, 38 % pour les apparentés et seulement 5 % pour les sujets contrôles. Les AMM, qui concernent les mains, les yeux et la bouche, apparaissent plus discriminatives pour les patients, dans cette étude, que pour les autres groupes

comparés. Les AMM ont donc une prévalence plus importante chez les apparentés sains, que dans la population générale et ce résultat se vérifie sur plusieurs travaux (Ismail, 1998 ; Gourion, 2003 ; Gourion, 2004). Cependant, contrairement aux SNM, Gourion et al. (Gourion 2003) ne retrouvent pas de lien familial direct ; les auteurs supposent une possible influence épigénétique dans la transmission de ce marqueur de vulnérabilité, avec un éventuel facteur environnemental (McNeil, 2000).

En ce qui concerne les schizophrénies précoces, comme ce que nous avons observé pour les signes neurologiques mineurs, la prévalence des AMM apparaît plus importante chez les patients avec un début précoce de schizophrénie, comparés aux sujets avec un début adulte de la pathologie (Green, 1989 ; Missaoui, 2008). Dans l'étude de Missaoui et al. (Missaoui, 2008), les AMM sont ainsi significativement plus élevées dans le groupe des patients schizophrènes précoces et sont notamment décrites au niveau de la face (15 cas/15), des mains (11 cas/15) et des oreilles (10 cas/15).

Nous n'avons pas retrouvé d'étude sur les AMM chez les apparentés de patients avec une schizophrénie précoce. Néanmoins, une étude prospective danoise (Schiffman, 2002) s'est intéressée à des enfants à haut risque de schizophrénie (la plupart avait un parent porteur d'une schizophrénie). Le nombre d'AMM, mesurées chez ces enfants entre 11 et 13 ans, constitue un facteur de risque d'apparition d'une schizophrénie à l'âge adulte, avec un risque relatif de 3.5. (Gourion 2004). Les auteurs (Schiffman, 2002) estiment alors que les anomalies morphologiques mineures pourraient fournir un indice intéressant dans la piste neurodéveloppementale de la schizophrénie, un « *stresseur* » d'autant plus pertinent que le sujet aurait un haut risque génétique.

Enfin notons, pour terminer ce chapitre des marqueurs subcliniques, un résultat (Weinstein, 1999) qui aura du sens plus loin, avec toute la partie biologique de notre travail : à l'adolescence, les sujets, porteurs d'une personnalité schizotypique, présentent plus d'AMM, avec notamment des asymétries des dermatoglyphes, mais aussi un taux basal de cortisol élevé, soit un faisceau d'arguments vers une vulnérabilité élevée à la schizophrénie. L'équipe de Walker, qui avait déjà étudié les SNM dans les films familiaux, a également dupliqué ce résultat de Weinstein (Mittal, 2007) et poussé l'analyse (Mittal, 2011) en précisant une association entre des sujets à « *haut risque d'AMM* », soit des sujets avec une personnalité schizotypique, et une série de caractéristiques : niveau de cortisol élevé, déficit mnésique, signes cliniques de désorganisation. Les auteurs concluent alors à un système de vulnérabilité où l'hippocampe serait intéressé chez des sujets présentant des prodromes de schizophrénie.

Ainsi, les signes neurologiques mineurs et les anomalies physiques mineures constituent des marqueurs subcliniques de schizophrénie, en faveur d'un processus neurodéveloppemental, même si la transmission ne semble pas tout à fait similaire, à l'intérieur des familles, pour les SNM et les AMM. Dans ce contexte, il n'est donc pas étonnant que les SNM et les AMM apparaissent plus fortement représentés dans les schizophrénies précoces. SNM et ANM seraient donc des arguments vers une vulnérabilité à la schizophrénie, des « *stresseurs* » pouvant suggérer une homéostasie perturbée chez le sujet.

Continuons à présent notre approfondissement sur les marqueurs de vulnérabilité. Que nous offre la littérature sur les « *stresseurs* » endogènes neuropsychologiques et neurophysiologiques ?

4.4.1.3. Les marqueurs neuropsychologiques et neurophysiologiques :

Dans ce paragraphe, nous porterons notre attention tout d'abord sur les marqueurs neuropsychologiques, puis sur les marqueurs neurophysiologiques.

1) Marqueurs neuropsychologiques : Déficiences neurocognitives.

Dans le champ neuropsychologique, des déficiences neurocognitives sont connues chez les schizophrènes adultes et leurs apparentés de premier degré, même en l'absence de toute expression psychopathologique, ce qui nous positionne d'emblée dans les recherches sur les endophénotypes de la schizophrénie (Cornblatt, 1994 ; Kremen, 1994 ; Faraone, 1995 ; Faraone, 1999 ; Cannon, 2000).

Des déficiences neurocognitives, comparables à ce qui est observé chez l'adulte, sont aussi retrouvés dans les schizophrénies à début précoce (Asarnow, 1994 ; Asarnow, 1995 ; Kumra, 2000 ; Rhinewine, 2005 ; Biswas, 2006 ; Bailly, 2012). De même, comme chez les apparentés de premier degré des patients adultes, deux études (Asarnow, 2002 ; Gochman, 2004) montrent que les apparentés de premier degré des patients avec une schizophrénie précoce présentent des déficiences neurocognitives touchant :

- les capacités attentionnelles : altérations des performances au *continuous performance task* (CPT), test d'attention soutenue avec une tâche répétitive et des stimuli visuels ou sonores (Asarnow, 2002) ;
- les fonctions exécutives : altération des performances au *trail making test* (TMT), où les patients peinent notamment à utiliser alternativement deux stratégies différentes, pour classer les chiffres et les lettres dans un ordre

croissant (Asarnow, 2002 ; Gochman, 2004) ;

- la coordination oculomotrice et la mémoire de travail (Gochman, 2004).

Une étude comparative entre des enfants, des adolescents et des adultes schizophrènes suggère, par ailleurs, une nuance à retenir : les déficits semblent plus marqués dans les schizophrénies précoces (Biswas, 2006).

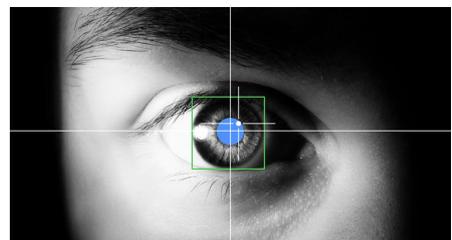
2) **Marqueurs neurophysiologiques :**

Comme pour le déficit neurocognitif, nous partirons des données plus connues chez le schizophrène adulte et ses apparentés du premier degré, pour questionner ensuite la littérature sur les schizophrénies précoces.

Concentrons-nous alors sur deux points :

- les troubles de la poursuite oculaire ;
- les endophénotypes électrophysiologiques : la conductance cutanée, les potentiels évoqués.

Les troubles de la poursuite oculaire :

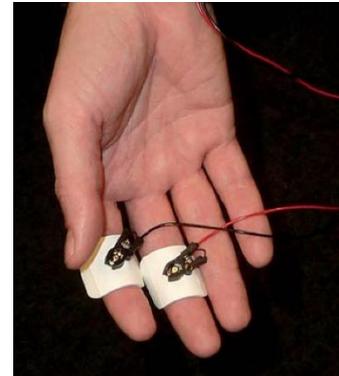


40 à 80 % des patients avec une schizophrénie d'installation à l'âge adulte ont des troubles de la poursuite oculaire lente (Levy, 1994 ; Levy, 2010) et ces troubles sont également présents chez environ 50 % des apparentés du premier degré de ces patients (Levy, 1994).

Du côté des schizophrénies précoces, les troubles de la poursuite oculaires lentes sont également retrouvés (Jacobsen, 1996 ; Nicolson, 2000 ; Kumra, Smooth pursuit eye-tracking impairment in childhood-onset psychotic disorders, 2001 ; Kumra, Childhood onset schizophrenia: research update, 2001). De même, l'équipe de Rapoport publie différents résultats : performances de 71 apparentés non atteints, versus 62 contrôles (Nicolson, 2000), ou encore les performances de 70 parents et 20 frères et sœurs de patients présentant une schizophrénie à début précoce, avec 64 parents de patients présentant une schizophrénie d'installation adulte, et leurs témoins respectifs (Sporn, 2005). Les résultats ne nous surprendront pas : les parents et les frères et sœurs des patients, présentant une schizophrénie précoce, diffèrent significativement des sujets contrôles (Nicolson, 2000 ; Sporn, 2005 ; Bailly, 2012). Cependant, Sporn et al. (Sporn, 2005) concluent aussi sur la faible valeur prédictive de cet endophénotype et conseillent des précautions d'interprétation.

Les endophénotypes électrophysiologiques :

La conductance cutanée.



La conductance cutanée, mesure de la résistance de la peau à une stimulation ou au repos, a été identifiée comme un facteur de vulnérabilité. Deux types d'anomalies électrodermales ont été décrites chez les patients présentant une schizophrénie d'installation adulte : une réponse électrodermale diminuée à un stimulus inoffensif chez 40 à 50 % des sujets, contre 10 % des contrôles, et une conductance électrodermale tonique basale élevée « *tonic hyperarousal* » (Dawson, 1984 ; D'Amato, 2003 ; Schell, 2005).

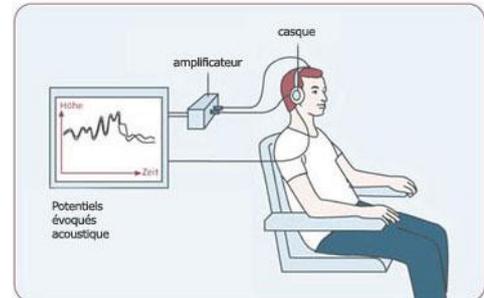
L'équipe de Nuechterlein, avec Dawson et Schell, a publié plusieurs travaux afin de faire un lien entre cette conductance cutanée et son pronostic ; leurs résultats sont en faveur d'une conductance cutanée anormale prédictive d'un plus mauvais pronostic chez certains patients (Dawson, 1992 ; Dawson, 2002 ; Schell, 2005).

Ces anomalies sont également retrouvées chez les sujets à haut risque (Dawson, 1984 ; Dawson, 2002). A noter que la première étude psychophysiological, sur les sujets à haut risque, a été commencée en 1962 au Danemark, avec 207 enfants ayant une mère schizophrène et 104 enfants contrôles sans antécédent de pathologie mentale chez les parents et les grands parents (Mednick, 1968). Cette étude reste une référence, même si tous les résultats n'ont pas été dupliqués (Prentky, 1981). Malgré certaines restrictions, il est à retenir un résultat : les sujets à haut risque, qui vont développer une schizophrénie, ou un autre trouble psychiatrique, ont une conductance cutanée bien plus anormale que ceux qui ne vont pas développer de troubles psychiatriques (Mednick, 1978), ce qui appuie à nouveau sur cette notion de vulnérabilité, facteur de risque.

Au niveau des enfants et des schizophrénies d'installation précoce, les études sont néanmoins rares. Les recherches sur la conductance cutanée n'ont peut-être pas semblé assez spécifique de la schizophrénie précoce et assez sensible pour un diagnostic positive (Dawson, 1984). De plus, elles ne sont pas les plus facilement réalisables en pratique courante. Une seule étude, à notre connaissance aujourd'hui et datant déjà de 1997, étudie la conductance cutanée chez 21 enfants ou adolescents, d'âge moyen 14,1 ans, avec un âge de début de la pathologie ≤ 12 ans (Zahn, 1997). Des anomalies similaires, à ce qui est observé chez l'adulte, sont alors mises en évidence.

Nous terminons ici notre aperçu du marqueur électrophysiologique, la conductance cutanée. Poursuivons maintenant avec le deuxième marqueur que nous avons proposé d'approfondir, les potentiels évoqués.

Les potentiels évoqués.



Du côté de l'électrophysiologie et des potentiels évoqués, des remarques assez proches de celles, que nous avons relevées pour la conductance cutanée, sont possibles.

Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies des potentiels évoqués chez les patients schizophrènes, même si elles ne sont pas spécifiques de la schizophrénie (Ford, 2004 ; Ladea, 2009). Evoquons juste les deux principales à retenir :

- une diminution de l'amplitude et une augmentation de la latence de l'onde P 300 (Dawson, 1984 ; St Clair, 1989 ; Squires-Wheeler, 1993 ; Friedman, 1994 ; Leboyer, 2004) ;
- un déficit de filtrage inhibiteur de l'onde P 50 (Nagatamo, 1991 ; Freedman, 2000 ; Leboyer, 2004 ; Ladea, 2009).

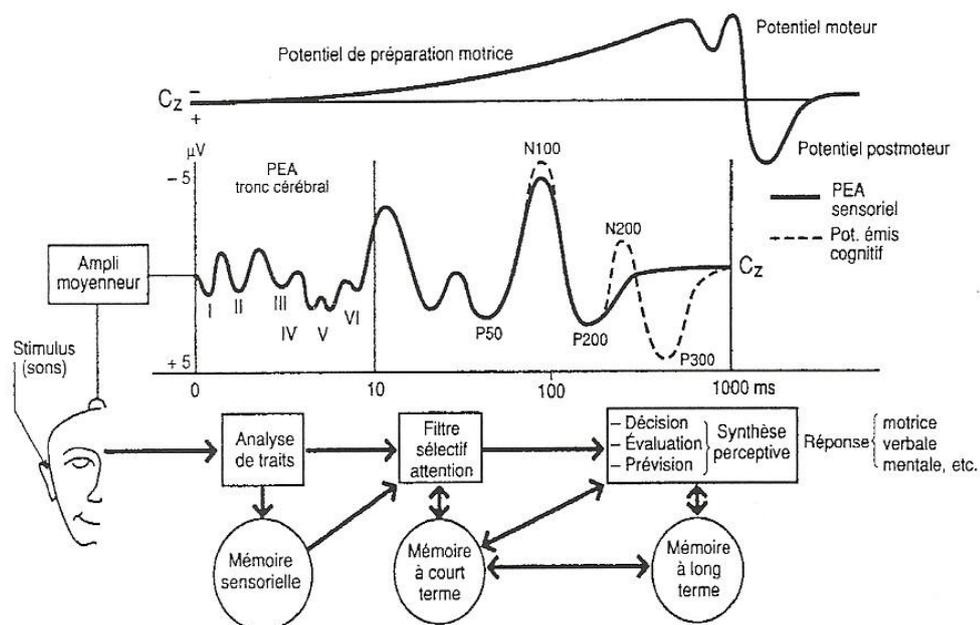
A préciser que pour l'onde P 300, la modalité auditive apparaît comme un marqueur « *trait* » (stable quels que soient la chronicité de la pathologie, le sous-type pathologique, les antécédents, les neuroleptiques en cours de thérapeutique) alors que la modalité

visuelle serait un marqueur « état » (St Clair 1989). La diminution de l'amplitude des deux modalités visuelle et auditive seraient corrélés à des symptômes négatifs (Pfefferbaum, 1989 ; Ladea, 2009), tandis que l'amplitude de la modalité auditive pourrait augmenter avec des symptômes positifs (Shenton, 1989).

L'onde P 300 est induite lorsque le sujet détecte un stimulus imprévisible. Cette onde reflète des réponses où s'intriquent des processus d'attention, la mémoire à court terme, les fonctions exécutives et, plus loin, la mémoire à long terme (Graphe 6). Nous ne serons alors pas surpris de retrouver les déficits cognitifs cliniques, cités précédemment tout au début de ce chapitre sur les marqueurs neuropsychologiques et électrophysiologiques (Cornblatt, 1994 ; Kremen, 1994 ; Faraone, 1995 ; Faraone, 1999) ; nous avons une traduction électrophysiologique de l'observation clinique.

Graph 6 : Représentation de l'enregistrement et du moyennage de l'activité EEG.

(D'après Hillyard, Mangun, Woldorff et Lurck, 1995, Mardaga 2009, Quélenec 2009)



Du côté des facteurs de risque, les potentiels évoqués ont été étudiés comme marqueurs de vulnérabilité à travers plusieurs travaux (Pritchard, 1986 ; Friedman, 1988 ; St.Clair, 1989 ; Schreiber, 1989 ; Squires-Wheeler, 1993 ; Friedman, 1994 ; McGlashan, 2001 ; Stelt, 2005 ; Ladea, 2009 ; Mondragon-Maya, 2013). Les premières études chez les enfants avec des parents schizophrènes ne mettent pas en évidence de lien franc et net entre une anomalie électrophysiologique et leur devenir vers la schizophrénie (Friedman, 1988 ; Schreiber, 1989 ; Squires-Wheeler, 1993 ; Friedman, 1994). Les effectifs sont souvent faibles et l'étude allemande de Schreiber chez 12 jeunes âgés de 9 à 16 ans ne présente pas de groupe témoin pathologique pour préciser la spécificité de son résultat, une augmentation de la latence de l'onde P 300. Une diminution de l'amplitude de l'onde P 300 semble toutefois être présente, même avant le développement de troubles du comportement à l'adolescence, mais sans spécificité vis-à-vis d'une trouble schizophrénique ou affectif (Friedman, 1988 ; Squires-Wheeler, 1993).

Dans l'étude de Van der Stelt (Stelt, 2005), les sujets à haut risque présentent une anomalie de l'onde P 300 dans la modalité auditive, de localisation bilatérale, donc même anomalie que les schizophrènes avec une pathologie d'installation récente, ou d'évolution chronique, mais avec une localisation différente. L'anomalie est, en effet, plus sévère en temporal gauche (et non bilatérale, symétrique) chez les patients schizophrènes récents ou chroniques et semble même s'intensifier en sévérité à mesure que la pathologie évolue dans le temps.

Ici, nous faisons donc un troisième pont. Après le lien clinique-électrophysiologie, entre troubles des fonctions supérieures et onde P 300, nous avons une similarité de résultats

en imagerie fonctionnelle : diminution de matière grise au niveau du temporal chez les patients schizophrènes et d'autant plus que la pathologie avance (Bruder, 1999 ; McCarley, 1993 ; Asami, 2012).

Plusieurs gènes candidats ont, en outre, été étudiés avec cette onde P 300. Citons en exemples :

➤ Le gène de la COMT.

La catéchol O' méthyl transférase est la principale enzyme, qui inactive la dopamine au niveau du cortex préfrontal. Cette enzyme et son polymorphisme Val 158 Met sont très étudiés. Les travaux sur ce polymorphisme et une association électrophysiologique ne sont cependant pas tous concordants et sont à poursuivre. Une association entre génotype et amplitude ou latence (Golimbet, 2006 ; Kang, 2010) de l'onde P 300 est recherchée. L'intérêt est multiple puisque ce gène intéresse aussi les chercheurs sur le registre endophénotype et déficit des fonctions exécutives. Par exemple, Egan et al. (Egan, 2001), dans une étude avec 175 patients, 219 sujets à risques (fratrie) et 55 sujets contrôles, mettent en évidence que les sujets porteurs de l'allèle Met ont des meilleures performances que les sujets porteurs de l'allèle val (génotype Met/Met > Met/Val > Val/Val), mais là aussi, les études sont à poursuivre pour affiner les résultats (Tsuchimine, 2013).

➤ Le gène de la Neuregulin-1 (NRG1).

Nous avons déjà parlé de ce gène au début de l'hypothèse neurodéveloppementale : plusieurs études retrouvent, de plus, un lien entre l'amplitude, la latence de l'onde P300 et le polymorphisme du gène (Bramon, 2008 ; Kang, 2012).

- Le gène d'une protéine en doigt de zinc ZNF 804 A (Zinc Finger).

Ce gène est un des premiers mis en exergue par les GWAS (Genome Wide Association Studies), comme un risque de schizophrénie (O'Donovan, 2008). Il nous renvoie dans les avancées de la génétique avec les SNPs et l'épigénétique (la protéine joue souvent un rôle dans les facteurs de transcription) : dans une étude de 143 sujets, comprenant des patients schizophrènes, des sujets à risques et des contrôles, Del Re et al. (Del-Re, 2014) retrouvent une association entre l'amplitude de l'onde P 300, un des marqueurs du gène ZNF 804 A et donc les processus d'attention.

Pour parler rapidement de l'onde P 50, débutons d'abord par la positionner dans un contexte et dans le temps. En réponse à la présentation d'une paire de stimuli identiques, les sujets normaux détectent que les deux stimuli sont identiques et diminuent l'amplitude de l'onde P 50 en réponse au second stimulus (Leboyer, 2004). En revanche, les patients schizophrènes ne détectent pas correctement la similitude des deux stimuli. Ils inhibent donc moins leur réponse au second stimulus, en comparaison au sujet normaux (Nagatomo, 1991 ; Clementz, 1998).

Cette anomalie d'inhibition de l'onde P 50 est également retrouvée chez les sujets à risque, mais comme souvent l'inhibition de la réponse est croissante du sujet sain au sujet pathologique : sujet contrôle < sujet à risque < patient schizophrène (Clementz, 1998 ; Hsieh, 2012), ce qui fait écho comme nous l'avons vu précédemment au déficit attentionnel observé cliniquement.

L'équipe de Freedman met, par ailleurs, en évidence que, dans les schizophrénies précoces, souvent les deux parents ont un déficit de l'inhibition de l'onde P 50, contrairement à un seul parent dans les schizophrénies adultes (Ross, 1999). De plus, cette même équipe de Freedman retrouve un lien entre ce déficit d'inhibition et un gène candidat, codant pour le récepteur nicotinique $\alpha 7$, localisé sur le chromosome 15q14 (Freedman, 2000) et notamment dans les interneurons hippocampiques (Freedman, 2003). Evidemment, plusieurs chercheurs ont alors pensé que le tabac était une sorte « d'automédication » pour les schizophrènes afin d'améliorer leur cognition... voie intéressante de recherche... (Freedman, 2003 ; Young, 2013).

Enfin, pour le lien avec l'imagerie, le volume de l'hippocampe en imagerie par résonance magnétique apparaît diminué chez le patient schizophrène et les sujets à risque (Waldo, 2000).

Ainsi, les observations cliniques, cognitives, électrophysiologiques, suivent souvent un schéma similaire avec globalement un gradient décroissant d'anomalies : patient schizophrène / apparenté / sujet contrôle. Les patients porteurs d'une schizophrénie précoce présentent, de plus, bien souvent un registre similaire d'anomalies et parfois même une majoration des troubles. Nous avons, en outre, déjà amorcé la traduction en imagerie de quelques signes, notamment en citant à diverses reprises, la structure hippocampique.

Précisons maintenant l'imagerie, en tant que marqueur de vulnérabilité.

4.4.1.4. Imagerie :

Aujourd'hui, les anomalies cérébrales structurelles dans la schizophrénie sont globalement connues, mais non spécifiques. Une revue de la littérature (Shenton, 2001 ; D'Amato, 2003) donne un aperçu :

- dilatation des ventricules latéraux et du troisième ventricule : anomalies, respectivement, dans 80 à 73 % des études ;
- structures médiotemporales (complexe amygdalo-hippocampique, gyrus parahippocampique) et le néocortex temporal (gyrus temporal supérieur) : anomalies dans environ 75 % des études ;
- structures frontales (substance grise préfrontale et régions orbitofrontales) et structures pariétales (notamment le lobule pariétal inférieur et les gyri supramarginaux et angulaires) : anomalies dans environ 60 % des études ;
- structures sous-corticales tels le septum pellucidum (92 %), les ganglions de la base (68 %), le corps calleux (63 %), le thalamus (42 %) ; et
- le cervelet : anomalies présentes dans environ un tiers des études.

Depuis quelques années, un nombre croissant d'études essaient de retrouver des marqueurs d'imagerie en comparant les cerveaux de patients schizophrènes et de leurs apparentés (Zorilla, 1997 ; Staal, 2000 ; Fan, 2008 ; Moran, 2013 ; Yu, 2013).

L'élargissement des ventricules, très présent chez les patients, est mis en évidence dans l'étude familiale de Zorilla et al., mais avec une très faible différence face au sujets contrôle (Zorilla, 1997), tandis qu'en revanche Staal et al. (Staal, 2000) proposent l'hypothèse que l'élargissement du troisième ventricule, comme la réduction du volume cérébral, soient des marqueurs de vulnérabilité. Les deux anomalies sont, en effet, retrouvées chez les patients et leur fratrie non atteinte (Staal, 2000). Une méta-analyse en 2007 (Boos, 2007) sur 25 études, englobant 679 patients, 1065 apparentés du premier degré, et 1100 contrôles, fait écho à ce résultat avec des différences entre les apparentés et les contrôles où ressortent un volume réduit de l'hippocampe, une réduction de matière grise et un élargissement du troisième ventricule. Fan et al. (Fan, 2008) évoque aussi cette notion d'endophénotype structural avec une réduction de matière grise, où s'associerait une croissance relative de substance blanche dans la région orbito-frontale du cerveau, dans un travail où sont inclus 69 patients et 79 contrôles.

Toutefois, il est important de remarquer que de nombreuses études avec les apparentés n'ont pas différencié les schizophrénies d'apparition à l'âge adulte et les schizophrénies précoces, d'où un biais évident, l'évolution de la maladie sur le cerveau (Boos, 2012). Moran et al. (Moran, 2013) modère ainsi les résultats, classant les anomalies de la substance grise chez les apparentés, comme un « *endophénotype dépendant de l'âge* ».

Par ailleurs, les études d'imagerie s'affinent avec une technicité croissante, poussant vers l'analyse des réseaux neuronaux entre les différentes structures cérébrales (Yu, 2013 ; Guo, Decreased resting-state interhemispheric functional connectivity in unaffected siblings of schizophrenia patients, 2014 ; Guo, Decreased regional activity of default-mode network in unaffected siblings of schizophrenia patients at rest, 2014).

Cette large équipe chinoise essaie de distinguer les réseaux de connexions cérébrales, en distinguant la connectivité du sujet schizophrène, de celle d'un sujet apparenté vulnérable et d'un sujet contrôle non apparenté. Ces études sont évidemment à poursuivre.

En ce qui concerne plus précisément les schizophrénies précoces, les travaux ont mis plusieurs années à les cibler avec précisions. Il est toutefois connu que les dilatations ventriculaires, souvent plus marquées (Rapoport, 1997), ont tendance à s'accroître à l'adolescence (Rapoport, 1997 ; Giedd, 1999) et prédominent sur les cornes postérieures des ventricules latéraux (Sowell, 2000 ; D'Amato, 2003).

De même, la réduction du volume cérébral, équivalent à une perte de 10 % environ du volume de matière grise corticale apparaît très tôt dans les schizophrénies précoces et semble plus importante que chez l'adulte et les apparentés adultes (D'Amato, 2003). Un pattern dynamique de réduction est décrit du cortex pariétal vers l'avant, les lobes temporaux, le cortex sensori-moteur, les lobes frontaux et enfin le gyrus temporal supérieur chez l'adolescent (Thompson, 2001). Pour refaire du lien avec le marqueur subclinique SNM, une étude allemande (Hirjak, 2014) retrouve une association entre les SNM et les changements morphologiques du cortex, dans les schizophrénies précoces : plus le score SNM semble haut, plus il semble que l'épaisseur du cortex est modifiée et notamment sur les zones pariétales et temporales. Le résultat est donc concordant avec l'étude de Thompson.

L'équipe américaine de Rapoport (National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland), avec notamment Thompson, Gogtay, est par ailleurs très active et produit plusieurs travaux sur les schizophrénies précoces et leurs apparentés. Selon

leurs résultats, la perte de substance grise accentuée durant l'adolescence, chez les sujets présentant une schizophrénie précoce, est également présente dans la fratrie saine des sujets (Gogtay, 2008). Comme pour l'adulte, la notion "*d'endophénotype dépendant de l'âge*" est alors avancée; ce déficit se retrouve, de plus, aussi bien dans la substance grise, que dans la substance blanche chez les patients et leurs apparentés (Gogtay, 2012). Toutefois, l'insula, qui permet de différencier le soi du non-soi ne semble atteinte que chez les patients et non les apparentés (Moran, 2014).

Enfin, des études fonctionnelles commencent : comme pour l'adulte, Wagshal et al. (Wagshal, 2013) mettent en évidence un déficit des fonctions exécutives et une désactivation frontale chez les patients présentant une schizophrénie précoce et leurs apparentés.

Ainsi, les anomalies d'imagerie semblent assez voisines de celles observées chez l'adulte et parfois plus marquées. Quelques équipes sont actives et tentent aujourd'hui de bien différencier le facteur âge, afin de ne pas mêler le facteur évolutif de la maladie au développemental physiologique du cerveau.

En conclusion, les recherches ne cessent de croître sur les stressés endogènes, ces agents qui peuvent accentuer la vulnérabilité du sujet et guider aussi sur le diagnostic. Les pistes génétiques s'ouvrent, de plus, avec les endophénotypes. Les schizophrénies précoces se distinguent bien souvent par un gradient un peu plus marqué des signes cliniques, neuropsychologiques, électrophysiologiques et même d'imagerie.

Qu'en est-il des stressés exogènes ? Quels sont-ils ? La schizophrénie précoce se distingue-t-elle dans ses marqueurs de vulnérabilité exogènes ?

4.4.2. Facteurs de risques exogènes, « stresseurs » exogènes :

Les études épidémiologiques familiales permettent d'affirmer l'existence d'une composante génétique nette à l'origine de la schizophrénie. Toutefois, la part héréditaire semble atteindre au maximum, selon les études, 80 % (Leboyer, 2004). L'importance des facteurs environnementaux pose donc question. Par simplicité et pour mémoire, nous les scinderons en deux temporalités:

- facteurs de risque « précoces », survenant notamment en périnatal ; et

- facteurs de risque « tardif », de survenue plutôt à l'adolescence ou à l'âge adulte.

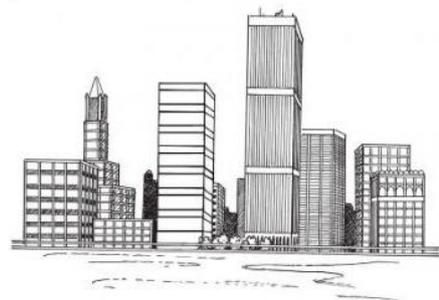
4.4.2.1. Facteurs de risque « précoces » :

Au niveau des facteurs de risque périnataux, nous isolerons :

- l'urbanité ;
- la saison de naissance ;
- l'exposition à des agents infectieux pendant la grossesse ;
- les complications obstétricales ; et
- les carences nutritionnelles.

1. Urbanité :

L'ensemble des études épidémiologiques a retrouvé un taux plus élevé de sujets schizophrènes dans les zones urbaines (Krabbendam, 2005 ; Kelly, 2010). Le risque attribuable à l'urbanité est un des plus importants, autour de 34.5 % (Vilain, 2013).



Toutefois, les mécanismes d'action sont encore incertains : infections ? interactions gène-environnement ? cannabis ? Il semble que le risque soit néanmoins plus élevé chez les sujets ayant vécu dans un environnement urbain à la naissance et dans l'enfance (Vilain, 2013).



2. Saison de naissance :

Depuis le début du XX^{ème} siècle, plusieurs études ont rapporté un risque accru de schizophrénie lors des naissances hiver-printemps. Une revue de la littérature par Torrey et al. (Torrey, 1997), sur plus de 250 études, couvrant le plus souvent l'hémisphère nord, met en exergue un excès de 5 à 8 % de naissances hivernales, sur la schizophrénie et les troubles bipolaires.

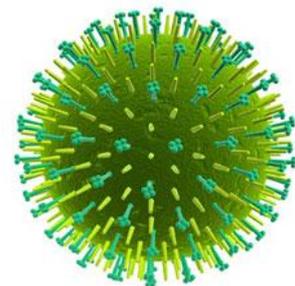
Toutefois, la saisonnalité de naissances ne représenterait-elle pas un marqueur de vulnérabilité, associé à un facteur de risque encore non identifié, qui surviendrait durant la période fœtale ou en périnatale? De nombreuses hypothèses ont néanmoins été formulées comme l'effet de la latitude, les expositions périnatales aux agents infectieux (la grippe, etc...), les variations nutritionnelles et hormonales maternelles... (Vilain, 2013). Des recherches se poursuivent. Par exemple, en 2013, Cheng et al. (Cheng, 2013) publient leur travaux sur Taïwan : entre 1950 et 1989, les naissances de patients schizophrènes apparaissent en excès en hiver, mais seulement chez les femmes schizophrènes (RR: 1.20: IC 95 % : 1.10-1.30).

Les pistes sont à poursuivre mais, selon Vilain et al. (Vilain, 2013), ce critère de saisonnalité est à manier avec précautions en raison des incertitudes. Deux méta-analyses, l'une dans l'hémisphère sud (McGrath, 1999) l'autre dans l'hémisphère nord ; (Davies, 2003) iraient également vers cette conclusion, avec un risque relatif augmenté, mais faible, qui pourrait s'intriquer à d'autres variables.

3. Exposition à des agents infectieux pendant la grossesse :

Pour nous renvoyer dans l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie et des troubles du développement cérébral, de nombreux agents infectieux, notamment ceux ayant un neurotropisme, ont été associés au risque de schizophrénie, avec une période de vulnérabilité qui varie selon l'agent (exposition in utéro ou réactivation de l'agent infectieux).

Le virus de la grippe (famille des orthomyxoviridae, genre influenzae) est, sans doute, le plus documenté, notamment avec un risque significatif lors d'une exposition au premier trimestre de grossesse (Brown, 2004), mais toutes les études ne sont pas concordantes, comme le résume Verdoux dans la conférence de Consensus de 2003 sur les schizophrénies débutantes (Verdoux, 2003).



D'autres agents ont été suspectés, de même que les mécanismes inflammatoires générés par l'infection tels les cytokines, mais les données sont souvent trop peu nombreuses.

➤ Herpes simplex de type 2 (HSV 2) :

Une étude américaine (Buka, 2001), à partir d'une cohorte périnatale, retrouve un lien entre les anticorps maternels anti-HSV2 et le développement ultérieur d'une psychose dont la schizophrénie. Une étude danoise (Mortensen, 2010), plus récente, sur 602 cas, duplique ce résultat, mais le risque est atténué par l'histoire familiale psychiatrique, ce qui supposerait un biais d'autres facteurs.

➤ Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*) :

Une méta-analyse de 2007 (Torrey, 2007) et sa mise à jour en 2012 (Torrey, 2012) ont respectivement retrouvé 23 études (OR : 2.73) et 15 études (OR : 2.71), soit 38 travaux où une toxoplasmose congénitale (anticorps anti *Toxoplasma gondii*) était associée au développement d'une schizophrénie. Le risque relatif (RR 2.7) s'avoisine à celui d'être élevé dans une ville (RR 2.75) (Torrey, 2012).



4. Complications obstétricales :

Les études épidémiologiques (Geddes, 1995 ; Verdoux, 1997 ; Geddes, 1999 ; Cannon, 2002), bien que diverses, traduisent des résultats assez similaires : les sujets, exposés à des complications obstétricales, ont environ deux fois plus de risque de développer une schizophrénie que les sujets non exposés. Smith et al. (Smith, 2001) étudient, en outre, 270 patients schizophrènes aux antécédents obstétricaux et mettent en évidence une association entre faible poids de naissance, mauvais fonctionnement pré-morbide et âge précoce de début de la maladie.

De plus, dans ce travail, la prématurité se retrouve aussi liée à un retrait social pré-morbide et un âge de développement précoce de la maladie.

Cannon et al. (Cannon, 2002) tentent de classer les anomalies obstétricales en trois catégories : les complications de la grossesse (saignement, diabète, incompatibilité rhésus, pré-éclampsie) ; le développement fœtal anormal (faible poids de naissance ; malformations congénitales ; anomalie du périmètre crânien) ; les complications de l'accouchement (hypoxie, césarienne...). Toutefois, malgré des différences physiopathologiques, l'hypothèse serait une voie finale pathogénique assez similaire vers un développement cérébral anormal (Verdoux, 2003). Des lésions hémorragiques ou ischémiques pourraient précipiter vers une certaine vulnérabilité par une hypoxie fœtale ; un élagage cortical synaptique prématuré abaisserait le seuil à franchir pour basculer dans la psychose.

Comme nous l'avons vu précédemment, le lobe temporal, particulièrement vulnérable à l'hypoxie fœtale, est à mainte reprise impliqué dans les études sur la schizophrénie. De plus, il est connu que les interneurons hippocampiques sont aussi très sensibles à l'hypoxie, avec une réduction de leur nombre, de leur densité, comme ce qui a été relevé par certaines équipes d'imagerie sur la schizophrénie (D'Amato, 2003). Néanmoins, un tiers facteur (peut-être même génétique) pourrait tout aussi bien favoriser, de manière indépendante, la survenue de troubles psychiatriques et de facteurs périnataux ; la voie des recherches est toujours ouverte...

Pour préciser enfin le point des schizophrénies précoces, la méta-analyse internationale de Verdoux et al. (Verdoux, 1997) met en évidence une association significative entre

l'âge d'installation de la schizophrénie et les complications obstétricales : plus la schizophrénie semble débuter tôt, plus les antécédents de complications obstétricales seraient fréquents. Dans ce même travail, les sujets, ayant débuté leur schizophrénie avant 22 ans, sont plus fréquemment associés à des complications de l'accouchement (présentation anormale à la naissance, césarienne).

Une équipe japonaise (Matsumoto, 1999) a également mis en évidence une association significative, chez 33 jeunes patients schizophrènes, âgés de 8 à 13 ans (âge moyen 12.4 ans), entre une schizophrénie très précoce et des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement. Le risque relatif (OR : 3.5) apparaît même supérieur à celui retrouvé dans les schizophrénies adultes, ce qui vient corroborer le travail de Verdoux. Matsumoto duplique ce travail en 2001, avec 35 jeunes schizophrènes dont la moyenne d'âge est 15.4 ans (Matsumoto, 2001).

Toutefois, Nicolson et Rapoport (Nicolson, Obstetrical complications and childhood-onset schizophrenia, 1999 ; Nicolson, Childhood-onset schizophrenia : rare but worth studying, 1999 ; Nicolson, 2000), ne retrouvent aucune différence significative entre les taux de complications obstétricales, retrouvés dans les dossiers médicaux de patients ayant débuté une schizophrénie très précoce (avant l'âge de 12 ans) et leur fratrie, ce qui les amène à conclure que, même si l'association est significative, elle ne permet pas d'expliquer à elle seule le début précoce de la pathologie.

5. Carences nutritionnelles :

L'hypothèse d'un risque augmenté de développer une schizophrénie, après une exposition à une carence nutritionnelle, est née après la famine qui a sévi aux Pays-Bas d'octobre 1944 à mai 1945 (Verdoux, 2003). Susser et al. (Susser, 1996) retrouvent une association significative entre le fait d'avoir été exposé à la famine et le risque de devenir schizophrène (âge adulte), avec un risque relatif voisin de celui que nous avons retrouvé précédemment pour les complications obstétricales chez les schizophrènes adultes, soit autour de 2. Néanmoins, il est évident que lorsqu'un sujet est exposé à une carence alimentaire, d'autres facteurs environnementaux peuvent être associés tels que des facteurs infectieux, des événements de vie (séparation, deuils multiples, etc) d'où un facteur à manier avec précaution.

Au niveau alimentaire, le plus connu est le déficit en acide folique et les anomalies de fermeture du tube neural. Toutefois, peu de travaux sont spécifiques.

En ce qui concerne l'allaitement maternel, une étude écossaise (McCreadie, 1997) a interpellé en présentant un effet protecteur pour les patients schizophrènes. Les patients de cette recherche, qui n'ont pas bénéficié d'un allaitement, ont en outre présenté plus de traits de personnalité schizoïde et schizotypique durant leur enfance, une plus mauvaise adaptation sociale, soit apparemment une forme plus sévère de la pathologie, comparée aux patients allaités. Les auteurs se alors sont interrogés sur le rôle éventuel d'un manque d'acide gras polyinsaturé oméga 3 (DHA = DocosaHexaenoic Acid = acide docosahexaénoïque), constituant important des membranes, jouant donc un rôle dans le développement cérébral, absent dans le lait de vache. Cependant, une étude japonaise (Sasaki, 2000) ne duplique pas ce résultat ; elle est pourtant réalisée avec un

échantillon plus large, avec des patients d'âge similaire (donc sans supplémentation systématique en DHA dans le lait de vache, ou dans le lait reconstitué).

Ainsi, là aussi, le facteur alimentaire est à prendre avec précaution. S'intriquent l'immunité, le lien mère-enfant, etc...



En conclusion sur ces facteurs de risque exogènes et précoces, ils apparaissent bien ciblés et assez anodins dans une vie quotidienne, comme une vie en ville, une naissance en hiver, une grossesse exposée à un virus, des complications obstétricales, une alimentation avec une carence. Ils pourraient apparemment précipiter la cascade d'évènements vers le processus schizophrénique. Toutefois, des inconnus persistent et les recherches se poursuivent. Il ne suffit pas en effet qu'un enfant soit exposé à un virus grippal, in utero, pour qu'il déclenche une schizophrénie et heureusement...

Après ces facteurs dont la temporalité semble in utero, observons maintenant des facteurs exogènes plus tardifs.

Quels sont les perturbateurs possibles de l'homéostasie du sujet, qu'il peut rencontrer dans son environnement ?

4.4.2.2. Facteurs de risque « tardifs » :

Nous ouvrirons la littérature sur :

- les abus de substances ;
- les migrations et facteurs psychosociaux ; et
- les traumatismes infantiles.



1. Abus de substances :

Toutes les études en population générale, ou sur des populations cliniques, montrent une association entre consommation de substances et psychoses, et notamment pour notre étude, dans les groupes schizophréniques (Regier, 1990 ; Degenhardt, 2001 ; D'Amato, 2003).

Il est important de pointer le rôle du cannabis, la drogue aujourd'hui la plus utilisée dans le monde, en augmentation significative depuis environ 20 ans, et consommée par les adolescents, les adultes jeunes, donc à un éventuel moment d'éclosion d'une schizophrénie.

Le sens de l'association substances-psychoses a été précisé, avec certitude, par plusieurs études prospectives. Van Os et al. (Van-Os, 2002) démontrent, après un suivi de 3 ans sur une large cohorte aux Pays-Bas, que la consommation de cannabis augmente d'une part le risque de développer une psychose chez les sujets sains et d'autre part le risque d'un plus mauvais pronostic chez les sujets ayant déjà une vulnérabilité connue aux troubles psychotiques. La méta-analyse d'Henquet et al. (Henquet, The environment and schizophrenia: The role of cannabis use, 2005) reprend et discute les diverses études

prospectives et met en avant un risque relatif autour de 2 pour une consommation de cannabis et le développement ultérieur d'une psychose. Dans l'étude d'Arseneault et al. (Arseneault, 2002), ce risque est de 3.1 pour une consommation de cannabis qui débute avant 15 ans. A noter donc ici deux points pouvant aggraver le risque du cannabis : la période précoce d'exposition, période de l'adolescence particulièrement vulnérable, et la dose cumulée de cannabis sur les années. La quantité et la durée de consommation du cannabis sont déterminantes et engendrent un effet dose-réponse (Van-Os, 2002 ; Zammit, 2002 ; Henquet, Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people, 2005).

Le mécanisme d'action entre cannabis et schizophrénie reste, là aussi, objet d'importantes recherches. Le cannabis a un rôle neurobiologique évident et plusieurs études évoquent une relation causale avec divers arguments :

- la relation temporelle,
- la consommation qui précède le début de la maladie,
- la persistance de l'association, même pour une schizophrénie débutant à l'âge adulte,
- la relation effet-dose cannabis-psychose (Moore, 2007 ; Vilain, 2013).

Par ailleurs, comme les sujets avec une vulnérabilité connue semblaient plus sensibles à l'effet du cannabis et que tout consommateur de cannabis ne développe heureusement pas une schizophrénie, la voie de la génétique a été sondée. L'interaction gène-environnement paraît donc déterminante (Henquet, 2005).

Citons ainsi, pour le lien intéressant avec l'endophénotype électrophysiologique de l'onde P300 (Golimbet, 2006 ; Kang, 2010), ou l'endophénotype cognitif (Egan, 2001 ; Tsuchimine, 2013), le polymorphisme du gène de la catéchol-o'-méthyl transférase (COMT) : Caspi et al. (Caspi, 2005) sont les premiers à amener l'idée que le polymorphisme du gène module l'effet de la consommation de cannabis face au risque de développer une psychose. Les sujets porteurs homozygotes d'une valine (COMT valine 158) auraient plus tendance à développer des symptômes psychotiques et des troubles schizophréniques, après une exposition à l'adolescence au cannabis.

Henquet et al. (Henquet, 2008) temporisent cependant ce résultat. D'une part, une étude chinoise (Fan, 2005) et une étude britannique (Munafò, 2005) ne retrouvent pas une association significative entre l'homozygotie Val du gène de la COMT, le risque de schizophrénie et une ethnicité particulière, asiatique ou européenne. D'autre part, une étude prospective (Henquet, 2006) précise l'interaction cannabis-homozygotie Val/Val : dans ce travail, le cannabis majore les déficits cognitifs et les sujets homozygotes Val/Val, avec un profil psychométrique particulier, sont alors plus sensibles à l'effet cognitif du tétrahydrocannabinol.



2. Migration et facteurs psychosociaux :

Une méta-analyse suédoise (Cantor-Graae, 2005) a étudié les études de population immigrées entre 1977 et 2003 et une méta-analyse canadienne (Bourque, 2011) celles entre 1977 et 2008 : globalement, les migrants ont alors un risque plus élevé de développer une schizophrénie et ce risque persiste même dans la seconde génération. Le risque relatif varie d'une étude à l'autre et se situe approximativement entre 2 et 3.

Les hypothèses ont beaucoup évolué, de l'immunité, au manque d'ensoleillement, mais aujourd'hui, les facteurs psycho-sociaux sont retenus comme les plus plausibles (Verdoux, 2003 ; Cantor-Graae, 2005 ; Bourque, 2011). Les facteurs, qui semblent augmenter le risque de développer une schizophrénie, seraient le niveau socio-économique du pays d'origine (pays en voie de développement) et la couleur de peau (peau noire), ce qui s'associeraient au risque psychosocial de rejet, discrimination (Vilain, 2013).



3. Traumatismes infantiles :

De nombreux patients avec un trouble psychotique ont pu exprimer des traumatismes infantiles, physiques, ou sexuels. Toutefois, deux méta-analyses, l'une anglaise (Morgan, 2007) et l'autre australienne (Bendall, 2008) concluent à la difficulté d'établir une association solide entre les traumatismes infantiles et les troubles psychotiques, notamment la schizophrénie. En effet, les défauts méthodologiques sont pointés : définition très variable du traumatisme infantile d'une étude à l'autre, avec des recueils très différents, petits échantillons, absence parfois de groupe contrôle...

Les dernières études ont ainsi interrogé le mécanisme de l'éventuelle association et notamment le rôle d'un autre facteur, notamment d'une éventuelle susceptibilité génétique.

Par exemple, une étude coordonnée par Marion Leboyer (Schüroff, 2009) conclut à une corrélation entre traumatismes infantiles et une dimension schizotypique chez les sujets à haut risque de schizophrénie (apparentés du premier degré), d'où l'hypothèse d'une interaction entre traumatisme infantile et les gènes de susceptibilité à la schizophrénie.

En revanche, Fisher et al. (Fisher, 2014) ne retrouve pas d'association entre risque familial de psychose, traumatisme infantile physique, et développement d'un trouble psychotique. Les études sont à poursuivre et, comme le suggère Morgan et al. (Morgan, 2007), le rôle du stress semble intéressant à explorer.

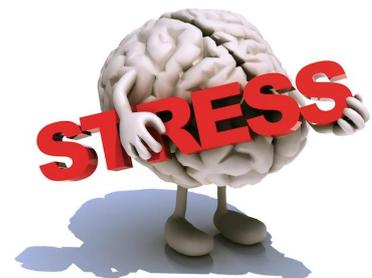
Nous achevons enfin cette revue non exhaustive des « *stresseurs* » endogènes et exogènes, des éventuels facteurs de risque pouvant précipiter un sujet vers la schizophrénie. Nous avons ainsi pu, à plusieurs reprises, faire des liens entre les facteurs. La séparation endogène-exogène permet de réfléchir, mais les interactions d'un facteur sur l'autre, notamment gène-environnement, ou encore gène-gène-environnement et autres éventualités, sont aujourd'hui à ne pas oublier. Enfin, nous avons gardé volontairement la dénomination de Zubin et al. pour rester dans notre ligne de réflexion : mesurer le stress revient à mesurer indirectement la vulnérabilité. Il nous reste donc à préciser cette notion de « stress » dans un plan un peu plus biologique.

Qu'est-ce que le processus de stress?

Où situer ce processus sur le plan anatomique?

Comment doser ce stress?

Que dit la littérature sur stress et schizophrénies, autisme?



4.5. Stress et biologie :

Tentons de préciser:

- le processus biologique du stress;
- les structures anatomiques concernées par le processus;
- la méthodologie de dosage du stress; et
- quelques éléments de littérature connus sur un lien entre stress et spectre autistique, stress et spectre schizophrénique.

4.5.1. Processus biologique du stress :

En début de notre chapitre sur le concept de vulnérabilité, pour rappel, nous avons déjà évoqué la définition du stress, donné par le Larousse français, comme l'ensemble des perturbations biologiques et psychiques, provoquées par une agression quelconque sur un organisme, soit tout ce qui presse cet individu et provoque chez lui des réponses biologiques, mais aussi psychologiques. Nous avons alors approfondi le modèle de Zubin (Zubin, 1977) et les interactions stress-vulnérabilité.

Nous pouvons déjà souligner la confusion fréquente en médecine et neurosciences entre agent et processus. Les stressseurs endogènes et exogènes de Zubin sont ainsi des agents tandis que la réponse à un stress est un processus. Or, il est aujourd'hui acquis que tout stress (quel que soit l'agent) peut, au plan processuel, favoriser la cascade pathologique (entrée, décompensation, rechute) vers l'autisme ou un trouble schizophrénique (Bonnot, 2007).

En ce qui concerne cette réponse au stress, afin de bien comprendre ce dont nous parlons, il faut tout d'abord préciser que nous l'avons déjà tous expérimenté. Dès le moment où, dans la vie, nous devons faire face à un traumatisme (réel ou imaginaire), une situation désagréable ou inattendue, notre organisme va déclencher une réponse de stress qui, si elle est prolongée de manière chronique, va plonger l'organisme dans une physiologie de défense. Le but principal de la réponse de stress est alors de faire oublier le long-terme et de mettre l'accent sur les besoins immédiats de l'organisme.

Comme nous le décrit Le Moal (Le Moal, 2007), le concept de « *stress* » est complexe et a bien évolué au cours du temps. Le Moal remonte l'histoire depuis les théories mécaniques « *d'équilibre* », de « *balance* » avec les Grecs, Claude Bernard (1813-1878), puis évoque « *l'homéostasie du milieu interne* » avec le système adrénosympathique de Cannon (1878-1945), « *le syndrome général d'adaptation au stress* » de Selye (1907-1982), pour terminer sur une vue plus moderne « *d'allostasie* » (Sterling, 1988).

Hans Selye (Selye, 1936 ; Selye, 1956) a décrit « *le syndrome général d'adaptation au stress* », après avoir constaté, dans ses études de médecine, que tous les patients semblaient avoir quelque chose en commun, une contrainte imposée par la maladie. Son idée était donc une réponse du corps à une contrainte non spécifique (toute maladie possible), sous la forme d'une sécrétion hormonale avec des symptômes généraux non spécifiques. Il a isolé ainsi trois phases, qui se succèdent toujours dans le même ordre :



- la « *réaction d'alerte* », ou « *phase d'urgence, d'alarme* » (48 premières heures) : l'organisme et ses systèmes de défense sont en hypervigilance car un évènement, un élément, dangereux est détecté ;
- la « *phase de résistance* » (après 48 heures) : l'organisme met en place les moyens pour faire face à l'agression ;
- la « *phase d'épuisement* » (après 1 à 3 mois, selon l'agent) : l'organisme est dépassé, ses capacités de défense sont épuisées. L'agent stressant est trop puissant ou a agi trop longtemps. La voie est ouverte vers une fragilité accrue à la maladie.

Jusqu'à récemment, les notions de « *balance* », « *homéostasie* » suggéraient que l'organisme pouvait revenir à son état initial, si le processus était enrayé. Or, il est maintenant reconnu que la récupération n'est jamais totalement un retour à la situation initiale (Le Moal, 2007). L'organisme subit des changements perpétuels sous la pression aiguë ou chronique de l'environnement et des événements de vie. Une trace reste alors dans le cerveau en fonction du stimulus, de la charge émotionnelle et sont impliquées des sécrétions d'hormones et de neurotransmetteurs. L'« *allostasie* », correspond aux processus d'adaptation engendrés par le stress. Peuvent entrer en jeu les systèmes nerveux, neuroendocrine et immunitaire (McEwen, 1998).

Enfin, dans ce processus, chaque individu est différent et réagit différemment. Le centre d'études sur le stress humain (CESH) au Canada, à Montréal, résume cependant, pour chaque individu, les éléments communs qui provoquent la sécrétion d'hormones de

stress, avec un acronyme, moyen mnémotechnique: C.I.N.É, soit

- **Contrôle faible** : le sujet n'a aucun, ou très peu, de contrôle sur la situation ;
- **Imprévisibilité** : ce qui se produit est totalement inattendu, aucune anticipation possible ;
- **Nouveauté** : le sujet n'a aucune expérience de ce qui se produit ;
- **Ego menacé** : les compétences du sujet, son égo sont menacés... l'entourage doute de ses capacités.

Ainsi, le processus du stress est une succession d'étapes complexes, mais bien définies. Il convient alors maintenant de se questionner sur la localisation anatomique de ce processus.

4.5.2. Stress et axe hypothalamo-hypophysaire :

Tout d'abord, pour nous replacer au niveau anatomique, partons de l'axe-réponse que tout agent « *stresseur* » va déclencher (Breedlove, 2012) :

- réception de l'agent « *stresseur* » par les organes sensoriels, les innervations afférentes ;
- analyse et programmation de la réponse au stress par le couple cortex-système limbique (amygdale, bulbe olfactif, hippocampe, septum, corps mamillaire...), qui tente une comparaison de la situation nouvelle (engendrée par le « *stresseur* ») à des expériences passées afin d'élaborer la réponse la plus adaptée ;

- déclenchement de la réponse de l'organisme, via l'amygdale et l'hippocampe : action sur l'hypothalamus et la formation réticulée du tronc cérébral, afin d'activer le système nerveux végétatif et le système endocrine.

Le "*syndrome général d'adaptation au stress*" de Selye (Selye, 1936 ; Selye, 1956) correspond alors à la réponse de l'organisme élaboré par le cortex et le système limbique. Les trois phases, décrites par Selye, ont une traduction biologique et une localisation anatomique:

- *phase d'alarme* : axe rapide, via le système nerveux sympathique et vers la médullosurrénale qui sécrète essentiellement de l'adrénaline (approximativement 90 % adrénaline, 10 % noradrénaline) ;
- *phase de résistance* : axe plus lent, via le système hypothalamo-hypophysaire et vers la corticosurrénale, qui sécrète le cortisol, hormone sur laquelle nous allons plus particulièrement nous focaliser.

Les glandes surrénales, positionnées de façon bilatérale et symétrique sur les reins, secrètent adrénaline, noradrénaline et cortisol.

En phase d'alarme, adrénaline et noradrénaline mettent l'organisme en éveil avec une action sur les organes impliqués dans la défense (appareil cardio-vasculaire, les poumons, le foie et les muscles), tout en inhibant les fonctions secondaires (digestion, reproduction) :

- appareil cardio-vasculaire : élévation de la pression artérielle, accélération du rythme cardiaque pour majorer l'afflux de sang aux organes prioritaires ; vasoconstriction des capillaires afin de limiter les pertes sanguines si blessures ;
- appareil respiratoire : augmentation de la fréquence respiratoire et dilatation des bronches, par relâchement des muscles lisses des bronches, afin d'améliorer l'oxygénation de tous les organes et notamment du cerveau pour optimiser l'alerte et la vigilance ;
- métabolisme : élévation de la dégradation du glycogène en glucose au niveau des muscles et du foie et renforcement de l'utilisation du glucose par le cerveau ; élévation de la dégradation des lipides (lipolyse) dans le tissu adipeux pour produire de l'énergie ;
- fonctions supérieures : l'attention se focalise sur l'agresseur, d'où une moindre conscience somatique interne ; le cortex préfrontal est déconnecté et les mécanismes de défense passent au premier plan ; toute l'énergie est détournée vers la défense, et non la croissance, le développement personnel...
- organes des sens : dilatation de la pupille, pour favoriser la vision lointaine et en obscurité ;
- fonctions secondaires : relâchement des muscles lisses de la vessie (réduire l'envie d'uriner) et réduction du péristaltisme intestinal.

Lorsque le stress perdure, l'axe hypothalamo-hypophysaire prend le relais et s'installe la phase de résistance :

- l'hypothalamus est activé par l'amygdale, l'hippocampe et stimulé par une innervation noradrénergique ; il produit une neurohormone, dénommée corticolibérine ou « *corticotropin-releasing factor* » (CRF) ;
- le CRF a, pour cibles, les cellules endocrines (cellules corticotropes) de l'adénohypophyse, dont la réponse est la sécrétion de l'hormone hypophysaire « *adrénocorticotropin hormone* » (ACTH) ou corticostimuline ;
- l'ACTH est libérée dans la circulation générale et active à distance les cellules de la corticosurrénale, qui produisent les hormones corticoïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes). Toutefois, pendant cette phase de résistance, l'ACTH induit spécifiquement la libération des glucocorticoïdes (cortisol, cortisone et corticostérone). Après l'utilisation des réserves immédiates de glucose sous l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline, les glucocorticoïdes maintiennent alors la production de glucose à un niveau élevé afin de répondre aux besoins, à moyen terme, des muscles, du cerveau et du cœur. L'organisme résiste avec cette énergie.

En phase d'épuisement, lorsque le stress devient chronique (exposition prolongée et/ou répétée au « *stresseur* »), les capacités énergétiques de l'organisme s'épuisent. Suit une dérégulation des systèmes neuronaux et endocriniens, qui provoque une élévation constante du taux de glucocorticoïdes.

En effet, une régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire est indispensable, afin que le système ne s'emballé pas. Du CRF au cortisol, le système fonctionne sur une cascade d'activation qui s'amplifie à chaque étape. Lorsque le cortisol atteint une valeur critique, les récepteurs des neurones sécréteurs hypothalamiques provoquent l'inhibition des neurones et ainsi un rétrocontrôle négatif.

De la même façon que pour l'activation, l'inhibition de l'activité des neurones sécréteurs induit une inhibition en cascade de tout le système neuroendocrinien, ce qui résulte en une réduction de la concentration hormonale dans le sang. Ce système de rétrocontrôle négatif diminue avec l'épuisement.

Enfin, des travaux plus récents ont montré un rétrocontrôle négatif complexe avec un effet du cortisol sur l'hypothalamus, mais aussi l'hypophyse, l'hippocampe, le cortex pré-frontal (Sapolsky, 1986 ; Chanson, 2006).

Le graphe 7 schématise l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Nous poursuivrons sur les questions pratiques de dosage.



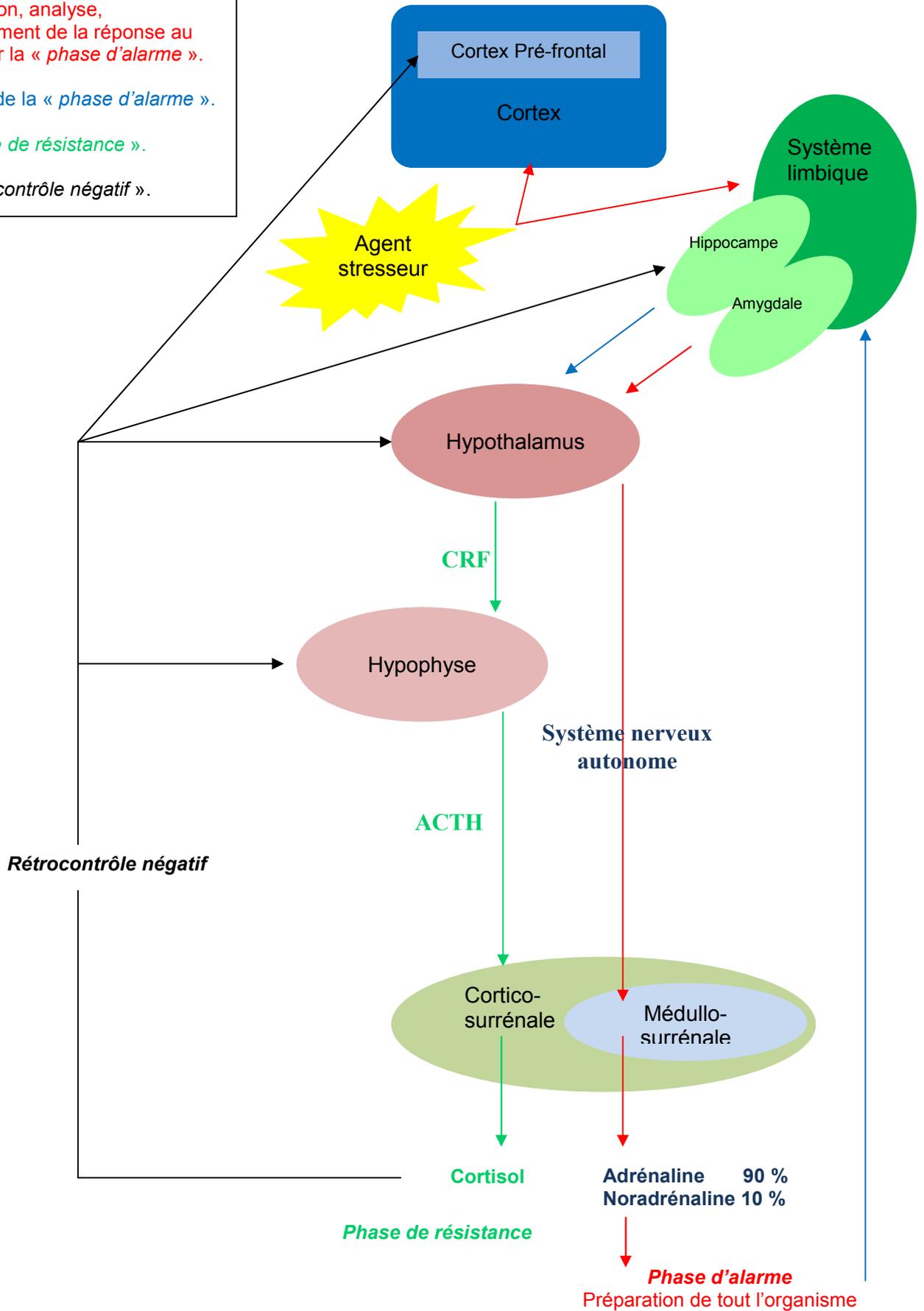
Légende chronologique:

1) Réception, analyse, déclenchement de la réponse au stress pour la « phase d'alarme ».

2) Retour de la « phase d'alarme ».

3) « Phase de résistance ».

4) « Rétrocontrôle négatif ».



Grappe 7 : Axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

4.5.3. Doser le stress :

Doser le stress demande une réflexion.

Quelle méthodologie utiliser ?

Quelles sont les valeurs attendues ?

4.5.3.1. Méthode la plus simple de dosage : le cortisol salivaire.

Le système hypothalamo-hyophysio-surrénalien possède un rythme circadien, c'est-à-dire qu'il est dépendant d'un synchroniseur environnemental, l'alternance jour-nuit, ou lumière-obscurité. Les sécrétions de CRH, d'ACTH et de cortisol suivent toutes un rythme circadien, mais la solution la plus simple pour évaluer l'axe hypothalamo-hyophysio-surrénalien est de mesurer le cortisol, puisqu'il est l'hormone périphérique, donc la plus accessible.

De plus, une méthode non invasive, facilement reproductible, intéressante pour limiter angoisse et stress chez tout patient psychotique est la mesure du cortisol salivaire. L'équipe allemande de Kirschbaum et al. a montré d'une part que le cortisol salivaire était un outil fiable pour les investigations de l'axe hypothalamo-hyophysio-surrénalien (Kirschbaum, 1989) et d'autre part que les concentrations salivaires reflétaient avec validité et fiabilité les concentrations sanguines de l'hormone biodisponible (Kirschbaum, 1994). Nous verrons plus tard comment nous utiliserons cette méthode dans notre travail

4.5.3.2. Variation physiologique du cortisol :

Le système circadien se développe à partir de 16 semaines et devient mature à 4 ans (Chanson, 2006).

Les premières études avaient mis en évidence un taux stable de cortisol durant la croissance et chez l'adulte jeune (Genazzini, 1983 ; Herman, 1988).

Néanmoins, tous les travaux récents (Walker, 2010) révèlent une augmentation de la sécrétion de cortisol durant l'adolescence dans les études transversales (Kiess, 1995) et les études longitudinales (Wajs-Kuto, 1999 ; Walker, 2001 ; Walker, 2002 ; Walker, 2013). Le cortisol est sécrété en 7 à 10 épisodes, avec un pic plus élevé le matin. Avec le vieillissement, plusieurs études ont des résultats contradictoires, mais il semble que la sécrétion de cortisol diminue avec l'âge et que le pic de sécrétion survient plus tôt dans la journée (Sharma, 1989).

Pour les variations physiologiques, il faut évidemment rappeler que chacun réagit différemment à une situation stressante selon des caractéristiques qui lui sont propres (contrôle faible, imprévisibilité, nouveauté, ego menacé). Kirschbaum et al. (Kirschbaum, 1992) ont tenté de montrer des différences de sécrétion de cortisol selon le sexe. Toutefois, là aussi, les résultats de plusieurs études ne sont pas concluants. Sur 153 sujets adultes, adolescents, dans des situations de stress psychosocial (discours en public ou tâche arithmétique devant une audience), le taux de cortisol apparaît significativement plus élevé (de 1.5 à 2 fois plus) après l'exposition au stress chez les hommes. Les auteurs s'interrogent cependant plutôt sur des stratégies émotionnelles et cognitives différentes (les femmes se prépareraient plus, donc réagiraient moins), que

sur une biologie vraiment différente (Masson, 1973 ; Kirschbaum, 1992). En effet, le taux de cortisol de base n'est pas significativement différent entre les deux sexes et les taux sont similaires après une stimulation chimique de l'axe par injection de CRH (Kirschbaum, 1992).

Nous venons ainsi de prendre connaissance de la mesure de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et des variables physiologiques de l'hormone périphérique, le cortisol. Observons maintenant ce qui est connu sur cet axe et les pathologies de notre recherche, spectre schizophrénique, spectre autistique.

4.5.4. Stress et pathologies :

4.5.4.1. Stress, cortisol et schizophrénie :

Les résultats sur la mesure du cortisol et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ont évolué au cours du temps, dans le cadre pathologique de la schizophrénie.

Dans un premier temps, la plupart des anciennes études ne retrouvaient pas de différence significative entre les sujets schizophrènes et la population contrôle, tant sur la mesure basale du cortisol, que sur le rythme circadien (Kemali, 1985 ; Roy, 1986 ; Van Cauter, 1991 ; Risch, 1992 ; Rao, 1995). Rao et al. ne retrouve même aucune différence significative sur le rythme circadien du cortisol entre les sujets sains (N = 34), les sujets schizophrènes non traités (N = 89) et les schizophrènes traités par neuroleptiques (N = 25). De plus, dans l'étude de Roy et al. (Roy, 1986), la stimulation de l'axe par le CRH (Corticotropin Releasing Hormon) apporte une réponse normale chez les neuf sujets schizophrènes étudiés.

Dans un second temps cependant, les études traduisent plutôt une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

- taux de base de cortisol plus élevé que groupe contrôle (Gil-Ad, 1986 ; Whalley, Disturbed endocrine function in the psychoses I: Disordered homeostasis or disease process?, 1989 ; Whalley, Disturbed endocrine function in the psychoses II: Discriminant function analysis of multihormone data., 1989 ; Breier, 1992 ; Walker, 2008) ;
- activité élevée (ACTH, cortisol) d'autant plus nette que le sujet schizophrène n'est pas traité (Kaneda, 2002 ; Walker, 2008). Les antipsychotiques auraient tendance à réduire le taux de cortisol, notamment si le sujet est bon répondeur à son traitement.

Enfin, les dernières études tendent d'une part à confirmer l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et d'autre part à ouvrir les résultats sur la recherche d'endophénotypes. A noter que jusque là, toutes les études étaient réalisées sur des populations adultes. Afin de faire le lien avec tout notre développement sur les facteurs de risque, les « *stresseurs* » endogènes et exogènes, relevons quelques points.

- Les sujets à haut risque de schizophrénie, qui vont basculer dans la psychose, semblent avoir une sécrétion de cortisol majorée, par rapport au sujets contrôles et cette augmentation de sécrétion interviendrait avant l'exacerbation des symptômes psychotiques (Walker, 2010 ; Aiello, 2012; Walker, 2013).

- Les sujets à haut risque de schizophrénie (fratrie) auraient un taux de cortisol basal plus élevé que les sujets contrôles et seraient aussi plus réactifs face à des évènements négatifs quotidiens (Collip, 2011).
- Comme pour les patients, une relation est retrouvée dans la fratrie de patients schizophrènes entre un petit volume gauche de l'hippocampe, une hyperactivité au stress (cortisol) et aux émotions (Tessner, 2007 ; Collip, 2013).

De plus, plusieurs études ont tenté de faire un lien entre ce gène de la catécholamine o' transférase, dont nous avons déjà parlé pour le déficit cognitif (mémoire, attention), l'onde P 300, le cannabis, et la gestion du stress (Winkel, Evidence that the COMT Val 158 Met polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis : an experience-sampling study, 2008 ; Winkel, Evidence that the COMT Val 158 Met polymorphism moderates subclinical psychotic and affective symptoms in unaffected first degree relatives of patients with schizophrenia, 2008 ; Collip, 2011 ; Holtzman, 2013).

Il semblerait que le polymorphisme du gène aurait des conséquences sur la réactivité au stress, notamment dans les évènements négatifs (Winkel, 2008 ; Collip, 2011), chez les patients schizophrènes et les sujets à risque (Winkel, 2008). Les sujets homozygotes Met/Met seraient plus réactifs au stress, aux évènements négatifs et auraient plus tendance à exprimer des symptômes psychotiques.

Ainsi, il semble que la schizophrénie, assimilable à un stress chronique, entraîne une l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez les patients schizophrènes et, dans une certaine mesure, chez les sujets à risque.

Nous ne nous attarderons pas cependant sur la littérature autour des situations de stress physique et psychosocial, car nous n'aurons pas d'épreuve physique ou psychosociale dans notre étude. Nous pouvons juste peut-être garder un focus sur les résultats de la thèse d'Olivier Bonnot (Bonnot, 2007), puisqu'il a notamment étudié des patients schizophrènes précoces et leur réponse au stress, via des cycles de cortisol salivaire sur 24 heures. Son travail, avec des épreuves de stress physique et psychosocial, retrouve des réponses anormalement élevées du cortisol, lorsqu'il s'agit d'une situation nouvelle, se déroulant le matin et relevant d'un stress psychosocial. En ce qui concerne ses résultats sur les schizophrénies précoces et stress nociceptif, nous les évoquerons dans notre parcours sur « stress et autisme » que nous allons maintenant développer.

4.5.4.2. Stress, cortisol et autisme :

Comme pour les patients schizophrènes, toutes les études ne sont pas concordantes. Certaines retrouvent des résultats perturbés sur le cycle diurne du cortisol salivaire (Yamazaki, 1975 ; Hill, 1977 ; Hoshino, 1987) et sur la réponse au test à la dexaméthasone (Hoshino, 1984 ; Hoshino, 1987). Ce dernier examen est un test de freination, ou suppression, de la sécrétion de cortisol, après administration de dexaméthasone, stéroïde de synthèse, qui stimule le rétrocontrôle négatif de l'axe.

Globalement, chez les patients autistes, les concentrations des hormones de l'axe de l'hypothalamo-hypophyso-surrénalien seraient :

- sans différence significative par rapport aux témoins (Herman, 1988; Sandman, 1991; Richdale, 1992 ; Corbett, 2006 ; Marinovic-Curin, 2008 ; Corbett, 2008 ; Corbett, 2014), mais avec

- d'importantes variabilités jour par jour, individu par individu, ce qui s'associe à une importante réactivité pour la réponse au stress (Richdale, 1992 ; Corbett, 2006 ; Corbett 2013).

Les réponses au stress seraient d'autant plus importantes que les autistes seraient sévèrement atteints (Hoshino, 1984 ; Hoshino, 1987 ; Tordjman, 1997 ; Tordjman, 2009). L'explication serait une réponse biologique d'autant plus forte que le sujet la comprend moins (déficit cognitif) et l'exprime moins (déficit de communication).

Les situations relevées, comme déterminantes pour une hyperréactivité de la réponse au stress, sont :

- une intégration en scolarité ordinaire (Richdale, 1992) ;
- une exposition à une situation nouvelle (Corbett, 2006) ;
- une réexposition à une situation stressante : la deuxième exposition à un examen d'imagerie provoque une élévation du cortisol chez les enfants autistes et chez les témoins, par anticipation (Corbett, 2008) ;
- un stress psychosocial, d'autant plus que l'enfant autiste est âgé (Schupp, 2013)

Tableau 6 : Résumé des études sur autisme, stress, cortisol.

Auteurs	Autistes	Méthodologie	Résultats
Yamazaki et al, 1975	7	Cycle du cortisol sanguin	Rythme perturbé
Hill et al., 1977	6	Cycle du cortisol sanguin	Rythme perturbé chez 4 autistes
Hoshino et al., 1984	19	Test dexaméthasone	Pas de freinage chez autistes sévères
Hoshino et al., 1984	22	Test dexaméthasone	Rythme perturbé et pas de freinage chez autistes sévères
Chamberlain, 1990	5	Cortisol sanguin	Taux plus bas que les contrôles
Aihara et al., 1989	14	Cycle du cortisol salivaire	Perturbation chez 11 enfants sur 14
Sandman et al., 1991	8	Cortisol sanguin	Taux normaux
Richdale et al., 1992	17	Cycle cortisol urinaire	Rythme normal - Hyperactivité
Tordjman et al., 1997	48	Cortisol sanguin	Taux normaux
Corbett et al., 2006	12	Cycle cortisol urinaire	Rythme normal - Hyperactivité
Corbett et al., 2008	22	Cycle cortisol urinaire	Rythme normal - Hyperactivité
Marinovic-curin et al., 2008	9	Cycle cortisol salivaire et urinaire	Taux normaux
Schupp et al., 2013	52	Réponse cortisolique à un jeu libre et participatif	Réponse plus forte chez les autistes plus âgés.
Corbett et al., 2014	46	Cycle du cortisol salivaire et réponse matinale	Taux normaux

Tordjman et al. (Tordjman, 1997) étudient, par ailleurs, la réponse à un stress nociceptif (bilan sanguin) et remarque une augmentation significative de l'ACTH et des bêta-endorphines, mais pas du cortisol sanguin, chez les patients autistes contrairement aux sujets contrôles. Ce résultat irait cependant dans le sens d'une réponse au stress augmentée, chez les enfants les plus sévèrement atteints, plutôt que vers un état chronique d'hyperactivité au stress.

Les bêta-endorphines plasmatiques sont en effet issues du même précurseur que l'ACTH (POMC = Pro-OpioMélanocortine) et représentent donc des hormones de stress, comme l'ACTH, et non des hormones de l'analgésie. L'ACTH et les bêta-endorphines sont sécrétées plus tôt que le cortisol dans la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Dans cette continuité, le travail d'Olivier Bonnot (Bonnot, 2007) met en évidence des réponses cortisoliques, anormalement élevées, pour un stress nociceptif chez les patients autistes et schizophrènes à début précoce, avec une dissociation nette entre les comportements observables de l'extérieur (impression d'insensibilité) et les réponses végétatives internes (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire), alors que le seuil nociceptif est identique à celui des témoins pour les populations pathogènes. Dans ce travail de thèse, les patients autistes semblent même avoir une perception plus importante de la douleur (seuil de R III plus bas), d'autant plus qu'ils présentent des troubles sévères de la communication et des automutilations, ce qui fait écho aux résultats cités ci-dessus (Hoshino, 1987 ; Tordjman, 1997 ; Tordjman, 2009).

La réponse biologique semble donc ici majeure pour signer la réalité de la réponse au stress et révéler que l'apparente analgésie de l'autisme, comme des schizophrénies précoces, tient plutôt dans des troubles cognitifs, des troubles de la communication sociale et de l'image du corps.

En conclusion de notre revue de la littérature autour des notions de "vulnérabilité" et "stress", nous avons cherché à ouvrir les questions sur les agents, les processus, qui peuvent amener un sujet à basculer vers telle ou telle évolution. Les marqueurs de vulnérabilité sont ainsi nombreux et s'intriquent probablement. Le processus du stress est, par ailleurs, une notion déterminante, autant dans le spectre schizophrénique que dans le spectre autistique. Stress-vulnérabilité, hypothèse neurodéveloppementale, un complément d'hypothèses peut-être, plutôt que des exclusions, semble même actuellement plus pertinent.

Il nous reste alors enfin à fixer le tableau actuel des schizophrénies précoces, avant de présenter notre travail.



5. Tableau actuel des schizophrénies à début très précoce:

Tout au long de notre revue de la littérature, nous avons amené quelques caractéristiques des schizophrénies précoces. Notre objectif est ici un résumé succinct pour fixer les connaissances et notre travail.

Les schizophrénies à début précoce et encore plus les schizophrénies à début très précoce, se distinguent par:

- une prévalence rare : environ 0.03 % de la population générale, dont un cinquième seulement correspondrait à une schizophrénie très précoce (Werry, 1992 ; Remschmidt, 1994 ; Volkmar, 1996 ; Bonnot 2007);
- une sur représentation masculine (Russel, 1994);
- un début plus insidieux (Kolvins, 1971; Werry, 1992; Russel, 1994; Delamillieure, 2003);
- une sévérité de la maladie avec un pronostic plus sombre (Werry, 1992; Russel, 1994; Biswas, 2007; Bonnot, 2011) ;
- une forte dimension héréditaire, avec souvent une histoire chargée en antécédents familiaux (Kendler, 1987 ; Gorwood, 1995 ; Nagvi, 2005 ; Bailly, 2012), des anomalies neurodéveloppementales et des troubles prémorbides (Kumra, 2001; Isohanni, 2001; Leask, 2002) ;
- des marqueurs de vulnérabilité souvent plus marqués que dans les schizophrénies adultes : signes neurologiques mineurs (Biswas, 2007; Missoui, 2008) , anomalies morphologiques mineures (Green, 1989; Missoui, 2008), déficit cognitif (Biswas, 2007; Missaoui, 2008), une dilatation ventriculaire

(Rapoport, 1997), une réduction du volume cérébral (Thompson, 2001; D'Amato, 2003, Hirjak, 2014), l'importance des complications obstétricale (Geddes, 1995; Verdoux, 1997; Geddes, 1999; Matsumoto, 1999; Cannon, 2002) ;

- des signes cliniques souvent négatifs (Delamillieure, 2003; Bonnot, 2011) ;
- une hyperactivité au stress avec une tendance à un taux basal de cortisol augmenté (Weinstein, 1999; Mittal, 2007 ; Walker, 2010; Walker, 2013; Mittal, 2011) .

En conclusion, il semble que les schizophrénies précoces présentent des subtilités, nécessaires à rechercher et à connaître.

Toutefois, tout au long de notre revue de la littérature, nous avons pu observer la difficulté de séparer certains patients à la frontière entre spectre autistique et spectre schizophrénique. Les classifications semblent, en apparence simples et claires, mais rien que l'étude historique montre comment les deux entités pathologiques se sont chevauchées. Les études de suivi longitudinal évoquent aussi un glissement possible de certains sujets présentant un trouble autistique vers une schizophrénie. Parallèlement, la recherche d'antécédents autistiques, chez des patients schizophrènes, reste à approfondir. Notre réflexion étiologique, avec les notions de stress, vulnérabilité, ouvre donc la question de la vulnérabilité d'une sous population de patients du spectre autistique vers la schizophrénie.

Notre étude tente ainsi d'éclairer ce questionnement.

Formulons donc maintenant, après tout ce parcours théorique, notre hypothèse de travail, ses objectifs, les questions et présentons la méthodologie choisie.

Hypothèse, objectifs et questions

1. Hypothèse de travail:

Il existerait un sous-groupe clinico-biologique de patients schizophrènes, à début précoce, voire très précoce, présentant des antécédents prémorbides dans la petite enfance (notamment des troubles autistiques) et des réponses anormales au stress.

2. Objectifs :

2.1. Objectif général :

Etudier les antécédents prémorbides de patients schizophrènes, ainsi que leur vulnérabilité au stress, afin d'approfondir les connaissances sur le domaine peu connu des schizophrénies à début précoce et très précoce, pour mieux les diagnostiquer et les accompagner le plus tôt possible.

2.2. Objectifs spécifiques :

Cliniques : mettre en évidence des antécédents prémorbides et rechercher des particularités cliniques dans les schizophrénies à début précoce, voire très précoce et les comparer aux schizophrénies plus tardives;

Biologiques : rechercher des réponses anormales au stress de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans les schizophrénies à début précoce, voire très précoce et les schizophrénies plus tardives, à travers l'étude du rythme circadien du cortisol salivaire chez les patients et leurs apparentés ; et

Nosologiques : mener une réflexion multidisciplinaire en croisant des données de sémiologie, d'étiologie et de pathogénie, pour s'interroger sur les différents facteurs pouvant intervenir dans le déclenchement d'une schizophrénie à début très précoce et précoce.

3. Identification des questions :

Nous avons identifié une série de questions, en fonction de l'hypothèse de notre travail et de ses objectifs.

1) D'une façon générale, existe-t-il un sous-groupe clinico-biologique de patients, présentant une schizophrénie à début précoce, voire très précoce et des réponses anormales au stress, chez qui seraient également présents des antécédents prémorbides dans la petite enfance ?

2) Plus spécifiquement, les patients atteints d'une schizophrénie à début très précoce, auraient-ils plus d'antécédents prémorbides (notamment des troubles autistiques) que les autres populations de schizophrènes, dont le début de la pathologie est plus tardif ?

3) De même, les patients atteints d'une schizophrénie à début très précoce auraient-ils un profil clinique particulier, avec tel ou tel symptôme significativement plus présent que lorsque la pathologie débute tardivement ?

4) Ces patients et leurs apparentés seraient-ils enfin plus vulnérable au stress que les schizophrènes dont la pathologie éclot plus tard ?

Méthodologie

1. Population : (Graphe 8)

1.1. Trois groupes de patients schizophrènes :

1.1.1 Effectif:

Le projet initial envisageait le recrutement de 90 patients schizophrènes, répartis en trois groupes :

- un groupe de patients schizophrènes (n=30) avec début de la maladie strictement avant l'âge de 13 ans (début très précoce ou *Very Early Onset Schizophrenia*, *VEOS* < 13 ans) ;
- un groupe de patients schizophrènes (n=30) avec un début entre 13 et 18 ans (13 ans ≤ début précoce ou *Early Onset Schizophrenia*, *EOS* < 18 ans) ;
- un groupe de patients schizophrènes (n=30) de début supérieur ou égal à 18 ans (début plus tardif ou *Adult Onset Schizophrenia*, *AOS* ≥ 18 ans).

Nous reprendrons, dans le chapitre "résultats", les effectifs réels obtenus pour ces trois échantillons pathologiques.

1.1.2 Lieu de recrutement:

Le recueil de patients est multicentrique, au sein de deux pôles hospitalo-universitaires français de psychiatrie (Brest et Rennes) et de deux pôles de psychiatrie infanto-juvénile (Nantes et Rennes). Les patients ont été recrutés en dehors d'une phase aiguë de leur pathologie, donc sur des phases de suivis ambulatoires.

1.1.3. Critères d'inclusion :

Quel que soit le centre, les mêmes critères de recrutement ont été appliqués :

- le diagnostic de schizophrénie est validé, de façon indépendante, par deux psychiatres, selon les critères du DSM IV-TR (APA, 2003) et de la CIM-10 (OMS, 1994);
- l'âge du patient, au moment du recrutement, est inférieur ou égal à 35 ans ;
- les parents sont disponibles pour participer à l'évaluation (au mieux les deux parents, sinon au moins la mère) ;
- le patient, ses parents, sa fratrie si également recrutée, sont déjà informés du diagnostic de schizophrénie, afin d'éviter que l'entretien, lors de l'évaluation, soit un entretien d'annonce de la maladie;
- le psychiatre traitant valide la participation de son patient, afin d'éviter un moment non opportun pour le patient et/ou sa famille;
- le patient est en bonne santé somatique.

Tous les patients sont, en outre, caucasiens et non obèses (la surcharge pondérale pouvant avoir un effet sur les résultats de cortisol).

1.1.4. Critères d'exclusion :

Parallèlement à l'inclusion, quel que soit le centre, nous avons suivi les mêmes critères d'exclusion qui sont :

- un diagnostic incertain de schizophrénie;
- un âge strictement supérieur à 35 ans, lors de la rencontre ;

- une absence de parent disponible pour relater la petite enfance ;
- un diagnostic de schizophrénie, encore non évoqué avec le patient, ses parents, sa fratrie ;
- un refus de participation des parents à l'étude, mais aussi du patient même s'il est mineur;
- une pathologie neuro-endocrinienne connue.

1.2. Sujets apparentés :

Comme les critères d'inclusion des patients réclamaient la présence d'au moins un parent pour une des échelles cliniques de l'étude, nous avons proposé, à chaque famille, dans chaque lieu de recrutement, la possibilité de participer aux évaluations biologiques, dans une procédure similaire à celle du patient. Nous nous sommes concentrés sur les apparentés de premier degré: mère, père, fratrie. Nous avons alors obtenus 54 apparentés, caucasiens, non obèses et sans problème somatique. Nous développerons cet effectif dans les résultats biologiques de l'étude.

1.3. Groupes contrôles :

La comparaison de nos résultats a été envisagée avec deux groupes contrôles:

- d'une part, un groupe contrôle non pathologique, avec des sujets au développement typique, et
- d'autre part, un groupe contrôle pathologique, avec des sujets présentant un diagnostic d'autisme dans le DSM IV-TR (APA, 2000) et la CIM-10 (OMS, 1994).

1.3.1. Groupe contrôle non pathologique:

Afin d'apprécier la spécificité des résultats biologiques pour la réponse au stress, une population de sujets témoins au développement typique était pertinente. Madame le Professeur Sylvie Tordjman a assuré le recrutement de 22 jeunes caucasiens, sans problèmes somatiques notables dans leurs antécédents et présentant un développement typique. Ce recrutement a été réalisé par petites annonces dans divers journaux gratuits avec une rémunération des sujets témoins. Le Professeur Sylvie Tordjman a réceptionné les appels téléphoniques et a apparié les sujets témoins aux patients schizophrènes sur l'âge, le sexe et le stade de puberté de Tanner.

Madame Rozenn Graignic, psychologue clinicienne, formée à la recherche, s'est assurée que les témoins présentaient bien un développement typique tant sur le plan pédiatrique que psychiatrique, lors d'un entretien semi-structuré, réalisé avec le carnet de santé et la passation du MINI *Mini International Neuropsychiatric Interview* (Sheehan, 1998). Nous décrirons cet instrument d'évaluation dans les outils d'évaluation clinique.

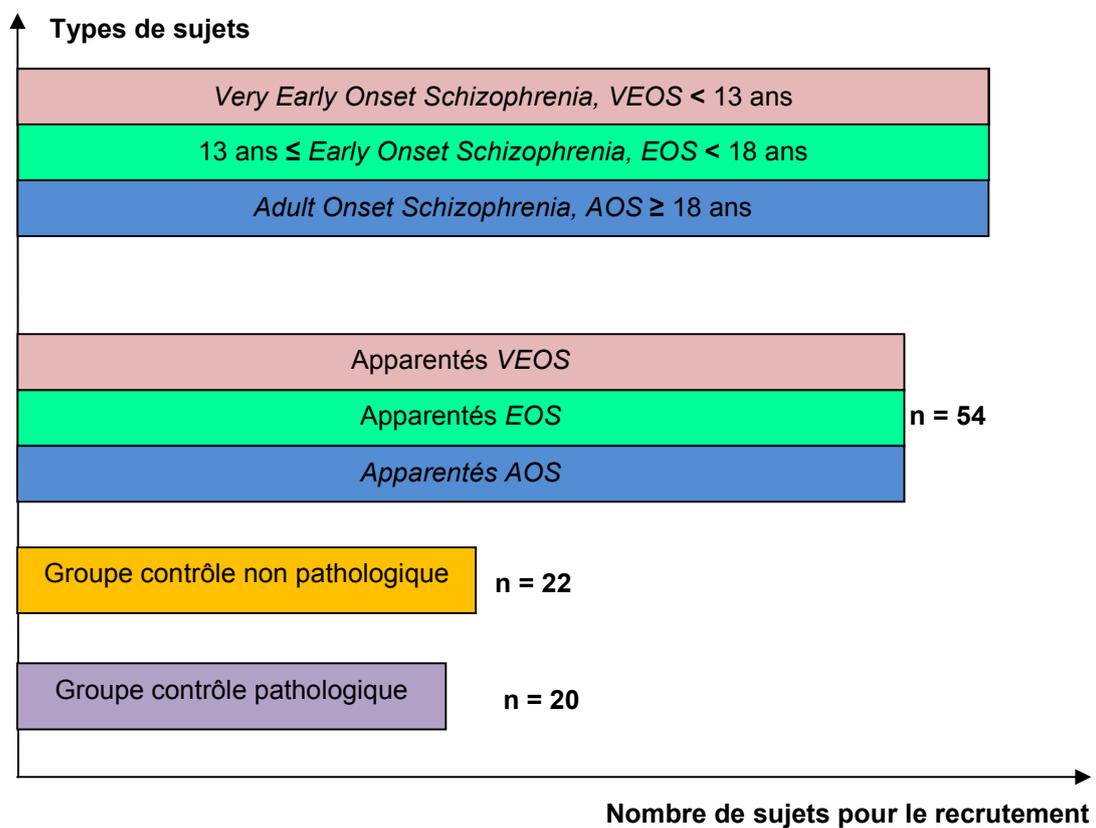
1.3.2. Groupe contrôle pathologique:

Compte-tenu de notre questionnement, un groupe pathologique avec des patients autistes semblait également intéressant pour comparer la réponse au stress des patients schizophrènes à celles des patients autistes. Madame le Professeur Sylvie Tordjman a recruté 20 patients avec un diagnostic d'autisme dans le DSM IV (APA, 1994) et la CIM-10 (OMS, 1994), au sein d'hôpital de jour, internat, ou institut médico-éducatif en région parisienne ou Champagne Ardenne. Ces 20 adolescents ont été appariés en

fonction de l'âge, du sexe et du stade de puberté de Tanner aux 22 sujets contrôles au développement typique.

Les caractéristiques de ces deux groupes contrôles interviendront dans la partie des résultats biologiques de l'étude.

Graphe 8 : Populations.



Enfin, conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique et destinée à protéger les personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, le projet a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Paris (CPP) (Kremlin Bicêtre). Pour tout sujet, patient, apparenté, témoins, un consentement libre, éclairé et écrit (Annexe 1), a été sollicité auprès des personnes majeures (patients, apparentés, témoins), après avoir réalisé auprès d'eux, lors d'un entretien, une information détaillée de l'étude. Pour les mineurs par ailleurs, nous avons également souhaité obtenir leur adhésion, en plus de l'accord parental. Chaque consentement porte donc les signatures du jeune, comme celles de ses parents ou du responsable de l'autorité parentale. Ce consentement des mineurs a été aussi recueilli, suite à l'information éclairée, réalisée auprès des familles ou du responsable de l'autorité parentales, en présence du patient mineur.

2. Evaluations :

L'étude comprend plusieurs domaines, avec un protocole bien défini pour chacun :

- Clinique : évaluation d'une part des antécédents prémorbides et développementaux des sujets et d'autre part de leur profil phénotypique ;
- Cognitif : évaluation du profil neuropsychologique, notamment du niveau d'efficacité intellectuelle ; et
- Biologique : étude de la réponse au stress.

2.1. Evaluations cliniques :

2.1.1. Evaluation des antécédents prémorbides et développementaux.

Afin de créer un lien rassurant et durable, l'étude a débuté par ce volet, qui demandait un entretien d'environ 2h00 à 2h30 selon les familles. Nous avons utilisé l'ADI-R *Autism Diagnostic Interview-Revised* (Lord, 1994) et ses cent douze questions. La passation s'effectuait, en général, lors de la première rencontre, après la signature du consentement.

L'ADI-R est un entretien standardisé, semi-structuré, valide, fiable et de bonne reproductivité. Il s'adresse aux parents d'un enfant ou d'un adulte, dont le diagnostic d'autisme ou de trouble envahissant du développement est possible. La révision de l'échelle a permis de s'adresser aux enfants qui ont un âge mental d'environ 18 mois et se base sur les critères diagnostics du DMS IV (APA, 1994) et de la CIM-10 (OMS, 1994).

L'ADI-R commence par une série de questions ouvertes, suivies de questions plus précises sur l'enfance et le développement précoce, qui vont balayer les trois grands axes cliniques de l'autisme (communication, interactions sociales, comportement et intérêts restreints), présents dans le DSM IV (APA, 1994) et la CIM 10 (OMS, 1994). L'échelle se termine enfin par des questions sur des comportements généraux.

Chaque item, en lien avec les critères diagnostiques du DSM IV (APA, 1994) et de la CIM 10 (OMS, 1994), est coté quantitativement et qualitativement selon une échelle, qui varie, le plus souvent, de 0 à 3 :

- 0 : absence du comportement ou du symptôme spécifié ;
- 1 : comportement probablement présent mais ne rencontrant pas tous les critères ;
- 2 : comportement anormal ;
- 3 : comportement d'une sévérité extrême.

La cotation 8 intervient quand la question « *ne peut s'appliquer au sujet* ». La cotation 9 s'adresse à un item « *inconnu ou non demandé* ».

Un algorithme, comprend un nombre restreints d'items portant sur la petite enfance, et plus précisément sur la période de vie de 4 à 5 ans (l'ADI-R a été validé en rétrospectif) et permet une sensibilité et une spécificité de 90 % en faveur de l'autisme (Annexe 2). Il ne concerne, en effet, que treize items sur la communication, seize sur les interactions sociales et huit sur les comportements stéréotypés. Pour chaque axe clinique, un score seuil est ainsi établi, au dessus duquel les anomalies sont en faveur d'un diagnostic positif :

- Communication : si niveau verbal, score seuil ≥ 8 ;
si niveau non verbal, score seuil ≥ 7 ;
- Interactions sociales : score seuil ≥ 10 ;
- Comportements stéréotypés : score seuil ≥ 3 ;
- Anomalie de développement évidente à trente-six mois ou avant : score seuil ≥ 1 .

Pour retenir un diagnostic d'autisme selon le DSM IV ou la CIM-10, le sujet doit alors dépasser le seuil dans les trois dimensions cliniques (communication, interactions sociales, intérêts restreints) et présenter des anomalies évidentes du comportement à, ou avant, trente-six mois.

2.1.2. Evaluation du profil phénotypique du sujet.

Nous avons utilisé six questionnaires, que nous allons successivement reprendre en détails :

- le Mini, *Mini International Neuropsychiatric Interview* ;
- la BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale* ;
- la PANSS, *Positive And Negative Syndrome Scale for schizophrenia*;
- la TAS 20, *Toronto Alexithymia Scale* ;
- le STAI, *State Trait Anxiety Inventory* ; et
- les NSS, *Neurological Soft Signs*.

2.1.2.1. Le MINI *Mini International Neuropsychiatric Interview*.

Le MINI (Sheehan, 1998) est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève (moyenne de 18,7 minutes \pm 11,6), développé conjointement par des psychiatres et des cliniciens des Etats-Unis et de l'Europe. Développé initialement pour être administré par un clinicien, il peut-être soumis en auto-questionnaire, mais ses qualités psychométriques sont alors moins bonnes. Nous avons donc fait le choix de faire passer ce test par un examinateur.

Le MINI explore, de façon standardisée, les principaux troubles psychiatriques de l'axe I du DSM IV (APA, 1994). Ces troubles sont étudiés par modules, et comprennent :

- les troubles thymiques :
 - ❖ l'épisode dépressif majeur, la dysthymie, le risque suicidaire ;
 - ❖ l'épisode maniaque ou hypomaniaque ;
- les troubles anxieux : trouble panique, agoraphobie, phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif, l'anxiété généralisée, l'état de stress post traumatique ;
- les abus et dépendances : alcool, drogues ;
- les troubles psychotiques ;
- les troubles des conduites alimentaires : anorexie mentale, boulimie ; et
- le trouble de la personnalité antisociale.

L'intégralité du MINI contient cent vingt questions. Toutefois, chaque module, qui peut être administré séparément, comprend deux à quatre questions filtres qui permettent le dépistage des symptômes. Des questions supplémentaires sont alors posées si le filtre est positif, afin de valider ou d'invalider le diagnostic.

Le plus souvent, le MINI permet de déterminer une prévalence « *actuelle* » ou ponctuelle (basée sur les quinze derniers jours) des différents troubles. Il ne balaie « *la vie entière* » que pour quelques items. Il ne donne pas non plus l'âge de début du trouble.

Les réponses sont dichotomiques : oui/non. A la fin de chaque module, une ou plusieurs boîtes diagnostiques permettent d'indiquer si les critères diagnostiques sont atteints.

Le MINI est ainsi un bon outil de dépistage, notamment lorsqu'il est administré en hétéro questionnaire. Il est pratique, de durée courte. Ses limites sont toutefois l'absence de regard sur les antécédents du patient, la sévérité des troubles et leur retentissement fonctionnel. Nous lui avons donc associé d'autres tests.

2.1.2.2. La BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*.

La BPRS (Overall, 1962), ou encore échelle abrégée d'évaluation psychiatrique, est une échelle de psychopathologie générale, une procédure d'évaluation rapide, en un hétéro questionnaire d'environ vingt minutes.

Nous avons utilisé la version à dix-huit items (Annexe 3). La version originale de 1962 comportait seize items, mais deux items ont été ajoutés en 1966. Cette échelle est destinée à mesurer la sévérité de l'atteinte symptomatique dans les psychoses et comble donc un manque du MINI. Chaque item est coté de 1 (absent) à 7 (extrême) pour un score total entre 18 et 126. La présence et le degré des items individuels sont évalués

par l'examineur, en fonction de la condition du patient au moment de l'entretien, tandis que les six items suivants sont évalués en fonction de son état au cours des trois derniers jours :

- 2 : anxiété psychique,
- 10 : hostilité,
- 11 : tendance à la suspicion,
- 12 : comportement hallucinatoire,
- 15 : idées inhabituelles, et
- 16 : affect émoussé ou inapproprié

En cas de doute, l'examineur peut aussi demander des informations au personnel du service ou aux proches.

2.1.2.3. La PANSS, *Positive And Negative Syndrome Scale for schizophrenia*.

Comme le MINI et la BPRS, la PANSS (Kay, 1987) est un hétéro questionnaire. Elle se présente sous la forme d'une échelle à trente items (Annexe 4), qui évalue les symptômes psychopathologiques observés chez des patients caractérisés par des états psychotiques, particulièrement la schizophrénie.

La PANSS renseigne les scores de trois dimensions :

- Symptômes positifs (sept items) : exploration des idées délirantes, de grandeur, de persécution, l'activité hallucinatoire, la désorganisation ;
- Symptômes négatifs (sept items) : recherche d'un émoussement affectif, d'un

retrait affectif et social, de difficultés d'abstraction, d'une conversation limitée et de pensées stéréotypées ; et

- Psychopathologie générale (seize items) : évaluation générale du sujet à travers ses symptômes somatiques, sa posture, et différents signes cliniques comme l'anxiété, la dépression, ou des troubles cognitifs.

Par ailleurs, outre cette cotation dimensionnelle, la PANSS offre une typologie catégorielle (diagnostics de sous-types) qui permet alors de distinguer les formes positives, négatives et mixtes de la schizophrénie.

Sur une passation de quarante-cinq minutes à une heure, chaque item est coté, en fonction de son intensité, de 1 (absence) à 7 (extrême). L'examineur observe le sujet, tient compte du contenu verbal de l'entretien, mais aussi de ses manifestations physiques et comportementales. De plus comme pour la BPRS, pour tout doute, l'équipe soignante ou la famille peuvent être sollicités. Le score total est ainsi compris entre 30 et 210. Plus il est élevé, plus les symptômes sont importants en nombre et/ ou en sévérité.

La PANSS est ainsi un outil, nécessitant un peu plus de temps que la BPRS, mais qui la complète, notamment dans l'analyse de la sévérité de la symptomatologie pour palier au MINI.

2.1.2.4. La TAS 20, *Toronto Alexithymia Scale*.

La TAS-20 (Bagby, 1994), issue d'un travail de collaboration canadien, est un auto-questionnaire de vingt items, souvent rempli en quelques minutes par le sujet.

Pour reprendre l'étymologie, l'alexithymie est issue du grec «*alpha*» (privatif), «*lexis*» (mot) et «*thymos*» (humeur) et désigne les difficultés dans l'expression verbale des émotions. La TAS-20 explore donc les états ou traits émotionnels en rapport avec l'alexithymie. Le questionnaire se divise alors en trois sous-scores, afin d'affiner cliniquement la symptomatologie autour de cette alexithymie :

- Difficulté à décrire ses sentiments : cinq items – 2, 4, 7, 12, 17 ;
- Difficulté à identifier ses sentiments : sept items – 1, 3, 6, 11, 9, 13, 14. ; et
- Attention extérieure (tendance du sujet à se focaliser sur l'extérieur) : huit items – 5, 8, 10, 15, 16, 18, 19, 20.

Les vingt items sont cotés de 1 à 5 en fonction du désaccord complet (1) ou de l'accord complet (5) du patient à chacune des affirmations (Annexe 5). Le score total d'alexithymie est la somme des réponses des vingt items. Il s'étend de 20 à 100. Il peut s'interpréter de la façon suivante:

- si le score total est inférieur à 51, le patient n'est pas alexithymique ;
- entre 52 et 60, l'alexithymie est possible ; et
- au-delà d'un score de 61, le patient est alexithymique.

2.1.2.5. Le STAI, *State Trait Anxiety Inventory*.

Deuxième auto questionnaire après la TAS-20, le STAI ou questionnaire d'anxiété état-trait (Spielberger, 1970) est destiné à évaluer d'une part l'anxiété-trait et d'autre par l'anxiété-état au travers de vingt items qui ne concernent que les aspects psychologiques et non somatiques de l'anxiété. La version Y a été développée pour éliminer des items plus liées à la dépression.

Le STAI comprend ainsi des échelles distinctes (Annexe 6) pour évaluer l'état (STAI forme Y-A) et le trait (STAI forme Y-B). Chacune des échelles comprend vingt propositions, l'échelle E (Etat) pour évaluer ce que les sujets ressentent sur le moment, l'échelle T (Trait) pour saisir ce que les sujets ressentent généralement.

Le STAI est destiné à l'auto administration, mais il peut être rempli individuellement ou en groupe. Le temps de passation n'est pas limité, mais en moyenne les étudiants mettent six minutes pour remplir l'échelle E et environ dix minutes pour remplir les deux échelles. Les patients ont, souvent, besoin d'un peu plus de temps.

Les instructions complètes pour la passation sont imprimées sur la feuille de réponse pour les deux échelles. Chaque réponse à une proposition du questionnaire correspond à un score de 1 à 4 :

- 1 indiquant le degré d'anxiété le plus faible, et
- 4 le degré le plus fort.

Les items, exprimant la présence d'anxiété, sont côtés dans l'ordre suivant 1, 2, 3, 4 et sont pour:

- l'échelle E, les propositions: 3-4-6-7-9-12-13-14-17-18 ; et pour
- l'échelle T, les propositions: 22-24-25-28-29-31-32-35-37.

Les autres propositions représentent l'absence d'anxiété et sont cotées dans l'ordre inverse : 4, 3, 2, 1.

La correction des deux échelles est identique:

- Scores AE (Anxiété Etat) : somme des scores obtenus aux vingt questions du STAI, forme Y-A ; et
- Score AT (Anxiété Trait) : somme des scores obtenus aux vingt questions du STAI, forme Y-B.

Les scores obtenus sur les différents groupes de sujets français sont pour l'échelle AE compris entre 20 et 80, et pour l'échelle AT entre 21 et 77. La note obtenue par un sujet fournit une indication relative sur les échelles d'anxiété E et T en comparaison d'un groupe de référence. On peut classer les notes en cinq niveaux :

- supérieur à 65 (très élevée),
- de 56 à 65 (élevée),
- 46 à 55 (moyen),
- 36 à 45 (faible),
- inférieur à 35 (très faible)

Les notes de 46 à 55 sont considérées comme les notes limites de la zone moyenne.

Si le sujet n'a pas répondu à une ou deux des questions, il est possible sans altérer la validité de l'inventaire d'établir le score probable, qu'il aurait obtenu, s'il avait répondu en faisant une simple règle de trois.

Enfin, nous avons choisi cet outil pour notre questionnement sur le stress de nos sujets. Il est alors intéressant de comparer l'anxiété état et l'anxiété trait chez un même sujet (Tableau 7).

Tableau 7 : STAI, Tableau d'interprétation des scores d'anxiété état et anxiété trait.

Questionnaire STAY		Interprétation
Score AE	Score AT	
Elevé	Elevé	Anxiété identique dans les deux situations. Le questionnaire n'est pas anxiogène.
Faible	Faible	
Faible	Fort	Le sujet est rassuré par l'environnement
Fort	Faible	Le sujet a une anxiété plus forte que d'habitude

2.1.2.6. Les NSS, Neurological Soft Signs.

Les NSS constituent un examen neurologique standardisé, fruit de la réflexion de l'équipe de M.O Krebs (Krebs, 2000). L'objectif est de relever de manière fiable et reproductible les signes neurologiques mineurs dans la population étudiée, notamment chez les sujets schizophrènes.

L'examen des NSS s'inscrit dans une passation d'environ trente minutes. Le patient est examiné debout, puis assis. Sont ainsi analysés : la marche, l'équilibre, la tonicité, les réflexes, la latéralisation, la coordination motrice, l'existence de mouvements anormaux, d'un syndrome extrapyramidal, la stéréognosie, ou encore la graphesthésie (Annexe 7).

Selon les items, la sévérité du signe recherché est coté de 0 à 1.5, 2 ou 3. Lorsque l'épreuve concerne les membres supérieures ou inférieures, la cotation est effectuée à droite et à gauche afin d'explorer la latéralisation.

Différents sous-scores sont établis (Krebs, 2000):

- Coordination motrice : douze items, 1+3+5+22+23+24+25+26+27+29+30+33;
- Intégration motrice : huit items, 1+3+4+5+6+21+24 ;
- Intégration sensorielle : sept items, 1+11+14+21+31+32+33;
- Mouvements involontaires : cinq items, 9+20+28+29+33 ; et
- Latéralisation : six items, 1+10+11+20+29+30.

Plus le sous-score est élevé, et plus les anomalies sont importantes et/ou sévères.

A l'inverse de la BPRS, de la PANSS, qui nous apportaient une sévérité de la symptomatologie, notamment chez les sujets schizophrènes, cet examen a l'intérêt de mettre en évidence des marqueurs de vulnérabilité, qui peuvent être considérés comme stables au cours du temps, donc non influencés par l'évolution de la maladie.

Ainsi, après le long entretien de l'ADI-R et son regard sur l'enfance, nous avons balayé le phénotype du sujet : dépistage de divers troubles, sévérité de la symptomatologie, présence d'une alexithymie, degré d'anxiété, pour finir sur un examen neurologique standardisé. Afin d'apprécier la spécificité des résultats, se questionner sur l'efficience intellectuelle des patients nous a alors semblé primordial.

2.2. Evaluations cognitives:

Aujourd'hui, de nombreux tests existent pour mesurer l'efficacité intellectuelle. Nous avons opté pour les échelles de Wechsler, adaptées à l'âge, qui sont largement utilisées à un niveau national et international :

- la WAIS = *Wechsler Adult Intelligence Scale* ou test de Wechsler pour adulte et
- le WISC = *Wechsler Intelligence Scale for Children* ou test de Wechsler pour les enfants.



2.2.1. WAIS : *Wechsler Adult Intelligence Scale*.

En 1939, David Wechsler, psychologue américain, publie une batterie de tests à l'intention des adultes afin de mesurer leur intelligence. Il invente alors un mode de calcul par tranche d'âge jusqu'à cinquante-neuf ans, qui permet de transformer les scores obtenus en une seule note, dont la référence est fixée à 100 comme pour le Quotient Intellectuel (QI). A noter que cette notion de quotient intellectuel provient du psychologue allemand, Wilhem Stern, et de son équation :

$$QI = \frac{\text{Age mental}}{\text{Age réel}} \times 100$$

Pour exemple, un enfant de huit ans (âge réel), ayant un âge mental de dix ans, aura donc un QI de $10/8 \times 100 = 125$.

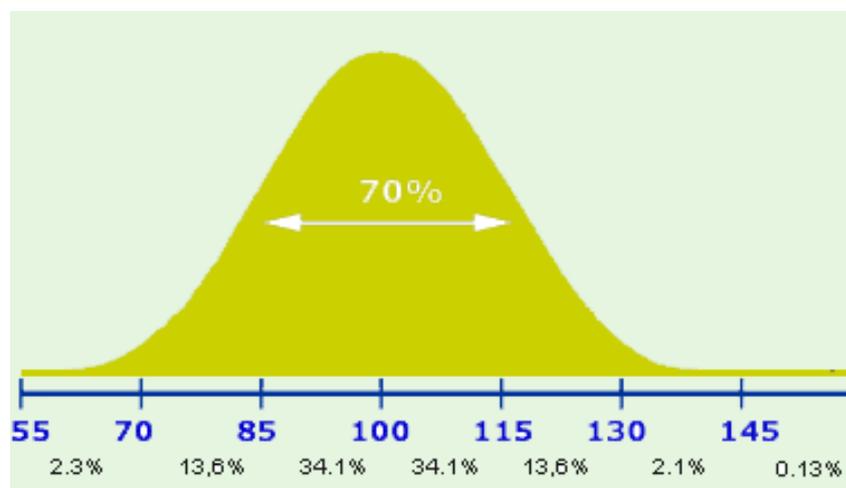
Les bilans ont été réalisés par des psychologues cliniciens, formés et habitués à la recherche, Madame Marie-Hélène Tritschler Le Maître pour Brest et Monsieur Yohan Pascual pour Rennes et Nantes. Chaque passation a duré entre 1 et 2 heures et a pu demander plusieurs rencontres selon les capacités du patient. Chaque patient a pu avoir

un retour clinique de sa passation. La WAIS IV est en usage depuis 2008.

Pour le détail, la WAIS IV a été améliorée récemment et s'est adaptée au WISC IV que nous présenterons pour les enfants.

En pratique, les résultats des tests de QI donnent des courbes en cloche, dites "*Courbes de Gauss*" (Graphe 9). En effet, ils comportent un petit nombre de questions très difficiles (auxquelles très peu de sujets répondront), un petit nombre de questions très simples (seules les personnes ayant un retard intellectuel n'y répondront pas) et la majeure partie des autres sert à évaluer ceux qui sont dans la moyenne. Les questions ont donc été ajustées et étalonnées jusqu'à ce que leurs résultats produisent la fameuse courbe en cloche. La grande majorité doit répondre aux 3/4 des questions, par exemple, et une minorité ne répondra qu'à 1/4 seulement, une autre minorité enfin répondant à presque toutes !

Grappe 9 : Exemple de courbe en cloche, la répartition du QI dans la population générale.



2.2.2. WISC : *Wechsler Intelligence Scale for Children*.

Dix ans après la WAIS, en 1949, David Wechsler sort une première version de son échelle d'intelligence pour les enfants, le WISC, *Wechsler Intelligence Scale for Children*.

Ce test reste aujourd'hui une référence par ses qualités :

- moyenne 100 ; écart type 15 ;
- public de six à seize ans et onze mois ;
- temps de passation correct: soixante à cent vingt minutes selon l'âge, les capacités de l'enfant et selon les sous-tests facultatifs administrés ;
- qualités psychométriques : bonnes validité et fidélité, avec des résultats stables dans le temps.

Les psychologues intervenant dans notre travail ont utilisé la dernière version française ou WISC-IV (2005), basée sur des normes pour les francophones du Canada.



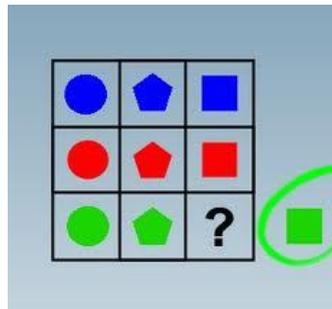
Le WISC-IV évalue les différentes aptitudes intellectuelles essentielles aux processus d'apprentissage. Il est organisé en quatre composantes : compréhension verbale ; raisonnement perceptif ; mémoire de travail ; vitesse de traitement de l'information.

1) La compréhension verbale.

- **Similitudes** : sous-test principal, étude du raisonnement verbal et de la formation de concepts. L'enfant doit décrire en quoi sont similaires deux mots représentant un même objet, ou un même concept.
- **Vocabulaire** : sous-test principal, connaissance des mots et formation de concepts verbaux. L'enfant, âgé de neuf ans et moins, doit nommer les images qui lui sont présentées. Pour l'enfant, âgé de plus de neuf ans, il doit définir des mots.
- **Compréhension** : sous-test principal faisant appel à différentes capacités telles le raisonnement verbal, la conceptualisation, la compétence à évaluer et à utiliser l'expérience passée et la capacité à démontrer des connaissances pratiques. L'enfant répond à des questions à propos de principes généraux et de situations sociales.
- **Connaissances** : sous-test supplémentaire, aptitude à acquérir, retenir et récupérer des connaissances générales. L'enfant répond à des questions portant sur des connaissances générales.
- **Raisonnement de mots** : sous-test supplémentaire, raisonnement verbal. À partir d'une série d'indices, l'enfant doit identifier un concept commun.

2) Le raisonnement perceptif.

- **Cubes** : sous-test principal, capacité d'analyse et de synthèse de stimuli visuels abstraits. En regardant des dessins de cubes assemblés, l'enfant reproduit en un temps limité les modèles de cubes.
- **Concepts en images** : sous-test principal, capacités de raisonnement abstrait de catégorisation. Parmi deux ou trois rangées d'images, l'enfant identifie une image par rangée formant un groupe d'images aux caractéristiques communes.
- **Matrices** : sous-test principal, traitement de l'information visuelle et raisonnement abstrait. Des matrices incomplètes d'images sont présentées à l'enfant et celui-ci identifie, parmi cinq choix de réponses, la partie manquante.
- **Images à compléter** : sous-test complémentaire, perception, organisation visuelle, concentration et reconnaissance visuelle de détails essentiels des objets. L'enfant doit identifier, dans un temps limité, le détail manquant le plus important dans les images présentées.



3) La mémoire de travail :

- **Séquences de chiffres** : sous-test principal, mémoire auditive à court terme, aptitude à faire des séquences, attention et concentration. L'enfant doit répéter des séquences de chiffres dans un même ordre et dans un ordre inverse ensuite.

- **Séquences lettres-chiffres** : sous-test principal, mêmes éléments que le sous-test « Séquences de chiffres ». L'enfant doit répéter les chiffres en ordre croissant et les lettres en ordre alphabétique de chaque séquence entendue.
- **Arithmétique** : sous-test supplémentaire, aptitudes de manipulation mentale, concentration, attention, mémoire à court terme, raisonnement numérique et vivacité d'esprit. Dans un temps limité, l'enfant doit résoudre mentalement des problèmes mathématiques qui lui sont présentés oralement.

4) La vitesse de traitement de l'information :

- **Code** : sous-test principal, vitesse de traitement de l'information, mémoire à court terme, perception visuelle, coordination visuo-motrice, balayage visuel et l'attention. Dans un temps limité, l'enfant copie des symboles selon une légende composée soit de formes géométriques simples ou de chiffres.
- **Repérage de symboles** : sous-test principal, vitesse de traitement de l'information, mémoire visuelle à court terme, coordination visuo-motrice, flexibilité cognitive, discrimination visuelle et concentration. Dans un temps limité, l'enfant regarde des séries de trois ou cinq symboles et décide si un symbole cible est présent dans la série présentée.
- **Barrage** : sous-test supplémentaire, vitesse de traitement de l'information, attention visuelle sélective, vigilance et négligence visuelle. Dans un temps limité, l'enfant doit repérer et rayer les animaux à travers un ensemble aléatoire d'images. Il doit refaire l'exercice avec un ensemble structuré d'images.

Les résultats obtenus par l'enfant aux différents sous-tests sont additionnés. Le QI se calcule en voyant où le total obtenu se situe sur la courbe de distribution des scores

WISC pour l'âge correspondant. Cette courbe de distribution, essentielle à la détermination du QI, correspond simplement au résultat empirique obtenu lorsque le test a été standardisé. Par convention, la moyenne obtenue par chaque tranche d'âge de l'échantillon standardisé correspond à un score au QI de 100. De nouveau par convention, la déviation standard par rapport à cet échantillon équivaut à quinze points de QI de différence. Pour un bon échantillonnage et une distribution normale, cela signifie que les 2/3 environ de la population d'une classe d'âge ont un QI compris entre 85 et 115.

Le QI reflète alors une position relative d'un individu par rapport à sa classe d'âge, et non un résultat isolé. Dans le WISC, le score moyen d'un enfant de neuf ans est plus élevé que celui d'un enfant de six ans en valeur absolue, mais ils ont tous deux un QI de 100 car ils se situent au milieu de la courbe de distribution. D'une certaine manière, en valeur absolue, un enfant normal devient de plus en plus intelligent en grandissant. Toutefois, en pratique, son intelligence reste relativement stable, bien que les scores, pris en valeur absolue, ne cessent d'augmenter durant les années d'école. Le QI d'un individu change rarement au-delà de l'âge de 5 ou 6 ans.

Ainsi, le QI offre un élément important pour apprécier la spécificité des résultats afin de voir si ces résultats sont bien en rapport avec la pathologie schizophrénique et/ou autistique ou relèvent plutôt d'une déficience intellectuelle. L'évaluation du niveau d'efficacité intellectuelle complète donc l'analyse clinique pour mieux évaluer le patient.

Après les évaluations cliniques et cognitives, nous passons maintenant à la partie biologique de l'étude.

2.3. Evaluations biologiques :

Le champ biologique de l'étude concerne l'étude de la réponse au stress de l'axe hypothalamo-hypophysaire, afin de mieux cerner la vulnérabilité au stress dans la schizophrénie.

Dans la pathologie schizophrénique, comme dans l'autisme, le stress s'effectue au long cours. Il convient donc d'analyser préférentiellement l'axe corticotrope. La mesure du cortisol salivaire est une technique qui a l'avantage d'être non invasive, sans prise de sang et relativement simple de réalisation, pour le patient, qui peut l'effectuer lui-même, à son domicile, après avoir reçu des explications. Toutefois, afin d'obtenir des mesures fiables, nous avons suivi un protocole précis (Annexe 8) :

- un prélèvement réglé sur des horaires précis, afin de recueillir un cycle sur 24 heures de la sécrétion du cortisol et d'apprécier les variations nyctémérales : 8h00 ; 11h00 ; 16h00 ; 24h00 ; 8h00 le lendemain matin ;
- un matériel codifié, choisi par le directeur de recherche, Madame le Professeur Sylvie Tordjman : cinq cotons salivaires, cinq seringues, cinq épandorfs, cinq étiquettes préparées au préalable (images 1);



Image 1 :
Matériel de
prélèvement.

- un petit sachet contenant le matériel (image 2), transmis par le Docteur Nathalie Coulon, après s'être assurée de la compréhension de la méthodologie, avec fiche synthétique en résumé et questionnaire à remplir sur les nuits avant et pendant le prélèvement, portant sur les événements survenus dans les 24h00 du prélèvement ;

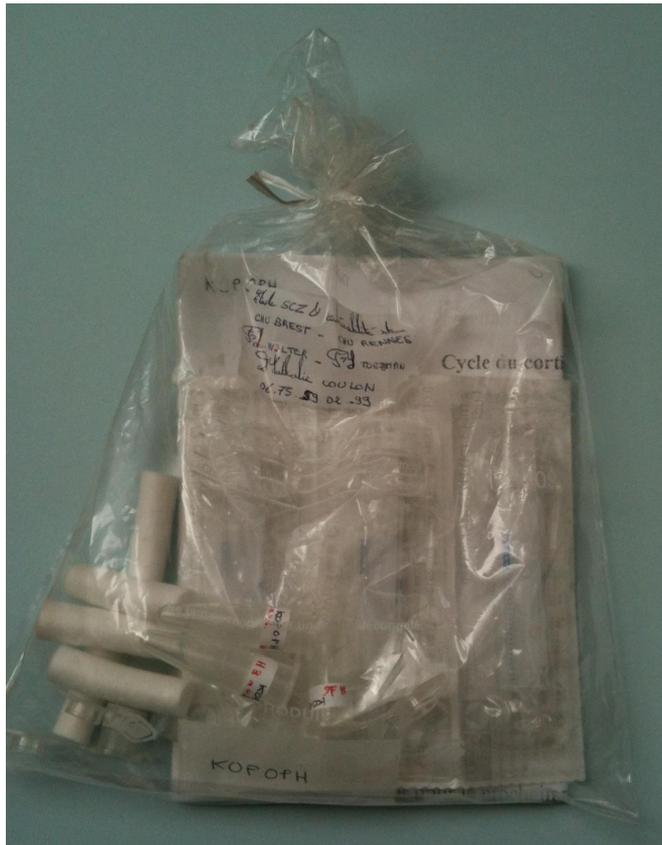


Image 2 : Sac de prélèvement salivaire.

- l'insistance sur les recommandations afin de ne pas perturber l'interprétation des résultats : pas de lavage de dents sur la journée des prélèvements ; éviter toute stimulation par le tabac, l'alcool, les toxiques dans l'heure précédent chaque prélèvement.

Enfin, il faut noter que les patients étaient accompagnés d'une part par le Docteur Nathalie Coulon, et d'autre part par les infirmiers de recherche, dans les deux centres hospitaliers ayant participé au recueil du cortisol salivaire :

- pour Brest : Madame Catherine Mesmeur ;
- pour Rennes : Monsieur Stéphane Brousse et Monsieur Jacques Soulabaille ;

Les prélèvements de cortisol salivaire ont été conservés à -20° Celsius, puis acheminés jusqu'au laboratoire du Kremlin Bicêtre par carboglace. Au laboratoire, les prélèvements ont, à nouveau, été conservés à -20°C avant d'être dosés en duplicate par une technique radioimmunologique, utilisant un anticorps polyclonal (CORT-CT2, SCHERING CIS bio international, Gif sur Yvette, France). Les coefficients de variation intraessai sont respectivement de 3.9 % et 3.3 % pour une concentration de 3.4 et de 12.5 ng/ml; les coefficients de variation interessai sont respectivement de 7.6% et de 8.4% pour une concentration de 2.9 et de 7.3 ng/mL.

Tous les prélèvements ont été reçus, stockés, analysés par Madame le Docteur Sylvie Brailly-Tabard, responsable du laboratoire d'hormonologie à l'hôpital de Bicêtre (Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpital de Bicêtre, APHP - Inserm UMR-S693, Université Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre). Madame le Docteur Sylvie Brailly-Tabard a vérifié tous les résultats et nous avons pu nous assurer ensemble des étiquetages et de la cohérence des dosages.

Les patients schizophrènes, ou avec autisme, ainsi que les 54 apparentés et les 22 témoins au développement typique ont bénéficié de la même procédure : explications, recueil de salive et analyse des prélèvements au laboratoire du Kremlin Bicêtre.

3. Procédures expérimentales :

3.1. Schéma expérimental :

Le travail constitue un essai sur trois groupes de patients schizophrènes, avec deux versants:

- une recherche rétrospective d'antécédents prémorbides au déclenchement d'une pathologie schizophrénique, et
- une quête prospective d'éléments clinico-biologiques, potentiels facteurs de vulnérabilité à la schizophrénie.

3.2. Procédure de recrutement suivie à Brest :

Le recrutement brestois s'est effectué en deux parties, sur deux périodes temporels distinctes.

- 2006-2007 ; et
- 2012-13.



3.2.1. Recrutement brestois 2006-2007 :

Sous la co-direction de Madame le Professeur Sylvie Tordjman (Chef de Pôle, Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU de Rennes) et de Monsieur le Professeur Michel Walter (Chef de Pôle de Psychiatrie, Service de Psychiatrie secteur 1,

CHU de Brest), une thèse de médecine, DES psychiatrie, a constitué un premier volet de notre étude, sur le CHU de Brest.

Monsieur Grégory Thomas a procédé en trois temps :

- d'abord, échanges avec les différents responsables de secteurs de psychiatrie adulte et infanto-juvénile, afin d'obtenir une liste de patients pouvant être inclus dans le travail ;
- puis, premier contact téléphonique avec les familles, le patient, pour présenter l'étude et obtenir un éventuel accord;
- enfin, rencontre avec le patient, la famille, pour préciser l'accord, réexpliquer, et commencer la série de questionnaires.

Afin d'uniformiser le recrutement, le Docteur Nathalie Coulon a revu tous les dossiers et complété les questionnaires manquants de cette première partie d'étude. Tous les patients appartenaient au secteur adulte de Brest.

3.2.2. Recrutement brestois 2012-2013 :

Dans la continuité des accords entre Madame le Professeur Sylvie Tordjman et Monsieur le Professeur Michel Walter, le Docteur Nathalie Coulon a suivi la même démarche que le Docteur Grégory Thomas, en 2012-2013.

A préciser, l'étude a pu bénéficier de la collaboration précieuse de Monsieur le Docteur Jacques Ciolo, responsable de l'Hôpital de Jour Langevin, situé rue Langevin à Brest, et de l'équipe infirmière de cette unité, qui accueille de jeunes schizophrènes. Nous

avons pu avoir accès au listing des patients du Docteur Jacques Cirolò, avec son accord, et nous avons pu recevoir les patients dans les locaux de l'hôpital de jour, pour la passation des échelles et questionnaires choisis dans l'étude.

L'infirmière de recherche, Madame Catherine Mesmeur, a assisté le Docteur Nathalie Coulon dans la procédure de recrutement. Elle a été active dans la quête des listes de patients, auprès du DIM, et pour certains liens entre patients, unités, médecins sur le site de l'Hôpital de Bohars.

3.3. Procédure de recrutement suivie à Nantes :



Grâce à un accord entre Monsieur le Professeur Olivier Bonnot, responsable de l'unité universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent au CHU de Nantes, et Madame le Professeur Sylvie Tordjman, le Docteur Nathalie Coulon a pu obtenir le listing des consultations du Professeur Bonnot, sollicité pour son expertise sur les schizophrénies précoces.

Les étapes suivantes ont alors été conduites:

- lettre de Monsieur le Professeur Olivier Bonnot à ses patients, pour les informer de l'appel téléphonique du Docteur Nathalie Coulon;
- long échange téléphonique avec chaque famille, afin d'expliquer le protocole, et de retenir ou non le patient, avec respect du libre choix de chaque patient;
- organisation des consultations de recherche, sur Nantes, au sein de l'unité de

Monsieur le Professeur Olivier Bonnot en Octobre et Novembre 2014;

- précieuse collaboration des deux secrétaires de Monsieur Bonnot, Madame Catherine Lalys et Madame Stéphanie Foucher, ainsi que du psychomotricien du service, Monsieur Maxime Vrillaud, pour assurer les liens entre Nantes et Brest.

3.4. Procédure de recrutement suivie à Rennes :



De façon sensiblement similaire à la thèse de médecine du Docteur Grégory Thomas, menée à Brest, une deuxième thèse de médecine, DES psychiatrie, s'est mise en place à Rennes en 2008-2009. Le Docteur Julien Quélenec a soutenu sa thèse en Octobre 2009. Le Docteur Nathalie Coulon a alors dirigé ce travail de thèse de médecine.

Diverses étapes ont également été suivies :

- Informations de tous les praticiens hospitaliers du Centre Hospitalier Spécialisé Guillaume Régnier à Rennes, en incluant les pédopsychiatres du site du Bois Perrin, sur l'étude, les critères d'inclusion, de non inclusion, les objectifs et le déroulement attendu du travail. Nous avons utilisé courrier et messagerie électronique (Annexe 9).
- Ciblage par le Département d'Information Médicale (DIM), après accord des chefs de secteurs, notamment le Professeur Millet et le Docteur Peutillot pour la psychiatrie adulte, afin d'obtenir la liste des patients potentiellement incluables.
- Vérification de l'éventualité d'inclusion, avec chaque psychiatre référent, pour chaque patient listé par le DIM.

- Première information du patient par courrier (Annexes 10 et 11).
- Rencontre physique du patient par le Docteur Coulon et/ou Monsieur Quélenec pour expliquer, puis planifier les diverses étapes du protocole avec le patient, sa famille. Pour le recrutement pédopsychiatrique, en particulier, tous les patients étaient suivis par le Docteur Coulon, soit en ambulatoire, soit en hôpital de jour.

Tous les patients ont été évalués en dehors d'une hospitalisation, afin que les conditions d'évaluation soient comparables et qu'elles ne génèrent pas de stress.

3.5. Qualité des données :

L'étude est multicentrique, mais tous les questionnaires ont, au final, été vus, relus, analysés, par une personne unique, Madame le Docteur Nathalie Coulon.

4. Réflexions méthodologiques:

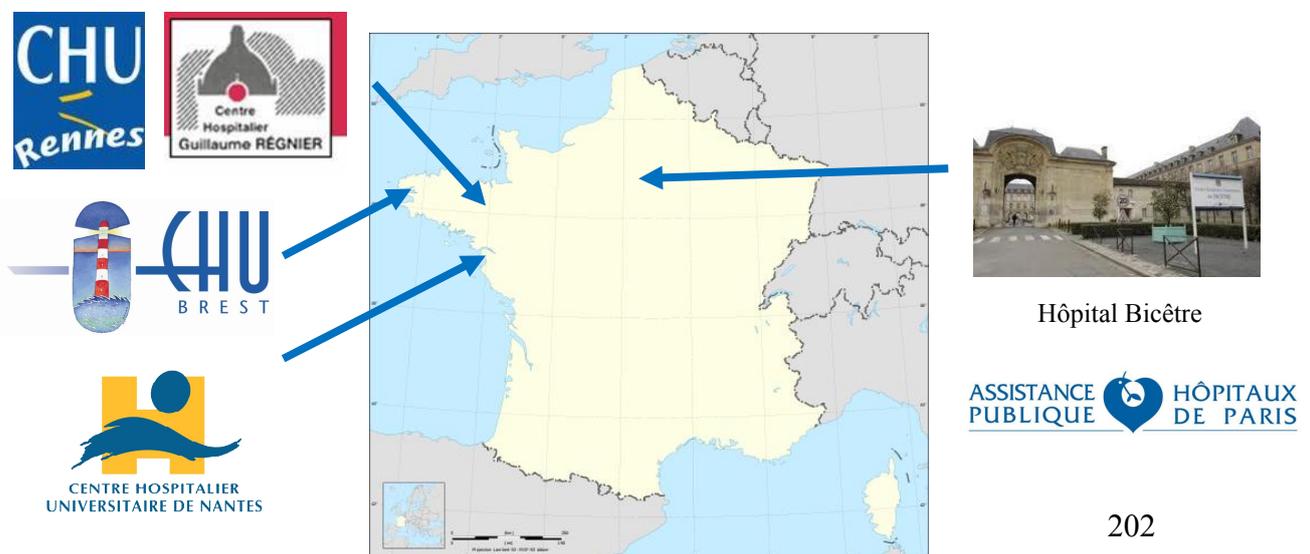
4.1. Faisabilité géographique:

Les trois structures de soins sont situées dans l'Ouest français (Grphe 10):

- le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Brest, notamment l'Hôpital psychiatrique de Bohars, dans le Finistère (29) ;
- le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, notamment l'Hôpital mère-enfant dans les Pays de Loire (44) ;
- le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rennes, notamment l'hôpital spécialisé Guillaume Régnier, en Ile et Vilaine (35) pour la psychiatrie d'adulte et le CMP de Rennes, 154 Rue Châtillon pour le versant pédopsychiatrique.

Seul le laboratoire d'hormonologie de l'Hôpital Bicêtre, qui dépend de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP) au Kremlin Bicêtre, est situé dans le Val de Marne (94). Cependant, les collaborations antérieures entre Madame le Professeur Sylvie Tordjman et Madame le Docteur Sylvie Brailly-Tabard nous assuraient d'une qualité de nos résultats biologiques.

Grphe 10: Représentation géographique de l'étude.



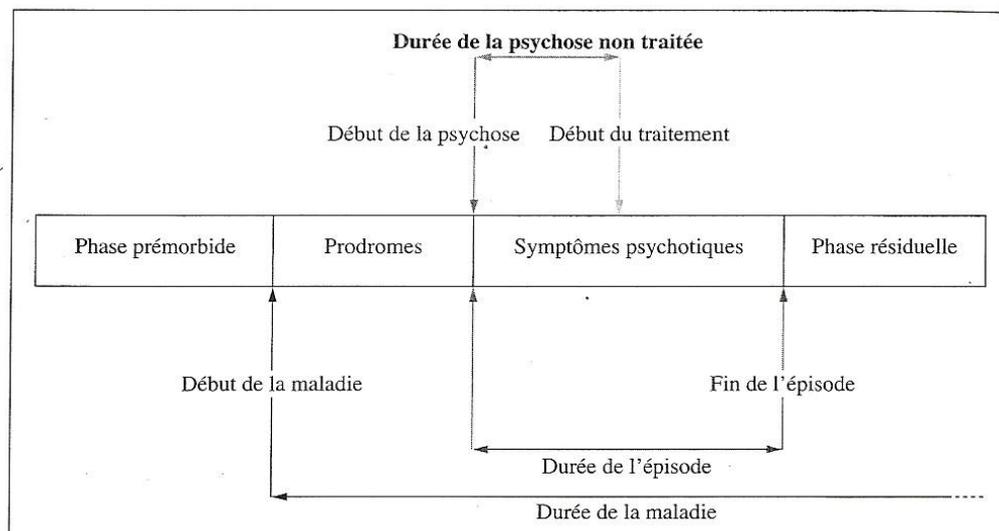
4.2. Réflexions sur les limites de l'inclusion:

En ce qui concerne l'âge limite de participation (35 ans), il faut préciser que nous avons choisi cette restriction pour deux raisons principales :

- souci d'obtenir des échantillons les plus homogènes possibles;
- volonté de limiter les biais de mémorisation et de sélection lors des questions concernant la petite enfance du patient, même si l'ADI-R est la seule échelle validée portant sur l'étude rétrospective de la période de 4 à 5 ans.

Pour les groupes pathologiques schizophrènes, par ailleurs, nous avons posé l'âge de début de la maladie schizophrénique, comme l'âge du patient où les symptômes sont les plus patents. Ils correspondent alors, le plus souvent, à un premier épisode psychotique aigu, ou à une première hospitalisation en psychiatrie. Cet âge est défini à l'aide du patient, de sa famille, de son psychiatre référent, ou encore à la lecture du dossier médical. Nous avons bien distingué la phase prémorbide, les prodromes et les symptômes psychotiques (Delamillieure, 2003; Graphe 11).

Graphe 11: Schéma des différentes phases évolutives précoces de schizophrénie (adapté de Larsen et al, 1996 et tiré de la Conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes, Janvier 2003).



5. Analyses statistiques:

Pour la recherche d'antécédents prémorbides et d'un profil clinique particulier, nous avons d'abord contrôlé la normalité de nos distributions (Test Kolmogorov-Smirnov, histogrammes et courbes de Gauss) au sein des trois échantillons de patients schizophrènes. Nous avons calculé, pour chaque échelle et questionnaire, les effectifs moyens ou les moyennes des réponses aux items, afin de tester l'hypothèse nulle d'égalité des trois échantillons schizophrènes, établis sur l'âge de début de la schizophrénie. Pour comparer les effectifs (ADI-R, MINI), nous avons utilisé un test exact de Fisher, avec un risque α de 5 %. Le test de χ^2 n'était, en effet, pas applicable pour comparer les pourcentages dans ces cas, car certains effectifs attendus étaient inférieurs à 5. En ce qui concerne les comparaisons de moyennes, comme nos effectifs étaient inférieurs à $n=30$, l'utilisation classique du test de Student était limitée. Nous avons alors choisi l'analyse de la variance (Anova) afin de rejeter ou non l'hypothèse nulle, soit encore rejeter ou non l'égalité des trois sous-populations, avec un risque α fixé à 5 %.

En ce qui concerne la partie biologique, nous avons également testé la normalité de nos distributions avec le test de Kolmogorov Smirnov dans les échantillons schizophrènes, chez les apparentés et dans les deux groupes contrôles. Pour des probabilités non satisfaisantes de distribution normale (population du spectre autistique par exemple), nous avons effectué les analyses statistiques avec des valeurs transformées en log-10 pour le cortisol. Les valeurs non transformées des dosages de cortisol salivaire sont toutefois également données dans nos résultats, afin de permettre des comparaisons avec des études antérieures.

Nous avons, en outre, recherché l'effet de covariables (âge / sexe / stade pubertaire) sur les concentrations de cortisol salivaire. Nous avons alors dû établir des modèles statistiques (Ancova), avec ces trois covariables, pour comparer d'une part les trois échantillons schizophrènes au groupe contrôle au développement typique et d'autre part les trois échantillons schizophrènes avec les deux groupes contrôles (groupe au développement typique + groupe autiste). La variabilité du cortisol, sur l'ensemble du cycle (modèle linéaire général à mesures répétées) mais aussi sur chacun des cinq points consécutifs de prélèvements (modèle linéaire général multivarié), a été comparée entre les groupes de patients et les groupes contrôles, de 8h00 le premier jour à 8h00 le lendemain matin.

En outre, nous avons suivi une procédure précédemment décrite (Smyth, 1997; Ice, 2004) : une régression linéaire, sur le temps, des valeurs log-transformées du cortisol salivaire, afin de déterminer les pentes des droites de sécrétion du cortisol salivaire, d'une part en journée de 8h00 à 16h00 (*daytime slope*) et d'autre part la nuit de minuit à 8h00 le lendemain matin (*nighttime slope*), pour chaque sujet. Une pente plate est définie par un coefficient directeur compris entre -0.05 et + 0.05. Les pentes ont alors été comparées entre chaque sujet, sur chaque point (test exact de Fisher) et les moyennes des pentes ont été comparées par la méthode Anova.

Toutes les analyses ont été menées avec le logiciel SPSS.20.

Résultats

Dans cette partie de notre travail, nous décrirons d'abord notre population schizophrène, son effectif, ses caractéristiques. Nous poursuivrons sur les résultats de chacune des évaluations:

- cliniques : recherche d'antécédents prémorbides et notamment autistiques, phénotype des patients ;
- cognitives : niveau d'efficacité des sujets ; et
- biologiques : réponse au stress.

Dans ce volet, nous précisons les effectifs de chaque échantillon (trois échantillons schizophrène, groupe contrôle au développement typique, groupe contrôle pathologique) avant d'aborder leurs réponses au stress, à travers les concentrations de cortisol salivaire.

1. La population :

1.1. Effectif :

Avec les quatre étapes de recrutement, nous avons obtenu au total 62 patients. Le tableau 8 met en évidence les sous-populations que nous avons pu étudier. Nous nommerons :

- Brest 1 : le recrutement de 2005, mené par le Docteur Grégory Thomas et complété par le Docteur Nathalie Coulon en 2011-2012 ;
- Rennes : le recrutement mené par les Docteurs Julien Quélenec et Nathalie Coulon en 2009-2010 ;
- Brest 2 : le recrutement mené par le Docteur Nathalie Coulon, en 2012-2013; et
- Nantes: le recrutement mené par le Docteur Nathalie Coulon, en 2013-2014.

Tableau 8 : Répartition des patients selon l'âge de début de la schizophrénie.

Etude	VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Brest 1	3	5	4	12
Rennes	3	6	7	16
Brest 2	5	7	6	18
Nantes	11	4	1	16
Effectif par sous-population	22	22	18	62

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

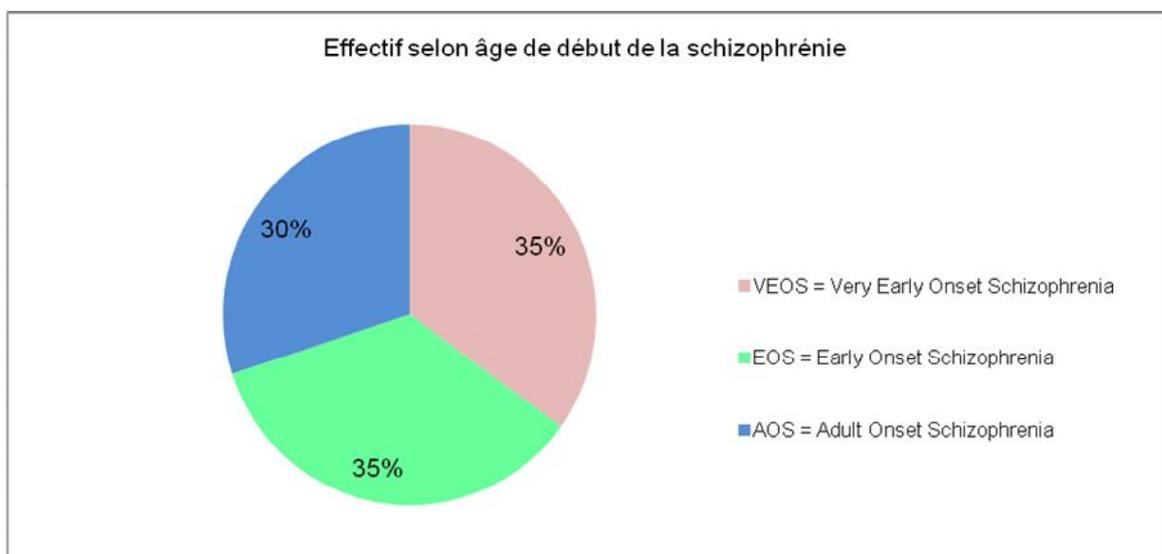
Le premier recrutement, Brest 1, représente ainsi le plus faible effectif avec 12 patients, tandis que les trois suivants, Rennes, Brest 2 et Nantes sont sensiblement similaires, avec respectivement 16 patients pour Rennes et Nantes, et 18 pour Brest 2.

En ce qui concerne par ailleurs les effectifs selon l'âge de début de la maladie, les trois premières cohortes se recoupent avec un recrutement plus difficile sur les schizophrénies à début très précoces (VEOS). La cohorte de Nantes est donc déterminante pour augmenter cette population connue comme rare (McKenna, 1994; Bonnot, 2011). Nous réussissons ainsi à obtenir deux effectifs à 22 patients pour les schizophrénies à début précoce et très précoce.

Nous obtenons alors trois sous-groupes (Graphe 12), selon l'âge de début de la schizophrénie répartis en:

- 22 patients VEOS, soit 35 % de la population totale ;
- 22 patients EOS, soit 35 % de la population totale; et
- 18 patients AOS, soit environ 30 % de la population totale.

Graphe 12 : Répartition des effectifs selon l'âge de début de la schizophrénie, avec les trois sous-populations étudiées dans notre travail.



Ainsi, avec une recherche multicentrique, nous avons réussi à obtenir 62 patients, avec des sous-effectifs de patients rares. Poursuivons alors nos résultats, en caractérisant cette population tant sur le plan du genre que de l'âge de début de la pathologie.

1.2. Caractéristiques des sous-populations étudiées :

A travers les tableaux 9 et 10, les graphes 13, 14 et 15, nous observons la composition plus précise des échantillons de notre travail:

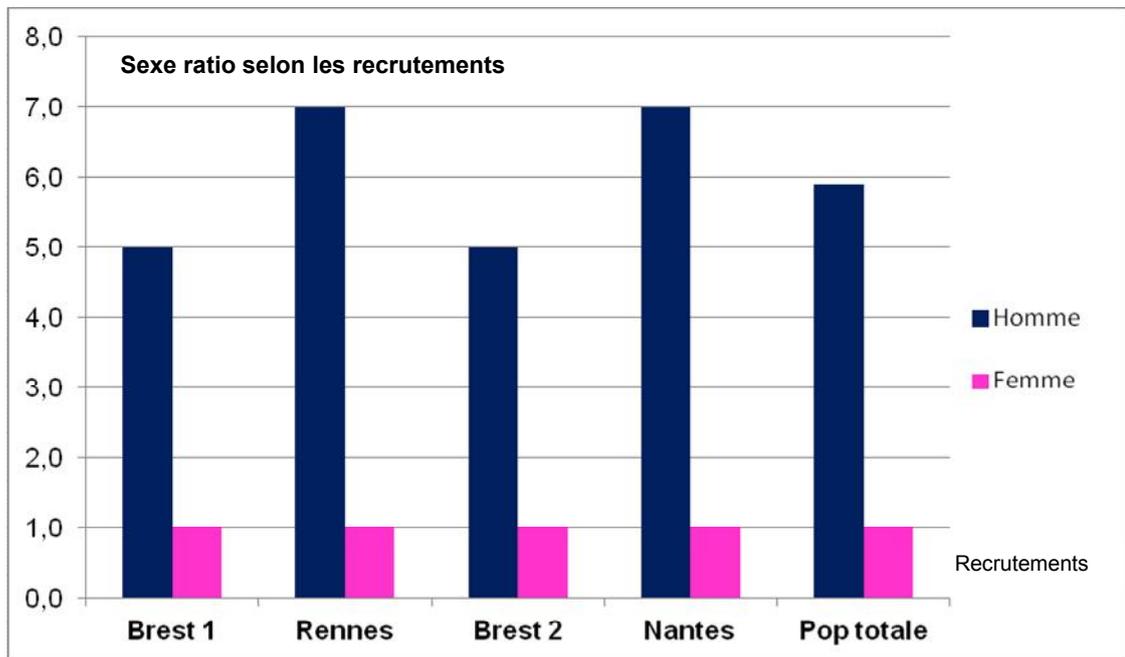
- d'abord la répartition en genre masculin/féminin,
- puis les caractéristiques en âge des sujets dans chaque sous-population: âge au moment de l'évaluation, âge du début de la maladie schizophrénique (Cf méthodologie 4.2) et durée de la maladie schizophrénique au moment de l'évaluation.

Tableau 9 : Composition en genre des sous-populations étudiées.

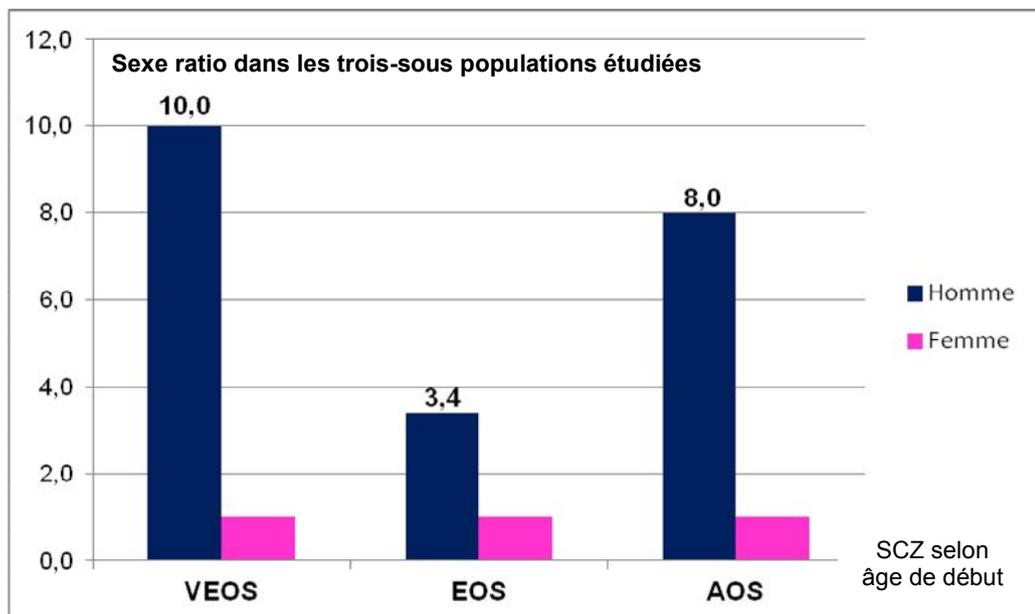
Etude		VEOS	EOS	AOS	Effectif total	Sexe ratio
Brest 1	Homme	3	4	3	10	5/1
	Femme	0	1	1	2	
	Total	3	5	4	12	
Rennes	Homme	3	5	6	14	7/1
	Femme	0	1	1	2	
	Total	3	6	7	16	
Brest 2	Homme	4	5	6	15	5/1
	Femme	1	2	0	3	
	Total	5	7	6	18	
Nantes	Homme	10	3	1	14	7/1
	Femme	1	1	0	2	
	Total	11	4	1	16	
Effectif par sous-population	Homme	20	17	16	53	≈5.9/1
	Femme	2	5	2	9	
	Total	22	22	18	62	

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Graph 13 : Sexe-ratio selon le lieu de recrutement des sous-populations.



Graph 14 : Sexe-ratio dans les trois sous-populations étudiées dans notre travail.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Les quatre recrutements, effectués dans notre travail, sont assez homogènes en genre, avec une surreprésentation masculine (Tableau 9; Graphe 13). Le sexe-ratio, selon le lieu d'étude, oscille de 5 à 7 hommes pour 1 femme. Lorsque nous revenons à la population totale, avec l'effectif de 62 sujets, le sexe ratio est alors calculé à 5.9 hommes pour 1 femme.

En revanche, si nous observons le sexe ratio dans les trois échantillons (Graphe 14), déterminés par l'âge de début de la schizophrénie, les groupes VEOS et AOS ont une large surreprésentation masculine, avec respectivement un sexe ratio de 10 et 8 pour 1. Le sexe ratio du groupe EOS s'inscrit également dans cette représentation majoritairement masculine, mais il est le plus faible, avec 3.4 hommes pour 1 femme. Il est d'ailleurs le seul cas où le ratio se retrouve en dessous de celui de la population totale (5.9 hommes pour 1 femme).

En ce qui concerne les caractéristiques d'âge (Tableau 10), la moyenne et la médiane des trois critères étudiés sont sensiblement similaires, ce qui reflète des distributions très proches, comme nous le verrons également dans les graphiques de distribution (Graphe 15). Malgré des effectifs dans les échantillons ≤ 30 , les représentations de fréquence en histogrammes, avec les courbes gaussiennes, sont proches d'une distribution normale. Cet élément apparaît particulièrement intéressant pour les futures analyses statistiques.

En outre, si nous nous concentrons sur l'âge de début de la maladie schizophrénique, seulement 3 enfants VEOS ont exprimé un début des troubles schizophréniques (attention, nous parlons bien ici des symptômes psychotiques et non de la phase

prémorbide et des prodromes) avant 6 ans; la moyenne et la médiane avoisinent alors 8.7 années pour cet échantillon. Nous avons recoupé entretien médical, dossier médical et discussion avec le praticien référent du patient, afin de préciser cet âge de début des troubles schizophréniques. Pour les deux autres échantillons, EOS et AOS, la moyenne d'âge de ce début des troubles schizophréniques oscille plus ou moins 2.5 années autour de 18 ans. Nous ne serons donc pas étonnés que, pour la population totale des 62 patients, la moyenne d'âge du début des troubles schizophréniques se situe avant 18 ans (14.581 ± 5.341).

Du côté de l'âge au moment de l'évaluation, âge où nous avons rencontré les patients dans le cadre de la recherche, quel que soit le groupe observé, la moyenne ou la médiane se situent au delà de l'enfance, donc au-delà des 13 ans (moyenne population totale = $22.097 + / 6.5985$). Dans le détail, 45 % (n = 10) des patients VEOS ont été évalués entre 10 et 13 ans, soit seulement 16 % de l'effectif total.

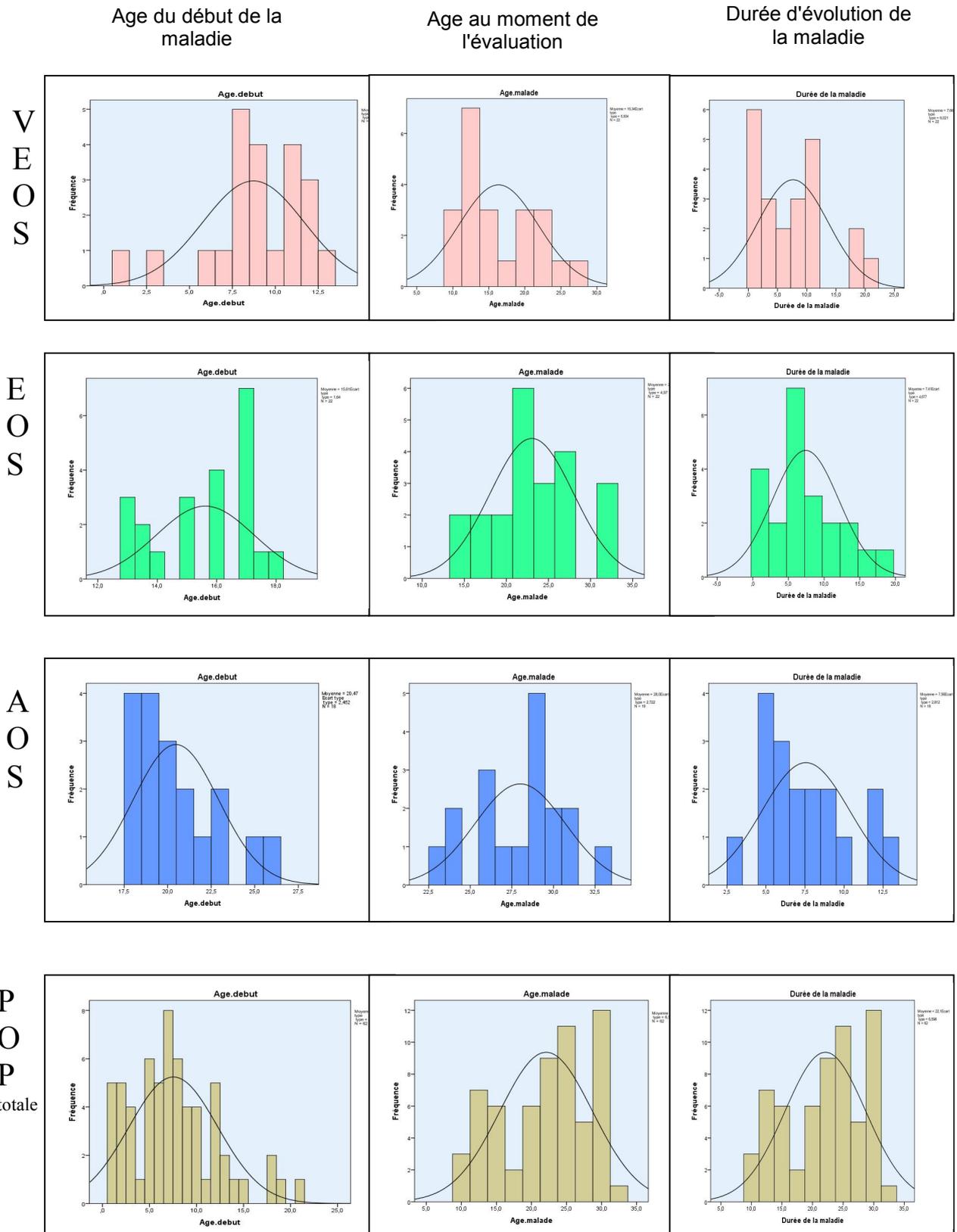
En parallèle, le recul sur la maladie, soit le temps écoulé (en années) entre le début des troubles schizophréniques et le moment de notre évaluation, distingué par le paramètre « *durée de la maladie* » apparaît relativement homogène pour les trois échantillons VEOS, EOS, AOS et en conséquence pour la population totale. La maladie évolue en moyenne depuis environ 7.5 années (médiane 7.0 années) lorsque nous avons réalisé ce recueil multicentrique, quel que soit l'échantillon.

Tableau 10 : Caractéristiques d'âge des sujets, dans chaque sous-population.

Etude		VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Age de début de la maladie SCZ (années)	Moyenne	8.727	15.614	20.472	14.581
	Médiane	8.750	16.000	20.000	15.550
	Ecart Type	2.9549	1.6398	2.4523	5.3471
	Variance	8.732	2.689	6.014	28.592
	Minimum	1.0	13	18	1
	Maximum	12.5	18	26	26
Age au moment de l'évaluation (années)	Moyenne	16.341	23.023	28.000	22.097
	Médiane	14.500	24.000	29.000	23.000
	Ecart Type	5.0541	4.9701	2.7225	6.5985
	Variance	30.295	24.702	7.412	43.540
	Minimum	10	14.5	23	10
	Maximum	27	31	33	33
Durée d'évolution de la maladie (années)	Moyenne	7.659	7.409	7.556	7.540
	Médiane	7.250	7.000	7.000	7.000
	Ecart Type	6.0206	4.6768	2.8122	4.7142
	Variance	36.247	21.872	7.908	22.224
	Minimum	1.0	1.0	3.0	1.0
	Maximum	20.5	18.00	13.00	20.5
Effectif total		22	22	18	62

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Graphe 15 : Critères d'âges des sujets étudiés. Distribution.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

2. Résultats cliniques :

2.1. Antécédents prémorbides et développementaux :

Analysons les résultats de l'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R), d'une part quantitativement avec son algorithme et ses sous-scores, puis qualitativement.

2.1.1 Analyse quantitative de l'ADI-R:

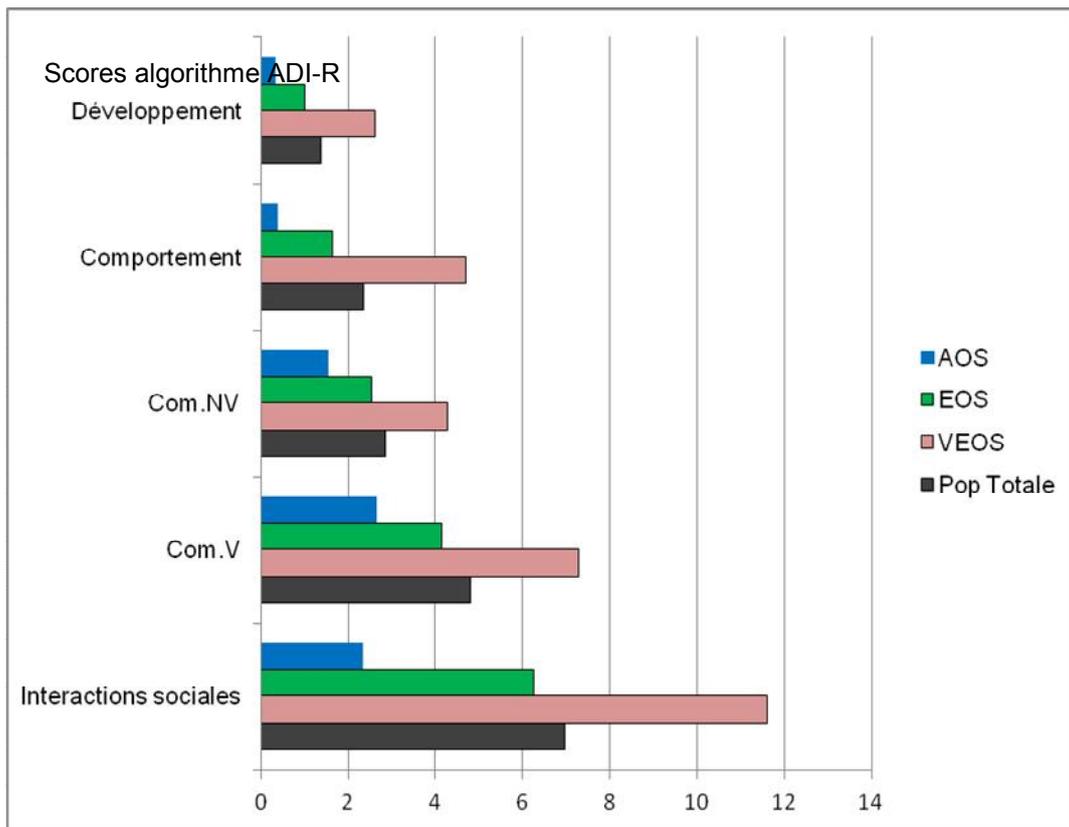
L'ADI-R reprend les critères diagnostiques du DSM IV (APA, 1994) et de la CIM-10 (OMS, 1994). Comparons alors les résultats de l'algorithme dans chaque échantillon de notre étude et dans la population totale des 62 sujets (Tableau 11; Graphe 16).

Tableau 11 : ADI-R, algorithme et âge de début de la schizophrénie.

Scores ADI-R		VEOS			EOS			AOS			Effectif total		
		Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne
I sociales Seuil ≥ 10		3	28	11.62 ± 6.430	0	25	6.25 ± 5.757	0	8	2.33 ± 2.196	0	28	6.97 ± 6.419
C	V ≥ 8	0	21	7.29 ± 5.041	0	18	4.15 ± 4.404	0	8	2.67 ± 2.196	0	21	4.81 ± 4.509
	NV ≥ 7	0	13	4.29 ± 3.744	0	12	2.55 ± 3.017	0	7	1.56 ± 1.688	0	13	2.86 ± 3.154
C-IR Seuil ≥ 3		0	12	4.71 ± 3.002	0	8	1.65 ± 1.927	0	2	0.39 ± 0.608	0	12	2.36 ± 2.796
Développt Seuil ≥ 1		0	5	2.62 ± 1.431	0	5	1.00 ± 1.686	0	3	0.33 ± 0.840	0	5	1.37 ± 1.670

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia
I = Interactions; C.V = Communication Verbale; C.NV = Communication Non Verbale;
C-IR = Comportement et Intérêts Restreints; Développt = Développement

Graphe 16 : ADI-R, algorithme et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Les cinq sous-scores de l'algorithme de l'ADI-R sont concordants et révèlent un gradient VEOS > EOS > AOS : plus le patient débute sa schizophrénie précocement et plus des symptômes autistiques sont retrouvés, en rétrospectif et notamment autour de la période de 4 à 5 ans. Les chiffres maximaux, enregistrés dans l'étude, sont d'ailleurs ceux de la population VEOS dans chaque sous-score.

Avec les moyennes des sous-scores pour la population VEOS, nous relevons, en outre, trois sous-scores positifs : interactions sociales, comportement et intérêts restreints, développement. L'ADI-R, qui permet de poser un diagnostic rétrospectif d'autisme, serait donc en faveur, avec les critères CIM-10, d'un diagnostic rétrospectif d'autisme atypique pour la moyenne de ces jeunes patients VEOS, sur la période de 4 à 5 ans. Le critère communication verbale est également très proche du seuil, avec sa moyenne,

tandis qu'il égale le seuil avec sa valeur médiane : moyenne 7.29 ± 5.041 , médiane 8.0, pour un seuil ≥ 8 . Le critère communication non verbale serait donc le seul, pour la moyenne de cette population VEOS, en dessous du seuil : moyenne 4.29 ± 3.744 , médiane 4.0, seuil >7 .

En approfondissement les statistiques, si nous testons l'hypothèse nulle d'égalité des échantillons, la comparaison des moyennes, pour chaque sous-score de l'ADI-R, réalisé au moyen d'une Anova, met en évidence une différence statistiquement significative pour tous les sous-scores de l'ADI-R, qui renvoient aux symptômes clefs des troubles autistiques. Compte-tenu de notre précédente observation (Tableau 11; Graphe 16), ce rejet de l'hypothèse nulle, ou encore cette différence significative entre les trois échantillons, se déduit en faveur de l'échantillon VEOS, avec le gradient $VEOS > EOS > AOS$. Il semblerait alors que l'échantillon VEOS se distingue des sujets EOS et AOS par un seuil statistiquement significatif d'anomalies retrouvées au niveau des interactions sociales, de la communication verbale et non verbale, des comportements restreints et stéréotypés, avec un début de la symptomatologie déjà présent avant trois ans (Tableau 12).

Tableau 12: Différences statistiquement significatives de l'échantillon VEOS dans l'ADI-R.

Algorithme ADI-R : sous-score	Anova	
	F (degré de libertés)	p pour α 5 %
Score interactions sociales	$F_{(2, 56)} = 15.490$	0.000
Score communication verbale	$F_{(2, 56)} = 6.428$	0.003
Score communication non verbale	$F_{(2, 56)} = 4.199$	0.020
Score comportement, intérêts restreints	$F_{(2, 56)} = 21.390$	0.000
Score anomalie développement avant 3 ans	$F_{(2, 56)} = 25.632$	0.000

Ces précédents résultats sont corroborés si nous détaillons le nombre de sous-scores positifs, en fonction de l'âge de début de la schizophrénie (Tableau 13). Le gradient VEOS > EOS > AOS se vérifie avec 61.9 % (n = 13/21) des patients VEOS, qui présentent 3 ou 4 sous-scores positifs, contre 15 % (n = 3/20) des patients EOS et aucun patient AOS. Huit patients VEOS, soit 38.1 % (n = 8) de l'échantillon VEOS, auraient pu, de plus, recevoir un diagnostic d'autisme typique autour de la période 4 à 5 ans (tous les sous-scores de l'ADI-R sont au-delà des seuils de l'algorithme), contre un seul patient EOS et aucun patient AOS. A l'inverse, seuls 9.5 % (n = 2/21) de la population VEOS ne valident aucun seuil positif de l'ADI-R, contre la moitié des EOS (n= 10/20) et la grande majorité des AOS (83.3 %; n = 15/18).

Tableau 13 : Seuils de l'ADI-R et âge de début de la schizophrénie.

Age de début de la Schizophrénie	VEOS		EOS		AOS	Effectif Total	
Sous-scores ADI-R positifs = nombre de seuil(s) dépassé(s)	% sujets (n = 21)		% sujets (n = 20)		% sujets (n = 18)	% sujets (n = 59)	
Aucun seuil positif	9.5 (n = 2)		50 (n = 10)		83.3 (n = 15)	45.8 (n = 27)	
1 score : interactions sociales	4.8 (n=1)		/		/	1.7 (n = 1)	
1 score : comportement	/		10 (n = 2)		5.6 (n = 1)	4.8 (n = 3)	
1 score : anomalies avant 3 ans	/		10 (n = 2)		11.1 (n = 2)	6.5 (n = 4)	
2 scores: interactions sociales + dvpt	/		5 (n = 1)		/	1.6 (n = 1)	
2 scores : comportement + dvpt	23.8 (n = 5)		10 (n = 2)		/	11.3 (n = 7)	
3 scores	23.8 n = 5	61.9 n=13	10 n=2	15 n = 3	/	11.3 n = 7	25.8 n = 16
4 scores	38.1 n = 8		5 n = 1		/	14.5 n = 9	
<i>Total des pourcentages</i>	100		100		100	100	

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Ainsi, retenons que **plus le patient débiterait sa schizophrénie précocement et plus des symptômes autistiques seraient retrouvés**, en rétrospectif et notamment autour de la période de 4 à 5 ans.

Nous terminons donc les quelques résultats issus des sous-scores de l'ADI-R. Complétons alors maintenant cette analyse par quelques éléments qualitatifs, tirés de ce vaste questionnaire de 121 questions.

2.1.2 Analyse qualitative de l'ADI-R:

Dans ce chapitre, nous analysons, plus en détails, les items des scores de l'ADI-R relatifs aux interactions sociales, à la communication, aux comportements, intérêts restreints et aux anomalies de développement évidentes avant 36 mois. Nous parcourons, par ailleurs, les questions regroupées au début de l'ADI-R, concernant la propreté, afin de rechercher des troubles de l'image du corps dans les échantillons étudiés. Les résultats répondront aux questions suivantes :

- Est-ce que certains items cliniques seraient significativement différents entre les trois échantillons étudiés?
- Est-ce que certains items cliniques pourraient nous orienter, plus facilement, vers une sous-population présentant dans la petite enfance des troubles autistiques et qui évoluerait plus facilement vers une schizophrénie?



2.1.2.1. Sous-score/ anomalies qualitatives de l'interaction sociale réciproque:

Au sein des items de l'algorithme des anomalies de l'interaction sociale réciproque, le gradient VEOS > EOS > AOS apparaît pour chaque signe clinique exploré (Graphe 17, Tableau 14). Plus le patient débiterait sa schizophrénie précocement et plus des antécédents prémorbides autistiques dans le registre de troubles des interactions sociales seraient retrouvés.

Les troubles les plus représentés, dans les trois échantillons, sont ceux du critère B2 de l'ADI-R, "*difficulté à développer des relations avec les pairs*" (Annexe 2). Trois quarts des patients VEOS ont globalement :

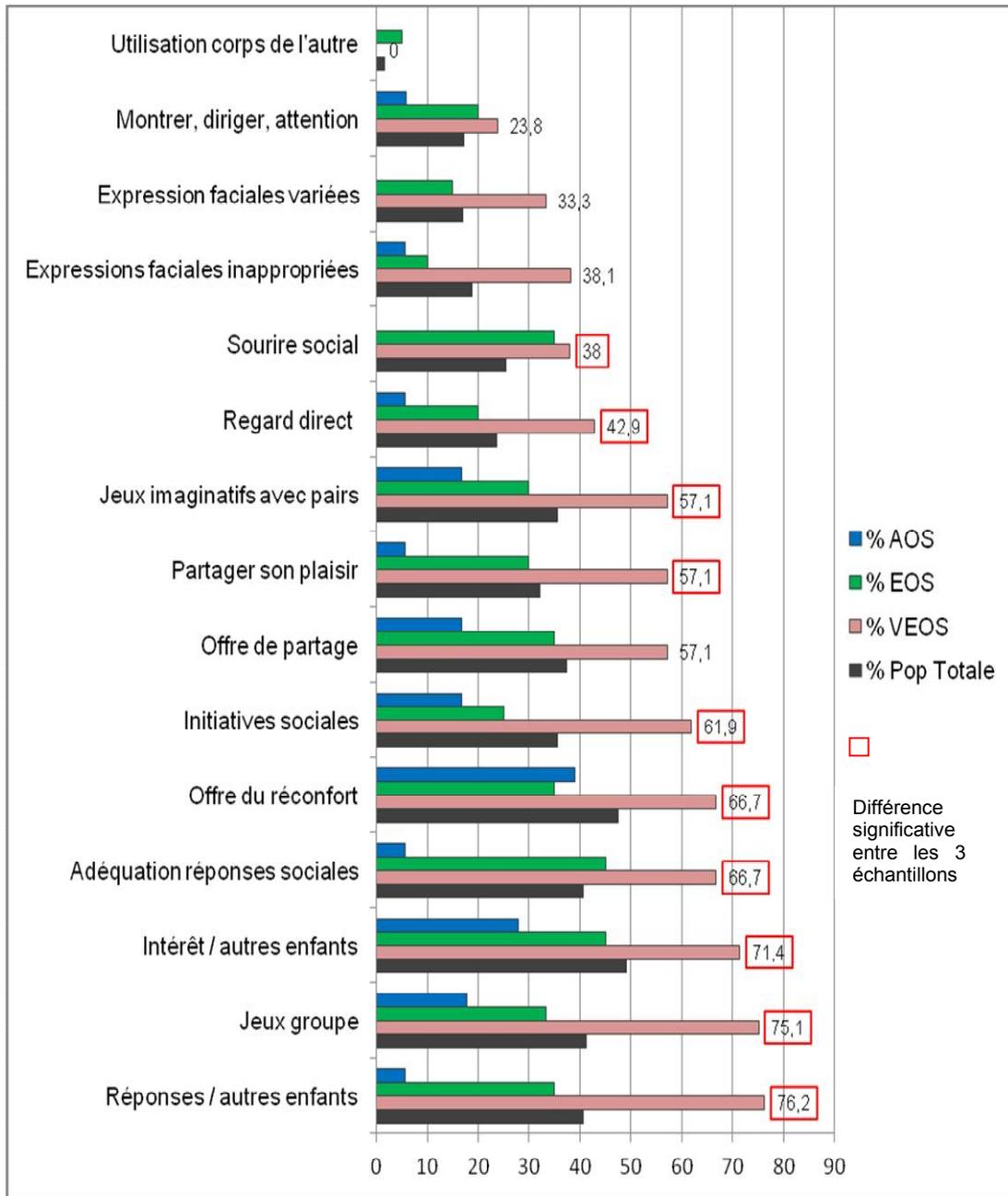
- peu d'intérêts pour les autres enfants (question 66 ADI-R);
- des réponses inadaptées aux approches des autres enfants (question 67 ADI-R) et
- des difficultés dans les jeux de groupe avec des pairs (question 68 ADI-R).

En revanche, le trouble autistique le moins représenté chez l'ensemble des patients schizophrènes de l'étude est l'utilisation du corps de l'autre pour communiquer (question 11 ADI-R). Ce critère est absent de tout l'échantillon VEOS et de tout l'échantillon AOS; seul un patient EOS valide ce critère (Graphe 17; Tableau 14).

Les autres troubles, les moins représentés dans nos trois échantillons, sont:

- les perturbations centrées sur "*montrer, diriger l'attention*", critère B3, question 45 ADI-R, et
- les signes cliniques relatifs aux troubles de l'expression faciale du patient : "*la variété des expressions faciales*", critère B1, question 52 ADI-R et "*des expressions faciales inappropriées*", critère B4, question 53 ADI-R.

Graph 17 : Items "interactions sociales" ADI-R et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Précisons que le graphe 17 et le tableau 14 représentent des pourcentages cumulés d'anomalies, en englobant la cotation 1 et 2 de l'ADI-R, pour chaque item.

Tableau 14 : Différence significative sur les items du score interaction sociale de l'ADIR, entre les trois échantillons.

Score ADI-R Anomalies qualitatives de l'interaction sociale réciproque						
ADI-R Critère	Signe clinique	% VEOS	% EOS	% AOS	% Effectif total	p Pour α 5 %
B1	Regard direct	42.9 (n=9)	20 (n=4)	5.6 (n=1)	23.7 (n=14)	0.007 ($\chi^2= 11.379$)
	Sourire social	38 (n=8)	35 (n=7)	0	25.4 (n=15)	0.010 ($\chi^2= 11.312$)
	Variété expressions faciales	33.3 (n=7)	15 (n=3)	0	17 (n=10)	0.080 ($\chi^2= 6.976$)
B2	Jeux imaginatifs avec pairs	57.1 (n=12)	30 (n=6)	16.7 (n=3)	35.5 (n=21)	0.026 ($\chi^2= 10.527$)
	Intérêts / autres enfants	71.4 (n=15)	45 (n=9)	27.8 (n=5)	49.1 (n=29)	0.032 ($\chi^2= 10.439$)
	Réponses / autres enfants	76.2 (n=16)	33.3 (n=7)	5.6 (n=1)	40.6 (n=24)	0.000 ($\chi^2= 22.286$)
	Jeux de groupe	75.1 (n=12)	20 (n=6)	17.7 (n=3)	41.2 (n=21)	0.015 ($\chi^2= 11.531$)
B3	Montrer, diriger attention	23.8 (n=5)	35 (n=4)	5.9 (n=1)	17.2 (n=10)	0.544 ($\chi^2= 3.480$)
	Offre de partage	57.1 (n=12)	30 (n=7)	16.7 (n=3)	37.3 (n=22)	0.086 ($\chi^2= 7.808$)
	Partager propre plaisir	57.1 (n=12)	35 (n=6)	5.6 (n=1)	32.2 (n=19)	0.012 ($\chi^2= 11.561$)
B4	Offre du réconfort	66.7 (n=14)	25 (n=7)	38.9 (n=7)	47.4 (n=28)	0.044 ($\chi^2= 9.526$)
	Utilisation corps de l'autre	0	5 (n=1)	0	1.7 (n=1)	0.644 ($\chi^2= 1.824$)
	Qualité initiatives sociales	61.9 (n=13)	25 (n=5)	16.7 (n=3)	35.6 (n=9)	0.008 ($\chi^2= 12.415$)
	Expression face inappropriée	38.1 (n=8)	10 (n=2)	5.6 (n=1)	18.7 (n=11)	0.078 ($\chi^2= 7.156$)
	Adéquation réponses sociales	66.7 (n=14)	45 (n=9)	5.6 (n=1)	40.6 (n=24)	0.002 ($\chi^2= 15.759$)

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Afin de tester l'hypothèse nulle d'égalité des effectifs entre les sous-populations VEOS / EOS / AOS, pour chaque item de l'algorithme, nous avons utilisé un test de Fisher, avec un risque α de 5 %. Le test de χ^2 n'est, en effet, pas applicable pour comparer ces pourcentages, car certains effectifs attendus sont inférieurs à 5. Nous observons alors une différence significative dans onze items sur seize (Tableau 14). Relevons quelques points sur ce score des interactions sociales (Graphe 17; Tableau 14):

- La réponse perturbée aux approches des autres enfants est l'item d'une part le plus représenté chez les patients VEOS et d'autre part celui qui enregistre la différence la plus significative ($p < 0.000$) entre les trois populations.
- Dans le critère B1 "*Difficulté à utiliser les comportements non verbaux pour réguler l'interaction sociale*", les symptômes sont le plus souvent absents chez les patients AOS (un seul patient AOS présente des troubles dans le regard direct). Les patients AOS ont donc souvent un visage expressif et de bonnes interactions par le regard, dans l'enfance.
- Le critère B2 "*Difficulté à développer des relations avec les pairs*" est le seul critère sur les quatre, où tous les items enregistrent une différence statistiquement significative.
- Dans le critère B4 "*Manque de réciprocité socio-émotionnelle*", les réponses sociales font la différence. Globalement, deux tiers des sujets VEOS ont des difficultés pour initier une réponse sociale et adapter leur réponse.

Poursuivons maintenant des analyses similaires pour les autres sous-scores de l'ADI-R.

2.1.2.2. Sous-score/ communication:

Au sein des items de l'algorithme de la communication verbale et non verbale, comme nous l'avons observé avec les items des interactions sociales, le gradient VEOS > EOS > AOS est globalement respecté (Graphe 18; Tableau 15). Plus le patient débiterait sa schizophrénie précocement et plus des antécédents prémorbides autistiques dans le registre de troubles de la communication seraient retrouvés. Dans deux items néanmoins, "*pointer*" (question 30 ADI-R) et "*imitations spontanées d'action*" (question 29 ADI-R), les trois pourcentages sont assez proches dans les trois sous-populations, avec VEOS > AOS > EOS, mais ce qui est à retenir est surtout l'absence de différence significative sur ces items entre les trois échantillons et non l'ordre du gradient. Ces items sont, en effet, intéressants dans le tableau autistique et nous en reparlerons dans la discussion de notre travail.

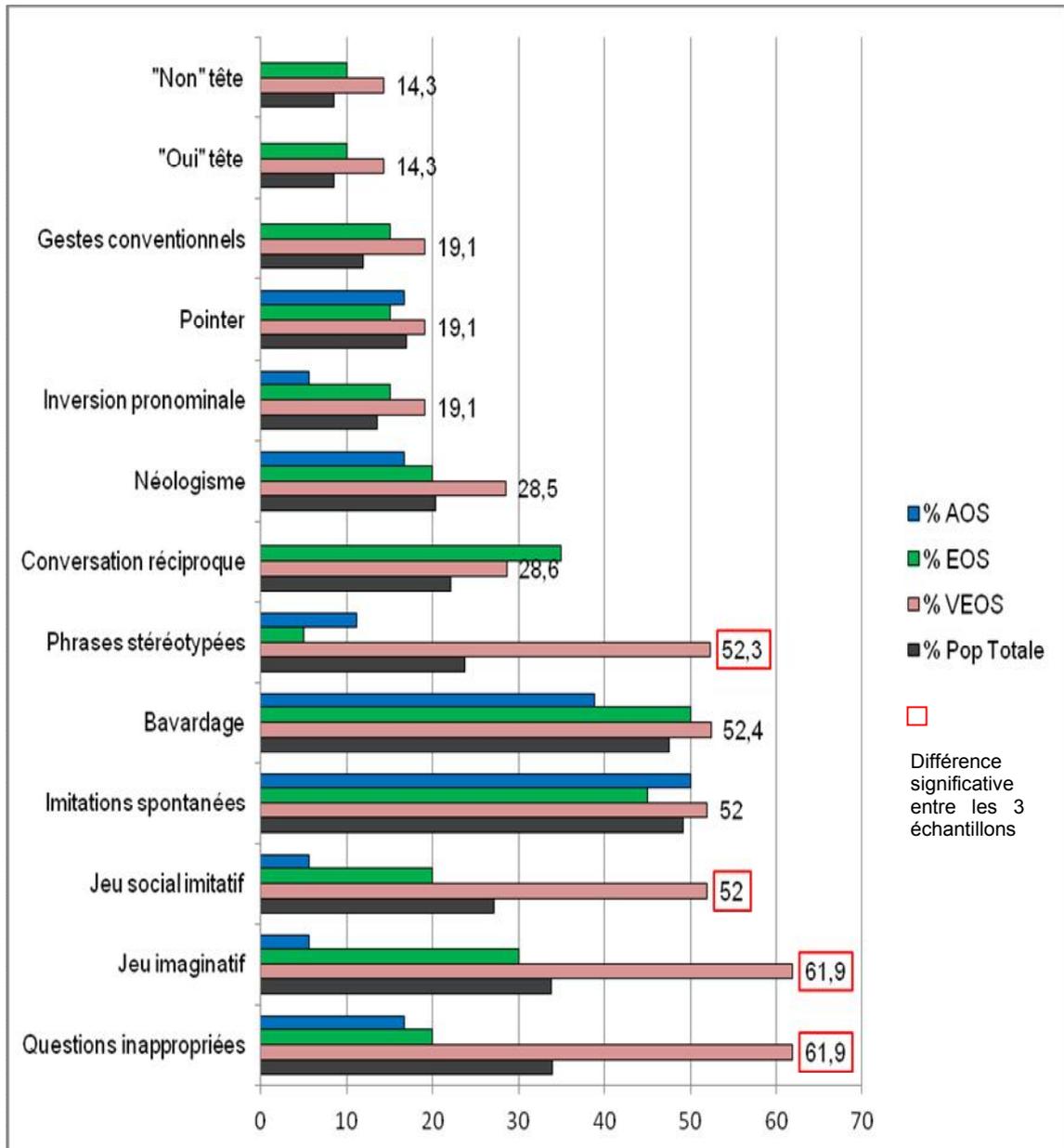
Au niveau de la fréquence, les troubles les plus représentés, dans les trois échantillons, sont par ailleurs ceux du critère C4 : "*manque de jeux de faire semblant spontanés ou de jeu social imitatif*":

- imitation spontanée d'action (question 29 ADI-R);
- jeu imaginatif (question 63 ADI-R);
- jeu social imitatif (question 65 ADI-R).

En revanche, toujours dans la communication non verbale, les troubles les moins représentés, dans les trois échantillons de patients schizophrènes, appartiennent au critère C1 "*absence ou retard de parole, et difficulté à compenser par les gestes*":

- gestes conventionnels instrumentaux (question 31 ADI-R);
- acquiescer tête (question 32 ADI-R);
- faire non de la tête (question 33 ADI-R).

Graphe 18 : Items "communication" ADI-R et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Comme pour le graphe 17 et le tableau 14, le graphe 18 et le tableau 15 représentent des pourcentages cumulés d'anomalies, englobant la cotation 1 et 2 de l'ADI-R, pour chaque item.

Tableau 15 : Différence significative sur les items du score "communication" de l'ADIR, entre les trois échantillons.

Score ADI-R Communication verbale et non verbale						
ADI-R Critère	Signe clinique	% VEOS	% EOS	% AOS	% Effectif total	p Pour α 5 %
C1	Pointer	19.1 (n= 4)	15 (n= 3)	16.7 (n= 3)	17 (n= 10)	0.472 ($\chi^2= 3.839$)
	Gestes conventionnels	19.1 (n= 4)	15 (n= 3)	0	11.9 (n= 7)	0.260 ($\chi^2= 4.865$)
	"Oui" de la tête	14.3 (n= 3)	10 (n= 2)	0	8.5 (n= 5)	0.842 ($\chi^2= 2.840$)
	"Non" de la tête	14.3 (n= 3)	10 (n= 2)	0	8.5 (n= 5)	0.842 ($\chi^2= 2.840$)
C4	Imitation spontanée d'actions	52 (n= 11)	45 (n= 9)	50 (n= 9)	49.2 (n= 29)	0.972 ($\chi^2= 0.875$)
	Jeu imaginatif	61.9 (n= 13)	30 (n= 6)	5.6 (n= 1)	33.8 (n= 20)	0.001 ($\chi^2= 16.995$)
	Jeu social imitatif	52 (n= 11)	20 (n= 4)	5.6 (n= 1)	27.1 (n= 16)	0.010 ($\chi^2= 11.661$)
C2V	Réciprocité conversation	28.6 (n= 6)	35 (n= 7)	0	22.1 (n= 13)	0.020 ($\chi^2= 9.737$)
	Bavardage	52.4 (n= 11)	50 (n= 10)	38.9 (n= 7)	47.5 (n= 28)	0.535 ($\chi^2= 3.233$)
C3V	Phrases stéréotypées	52.3 (n= 11)	5 (n= 1)	11.1 (n= 2)	23.7 (n= 14)	0.002 ($\chi^2= 13.474$)
	Questions inappropriées	61.9 (n= 13)	20 (n= 4)	16.7 (n= 3)	33.9 (n= 20)	0.001 ($\chi^2= 15.917$)
	Inversion pronominale	19.1 (n= 4)	15 (n= 3)	5.6 (n= 1)	13.6 (n= 8)	0.908 ($\chi^2= 2.056$)
	Néologisme	28.5 (n= 6)	20 (n= 4)	11.2 (n= 2)	20.4 (n= 12)	0.778 ($\chi^2= 2.632$)

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Avec le test de Fisher, afin de comparer les effectifs entre les trois échantillons, nous notons une différence significative dans cinq items sur treize (Tableau 15) pour l'ensemble des questions "communication" de l'algorithme de l'ADI-R. Rappelons que le

sous-score "*communication*" était le seul non positif pour la moyenne de la population VEOS (Tableau 11), au niveau de l'algorithme; il apparaît donc logique que nous ayons moins d'items significatifs que pour le détail des interactions sociales, même si nous avons une significativité ($p = 0.003$) pour le sous-score "*communication*" (Tableau 12).

Soulignons alors quelques détails:

- Deux différences significatives apparaissent pour "*le manque de jeux de faire semblant*", avec notamment deux items du critère C4. Rappelons que ce critère C4 est celui qui est le plus représenté pour les trois échantillons. Cependant, nous pouvons nuancer la sémiologie, avec le test de Fisher : "*jeu imaginatif*" et "*jeu social imitatif*" permettent de trouver une différence significative entre les trois échantillons étudiés (réciproquement, $p = 0.001$ et $p = 0.010$). Plus le patient débiterait sa schizophrénie précocement et plus des antécédents prémorbides comme des perturbations des jeux imaginatifs et des jeux sociaux imitatifs seraient retrouvés.
- De même, deux items du critère C3V "*langage stéréotypé*" mettent en évidence une différence significative entre les trois échantillons : "*phrases stéréotypées*" ($p = 0.002$) et "*questions inappropriées*" ($p = 0.001$). Plus le patient débiterait sa schizophrénie précocement et plus des antécédents prémorbides comme des perturbations du langage avec des phrases stéréotypées et des questions inappropriées seraient retrouvés.
- En revanche, les imitations spontanées (critère C4, question 29 ADI-R) semblent perturbées chez près de la moitié de notre effectif, sans différence significatif avec l'âge de début de la schizophrénie.

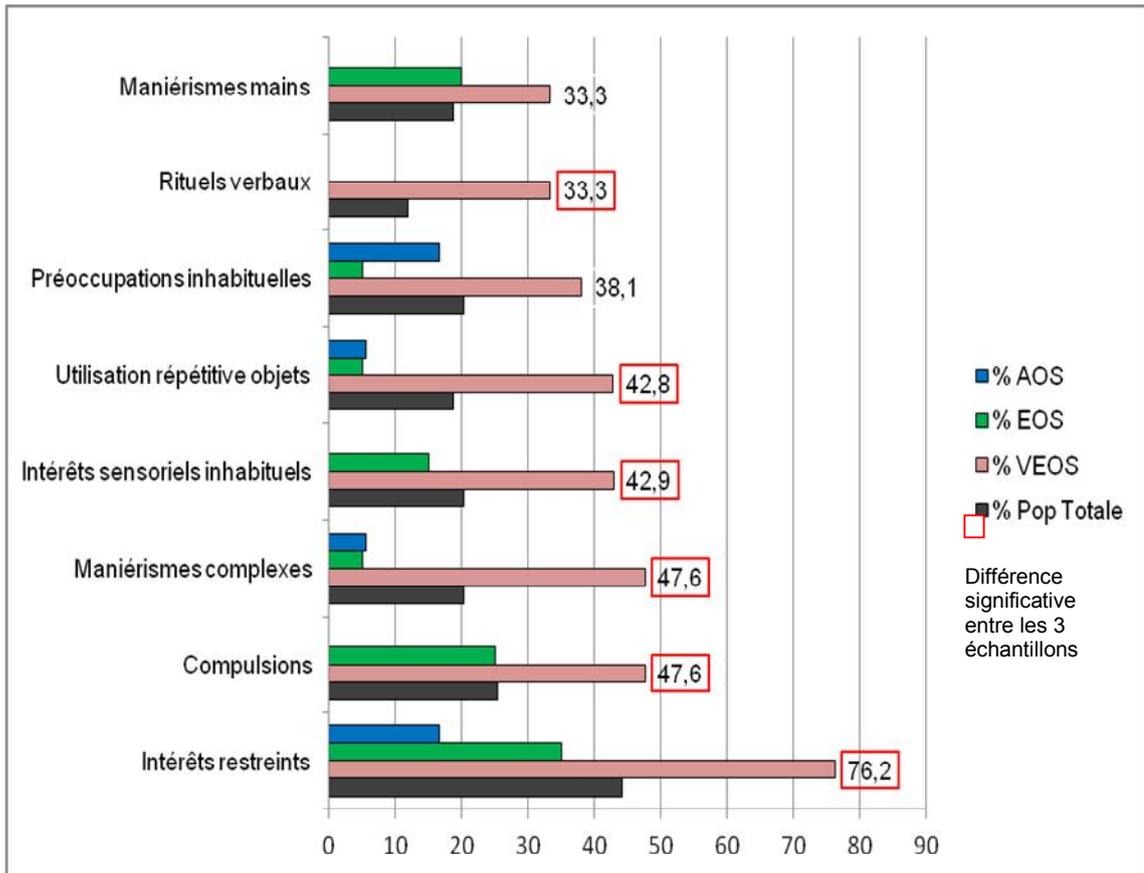
- La tendance à créer de nouveaux mots "*néologisme*" (critère C3V, question 24 ADI-R), signe sémiologique recherché dans l'ADI-R, mais aussi présent dans la schizophrénie, est enregistrée pour un tiers environ des sujets VEOS, un cinquième des patients EOS et environ 10 % des AOS. La différence n'est cependant pas significative entre les trois échantillons et ne permet pas d'orienter notre questionnement sur cette sous-population avec des traits autistiques, qui serait plus vulnérable à évoluer vers la schizophrénie.

Continuons avec l'analyse du troisième score de l'ADI-R: les comportements.

2.1.2.3. Sous-score/ comportements et intérêts restreints:

Comme pour les deux sous-scores précédents, le gradient VEOS > EOS > AOS apparaît d'une façon générale pour ces items de comportements et intérêts restreints de l'ADI-R (Graphe 19; Tableau 16). Plus le patient débiterait sa schizophrénie précocement et plus des antécédents prémorbides autistiques du registre de comportements répétitifs seraient retrouvés. La population VEOS semble d'ailleurs se distinguer assez nettement des deux autres échantillons, avec une forte représentation de cette symptomatologie de comportements et intérêts restreints. Trois quarts des patients VEOS de l'étude présentent des intérêts restreints et près de la moitié des patients VEOS s'illustrent par des compulsions et des maniérismes complexes. En revanche, quatre items sont toujours négatifs pour les patients AOS: critère D2; maniérisme main; intérêts sensoriels inhabituels.

Graphe 19 : Items "comportements, intérêts restreints" ADI-R et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Précisons que comme pour les deux précédents scores de l'ADI-R, le graphe 19 et le tableau 16 représentent des pourcentages cumulés d'anomalies, en englobant la cotation 1 et 2 de l'ADI-R, pour chaque item.

Tableau 16 : Différence significative sur les items du score "comportements et intérêts restreints" de l'ADIR, entre les trois échantillons.

Score ADI-R Comportement répétitif						
ADI-R Critère	Signe clinique	% VEOS	% EOS	% AOS	% Effectif total	p Pour α 5 %
D1	Intérêts restreints	76.2 (n=16)	35 (n=7)	16.7 (n=3)	44.1 (n=26)	0.002 ($\chi^2= 15.792$)
	Préoccupations inhabituelles	38.1 (n=8)	5 (n=1)	16.7 (n=3)	20.4 (n=12)	0.063 ($\chi^2= 7.493$)
D2	Rituels verbaux	33.3 (n=7)	0	0	11.9 (n=7)	0.002 ($\chi^2= 10.503$)
	Compulsions, rituels	47.6 (n=10)	25 (n=5)	0	25.4 (n=15)	0.002 ($\chi^2= 13.804$)
D3	Maniérismes mains	33.3 (n=7)	20 (n=4)	0	18.7 (n=11)	0.076 ($\chi^2= 7.343$)
	Maniérismes complexes	47.6 (n=10)	5 (n=1)	5.5 (n=1)	20.4 (n=12)	0.001 ($\chi^2= 13.420$)
D4	Utilisation répétitive d'objets	42.8 (n=9)	5 (n=1)	5.5 (n=1)	18.7 (n=11)	0.006 ($\chi^2= 11.222$)
	Intérêts sensoriels inhabituels	42.9 (n=9)	15 (n=3)	0	20.4 (n=12)	0.005 ($\chi^2= 11.269$)

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

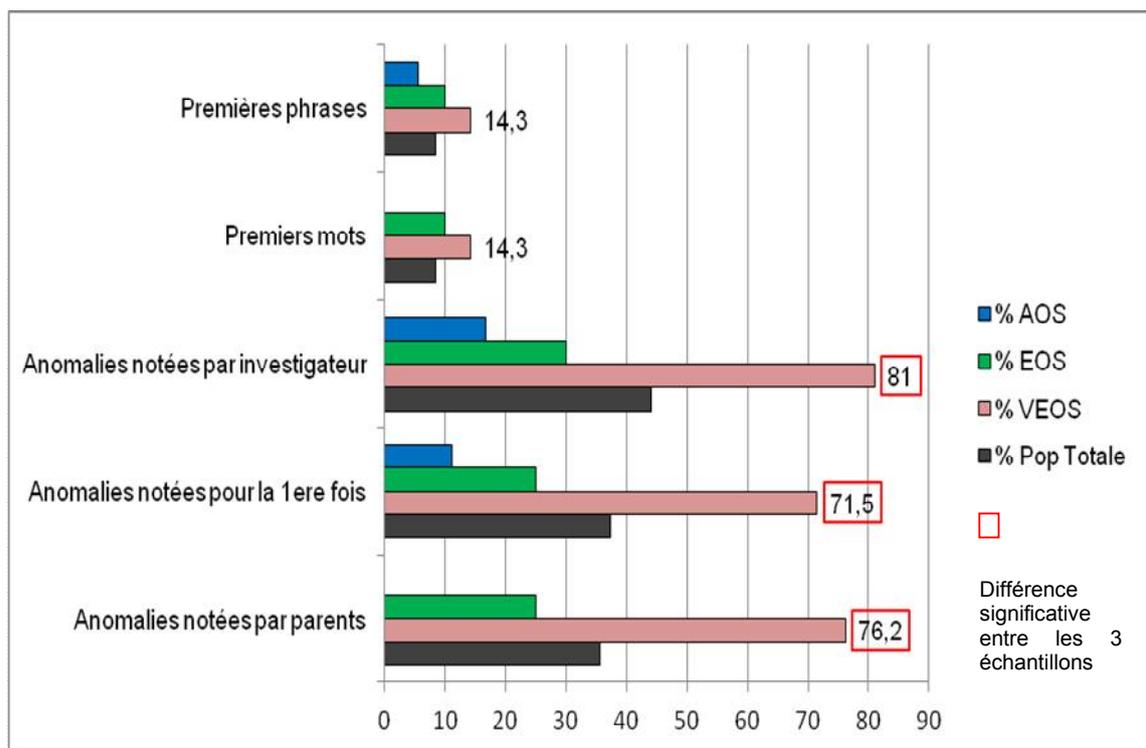
Le test de Fisher permet, en outre, de distinguer une différence statistiquement significative dans six items sur huit, sur ce critère des comportements répétitifs (Tableau 16), avec une significativité assez nette puisque p oscille de 0.001 à 0.006. Ces signes sémiologiques sont donc intéressants pour distinguer les trois échantillons étudiés.

Voyons maintenant le score qui concerne le développement anormal avant 36 mois.

2.1.2.4. Sous-score / développement avant 36 mois:

Cet item est intéressant à analyser pour aller contre les idées d'absence d'anomalies dans la schizophrénie avant 36 mois. Nous observons alors globalement la présence d'anomalies, avant 36 mois, avec le gradient VEOS > EOS > AOS (Graphe 20; Tableau 17). Plus la schizophrénie débiterait tôt et plus des anomalies seraient retrouvées avant 36 mois. Trois quarts des patients VEOS auraient des anomalies suspectées par les parents, les professionnels avant 36 mois, contre seulement un quart des patients EOS et 10 % environ des patients AOS. En revanche, les anomalies de la communication avant 36 mois sont peu représentées (questions 12 et 13 ADI-R).

Graphe 20 : Items "développement" ADI-R et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Tableau 17 : Différence significative sur les items du score "développement avant 36 mois" de l'ADIR, entre les trois échantillons.

Score ADI-R Anomalies du développement évidente avant 36 mois						
ADI-R Critère	Signe clinique	% VEOS	% EOS	% AOS	% Effectif total	p Pour α 5 %
	Anomalies notées par parents, début ADI-R	76.2 (n=16)	25 (n=5)	0	35.6 (n=21)	0.000 ($\chi^2= 27.649$)
	Anomalies notées pour 1 ^{ère} fois, fin ADI-R	71.5 (n=15)	25 (n=5)	11.2 (n=2)	37.3 (n=22)	0.000 ($\chi^2= 16.680$)
	Anomalies notées par investigateur	81 (n=17)	30 (n=6)	16.7 (n=3)	44.1 (n=26)	0.000 ($\chi^2= 18.774$)
	Age premiers mots	14.3 (n=3)	10 (n=2)	0	8.5 (n=5)	0.356 ($\chi^2= 2.557$)
	Age premières phrases	14.3 (n=3)	10 (n=2)	5.6 (n=1)	8.5 (n=6)	0.356 ($\chi^2= 4.418$)

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Le test de Fisher, utilisé à nouveau pour comparer les pourcentages d'effectifs entre les trois échantillons, met en évidence une différence statistiquement significative entre les populations VEOS, EOS et AOS, pour l'âge auquel une anomalie a été repérée pour la première fois (Tableau 17). Cette différence est très nette ($p = 0.000$) que l'âge soit avancé par les parents, en début ou en fin d'ADI-R, et par les professionnels (questions 2, 93 et 94).

Les deux derniers critères concernent la communication, avec l'âge des premiers mots et des premières phrases et nous pouvons rapprocher ce résultat, qualitatif non significatif, des résultats quantitatifs pour le sous-score communication (seul sous-score non positif au niveau de l'algorithme pour la moyenne des VEOS).

Enfin, terminons notre analyse de l'ADI-R avec les troubles de l'image du corps à travers l'acquisition de la propreté, relevée dans les premières questions de l'ADI-R.

2.1.2.5. ADI-R, propreté et troubles de l'image du corps:

Nous avons tout d'abord recherché la présence d'énurésie diurne, d'énurésie nocturne et d'encoprésie dans nos trois échantillons. Le tableau 18 fait globalement apparaître le gradient habituel VEOS > EOS > AOS, que nous avons relevé jusqu'à présent dans les questions de l'ADI-R. Les effectifs pathologiques sont cependant identiques pour l'énurésie diurne et l'encoprésie pour les échantillons EOS et AOS; seul un sujet valide le critère pour ces deux sous-populations. L'énurésie nocturne est le trouble le plus représenté, quel que soit l'âge de début de la schizophrénie.

Tableau 18 : Troubles de la propreté et âge de début de la schizophrénie.

Questions ADI-R sur l'acquisition de la propreté					
Signe clinique	% VEOS (n=21)	% EOS (n=20)	% AOS (n=18)	% total (n=59)	p Pour α 5 %
Présence d'énurésie diurne (après 5 ans)	19 (n=4)	5 (n=1)	5.6 (n=1)	10.2 (n=6)	0.348 ($\chi^2= 2.338$)
Présence d'énurésie nocturne	33.3 (n=7)	25 (n=5)	22 (n=4)	27.1 (n=16)	0.741 ($\chi^2= 2.612$)
Présence d'encoprésie (après 4 ans)	14.3 (n=3)	5 (n=1)	5.6 (n=1)	8.5 (n=5)	0.606 ($\chi^2= 1.279$)

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Afin de comparer les effectifs entre les trois échantillons, nous avons utilisé le test exact de Fisher. Le test de χ^2 classique n'est, en effet, pas utilisable de façon fiable puisque, là encore, certains effectifs attendus sont inférieurs à 5. Le test de Fisher ne met cependant pas en évidence de différence significative sur l'acquisition de la propreté entre nos trois échantillons.

Nous avons en outre poussé l'analyse sur la propreté en observant la distribution des âges d'acquisition de cette propreté, les moyennes et les médianes, pour chaque échantillon (Tableau 19). Nous avons comparé les moyennes par un test Anova, mais comme pour les effectifs, aucune différence significative n'est relevée entre les sous-populations VEOS, EOS et AOS.

Tableau 19 : Age de propreté et âge de début de la schizophrénie.

Questions ADI-R sur l'âge de l'acquisition de la propreté						
Signe clinique		VEOS	EOS	AOS	Effectif total	P, α 5 %
Age d'acquisition de la propreté diurne Enurésie diurne	Moyenne	3.357	2.775	2.500	2.898	0.273 F _(2,56) = 1.328
	Médiane	3.000	3.000	2.500	2.500	
	Ecart Type	2.5746	0.9101	0.8225	1.6988	
	Minimum	2 ans	1.5 ans	1 an	1 an	
	Maximum	14 ans	6 ans	5 ans	14 ans	
Age d'acquisition de la propreté nocturne Enurésie nocturne	Moyenne	4.238	3.700	4.335	4.085	0.767 F _(2,56) = 0.267
	Médiane	3.000	3.000	2.750	3.000	
	Ecart Type	2.8488	2.0926	3.7101	2.8890	
	Minimum	2 ans	1.5 ans	1.5 ans	1.5 ans	
	Maximum	15 ans	9 ans	12 ans	15 ans	
Age d'acquisition propreté Encoprésie	Moyenne	3.738	2.775	2.778	3.119	0.179 F _(2,56) = 1.772
	Médiane	3.000	3.000	2.500	3.000	
	Ecart Type	2.8793	0.7159	1.1405	1.9036	
	Minimum	2 ans	1.5 ans	2 ans	1.5 ans	
	Maximum	14 ans	5 ans	7 ans	14 ans	

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Les moyennes et les médianes retrouvent, dans un mode global, le gradient VEOS > EOS > AOS, mais il est intéressant d'apprécier que moyennes et médianes restent dans les âges d'acquisition de la propreté non pathologiques (5 ans pour l'énurésie / 4 ans pour l'encoprésie). De plus, si nous nous focalisons uniquement sur les médianes, elles sont identiques entre VEOS et EOS avec un âge strictement normal de trois ans; les patients AOS sembleraient propres légèrement plus précocement que les sujets VEOS et EOS.

La distribution des âges est enfin très large. Elle atteint 15 ans pour l'énurésie nocturne et 14 ans pour l'encoprésie, ce qui explique d'ailleurs les effectifs du tableau 18.

Il semblerait donc que plus la schizophrénie débiterait et plus le sujet aurait des antécédents d'acquisition de la propreté quelque peu retardés, qui auraient notamment gêné l'entrée en classe de maternelle, mais sans que ce retard soit forcément pathologique selon les classifications médicales (OMS,1994; APA, 1994), pour la moyenne de notre population étudiée.

Ainsi, de cette analyse quantitative et qualitative de l'ADI-R, nous observons que plus la schizophrénie semble débiter tôt et plus des antécédents prémorbides autistiques seraient présents. Une différence significative existe pour chaque sous-score de l'ADI-R entre les trois échantillons. 61.9 % des sujets VEOS pourraient même recevoir un diagnostic rétrospectif de trouble envahissant du développement (devenu aujourd'hui trouble du spectre autistique), entre 4 et 5 ans, en considérant seulement l'ADI-R.

Après ce volet pré-morbide, continuons à présent sur l'analyse phénotypique des sujets.

2.2. Analyse phénotypique des sujets :

Nous résumerons successivement les résultats de chaque outil, que nous avons choisi d'utiliser pour approfondir le phénotype de nos sujets.

Rappelons ces outils :

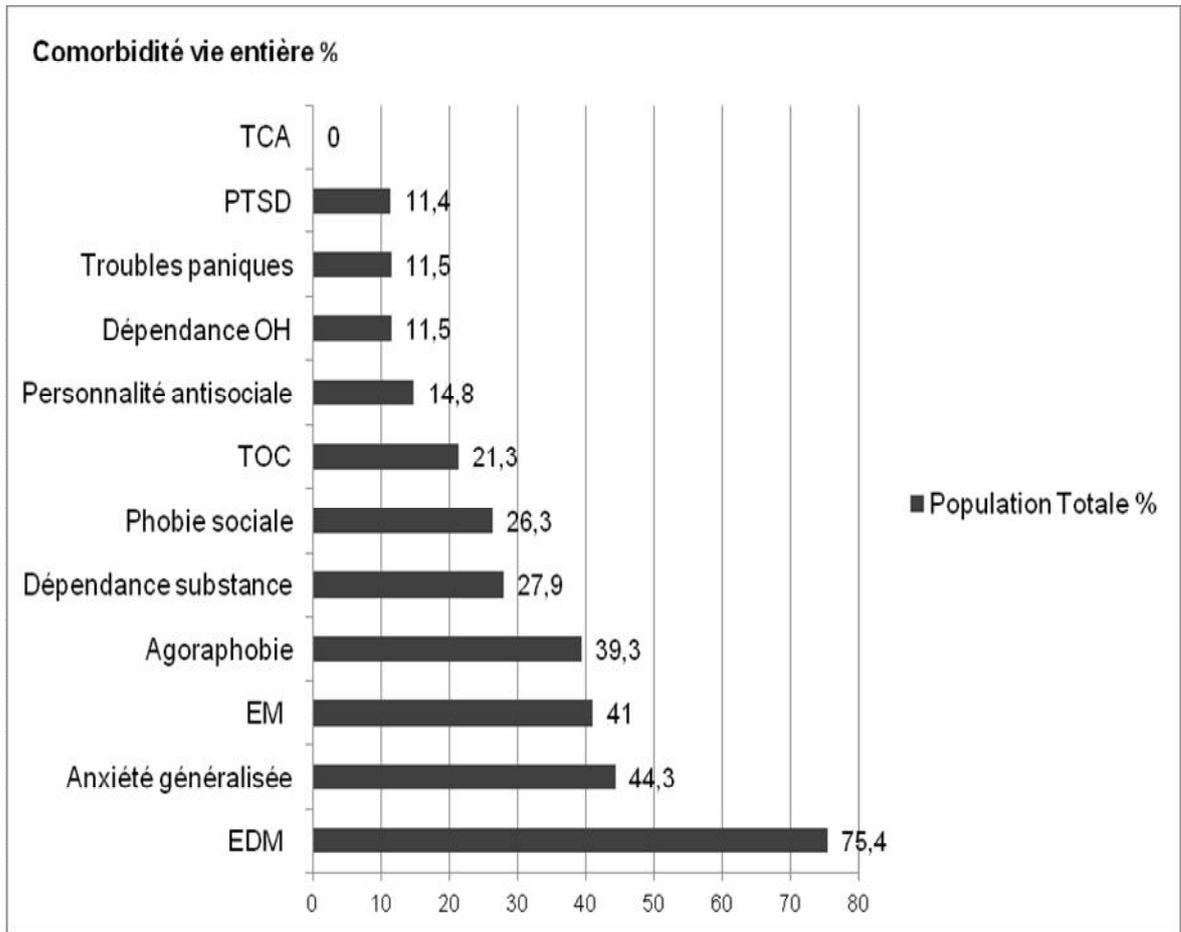
- le Mini, *Mini International Neuropsychiatric Interview* ;
- la BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale* ;
- la PANSS, *Positive And Negative Syndrome Scale for schizophrenia*;
- la TAS 20, *Toronto Alexithymia Scale* ;
- le STAI, *State Trait Anxiety Inventory* ; et
- les NSS, *Neurological Soft Signs*.

Nous terminerons enfin ce phénotype clinique par quelques précisions sur les traitements médicamenteux suivis par les patients de l'étude, au moment de l'évaluation.

2.2.1. Population et MINI:

Afin d'avoir une idée générale des troubles psychiatriques présentés par nos patients, nous commencerons par analyser les comorbidités retrouvées grâce à la passation du Mini (Sheehan, 1968). Outre les troubles psychotiques, le graphe 21 donne une vision générale sur la population totale recueillie. Nous avons tout d'abord classé les troubles, par ordre croissant de comorbidité.

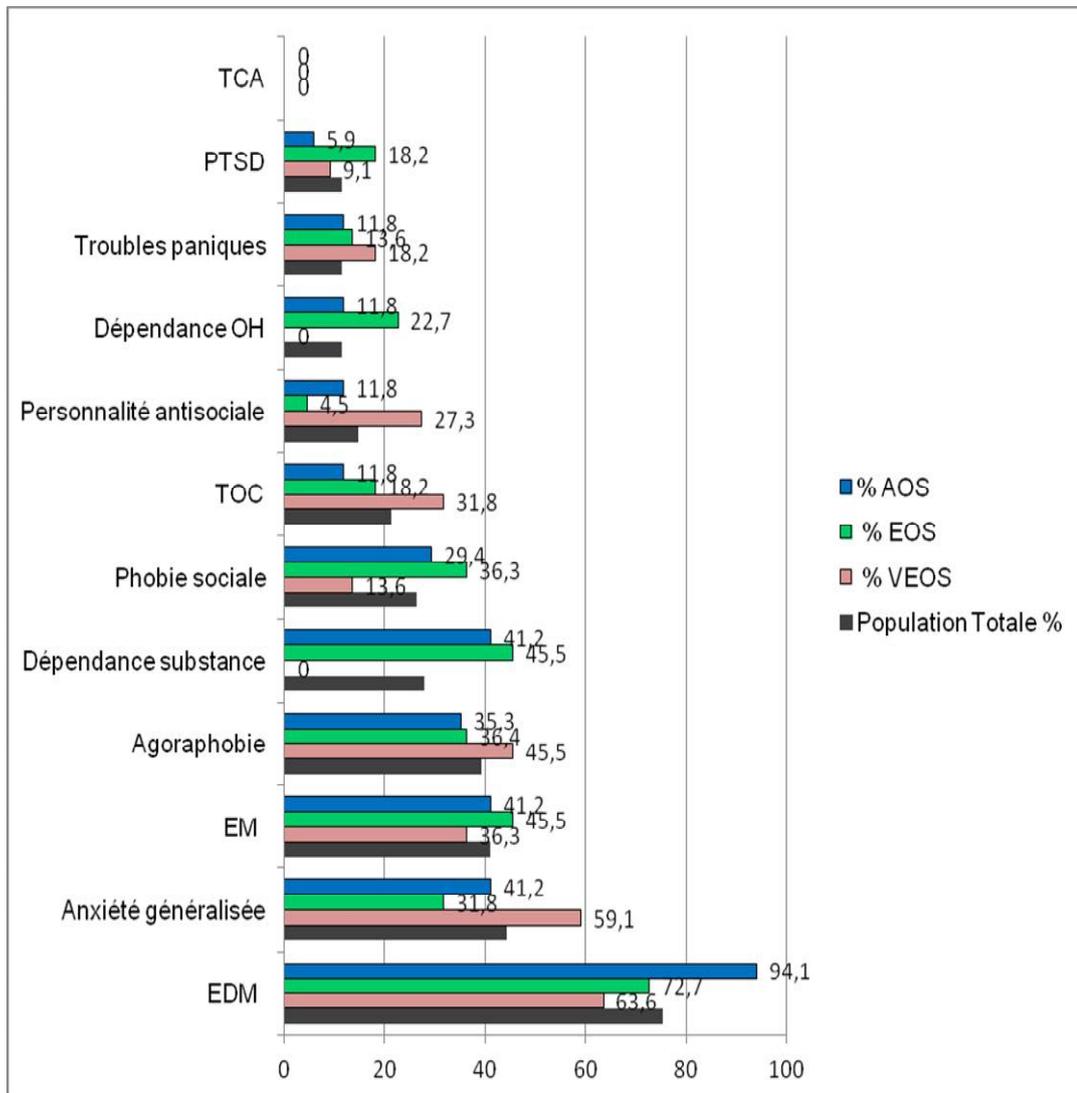
Graphe 21: Comorbidité vie entière au sein de la population totale étudiée.



TCA = Troubles du Comportement Alimentaire; PTSD = Post Traumatic Stress Disorder; OH = Alcool; TOC = Trouble Obsessionnel Compulsif; EM = Episode Maniaque; EDM = Episode Dépressif Majeur.

Dans la continuité de notre analyse sur la population générale, observons maintenant les comorbidités dans chacune de nos sous-populations (Graphe 22). Gardons néanmoins l'ordre croissant des troubles comorbides retrouvés au sein de la population totale, afin de faciliter nos comparaisons.

Graphe 22: Comorbidité vie entière au sein des trois sous-populations, en comparaison à la population totale.



TCA = Troubles du Comportement Alimentaire; PTSD = Post Traumatic Stress Disorder; OH = Alcool;
 TOC = Trouble Obsessionnel Compulsif; EM = Episode Maniaque; EDM = Episode Dépressif Majeur.
 VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Nous remarquons donc que dans la population totale, ou dans chaque échantillon, quel que soit l'âge de début de la schizophrénie, l'épisode dépressif majeur est le trouble le plus fréquemment comorbide. Sa représentation s'accroît même avec l'âge de début de la schizophrénie, passant de 63.6 % chez les VEOS à 94.1 % chez les AOS. Presque tous les patients ayant débuté une schizophrénie après 18 ans auraient traversé un épisode dépressif.

Dans la globalité, les troubles de l'humeur, épisode dépressif majeur et épisode maniaque, apparaissent dans les quatre premières places des comorbidités, pour chaque sous-population.

Après l'EDM, les comorbidités les plus fréquentes, chez les patients VEOS, sont des troubles anxieux avec 59.1 % d'anxiété généralisée et 45.5 % d'agoraphobie. Du côté des patients EOS, les épisodes maniaques sont autant représentés que la dépendance à une substance à 45.5 %. Quant aux patients AOS, nous retrouvons trois comorbidités avec une même représentation de 41.2 %, soit l'anxiété généralité (citée chez les VEOS) et les comorbidités identiques aux EOS, l'épisode maniaque et la dépendance à une substance.

En ce qui concerne la comorbidité la moins représentée, nous avons également un consensus quelle que soit la population, avec les troubles du comportement alimentaire. Aucun des 62 patients explorés n'a présenté de TCA. Le PTSD est également peu présent chez les patients schizophrènes de notre travail, et ce quel que soit l'âge de début de la schizophrénie.

Les patients VEOS ont par ailleurs la particularité de l'absence de trois comorbidités : TCA, dépendance éthylique et dépendance à une substance, soit le vaste registre addictif. Pour un début avant 13 ans, cela pourrait paraître logique pour les dépendances aux toxiques, mais l'âge moyen de notre évaluation est de 16.341 ± 5.0541 ans. Les patients VEOS ont plutôt tendance à s'illustrer dans les troubles anxieux. Nous notons un gradient $VEOS > EOS > AOS$ pour l'agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs et le trouble panique. Il semble que plus la schizophrénie a un début tôt, plus les patients rencontrent une comorbidité anxieuse de type agoraphobie, troubles obsessionnel compulsif et trouble panique.

Comme nous l'avons remarqué, à l'exception de l'EDM, nous observons, en outre, un gradient de comorbidité $EOS > AOS$, qui se vérifie pour:

- la plupart des troubles anxieux recherchés dans le MINI (agoraphobie, phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif, trouble panique, PTSD);
- les dépendances (éthylique ou liée à une substance).

Afin d'affiner les statistiques, d'éclaircir les tendances, nous avons testé l'hypothèse nulle d'égalité des comorbidités dans chaque sous-population étudiée : les différences de pourcentages sont-elles liées aux fluctuations d'échantillonnage, ou à une différence réelle? Avec un test de χ^2 en appliquant le test exact de Fisher, pour certains effectifs attendus inférieurs à 5, une différence significative est toutefois seulement retrouvée, dans deux cas, entre les trois échantillons: l'épisode dépressif majeur (Tableau 20) et la dépendance à une substance (Tableau 21).

Tableau 20 : Différence significative de répartition entre les 3 échantillons pour l'EDM.

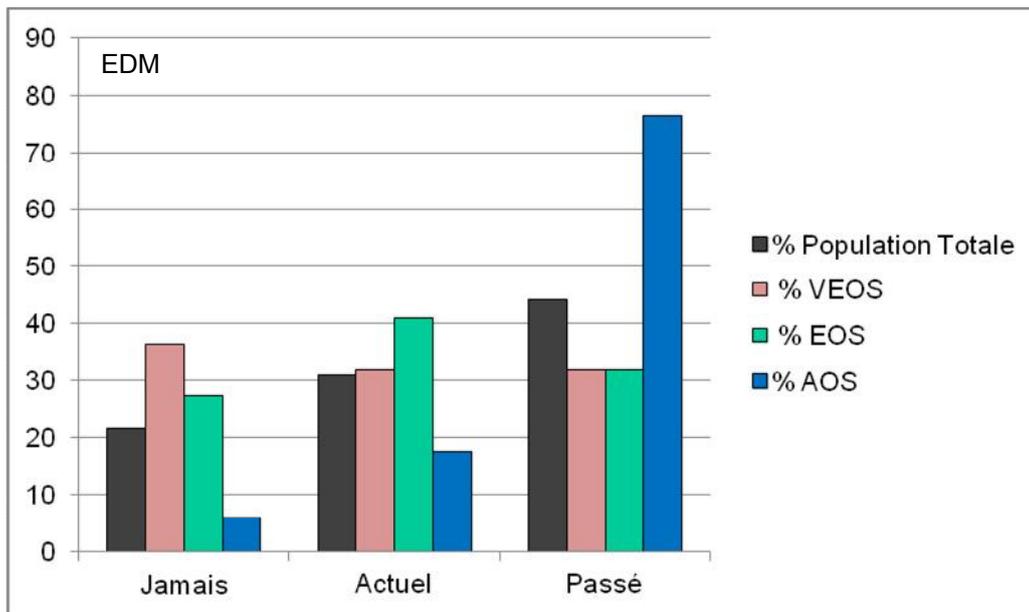
Sous-types de schizophrénie	EDM = Episode Dépressif majeur				Test Ki 2 Significativité
	Jamais	Actuel	Passé	Total	
VEOS = <i>Very Early Onset SCZ</i>	8	7	7	22	0.031 ($\chi^2= 10.408$)
EOS = <i>Early Onset SCZ</i>	6	9	7	22	
AOS = <i>Adult Onset SCZ</i>	1	3	13	17	
Total	15	19	27	61	

Tableau 21 : Différence significative de répartition entre les trois échantillons pour la dépendance à une substance.

Sous-types de schizophrénie	Dépendance à une substance				Test Ki 2 Significativité
	Jamais	Actuel	Passé	Total	
VEOS = <i>Very Early Onset SCZ</i>	22	0	0	22	0.000 ($\chi^2= 19.842$)
EOS = <i>Early Onset SCZ</i>	12	6	4	22	
AOS = <i>Adult Onset SCZ</i>	10	1	6	17	
Total	44	7	10	61	

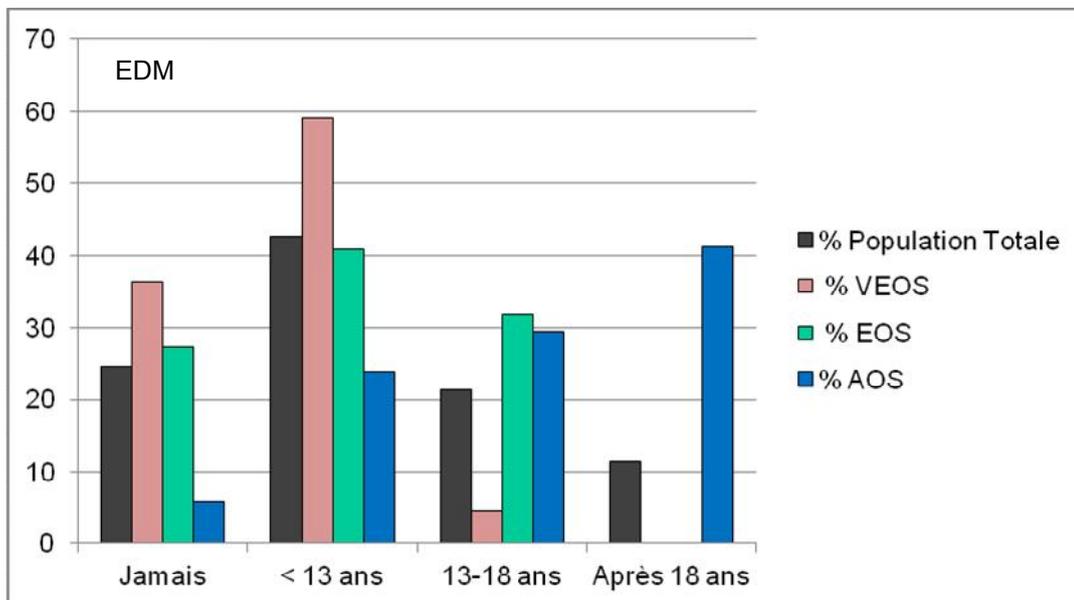
En outre, nous avons observé d'une part que plus la schizophrénie semblait débiter tôt et plus le nombre de comorbidités semblait augmenter. D'autre part, plus le sujet semblait débiter tard une schizophrénie et plus la présence d'une EDM apparaissait évidente. Nous nous sommes donc interrogés sur la temporalité de cet EDM (Graphes 23 et 24).

Graphe 23: Temporalité de l'épisode dépressif au moment de l'entretien.



EDM : Episode Dépressif Majeur.
 VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia.

Graphe 24: Temporalité du premier épisode dépressif et type de schizophrénie.



EDM : Episode Dépressif Majeur.
 VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia.

Au moment de l'évaluation (Graphe 23; Tableau 20), pour les patients VEOS, le pourcentage d'EDM actuel est similaire à celui des EDM passés (31.8%). Les EOS sont plus dans l'EDM actuel (40.9 %) que passé (31.8 %), tandis que les AOS ont surtout des EDM passés (72.2 %).

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que l'âge de début de la schizophrénie ne coïncide pas forcément avec l'âge du premier EDM (Graphe 24). Les patients VEOS et EOS ont le plus souvent un EDM avant 13 ans. Pour les patients AOS, l'âge du premier épisode dépressif prédomine, comme le début de la schizophrénie, après 18 ans (41.2 %; n=7 sur 17). Cependant, des patients AOS ont aussi un premier EDM avant le début de la pathologie schizophrénique :

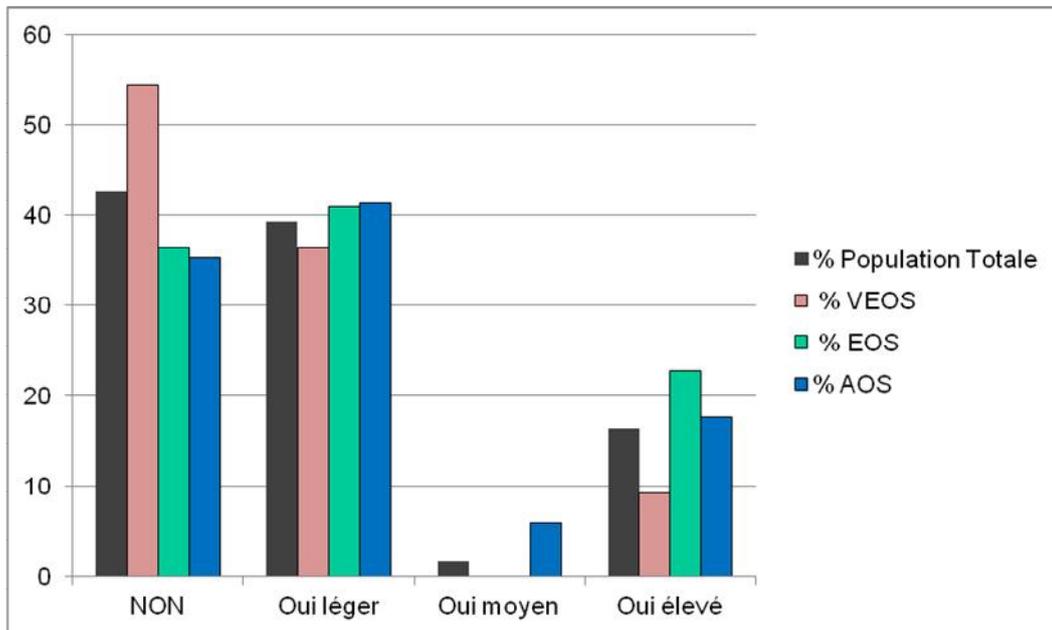
- 23.5 % (n=4 sur 17) des patients AOS ont un EDM avant 13 ans et
- 29.4 % (n=5 sur 17) entre 13 et 18 ans.

Du côté du nombre d'EDM dans la vie des sujets, quel que soit l'âge de début de la schizophrénie, il est majoritairement inférieur à 5 :

- VEOS : 59.1 % (n=13 sur 22) des patients ont eu moins de cinq EDM dans leur vie;
- EOS: 40.9 % (n=9 sur 22); et
- AOS: 66.7 % (n=12 sur 17).

De même, si nous intéressons au risque suicidaire lié aux EDM, quel que soit l'âge de début de la schizophrénie, l'absence de risque ou un risque faible semble le plus fréquent (Graphe 25). Nous ne retrouvons d'ailleurs aucune différence significative pour le risque suicidaire en fonction de l'âge de début de la schizophrénie.

Graphe 25: Risque suicidaire et âge de début de la schizophrénie.



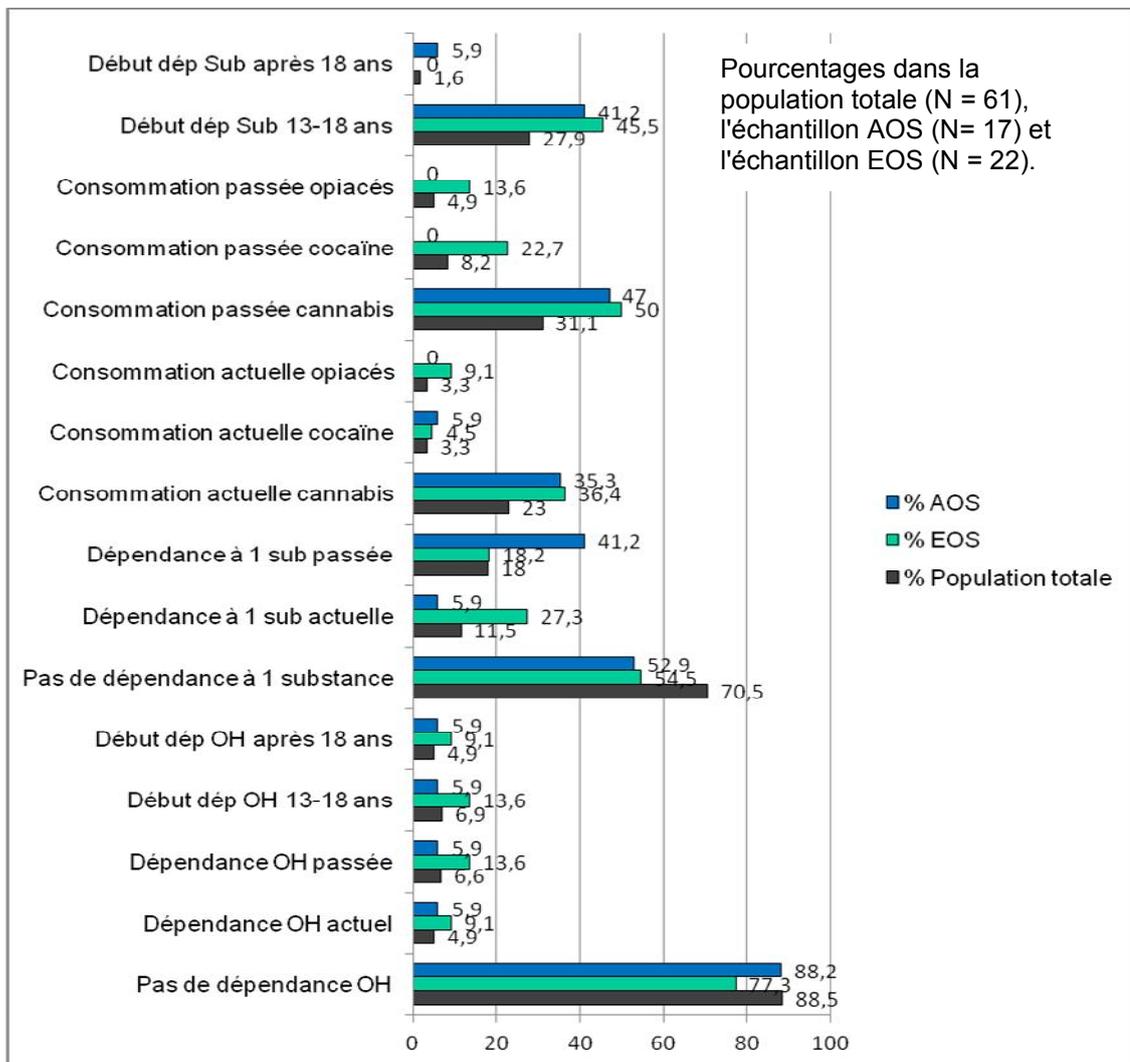
VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia.

Enfin, dans le but de mieux comprendre la différence significative d'échantillonnage sur la dépendance aux toxiques, entre les trois sous-populations, nous avons poussé nos observations (Graphe 26):

- les patients VEOS, même avec leur moyenne d'âge au moment de l'évaluation de 16.341 années \pm 5.0541, ne présentent ni dépendance éthylique, ni consommation de cannabis;
- la dépendance éthylique est nettement inférieure à la dépendance à une substance, autant chez les patients EOS que AOS, avec le gradient précisé plus haut : EOS >AOS;
- les patients EOS ont plus tendance à s'illustrer dans les consommations de toxiques, qu'elles soient actuelles ou passées : citons 22.7 % (n=5) de la population EOS avec une consommation passée de cocaïne et 13.6 % (n=3) pour une consommation passée d'opiacés;

- un peu plus d'un tiers des patients EOS et AOS consomment du cannabis au moment de l'évaluation et quasi la moitié des patients EOS et AOS ont consommé du cannabis (respectivement, 50 % des EOS et 47 % des AOS);
- le début de la consommation de cannabis est très proche de l'éclosion de la pathologie chez les patients EOS et précède souvent l'éclosion de la pathologie chez les AOS. Le début de la consommation se situe majoritairement pour ces deux sous-populations dans l'intervalle 13-18 ans.

Graph 26 : Représentation des toxiques, dépendance, consommation, et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Le test de khi2 met ainsi en évidence une différence significative d'échantillonnage, entre les trois sous-populations, pour:

- la consommation actuelle ($p = 0.002$; $\chi^2 = 12.177$), passée ($p < 0.000$; $\chi^2 = 23.505$) de cannabis;
- l'âge de début des abus éthyliques ($p = 0.006$; $\chi^2 = 9.496$); et
- la dépendance à une substance, comme l'âge de début d'une dépendance à une substance ($p < 0.000$; $\chi^2 = 19.842$).

Ainsi, avec le MINI, nous avons balayé les comorbidités des patients et plusieurs tendances semblent déjà se dégager:

- les troubles de l'humeur, et notamment l'EDM, est le trouble le plus fréquemment retrouvé quel que soit l'âge de début de la schizophrénie et il est quasi systématiquement représenté chez un patient AOS;
- les patients VEOS s'illustreraient plus dans les troubles anxieux;
- les patients EOS auraient la plus grande vulnérabilité à la consommation de toxiques.

Poursuivons alors maintenant les résultats phénotypiques en nous recentrant sur l'atteinte symptomatique psychotique. Parcourons la BPRS, qui reprend des symptômes, ou comportements, rencontrés couramment en psychiatrie clinique. Etudions alors la sévérité des troubles psychotiques dans nos échantillons. Existe-t-il une différence significative des troubles observés chez nos patients, en fonction de l'âge de début de la schizophrénie?

2.2.2. Population et BPRS:

Avec cette échelle de psychopathologie générale, commençons d'abord par le résultat global. Nous retrouvons alors un gradient de sévérité des troubles VEOS > EOS > AOS (Tableau 22).

Tableau 22 : Résultat global de la BPRS et âge de début de la schizophrénie.

Résultat global	VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Moyenne	61.62	55.86	52.24	57.64
Médiane	63	56	48	58
Ecart-type	18.291	15.173	13.845	16.860
Variance	334.548	230.229	191.691	284.269
Minimum	28	33	33	28
Maximum	96	97	77	97

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Nous avons, par ailleurs, cherché à comparer les moyennes de ces résultats globaux. Nos effectifs sont inférieurs à $n = 30$, ce qui ne nous permet pas d'utiliser classiquement le test de Student. Nous avons alors choisi l'analyse de la variance (Anova) afin de rejeter ou non l'hypothèse nulle, soit encore rejeter ou non l'égalité des trois sous-populations, avec un risque α fixé à 5 %. L'hypothèse H_0 serait, dans le cas de la BPRS, que les différences entre les résultats globaux soient liées aux fluctuations d'échantillonnage et que ce résultat global de la BPRS ne permette pas de faire une différence significative entre les trois sous-populations.

Dans notre cas, l'Anova ne met pas, en effet, en évidence de différence statistiquement significative sur le résultat global de la BPRS entre les trois échantillons. Ainsi, même si nous observons ce gradient $VEOS > EOS > AOS$, le test ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle pour les résultats globaux. Poursuivons alors avec les différents items de la BPRS, afin de chercher si un item de la BPRS traduit une différence d'échantillonnage.

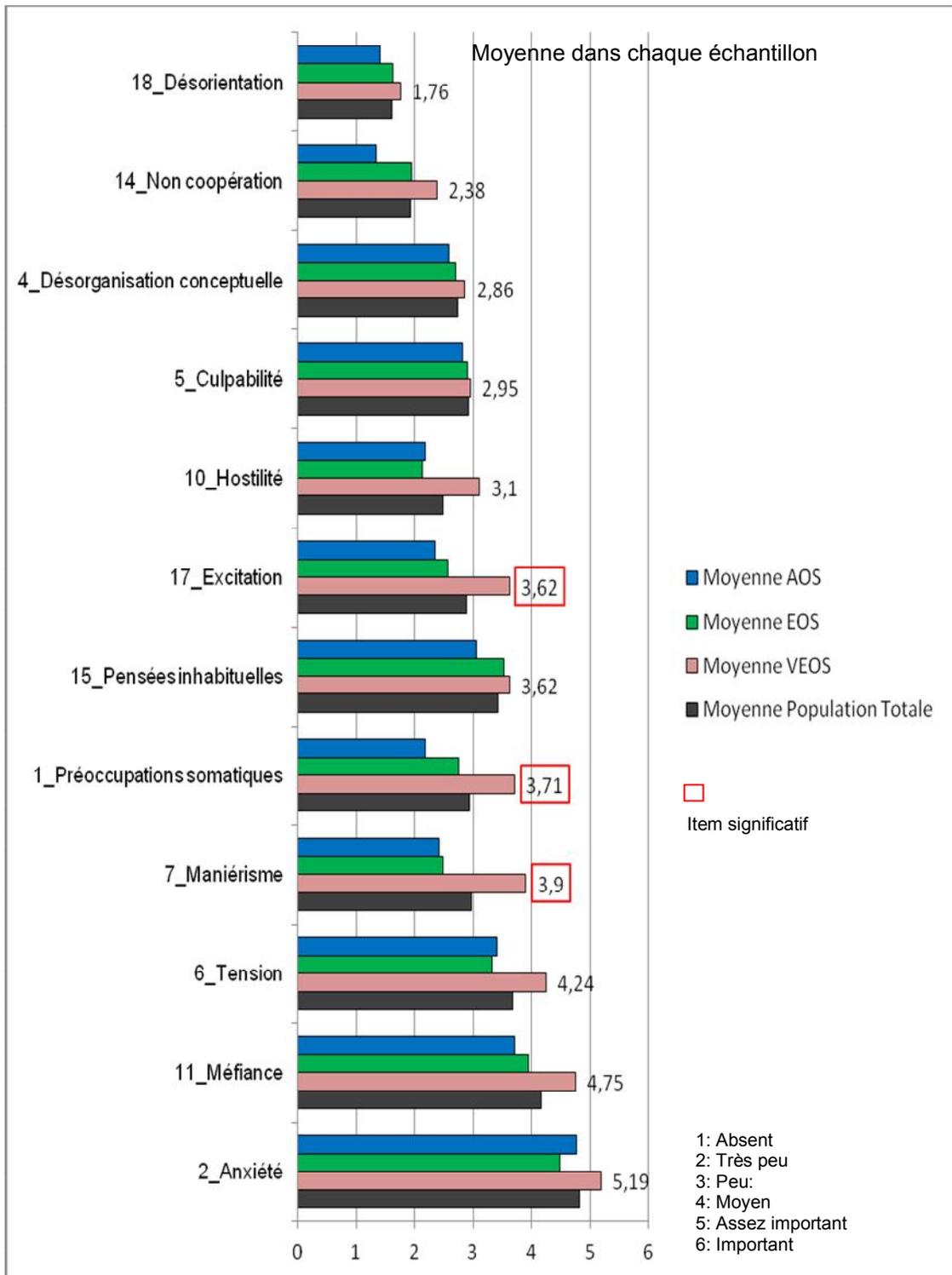
Dans la globalité des dix-huit items de cette échelle, comme le reflètent les résultats globaux de l'échelle, les patients VEOS ont tendance à avoir des troubles plus sévères. Plus la schizophrénie débute tôt et plus les troubles explorés par la BPRS seraient sévères. A travers le graphe 29, nous le notons pour douze items sur dix-huit, qui traduisent:

- une symptomatologie anxieuse, comme nous l'avons déjà observé avec le MINI;
- des troubles qui s'expriment par le corps: tension, maniérisme, préoccupations somatiques, excitation;
- une difficulté à accepter la pathologie : méfiance, hostilité, culpabilité, non coopération; et
- des troubles des fonctions supérieures : pensées inhabituelles, désorientation.

En comparant les moyennes recueillies pour chacun de ces douze items, le test Anova permet de mettre en évidence une différence statistiquement significative dans trois cas, qui traduisent tous une symptomatologie d'expression corporelle:

- maniérisme et posture ($p = 0.004$; $F_{(2,56)} = 6.236$);
- préoccupation somatique ($p = 0.025$; $F_{(2,56)} = 3.941$); et
- excitation ($p = 0.034$; $F_{(2,56)} = 3.588$).

Graphe 27: Symptômes de la BPRS prédominant chez les patients VEOS.

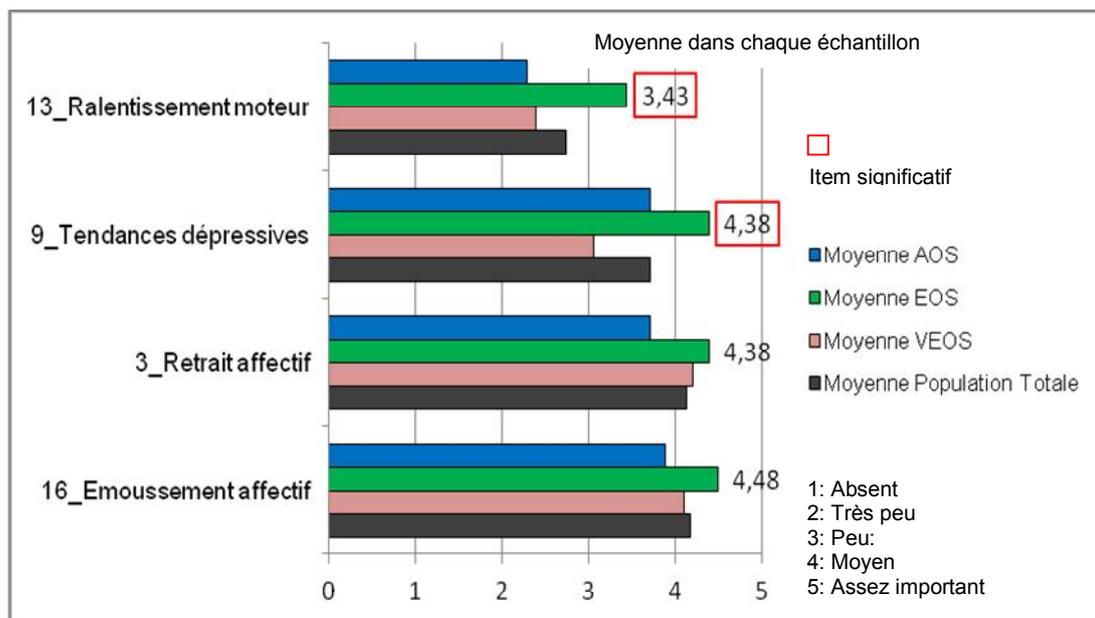


VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia.

Du côté des patients EOS, seuls quatre items prédominent en sévérité sur les patients VEOS et AOS (Graphe 28). Ces quatre items sont assez cohérents dans leur ensemble et représentent plutôt une symptomatologie négative : émoussement affectif; retrait affectif; tendances dépressives, ralentissement moteur. De plus, deux de ces quatre items expriment une différence statistiquement significative entre les trois échantillons de population, selon l'âge de début de la schizophrénie:

- ralentissement moteur ($p = 0.009$; $F_{(2,56)} = 5.124$); et
- tendances dépressives ($p = 0.050$; $F_{(2,56)} = 3.160$).

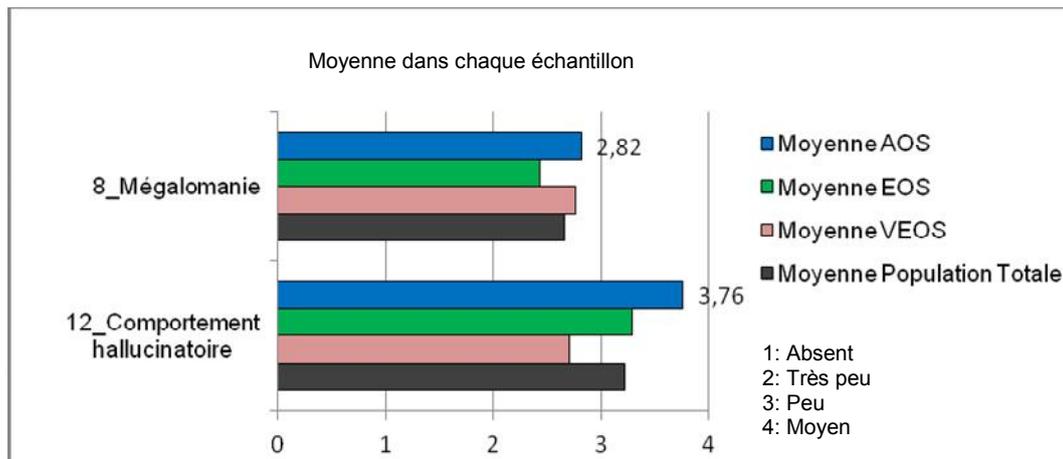
Graphe 28: Symptômes de la BPRS prédominant chez les patients EOS.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia.

Pour le dernier échantillon, les patients avec une schizophrénie à l'âge adulte, AOS, seuls deux items sont prédominants sur les échantillons EOS et VEOS: comportement hallucinatoire et mégalomanie (Graphe 29). Cependant, la comparaison de moyennes, par l'Anova, ne met pas en exergue de différence statistiquement significative pour ces deux situations.

Graph 29: Symptômes de la BPRS prédominant chez les patients AOS.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia.

Enfin, pour terminer sur un lien avec le MINI, si nous nous positionnons dans les intensités de symptômes, quel que soit l'âge de début de la schizophrénie, nous retrouvons les deux fortes valences comorbides du MINI:

- les troubles anxieux du MINI font écho à l'item 2 de la BPRS, "anxiété," le plus sévère dans les trois échantillons (Graph 27); et
- les troubles dépressifs du MINI sont certainement très intriqués à des signes négatifs comme les items 3 et 16 de la BPRS, retrait et émoussement affectif (Graph 28).

Ainsi, la Brief Psychiatric Rating Scale complète le MINI et renforce même certains des résultats de la première passation. Des différences significatives sont, de plus, intéressantes comme notamment des troubles à expression somatique chez les patients VEOS et des symptômes négatifs chez les patients EOS.

Que nous réserve alors la PANSS? Va-t-elle corroborer les résultats de la BPRS avec ses trois dimensions: symptômes positifs, symptômes négatifs et psychopathologie générale?

2.2.3. Population et PANSS:

La *positive et negative syndrome scale for schizophrenia* complète le MINI et la BPRS; nous avons suivi la même méthode d'analyse, afin de mieux comparer les résultats. Commençons donc tout d'abord par les résultats globaux, avec le score total de la PANSS (Tableau 23, Graphe 30) et les trois dimensions (Tableau 24, Graphe 30).

Tableau 23 : Score total de la PANSS et âge de début de la schizophrénie.

Résultat global	VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Moyenne	106.76	95	88	97.28
Médiane	107	94	85	92.50
Ecart-type	30.030	24.785	22.170	26.823
Variance	901.790	614.294	491.500	719.466
Minimum	54	50	59	50
Maximum	160	157	125	160

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Comme avec la BPRS et la majorité des items, nous retrouvons le gradient de la sévérité des troubles sur ce résultat total de la PANSS : VEOS > EOS > AOS (Tableau 23). Cependant, la comparaison des moyennes, ou l'utilisation d'une Anova, ne permet pas de distinguer une différence statistiquement significative entre les trois sous-populations sur ce score total. Comme avec la BPRS et son score total, nous ne pouvons pas rejeter l'hypothèse nulle sur le score global de la PANSS.

En ce qui concerne les trois dimensions de la PANSS (Tableau 24), le gradient VEOS > EOS > AOS apparaît également, mais seul le score de psychopathologie générale révèle

une différence statistiquement significative ($p = 0.029$, avec $\alpha = 5\%$).

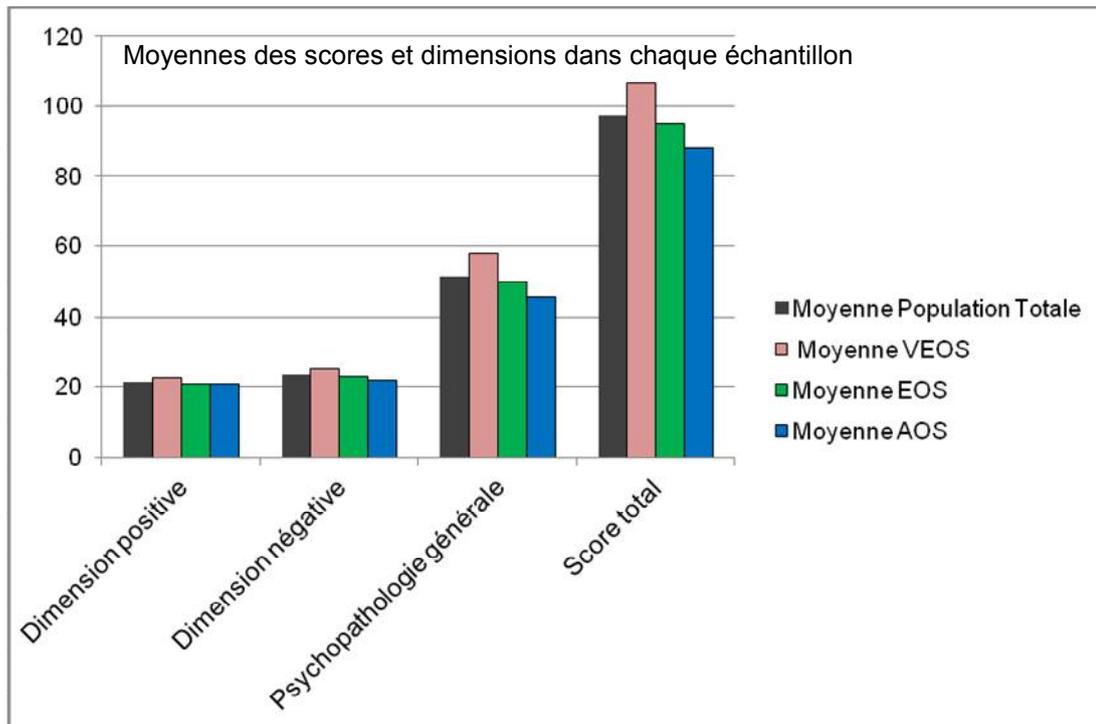
Du côté de la dimension positive en particulier, la comparaison des trois moyennes en fonction de l'âge de début de la schizophrénie ne révèle pas de différence statistiquement significative et nous pouvons même noter que, pour les médianes, les chiffres sont sensiblement similaires avec une médiane à 20 ± 8.975 pour les VEOS et à 21 pour les deux autres échantillons (21 ± 8.412 pour les EOS et 21 ± 5.040 pour les AOS).

Tableau 24 : Trois dimensions de la PANSS et âge de début de la schizophrénie.

Dimensions PANSS	Résultat global	VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Dimension Positive	Moyenne	22.57	20.65	20.82	21.40
	Médiane	20	21	21	21
	Ecart-type	8.975	8.412	5.040	7.732
	Variance	80.557	70.766	25.404	59.787
	Minimum	11	8	10	8
	Maximum	42	39	31	42
Dimension Négative	Moyenne	25.33	22.90	21.71	23.42
	Médiane	25	23	22	23
	Ecart-type	9.388	10.368	6.863	9.096
	Variance	88.133	107.490	47.096	82.731
	Minimum	2	2	12	2
	Maximum	45	40	35	45
Dimension Psychopathologie Générale ob	Moyenne	58	49.81	45.41	51.46
	Médiane	61	45	46	50
	Ecart-type	15.947	43.170	13.947	15.111
	Variance	254.300	173.462	194.507	228.356
	Minimum	28	29	29	28
	Maximum	87	83	72	87

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Graphe 30 : Scores de la PANSS et âge de début de la schizophrénie.



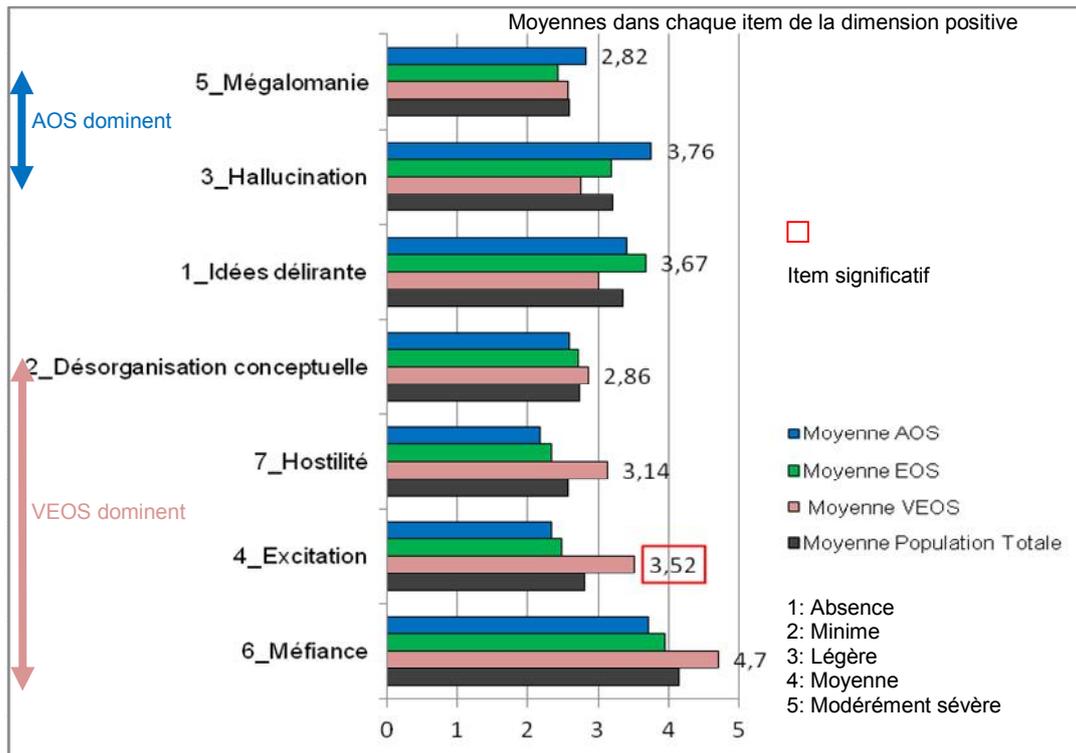
VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Comme pour la BPRS, dans un second temps, nous avons comparé les moyennes de chaque item de la PANSS afin de chercher si un item révélait une différence statistiquement significative entre les trois échantillons (Graphes 31, 32, 33).

Avec l'analyse fine des items de la dimension positive (Grappe 31), nous retrouvons alors les observations de la BPRS:

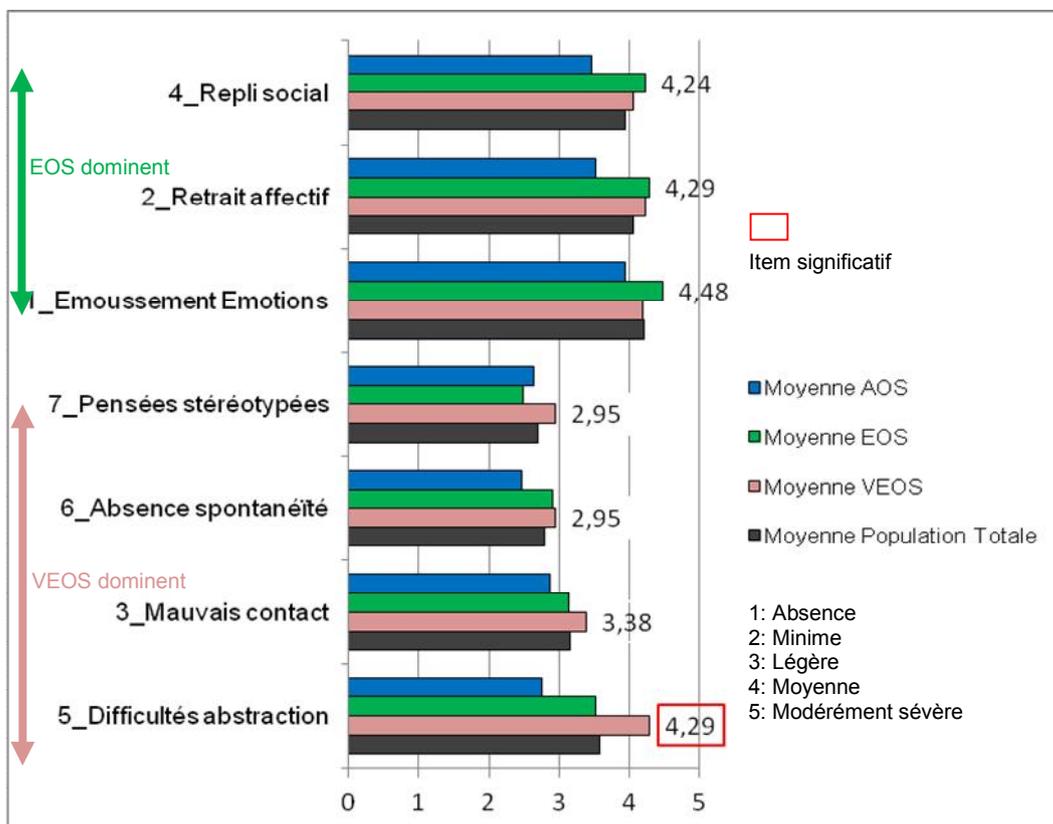
- deux symptômes prédominent chez les patients AOS: les hallucinations et les idées de grandeur; tandis que
- quatre sont majoritaires chez les VEOS : méfiance, hostilité, excitation et désorganisation conceptuelle. Seul l'item 4 "excitation" met toutefois en évidence une différence statistiquement significative entre les trois échantillons ($p = 0.044$; $F_{(2,56)} = 3.310$), ce qui fait écho aux symptômes passant par le corps, que nous avons soulignés pour les patients VEOS dans la BPRS.

Graphe 31 : Dimension positive de la PANSS et âge de début de la schizophrénie.

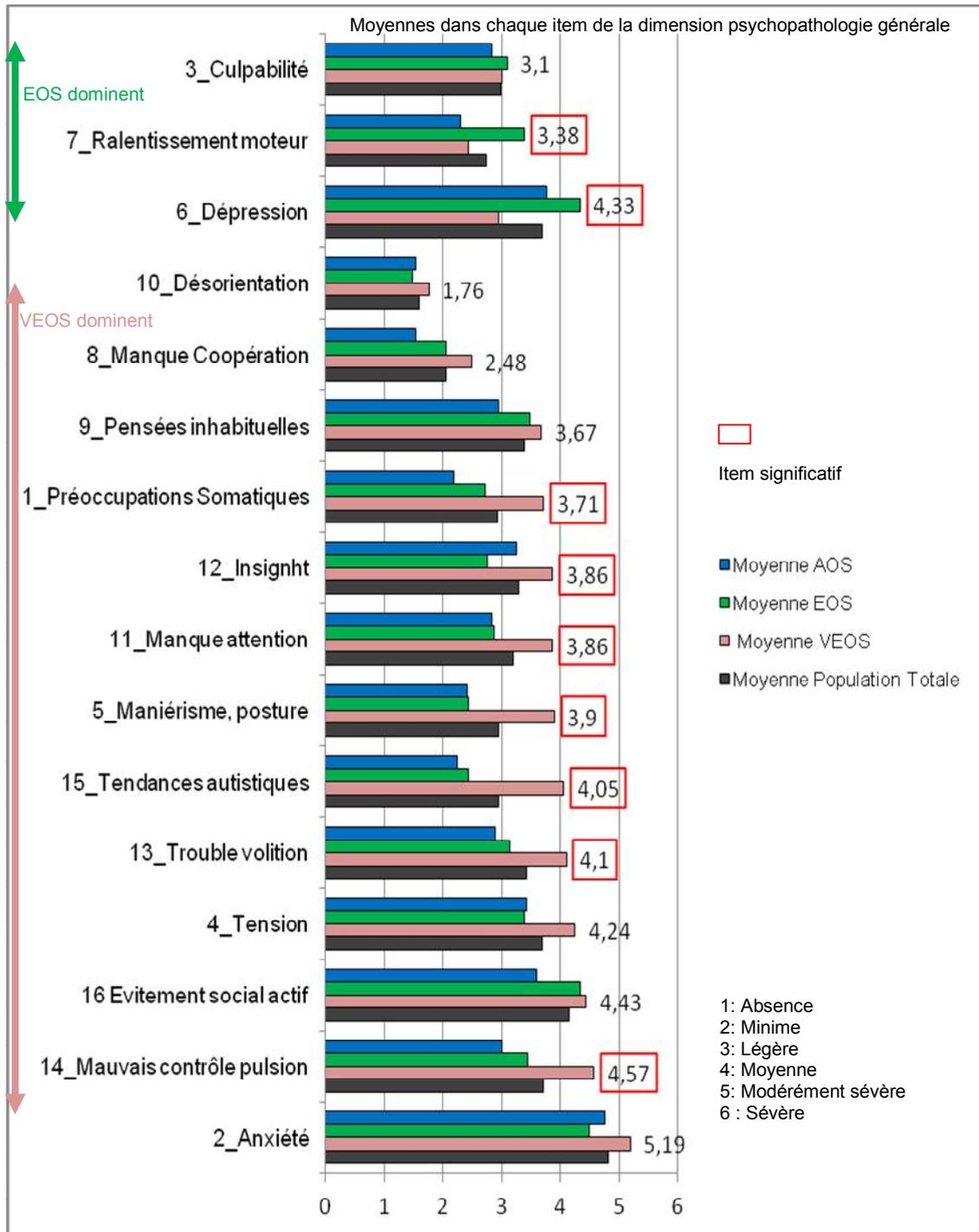


Moyennes dans chaque item de la dimension négative

Graphe 32 : Dimension négative de la PANSS et âge de début de la schizophrénie.



Graphe 33 : Dimension de psychopathologie générale de la PANSS et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Nous avons choisi de classer les symptômes dans l'ordre de sévérité et dans chaque sous-population, afin de plus de lisibilité.

Dans la dimension négative (Graphe 32), comme dans la dimension de psychopathologie générale (Graphe 33), nous retrouvons les signes négatifs soulignés par la BPRS pour les patients EOS. Ils prédominent alors, sur les deux autres échantillons VEOS et AOS, dans six items:

- trois items de la dimension négative (Graphe 32): émoussement des émotions, retrait affectif et repli social;
- trois items de la dimension psychopathologie générale (Graphe 33): dépression, ralentissement moteur et culpabilité.

De plus, la méthode statistique Anova met en évidence une différence statistiquement significative dans deux items, les mêmes que dans la BPRS pour les patients EOS:

- dépression ($p = 0.036$; $F_{(2,56)} = 3.521$); et
- ralentissement moteur ($p = 0.020$; $F_{(2,56)} = 4.198$).

Il semblerait donc que les patients schizophrènes, avec un début précoce entre 13 et 18 ans, auraient tendance à se distinguer par des signes négatifs au moment de notre évaluation dans l'étude.

En ce qui concerne les patients VEOS, l'intensité moyenne des symptômes est souvent la plus importante en comparaison aux patients des échantillons EOS et AOS. L'intensité oscille même de "*moyenne*" à "*modérément sévère*" (cotation 4 et 5) pour les items :

- méfiance, dimension positive (Graphe 31) : $m = 4.71 \pm 1.927$;
- difficulté d'abstraction, dimension négative (Graphe 32) : $m = 4.29 \pm 1.521$;
- anxiété, dimension psychopathologie générale (Graphe 33): $m = 5.19 \pm 1.365$;
- mauvais contrôle pulsionnel, dimension psychopathologie générale : $m = 4.57 \pm 1.938$;
- évitement social actif, dimension psychopathologie générale : $m = 4.43 \pm 1.121$;
- trouble de la volition, dimension psychopathologie générale: $m = 4.10 \pm 1.480$;
- et
- tendance autistiques, dimension psychopathologie générale : $m = 4.05 \pm 1.627$
que nous pouvons souligner par la terminologie chez ces patients schizophrènes de début très précoce.

Avec la méthode statistique Anova, cette population schizophrène à début très précoce apparaît différente de façon statistiquement significative dans:

- un item de la dimension négative, N5 "*difficultés d'abstraction*" ($p = 0.003$; $F_{(2,56)} = 6.461$), (Graphe 34); et
- sept items sur seize de la dimension psychopathologie générale (Graphe 33, Tableau 25).

Le tableau 25 reprend les différences statistiquement significatives, mises en évidence chez les patients VEOS, sur la totalité de la PANSS et de ses trois dimensions. Il est intéressant, en tout cas, de retenir que PANSS et BPRS se recoupent pour trois symptômes, qui traduisent une expression plutôt corporelle de la pathologie chez les sujets VEOS:

- préoccupations somatiques;
- maniérisme et posture; et
- excitation.

Tableau 25 : Différences statistiquement significatives pour les patients VEOS dans la PANSS.

PANSS Dimension	Items	Test Anova : valeur p	Equivalent BPRS, valeur p
Positive	P4_Excitation	0.044 F _(2,56) = 3.310	0.034 F _(2,56) = 3.588
Négative	N5_Difficultés abstraction	0.003 F _(2,56) = 6.461	
Psychopathologie générale	G1_Préoccupations somatiques	0.025 F _(2,56) = 3.945	0.025 F _(2,56) = 3.941
	G5_Maniérisme, posture	0.002 F _(2,56) = 6.775	0.004 F _(2,56) = 6.236
	G11_Manque d'attention	0.017 F _(2,56) = 4.357	
	G12_Insight	0.025 F _(2,56) = 3.944	
	G13_Mauvais contrôle pulsion	0.022 F _(2,56) = 4.100	
	G15_Tendances autistiques	0.001 F _(2,56) = 8.347	
	Score psychopathologie générale	0.029 F _(2,56) = 3.785	

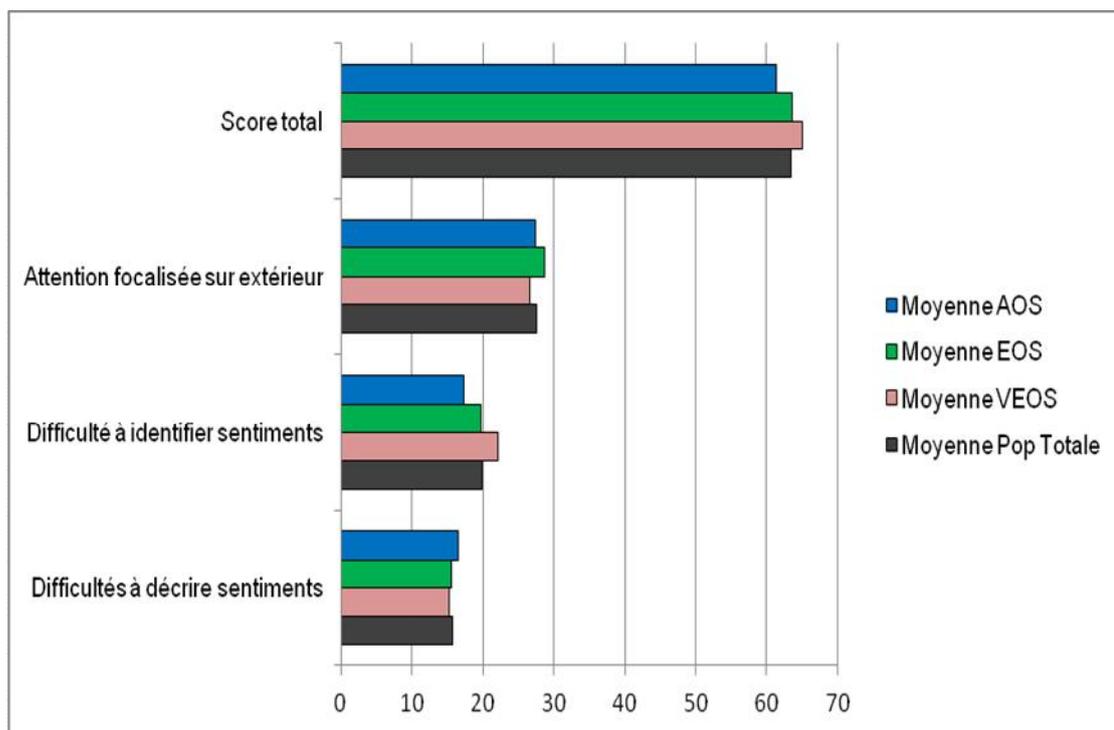
MINI, PANSS, BPRS paraissent se corroborer sur diverses lignes et notamment l'importance de l'émotionnel et de l'anxiété. Poursuivons alors maintenant cette analyse d'une part avec la TAS 20 (Bagby, 1994) et d'autre part avec le test de Spielberger (Speilberger, 1970).

2.2.4. Population et TAS-20:

Pour cet auto questionnaire, qui explore les états ou traits émotionnels liés à l'alexithymie, nous commencerons par une analyse globale (Graphe 34; Tableau 26), avec le score totale et les trois sous-scores:

- difficulté à décrire ses sentiments;
- difficulté à identifier ses sentiments et
- attention extérieure (tendance du sujet à se focaliser sur l'extérieur).

Graphe 34 : Scores TAS-20 et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Tableau 26 : Scores TAS 20 et âge de début de la schizophrénie.

Scores TAS 20	Analyse	VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Difficulté à décrire ses sentiments	Moyenne	15.59	15.62	16.59	15.78
	Médiane	16.00	16.00	17.00	17.00
	Ecart-type	3.862	3.413	3.043	3.464
	Variance	14.914	11.648	9.257	12.002
	Minimum	2	10	12	2
	Maximum	20	22	20	22
Difficulté à identifier ses sentiments	Moyenne	22.19	19.67	17.35	19.90
	Médiane	23.00	18.00	17.00	18.00
	Ecart-type	7.711	5.388	4.649	6.348
	Variance	59.462	29.033	21.618	40.300
	Minimum	7	11	9	7
	Maximum	35	31	27	35
Attention focalisée sur l'extérieur	Moyenne	26.67	28.76	27.47	27.64
	Médiane	26.00	28.00	27.00	27.00
	Ecart-type	4.694	4.527	4.432	4.570
	Variance	22.033	20.490	19.640	20.888
	Minimum	19	19	20	19
	Maximum	37	40	36	40
Score total	Moyenne	65.10	63.57	61.41	63.49
	Médiane	65.00	63.00	59.00	63.00
	Ecart-type	9.230	9.239	7.698	8.795
	Variance	85.190	85.357	59.257	77.358
	Minimum	50	50	48	48
	Maximum	86	90	74	90

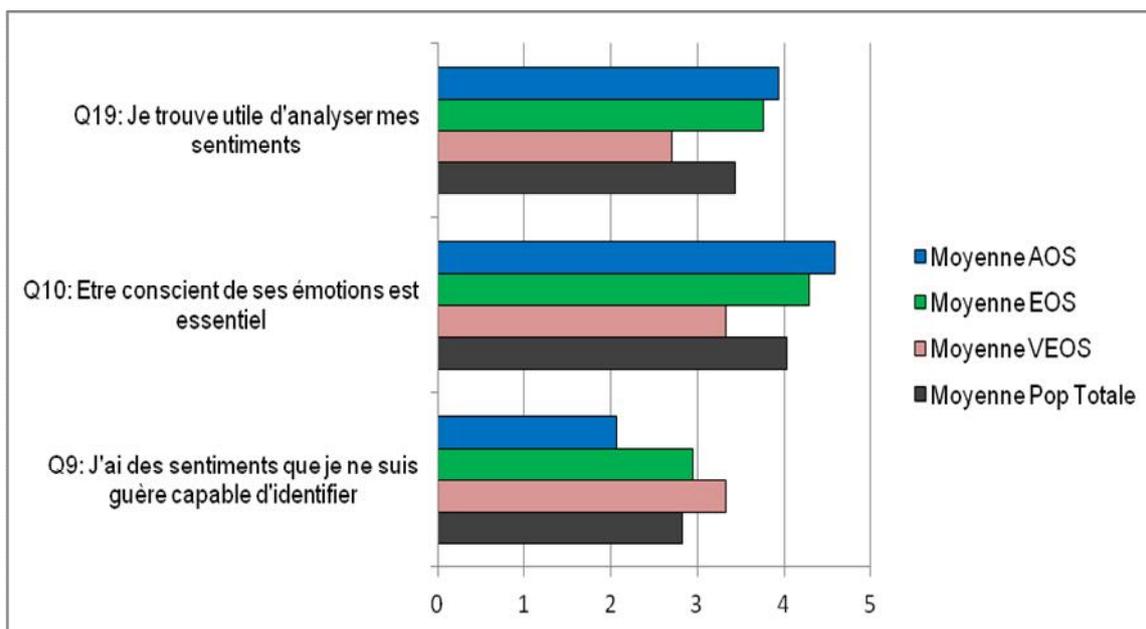
VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Pour le résultat global de la TAS 20 (Graphe 34; Tableau 26), nous déduisons déjà la présence d'alexithymie, dans nos trois échantillons, avec des chiffres de moyennes toujours supérieurs ou égaux à 61.

Par ailleurs, nous retrouvons le gradient $VEOS > EOS > AOS$ sur ce score total de la TAS 20, qui traduirait que plus le sujet débute une schizophrénie précocement et plus il aurait des difficultés à mettre des mots sur ses émotions. Cependant, le gradient n'apparaît pas dans les trois sous-scores. Les patients VEOS ont le score le plus important dans "*la difficulté à identifier ses sentiments*", tandis que ce sont les sujets EOS pour "*l'attention focalisée sur l'extérieur*" et les patients AOS pour "*la difficulté à décrire ses sentiments*". Le gradient ne semble, de toute façon, pas le plus important ici à retenir puisque les comparaisons de moyennes, dans chaque sous-score, avec une Anova, ne mettent en évidence aucune différence significative entre les trois échantillons. L'alexithymie, présente dans nos trois échantillons, ne permettrait donc pas dans la globalité de son score total et de ses trois sous-scores de nous orienter sur une distinction entre nos trois échantillons, pour répondre à la vulnérabilité d'une population avec traits autistiques qui évoluerait vers la schizophrénie.

En ce qui concerne l'analyse question par question, nous notons trois différences significatives (Graphe 35; Tableau 27). Nous les nuancions toutefois car les énoncés de la TAS 20 semblent plus appropriés pour des sujets adultes, que pour des adolescents (Annexe 5). Rappelons que notre moyenne d'âge au moment de l'évaluation est de 16.341 ± 5.0541 pour les sujets VEOS, 23.023 ± 4.9701 pour le sujets EOS et 28.000 ± 2.7225 pour les sujets AOS.

Graphe 35: Différences significatives TAS-20 et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Tableau 27: Différence significatives TAS-20 et âge de début de la schizophrénie.

TAS 20	Analyse	VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Question 9	Moyenne	3.33	2.95	2.06	2.83
	Ecart-type	1.592	1.396	1.197	1.487
	Effet groupe	$F_{(2,56)} = 3.917$			
	p pour α 5 %	0.026			
Question 10	Moyenne	3.33	4.29	4.59	4.03
	Ecart-type	1.494	0.902	0.618	1.203
	Effet groupe	$F_{(2,56)} = 7.040$			
	p pour α 5 %	0.002			
Question 19	Moyenne	2.71	3.76	3.94	3.44
	Ecart-type	1.347	1.261	1.345	1.405
	Effet groupe	$F_{(2,56)} = 5.051$			
	p pour α 5 %	0.010			

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Pour la question 9 "*j'ai des sentiments que je ne suis guère capable d'identifier*", les patients VEOS se distinguent de manière statistiquement significative et le gradient traduirait (Graphe 35; Tableau 27) que plus les sujets débuteraient précocement leur pathologie schizophrénique et plus les sujets auraient des difficultés dans les mots face à leurs sentiments.

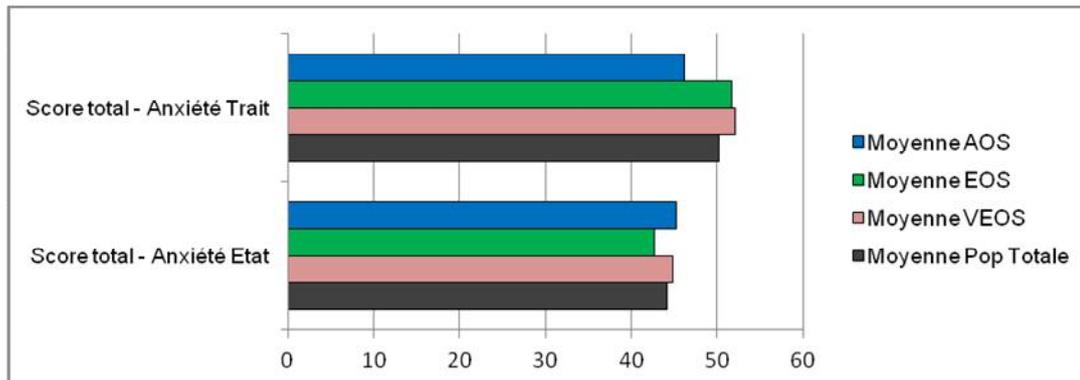
En revanche, les questions 10 et 19 se distinguent de manière statistiquement significative, mais avec un gradient inversé (Graphe 35; Tableau 27). Les patients AOS seraient alexithymiques, comme les patients EOS et VEOS mais chercheraient à plus comprendre "*être conscient de ses émotions est essentiel*" et trouveraient plus d'utilité dans ce travail d'introspection "*utile d'analyser mes sentiments...*". Nous pouvons faire le lien ici avec la question 12 de la PANSS, qui s'intéresse au degré d'insight du sujet et où les patients VEOS avaient la plus mauvaise conscience de la maladie.

Avec ces détails de questions, nous achevons notre analyse de l'alexithymie au sein de notre populations étudiée. Poursuivons nos résultats sur l'émotionnel, l'anxiété avec le deuxième autoquestionnaire de ce phénotype : le questionnaire d'anxiété état-trait de Spielberger (Spielberger, 1970).

2.2.5. Population et Spielberger:

Pour débiter l'analyse, observons d'abord les résultats globaux de l'échelle "anxiété-état" et de l'échelle "anxiété trait", selon les trois échantillons de notre travail (Graphe 36; Tableau 28).

Graphe 36 : Scores globaux Spielberger et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Tableau 28 : Scores globaux Spielberger et âge de début de la schizophrénie.

STAI State Trait Anxiety Inventory	Analyse	VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Forme Y-A Anxiété Etat	Moyenne	44.90	42.65	45.24	44.22
	Médiane	40.00	41.00	50.00	44.00
	Ecart-type	14.085	11.699	11.940	12.514
	Variance	198.390	136.871	142.566	156.598
	Minimum	26	27	24	24
	Maximum	69	74	60	74
Forme Y-B Anxiété Trait	Moyenne	52.06	51.71	46.14	50.24
	Médiane	49.50	54.00	44.50	48.00
	Ecart-type	8.516	10.306	9.230	9.230
	Variance	72.526	106.221	63.516	85.189
	Minimum	39	33	35	33
	Maximum	71	71	58	71

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Le graphe 36 et le tableau 28 nous montrent un score global "*anxiété état*" sensiblement similaire entre les trois sous-populations. Le score se situe d'ailleurs, pour les trois échantillons, dans le niveau faible d'anxiété (score entre 36 et 45).

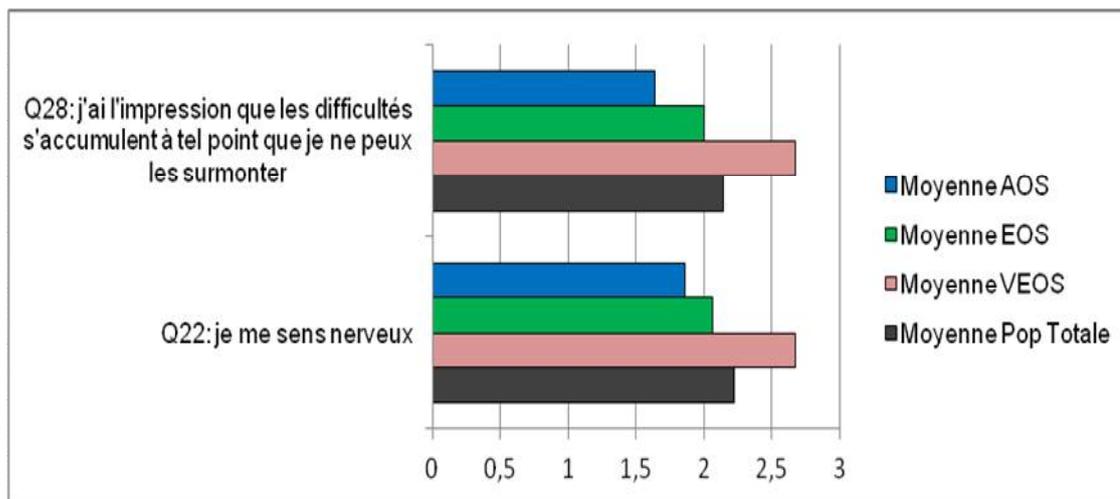
En ce qui concerne "*l'anxiété trait*", nous retrouvons le gradient VEOS > EOS > AOS, en accord avec les autres questionnaires et notamment le MINI, la BPRS et la PANSS qui évaluaient l'anxiété, par différents items. Le niveau global "*d'anxiété trait*" est, par ailleurs, supérieur à celui de "*l'anxiété état*", pour les trois échantillons, mais augmente parallèlement dans les trois échantillons, à l'échelon supérieur de celui de "*l'anxiété état*" : niveau moyen (score entre 46 et 55).

En approfondissement les statistiques par une comparaison de moyennes, avec un test Anova pour ces trois échantillons, nous ne sommes pas surpris de ne trouver aucune différence statistiquement significative entre VEOS, EOS et AOS sur ces scores globaux d'anxiété état et trait. Ces scores globaux révèlent ainsi une clinique assez similaire pour les trois échantillons de schizophrènes, avec un niveau d'anxiété moyen en fond continu, mais une certaine sensibilité à la réassurance (le moment de la passation des questionnaires n'est pas anxiogène pour les patients, ce qui est assez rassurant pour un travail de recherche).

Du côté de l'analyse question par question, nous avons également comparé les moyennes de chaque item et pour chaque échantillon, avec une Anova. Dans le questionnaire "*anxiété état*", comme pour le résultat global, aucune différence significative entre les trois échantillons n'est notée.

Pour le questionnaire "*anxiété trait*", deux items seulement appuient sur le gradient VEOS > EOS > AOS avec une différence statistiquement significative (Graphe 39; Tableau 29).

Graphe 37: Différences significatives "*anxiété trait*" et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Tableau 29: Différence significatives "*anxiété trait*" et âge de début de la schizophrénie.

Anxiété Trait Forme YB	Analyse	VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Question 22	Moyenne	2.67	2.06	1.86	2.22
	Ecart-type	1.029	0.899	0.535	0.919
	Effet groupe	F _(2,46) = 3.899			
	p pour α 5 %	0.027			
Question 28	Moyenne	2.67	2.00	1.64	2.14
	Ecart-type	1.328	1.118	0.745	1.173
	Effet groupe	F _(2,46) = 3.532			
	p pour α 5 %	0.037			

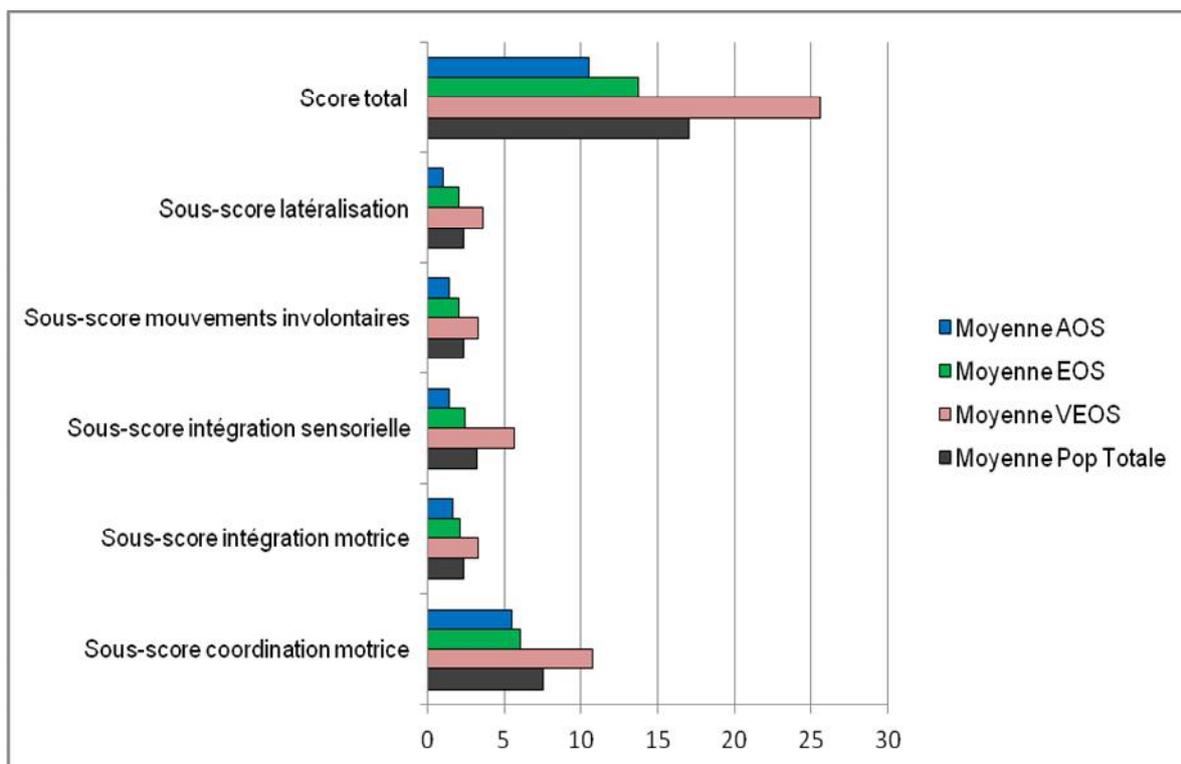
VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

2.2.6. Population et soft signs:

Dans la BPRS et la PANSS, nous avons pu observer des signes cliniques, avec expression par le corps, qui se détachaient de plus dans une différence statistiquement significative entre les trois échantillons. Analyser les soft signs, dans ce contexte, est donc intéressant.

Tout d'abord, regardons l'ensemble des résultats de cet examen neurologique standardisé avec le score total et les cinq sous-scores (Graphe 38; Tableau 30).

Graphe 38 : Scores soft signs et âge de début de la schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Tableau 30 : Scores soft signs et âge de début de la schizophrénie.

Scores NSS	Analyse	VEOS	EOS	AOS	Effectif total	F _(2,56)	p
Sous-score coordination motrice	Moyenne	10.7857	6.0714	5.4706	7.5763	7.385	0.001
	Médiane	9.50	5	5	6		
	Ecart-type	6.18783	4.31650	3.03866	5.29379		
	Variance	38.289	18.632	9.233	28.024		
	Minimum	2	0	0.5	0		
	Maximum	26	15	12.5	26		
Sous-score intégration motrice	Moyenne	3.2619	2.0952	1.6765	2.3898	2.584	0.084
	Médiane	3	1	2	2		
	Ecart-type	2.74599	2.34318	1.27403	2.32317		
	Variance	7.540	5.490	1.623	5.397		
	Minimum	0	0	0	0		
	Maximum	11	8	5	11		
Sous-score intégration sensorielle	Moyenne	5.6190	2.4048	1.3824	3.2542	13.235	0.000
	Médiane	5	1.5	1	2		
	Ecart-type	3.72124	2.30553	1.20584	3.21281		
	Variance	13.848	5.315	1.454	10.322		
	Minimum	0.5	0	0	0		
	Maximum	14	8	4	14		
Sous-score mouvements involontaires	Moyenne	3.3095	2.0476	1.4412	2.3220	4.599	0.014
	Médiane	4.00	1.50	1.5	1.5		
	Ecart-type	2.03394	2.20740	1.46717	2.07564		
	Variance	4.137	4.873	2.153	4.308		
	Minimum	0	0	0	0		
	Maximum	6	7	5.5	7		
Sous-score qualité latéralisation	Moyenne	3.6190	2.0476	1.0588	2.3220	7.974	0.001
	Médiane	4	1	1	2		
	Ecart-type	2.49952	1.90987	1.29762	2.23175		
	Variance	6.248	3.648	1.684	4.981		
	Minimum	0	0	0	0		
	Maximum	8	6	4	8		
Score total	Moyenne	25.5714	13.7619	10.5294	17.0339	12.448	0.000
	Médiane	23.50	12	8.5	13.5		
	Ecart-type	12.43612	9.56376	6.34545	11.77478		
	Variance	154.657	91.465	40.265	138.645		
	Minimum	8	0.5	0	0		
	Maximum	57	39	25	57		

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Le graphe 38 et le tableau 30 nous montrent le gradient VEOS > EOS > AOS dans tous les sous-scores et le score global de cette échelle : plus le patient débiterait tôt sa schizophrénie et plus des signes neurologiques mineurs (NSS) seraient présents.

Par ailleurs, en comparant les moyennes de chaque sous-score dans chaque échantillon, avec une Anova, nous notons une différence statistiquement significative pour le score global des NSS et tous les sous-scores, à l'exception du sous-score d'intégration motrice (Tableau 30). La significativité et l'effet groupe sont très nets pour le score global et le sous-score d'intégration sensorielle. Plus la pathologie schizophrénique se déclarerait tôt et plus seraient à rechercher, chez le patient:

- des troubles de la coordination motrice;
- des troubles de l'intégration sensorielle;
- des mouvements involontaires et
- une latéralisation de mauvaise qualité.

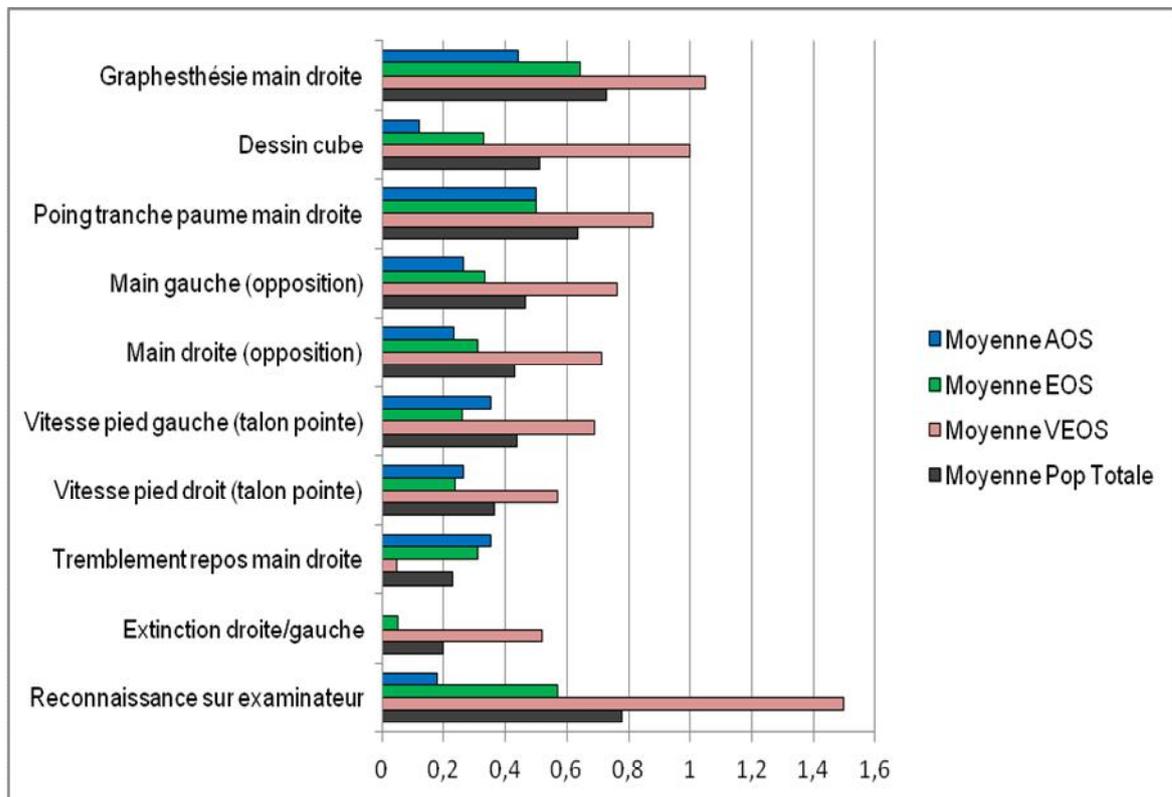
Si nous prenons en outre le questionnaire NSS question par question, les différences statistiquement significatives, entre les trois échantillons, sont plus ténues mais ressortent logiquement sur les items de coordination motrice (4 items : questions 22, 25, 26 et 33), d'intégration sensorielle (3 items : questions 11; 14 et 33), de mouvements involontaires (1 item : question 33) et de latéralisation (1 item : question 11). Le tableau 31 et le graphe 41 donnent le détail des tests statistiquement significatifs.

Tableau 31 : Différences significatives / items NSS et âge de début de la schizophrénie.

Scores NSS	Analyse	VEOS	EOS	AOS	Effectif total	F _(2,56)	p
Q11 Reconnaissance sur examinateur	Moyenne	1.5	0.57	0.18	0.78	9.884	0.000
Intégration sens Latéralisation	Ecart-type	1.192	0.978	0.393	1.077		
Q14 Extinction droite-gauche	Moyenne	0.52	0.05	0	0.20	5.826	0.005
Intégration sens	Ecart-type	0.873	0.218	0	0.581		
Q15 Tremblement au repos main droite	Moyenne	0.048	0.310	0.353	0.229	4.308	0.018
NSS général	Ecart-type	0.1504	0.4867	0.3430	0.3751		
Q22 Vitesse pied droit (talon pointe)	Moyenne	0.571	0.238	0.265	0.364	4.619	0.014
Coordination m	Ecart-type	0.4551	0.3398	0.3587	0.4135		
Q22 Vitesse pied gauche (talon pointe)	Moyenne	0.690	0.262	0.353	0.44	5.956	0.005
Coordination m	Ecart-type	0.4867	0.3398	0.4244	0.4557		
Q25 Vitesse main droite (opposition)	Moyenne	0.714	0.310	0.235	0.432	6.397	0.003
Coordination m	Ecart-type	0.5606	0.4024	0.3587	0.4953		
Q25 Vitesse main gauche (opposition)	Moyenne	0.762	0.333	0.265	0.466	6.740	0.002
Coordination m	Ecart-type	0.5617	0.4282	0.3587	0.5074		
Q26 Poing tranche paume main droite	Moyenne	0.881	0.5	0.5	0.636	3.557	0.035
Coordination m	Ecart-type	0.4718	0.5701	0.5303	0.5480		
Q32 Dessin cube	Moyenne	1	0.33	0.12	0.51	5.758	0.005
Intégration sens	Ecart-type	1.183	0.730	0.110	0.917		
Q33 Graphesthésie main droite	Moyenne	1.048	0.643	0.441	0.729	5.926	0.005
Coordination m Intégration sens Mvt involontaire	Ecart-type	0.4718	0.6153	0.5832	0.6040		

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Graphe 39 : Différences significatives / items NSS et âge de début de la schizophrénie



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Pour ces items statistiquement significatifs, le gradient VEOS > EOS > AOS apparaît assez clairement (Graphe 39). Nous notons de plus des tests statistiquement significatifs autant du côté prédominant, que de l'autre côté, pour les items de coordination motrice se référant à la vitesse d'exécution, et autant à la main qu'au pied (questions 22, 25). La significativité n'apparaît, en revanche, que sur le côté droit pour l'item "*poing/tranche/paume*" (question 26) et pour le test de la "*graphesthésie*" (question 33). Nous pouvons également déduire des troubles du schéma corporel chez les sujets VEOS avec une latéralisation fortement perturbée; le test de reconnaissance droite/gauche sur l'examineur est très net.

Enfin, l'item 15 "*tremblement de repos*" met en évidence un gradient inversé. Cet item n'entre pas d'ailleurs dans les sous-scores; il est plutôt à considérer comme un signe neurologique mineur général. Il soulève, de plus, la question de la iatrogénie dans ces signes neurologiques mineurs. Pour terminer ce chapitre sur ces signes neurologiques, il est donc nécessaire de nous interroger sur les traitements reçus par nos patients, au moment de cette évaluation clinique. Nous avons ainsi recueilli chaque traitement médicamenteux, suivi par les patients des trois échantillons pathologiques.

2.2.7. Traitement médicamenteux au moment de l'évaluation:

Les prescriptions ont été scindées en classes thérapeutiques:

- neuroleptique;
- antidépresseur;
- anxiolytique et
- thymorégulateur.

1. Neuroleptique:

Globalement, la grande majorité des patients recrutés (93.5%) bénéficiait d'un traitement neuroleptique (n=58). Pour les quatre patients sans neuroleptique (6.5 %), deux patients VEOS étaient en évaluation avec Monsieur le Professeur Olivier Bonnot et les familles, comme le patient, avaient besoin de temps pour accepter cette prescription. Les deux autres patients, l'un EOS et l'autre AOS, étaient en rupture thérapeutique depuis plusieurs mois, au moment de l'évaluation, mais ont été hospitalisés pour reprendre leur traitement dans le mois après l'évaluation. Ces deux

patients se sont saisis des discussions autour de la recherche, pour revenir vers les soins et ont tenu à nous prévenir et à nous remercier de les avoir accompagnés dans ce chemin.

Sur les 62 patients de l'étude, nous avons comparé les effectifs pour chaque molécule et dans chaque échantillon, avec un test exact de Fisher. Nous ne retrouvons aucune différence significative dans les prescriptions, entre les trois échantillons pathologiques. Quel que soit l'âge du sujet, le neuroleptique, le plus prescrit, est la rispéridone (32.3 %), suivi de l'aripiprazole (14.5 %). Le tableau 32 synthétise les prescriptions et les effectifs entre les trois échantillons.

Tableau 32 : Prescription de neuroleptiques (NL) et âge de début de la schizophrénie.

Molécule	VEOS	EOS	AOS	Effectif total	% sur n=62
Pas de NL	2	1	1	4	6.5
Rispéridone	8	7	5	20	32.3
Aripiprazole	4	4	1	9	14.5
Olanzapine	3	1	4	8	12.9
Injection retard	0	5	1	6	9.7
Clozapine	1	3	1	5	8.1
Amisulpride	1	0	3	4	6.5
Zuclopenthixol	2	0	1	3	4.8
Halopéridol	1	0	0	1	1.6
Loxapine	0	1	0	1	1.6
Quétiapine	0	0	1	1	1.6
Total	22	22	18	62	100

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Sur les 58 patients bénéficiant d'un neuroleptique, 63.8 % (n=37) n'ont qu'une molécule de cette classe thérapeutique. Si toutefois le patient nécessite une deuxième molécule, soit dans 36.2 % des cas (n=21), la cyamémazine est la molécule la plus prescrite : 71.4 % (n=15). Le test exact de Fisher ne montre aucune différence significative dans cette deuxième prescription de neuroleptique.

Ainsi, quel que soit l'âge de début de la schizophrénie, les patients bénéficient d'une molécule neuroleptique et, le plus souvent, la rispéridone. Si une deuxième molécule neuroleptique est ajoutée, la cyamémazine est la plus prescrite en complément.

2. Antidépresseurs:

Sur les 62 patients de l'étude, 83.9 % (n=52) sont sans antidépresseur (Tableau 33). Si un antidépresseur est prescrit, soit dans seulement 16.1 % des cas (n=10), 60 % (n=6) des patients reçoivent un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS). Le test exact de Fisher ne retrouve alors aucune différence significative dans la prescription d'antidépresseur, en fonction de l'âge de début de la schizophrénie.

Tableau 33 : Prescription d'antidépresseurs (AD) et âge de début de la schizophrénie.

Molécule	VEOS	EOS	AOS	Effectif total	% sur n=62
Pas AD	20	20	12	52	83.9
IRS	1	1	4	6	9.7
IRS-Na	0	0	1	1	1.6
AD tricycliques	0	1	0	1	1.6
Autres AD	1	0	1	2	3.2
Total	22	22	18	62	100

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia
 IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine; IRS-NA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline

3. Anxiolytiques:

Sur les 62 patients de l'étude, 83.9 % (n=52) sont sans anxiolytique. Si un anxiolytique est prescrit, dans tous ces cas restants, soit encore dans seulement 16.1 des cas (n=10), la molécule appartient à la famille des benzodiazépines. Le test exact de Fisher ne retrouve alors aucune différence significative dans la prescription d'anxiolytique, en fonction de l'âge de début de la schizophrénie.

4. Thymorégulateurs:

Sur les 62 patients de l'étude, 80.6 % (n=50) sont sans traitement thymorégulateur (Tableau 34). Si un thymorégulateur est prescrit, soit dans environ un cinquième des cas de l'étude, lithium, acide valproïque et carbamazépine ont la même représentation dans les prescriptions (4.8 % pour chacune des trois molécules). Le test exact de Fisher ne retrouve alors aucune différence significative dans la prescription de thymorégulateur, en fonction de l'âge de début de la schizophrénie.

Tableau 34 : Prescription de thymorégulateurs et âge de début de la schizophrénie.

Molécule	VEOS	EOS	AOS	Effectif total	% sur n=62
Pas de thymorégulateur	16	19	15	52	80.6
Lithium	0	1	2	3	4.8
Acide valproïque	2	1	0	3	4.8
Carbamazépine	2	0	1	3	4.8
Autre	2	1	0	3	4.8
Total	22	22	18	62	100

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Ainsi, les neuroleptiques sont les médicaments les plus prescrits pour les patients, présents dans 93.6 % des prescriptions, mais sans différence significative entre les trois échantillons pathologiques. Antidépresseur, anxiolytique et thymorégulateur apparaissent dans à peine un cinquième des prescriptions, et là encore, sans différence significative entre les trois échantillons.

Ainsi, avec ce bref aperçu thérapeutique, nous achevons la description phénotypique des sujets de l'étude. A travers le MINI, la BPRS, la PANSS, la TAS-20, le test de Spielberger et les soft signs, **un profil clinique particulier** de patients, avec des symptômes statistiquement plus présents, semble se détacher lorsque la schizophrénie éclot très précocement avec **des troubles sévères qui s'exprimeraient plus facilement par le corps** : maniérisme, troubles de la posture, préoccupation somatiques, excitation. Les patients VEOS ont également les **comorbidités anxieuses** les plus fréquentes.

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence de prescription, en terme de classe thérapeutique, selon l'âge de début de la schizophrénie.

Poursuivons nos analyses. Qu'en est-il de l'efficience intellectuelle de nos patients et de leur réponse au stress?

3. Résultats cognitifs :

Dans chaque échantillon pathologique, nous avons regroupé les bilans psychologiques et calculé les moyennes des indices et du QI total (Tableau 35). Nous avons alors comparé les moyennes de chaque indice et du QI total, entre les patients VEOS, EOS et AOS, par une Anova. Nous ne retrouvons cependant aucune différence statistiquement significative, selon l'âge de début de la schizophrénie.

Tableau 35 : Bilan psychologique et âge de début de la schizophrénie.

Bilan psychologique	Analyse	VEOS n=9	EOS n=7	AOS n=7	Effectif total n=23
Indice de compréhension verbale (ICV)	Moyenne	100.56	109.29	111.86	106.25
	Ecart-type	21.921	24.302	16.129	20.803
	Minimum	63	65	86	63
	Maximum	135	143	131	143
Indice de raisonnement perceptif (IRP)	Moyenne	90.89	96.29	91.14	92.61
	Ecart-type	22.127	26.393	14.871	20.845
	Minimum	61	68	66	61
	Maximum	118	138	110	138
Indice de mémoire de travail (IMT)	Moyenne	86.11	102.71	95.29	93.96
	Ecart-type	17.503	16.630	16.968	17.762
	Minimum	58	83	66	58
	Maximum	114	127	112	127
Indice de vitesse de traitement (IVT)	Moyenne	70.44	89.71	82.14	79.87
	Ecart-type	19.417	31.484	26.111	25.733
	Minimum	50	50	61	50
	Maximum	106	131	129	131
QI total	Moyenne	88.25	101.00	95.29	94.55
	Ecart-type	22.638	28.833	20.557	23.628
	Minimum	55	60	64	55
	Maximum	122	146	124	146

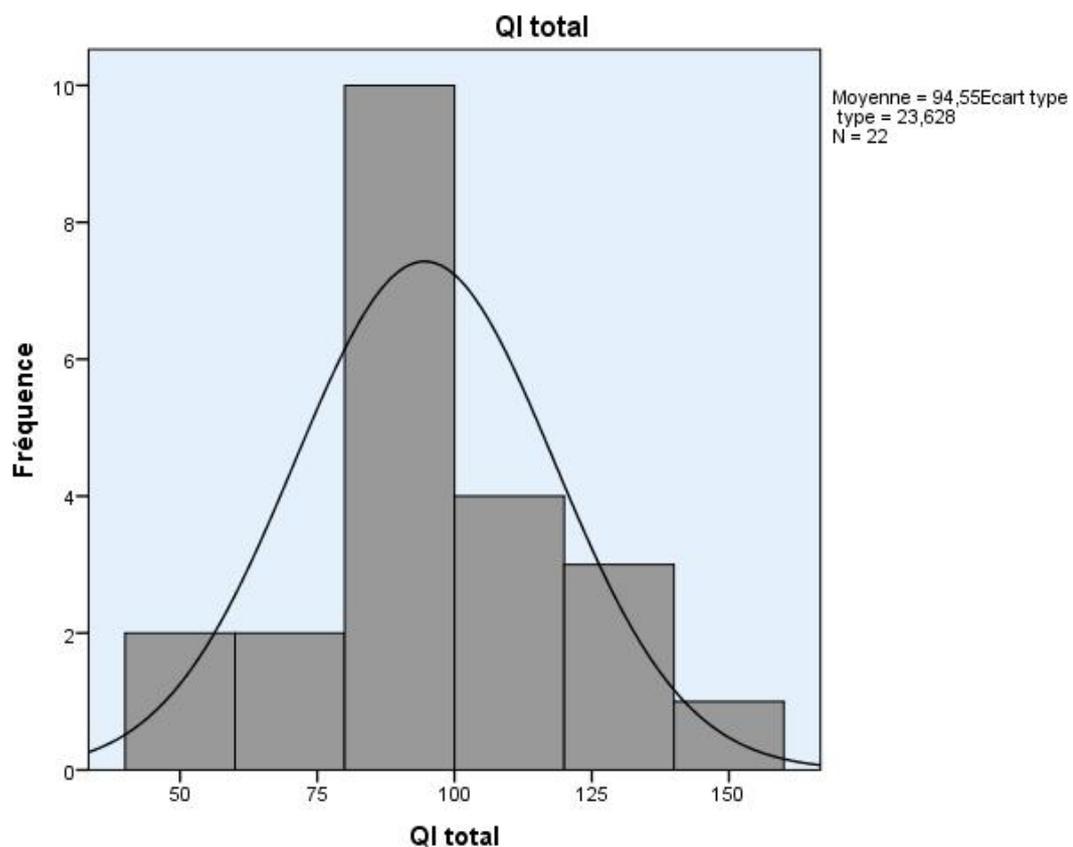
VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Nous pouvons remarquer que, quel que soit l'âge de début de la schizophrénie:

- le QI total moyen se situe dans les normes statistiques;
- l'indice de compréhension verbale moyen est l'indice le plus fort des quatre indicateurs;
- l'indice de vitesse de traitement est l'indice le plus faible des quatre indicateurs.

Aux extrémités de la population, nous avons trois patients présentant un retard mental, mais avec une répartition symétrique, un dans chaque échantillon pathologique. Du côté des plus hauts potentiels, nous avons deux sujets EOS (QI respectivement à 129 et 146) contre un patient VEOS (QI total 122) et un patient AOS (QI total 124). La population suivait donc globalement une répartition gaussienne (Graphe 40).

Graphe 40 : Bilan psychologique dans la population totale.



4. Résultats biologiques :

Suite aux objectifs de notre travail, nous avons cherché à répondre aux questions sur la réponse au stress. Est-ce que les patients schizophrènes à début précoce, voire très précoce, seraient plus vulnérables au stress que les schizophrènes à début plus tardif? Quant est-il des apparentés?

Dans cette partie biologique de l'étude, nous présenterons donc d'abord les caractéristiques des échantillons schizophrènes, apparentés et groupes contrôles, puis nous aborderons les résultats avec les comparaisons aux deux groupes contrôles. Nous terminerons par le point des apparentés.

4.1. Caractéristiques des groupes contrôles:

4.1.1. Caractéristiques de la population schizophrène:

Présentons tout d'abord les 37 patients schizophrènes pour lesquels nous avons recueilli le cycle du cortisol salivaire en âge, genre et acquisition ou non de la puberté (Tableaux 36, 37). Ces 37 patients sont issus des trois échantillons pathologiques, sur lesquels nous avons travaillé jusque là, établis sur l'âge de début de la schizophrénie.

L'Anova met en évidence une différence statistiquement significative entre les moyennes d'âge de nos trois échantillons schizophrènes, au moment de l'évaluation, donc au moment des recueils de cortisol salivaire ($F: 23.629, p < 0.000$, pour un risque $\alpha 5 \%$). Nous retrouvons, par ailleurs, des moyennes d'âge au moment de l'évaluation, très proches de celles observées lors du recrutement des différents groupes et présentées précédemment, décrites au début des résultats de l'ensemble de nos effectifs ($n = 62$, Tableau 10; Graphe 15)

Tableau 36 : Effectifs chez les schizophrènes pour le cycle du cortisol salivaire.

Analyse		VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Nombre sujets		14	13	10	37
Age au moment de l'évaluation (en années)	Moyenne	15.0	22.6	28.0	21.2
	Médiane	12.8	23.0	29.0	23.0
	Ecart-type	5.1887	5.3741	2.1602	7.0023
	Variance	26.923	28.881	4.667	49.033
	Minimum	10.0	14.5	24.0	10.0
	Maximum	26.0	31.0	31.0	31.0

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Tableau 37 : Genre et puberté chez 37 schizophrènes pour le cycle du cortisol salivaire.

Analyse		VEOS	EOS	AOS	Effectif total	Test Khi^2 p pour α 5 %).
Genre	Masculin	12	11	9	32	1.000
	Féminin	2	2	1	5	
Sexe ratio		6/1	5.5/1	9/1	6.4/1	
Puberté	NON	7	0	0	7	0.001
	OUI	7	13	10	30	

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Comme nous venons de le remarquer pour les âges au moment de l'évaluation, lorsque nous nous penchons sur le sexe ratio de cette population de 37 patients schizophrènes, nous retrouvons également des résultats assez proches de notre effectif total (n = 62, Tableau 9; Graphe 13). Pour l'ensemble de la population schizophrène de l'étude (n = 62), le sexe ratio était de 5.9 hommes/1 femme et le taux est de 6.4 hommes/1 femme avec les 37 schizophrènes (Tableau 37), sans différence statistiquement significative entre les trois échantillons, selon l'âge de début de la schizophrénie.

En revanche, seul l'échantillon des patients VEOS comportent des sujets prépubères et 50 % de l'effectif recruté est prépubère, d'où une différence statistiquement significative entre les trois échantillons sur le stade de la puberté ($p = 0.001$).

4.1.2. Caractéristiques de la population apparentée:

Au niveau des apparentés du premier degré, 54 sujets ont répondu positivement à notre proposition, répartis en 24 mères, 20 pères et 10 fratries. Le tableau 38 présente la répartition selon le lien d'apparenté à un patient schizophrène, en fonction de l'âge de début de la schizophrénie.

Tableau 38 : Effectif des apparentés et répartition / l'âge de début de la schizophrénie.

Apparentés	VEOS	EOS	AOS	Effectif total
Mère	7	9	8	24
Père	6	8	6	20
Fratrie	4	2	4	10
Total	17	19	18	54

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Les vingt-quatre mères ont un âge moyen de 51.6 ± 8.5 années tandis que les vingt pères ont un âge moyen de 54.2 ± 10.0 années. En ce qui concerne la fratrie, 30 % sont pré-pubères ($n=3$) et appartiennent à la fratrie VEOS. L'âge moyen de la fratrie est de 19.9 ± 9.5 années, avec un sexe ratio de 1 garçon pour 1.5 filles, un des rares cas de notre étude où nous avons une légère surreprésentation féminine.

Pour les apparentés VEOS, l'âge moyen est de 36.9 ± 15.6 années, tandis que les apparentés EOS ont un âge moyen de 51.1 ± 18.3 années et les apparentés AOS de 53.1 ± 14.9 années (Tableau 39), sans différence statistiquement significative, pour α 5 %, entre ces trois moyennes d'âge ($p = 0.066$). Comme les mères sont prédominantes dans les trois échantillons, avec de plus une fratrie où prédomine légèrement les filles, le sexe ratio retrouve, par ailleurs, une modeste surreprésentation féminine, mais sans différence statistiquement significative entre les trois échantillons d'apparentés (Tableau 39, $p = 1.000$). En revanche, seuls trois apparentés VEOS sur les 54 apparentés sont prépubères (Tableau 39) et un test exact de Fisher révèle une différence statistiquement significative entre les groupes d'apparentés pour ce stade pubertaire ($p = 0.027$).

Tableau 39 : Caractéristiques démographiques des trois échantillons apparentés.

Caractéristiques / échantillon	Apparentés VEOS n=17	Apparentés EOS n=19	Apparentés AOS n=18
Age moyen au moment de l'évaluation (en années) (moyenne \pm écart type)	36.9 \pm 15.6 années	51.1 \pm 18.3 années	53.1 \pm 14.9 années
Sexe ratio	1.125 femmes / 1 homme (9 femmes / 8 hommes)	1.375 femmes / 1 homme (11 femmes / 8 hommes)	1.250 femmes / 1 homme (10 femmes / 8 hommes)
Stade pubertaire	3 prépubères / 14 pubères	Tous pubères	Tous pubères

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

4.1.3. Caractéristiques des deux groupes contrôles:

Comme nous l'avons présenté dans la méthodologie, nous avons deux groupes contrôles pour les mesures du cycle du cortisol salivaire. Nous avons ainsi pu comparer les prélèvements issus de nos trois échantillons schizophrènes, d'une part à 22 sujets témoins au développement typique et d'autre part à 20 sujets témoins pathologiques, avec un diagnostic d'autisme dans le DSM IV-TR (APA, 2000) et la CIM-10 (OMS, 1994). Le tableau 40 présente les caractéristiques démographiques de ces deux groupes contrôles et nous ne retrouvons aucune différence statistiquement significative sur ces deux groupes contrôles pour l'âge, le genre ou le stade pubertaire.

Tableau 40 : Caractéristiques démographiques des deux groupes contrôles.

Caractéristiques / Populations témoins	Groupe contrôle au développement typique n=22	Groupe contrôle autiste n=20
Age moyen au moment de l'évaluation (en années) (moyenne ± écart type)	20.1 ± 3.2 années	17.7 ± 1.6 années
Sexe ratio	4.5 hommes / 1 femme (18 hommes / 4 femmes)	5.7 hommes / 1 femme (17 hommes / 3 femmes)
Stade pubertaire	Tous pubères	Tous pubères

4.1.4 Caractéristiques démographiques et analyses préliminaires:

En préalable à l'analyse des cinq points de prélèvements du cortisol salivaire, nous avons testé la normalité de la distribution par le test de Kolmogorov Smirnov dans chaque échantillon : 37 patients schizophrènes et les trois échantillons (14 VEOS; 13 EOS; 10 AOS); 54 apparentés et 6 échantillons (24 mères; 20 pères; 10 fratries; ou encore 17 apparentés VEOS; 19 apparentés EOS; 18 apparentés AOS) et les deux groupes contrôles. Seul le groupe contrôle autiste sort d'une distribution normale. En conséquence, afin de comparer ce groupe contrôle pathologique avec les autres échantillons, nous avons travaillé avec une transformation des valeurs de cortisol salivaire en log-10 et toutes les analyses seront établies avec ces transformations. Nous avons toutefois pris soin de donner les valeurs non transformées de cortisol salivaire (moyenne \pm erreur type), afin de favoriser des comparaisons avec d'autres études.

Par ailleurs, au niveau des 37 patients schizophrènes, nous avons noté une différence statistiquement significative au niveau de la moyenne des âges des trois échantillons, ainsi que pour le stade pubertaire puisque 50 % de l'effectif VEOS est pré-pubère. De même, au sein des 54 sujets apparentés, nous avons une différence statistiquement significative pour le stade pubertaire avec la présence de sujets pré-pubères chez les apparentés VEOS (pas de différence cependant pour la moyenne des âges et le sexe ratio entre les échantillons d'apparentés). Nous avons ainsi dû rechercher un effet de l'âge, du genre (masculin/féminin) et du stade pubertaire, sur les concentrations de cortisol salivaire.

Les modèles statistiques ont été établis avec ces trois covariables (âge / genre/ stade pubertaire):

- modèle linéaire général (Ancova) à mesures répétées, pour l'analyse du cycle entier de cortisol salivaire de 8h_J1 à 8h_J2; et
- modèle linéaire général (Ancova) multivarié, pour les analyses sur chaque point de prélèvement.

Pour la première comparaison entre les 4 groupes (Tableau 41), soit les trois échantillons schizophrènes (VEOS, EOS et AOS) et le groupe contrôle au développement typique, l'effet des 3 covariables (âge, sexe, état pubertaire) n'est pas statistiquement significatif sur les mesures de cortisol salivaire, ni pour les échantillons schizophrènes, ni pour le groupe contrôle au développement typique.

En ce qui concerne la deuxième comparaison, entre les cinq groupes (Tableau 41), soit les trois échantillons schizophrènes (VEOS, EOS et AOS) et les deux groupes contrôles (groupe contrôle au développement typique et groupe autiste), l'effet des 3 covariables (âge, sexe, état pubertaire) n'est pas statistiquement significatif sur les mesures de cortisol salivaire, ni pour les échantillons schizophrènes, ni pour le groupe contrôle au développement typique, ni pour le groupe autiste. L'effet genre serait le plus sensible sur nos deux modèles, mais reste en dessous d'une significativité pour α 5 % ($p = 0.053$ pour le modèle linéaire général à mesures répétées; $p = 0.117$ pour le modèle linéaire général multivarié).

Enfin, en ce qui concerne les apparentés (Tableau 41), pour les mères et les pères, l'effet genre et l'effet puberté sont des constantes donc l'effet est nul sur les mesures de cortisol

salivaire. L'effet âge est cependant limite chez les mères, mais non statistiquement significatif ($p = 0.098$ pour le modèle linéaire multivarié entre les 7 mères VEOS / 9 mères EOS et 8 mères AOS) et absent chez les pères. Du côté des fratries et des apparentés (17 VEOS / 19 EOS / 18 AOS), les effets de l'âge, du genre et du stade pubertaire sur les mesures de cortisol salivaire ne sont pas statistiquement significatifs.

Tableau 41 : Covariables pour l'analyse du cycle cortisol salivaire.

Population et modèle		Effet âge	Effet genre	Effet puberté
3 groupes schizophrènes (VEOS, EOS, AOS) + groupe au développement typique	Ancova modèle à mesures répétées	NS ($p = 0.275$)	NS ($p = 0.213$)	NS ($p = 579$)
	Ancova, modèle multivarié	NS ($p = 348$)	NS ($p=196$)	NS ($p = 619$)
3 groupes schizophrènes + 2 groupes contrôles (développement typique +autiste)	Ancova, modèle à mesures répétées	NS ($P = 0.243$)	NS ($p = 0.117$)	NS ($p = 560$)
	Ancova, modèle multivarié	NS ($P = 0.289$)	NS ($p = 0.053$)	NS ($p = 565$)
Mères ($n=24$)	Ancova, modèle à mesures répétées	NS ($P = 0.144$)	Sexe féminin constant	Puberté acquise constante
	Ancova, modèle multivarié	NS ($P = 0.098$)		
Pères ($n=20$)	Ancova, modèle à mesures répétées	NS ($P = 0.551$)	Sexe masculin constant	Puberté acquise constante
	Ancova, modèle multivarié	NS ($P = 0.721$)		
Fratries ($n=10$)	Ancova, modèle à mesures répétées	Trop faible effectif pour obtenir un modèle à mesures répétées		
	Ancova, modèle multivarié	NS ($p=0.625$)	NS ($p=0.322$)	NS ($p=0.843$)
Apparentés ($n=54$)	Ancova, modèle à mesures répétées	NS ($p = 0.378$)	NS ($p = 0.428$)	NS ($p = 0.411$)
	Ancova, modèle multivarié	NS ($p = 291$)	NS ($p=535$)	NS ($p = 297$)

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia
NS = Non significatif

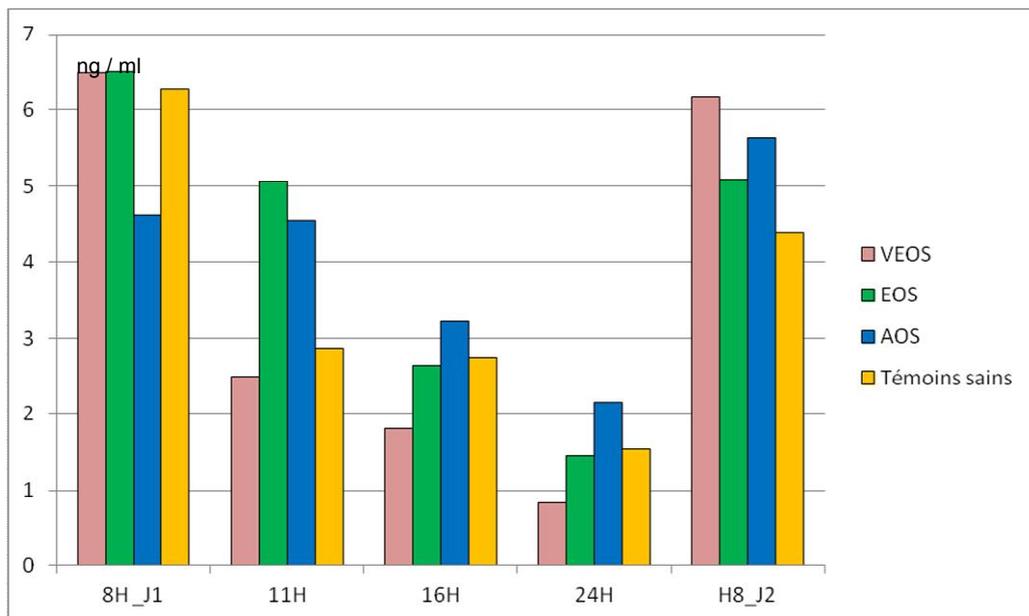
Ainsi, même si nous avons des différences statistiquement significatives dans nos échantillons, dans nos modèles linéaires généraux, **les effets de l'âge, du genre et du stade pubertaire, ne sont pas statistiquement significatifs sur les mesures de cortisol salivaire**, ni sur les échantillons schizophrènes, ni sur le groupe au développement typique, ni sur le groupe autiste, ni chez les apparentés.

4.2. Comparaison des échantillons schizophrènes et du groupe contrôle au développement typique.

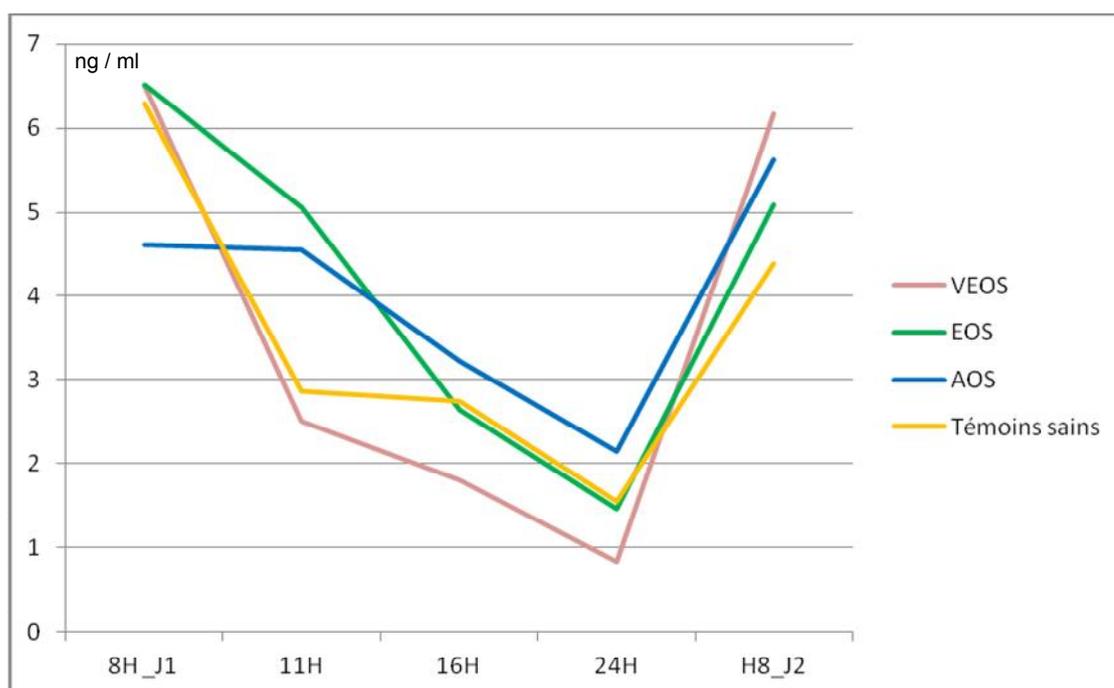
4.2.1 Cortisol salivaire : dosage et cycle.

Les graphes 41, 41 Bis et le tableau 42 offrent une représentation visuelle des concentrations de cortisol salivaire (moyenne \pm erreur type) chez les 37 patients schizophrènes, répartis selon l'âge de début de la schizophrénie, que nous avons comparés au groupe contrôle à développement typique (n = 22).

Graphe 41 Histogramme et 41 Bis Courbes : Cortisol salivaire - 37 schizophrènes - 22 sujets au développement typique.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Nous avons tout d'abord testé l'hypothèse nulle d'égalité des concentrations de cortisol salivaire sur l'ensemble du cycle, entre les quatre échantillons. En accord avec l'hypothèse de notre travail et les questions établies, nous avons cherché à déterminer si les patients schizophrènes à début très précoce avaient une réponse anormale au stress et notamment une plus grande vulnérabilité que les patients schizophrènes à début plus tardif. Une Ancova (analyse de covariance réalisées avec les trois covariables : âge / genre / stade pubertaire) à mesures répétées, sur les cinq points de prélèvement, ne trouve pas un effet groupe, mais un effet temps ($F = 2.752$; $p = 0.045$) et surtout un effet groupe*interaction avec le temps ($F = 2.067$; $p = 0.028$).

Les **quatre échantillons se comportent donc de façon significativement différente** par rapport à leur réponse au stress sur l'ensemble du cycle du cortisol salivaire.

Nous avons poursuivi les analyses en testant l'hypothèse nulle d'égalité des concentrations de cortisol salivaire, pour chaque point du cycle étudié isolément, avec les moyennes obtenues entre les quatre sous-populations (3 échantillons schizophrènes + groupe contrôle au développement typique). Nous avons utilisé le modèle linéaire multivarié, cité précédemment dans les analyses préliminaires (Tableau 41), où les effets âge / genre / stade pubertaire ne sont pas statistiquement significatifs sur les mesures de cortisol salivaire, pour aucun des quatre groupes. Nous avons ainsi ajouté une Anova, sans les covariables, entre les quatre échantillons afin de rechercher une différence statistiquement significative sans l'effet de lissage des covariables présent dans le modèle. Nous avons enfin testé les contrastes de l'échantillon VEOS avec les autres échantillons schizophrènes et le groupe contrôle au développement typique, jusqu'à une significativité α 10 %.

Tableau 42 : Cortisol salivaire - 37 schizophrènes - 22 sujets au développement typique.

Cycle	Analyse ng/ml	VEOS	EOS	AOS	Groupe développement typique	Anova α 5 %	Ancova α 5 %
8h00 Jour 1	Moyenne	6.4907 n=14	6.5108 n=12	4.6180 n=10	6.2830 n=20	0.434 F = 0.928	0.071 F = 2.175
	Erreur type	1.03212	0.96274	0.75813	0.992		
11h00 Jour 1	Moyenne	2.5031 n=13	5.0592 n=13	4.5500 n=10	2.8700 n=12	0.001 F = 6.897	0.025 F = 2.802
	Erreur type	0.23514	0.64858	0.58654	1.232		
16h00 Jour 1	Moyenne	1.8077 n=13	2.6450 n=12	3.2300 n=10	2.7464 n=22	0.018 F = 3.653	0.415 F = 1.043
	Erreur type	0.18379	0.34875	0.50807	0.953		
24h00 Jour 1	Moyenne	0.8383 n=12	1.4562 n=13	2.1510 n=10	1.5433 n=12	0.046 F = 2.892	0.225 F = 1.446
	Erreur type	0.12124	0.32570	0.50525	1.232		
8h00 Jour 2	Moyenne	6.1592 n=14	5.0900 n=13	5.6270 n=10	4.3950 n=12	0.218 1.536	0.534 0.859
	Erreur type	0.49038	0.50769	1.06958	1.232		

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

L'Anova (sans les covariables) met en évidence une différence statistiquement significative entre les quatre échantillons, pour trois moments de la journée : à 11 h00, $p = 0.001$; à 16h00, $p = 0.018$ et à minuit $p = 0.046$ (Tableau 42). Elle précise, de plus, trois différences statistiquement significatives entre témoins au développement typique et patients VEOS pour les points de : 16h00, ($F_{(1,33)} = 8.118$, $p = 0.007$), minuit, ($F_{(1,22)} = 9.236$, $p = 0.006$) et 8h00 le lendemain matin ($F_{(1,24)} = 5.886$, $p = 0.023$).

Cependant, l'Ancova, modèle linéaire multivarié établi sur les quatre échantillons, avec les trois covariables, ne retrouve que deux différences statistiquement significatives, entre les quatre échantillons, l'un absent des résultats de l'Anova, le premier point de 8h00 ($p = 0.071$) et l'autre présent dans l'Anova, le point de 11h00 ($p = 0.025$). L'Ancova complète, par ailleurs, les résultats avec les analyses de contraste:

- une seule différence statistiquement significative, pour le point de 8h00 le premier jour, entre groupe contrôle au développement typique et patients schizophrènes VEOS ($p = 0.032$), (contrairement à l'Anova, les contrastes entre groupe au développement typique et patients VEOS ne sont pas significatifs pour les points de 16h00, minuit, et 8h00 le lendemain matin).
- une différence statistiquement significative, pour le point de 11h00, entre groupe contrôle au développement typique et patients schizophrènes EOS ($p = 0.004$);
- une absence de différence statistiquement significative entre groupe contrôle au développement typique et patients schizophrènes AOS;

- une différence statistiquement significative entre patients VEOS et EOS au point de prélèvement de 11h00 ($p = 0.046$);
- deux différences statistiquement significatives entre patients VEOS et AOS au point de prélèvement de 8h00 au premier jour ($p = 0.014$) et de minuit ($p = 0.069$); et
- une différence statistiquement significative entre patients EOS et AOS pour le point de 8h00 au premier jour ($p = 0.054$).

Les points de **8h00 le premier jour** et de **11h00** sont **déterminants pour faire une différence entre les 4 échantillons**:

- A 8h00 le premier jour, les patients **VEOS** et **EOS** ont des concentrations de cortisol salivaire statistiquement **plus élevées** que les patients **AOS** et les patients **VEOS** ont également des concentrations de cortisol salivaire **plus élevées** que le **groupe contrôle au développement typique**;
- A 11h00, les patients **VEOS** et le **groupe contrôle au développement typique** ont des concentrations statistiquement **plus faibles** que les patients **EOS**;

Les patients schizophrènes **AOS** ne présentent pas de concentration de cortisol salivaire statistiquement différentes de celle du **groupe contrôle au développement typique**.

En outre, comme nous avons procédé pour les analyses cliniques, nous avons cherché un gradient de valeurs pour ces concentrations de cortisol salivaire entre les trois échantillons schizophrènes. Pour le point de 11h00, les moyennes (Tableau 42) et les médianes EOS, AOS sont très proches : médiane $_{EOS_{11h00}}$ (4.50 ± 2.34), médiane $_{AOS_{11h00}}$ (4.39 ± 1.85). Pour trois temps du cycle du cortisol salivaire, soit de 11h00 à minuit, nous pouvons alors éventuellement globaliser autour d'un gradient $VEOS < EOS < AOS$, qui se traduirait par plus la schizophrénie semblerait débuter tôt et plus les concentrations de cortisol salivaire seraient basses sur les horaires 11h00, 16h00 et minuit. De même, à 11h00, 16h00 et minuit, les concentrations de cortisol salivaire des patients VEOS sont toujours inférieures à celles du groupe au développement typique.

En revanche, pour les deux points de 8h00, le gradient tirerait plus vers la tendance $VEOS > EOS > AOS$. De même, pour ces deux points de 8h00, les patients VEOS ont des concentrations plus élevées que le groupe contrôle au développement typique (Anova significative pour le 2^{ème} point de 8h).

Nous avons, de plus, comparé pour chaque point de prélèvement, les valeurs pour chaque patient dans les trois échantillons schizophrènes et le groupe contrôle au développement typique, par un test exact de Fisher, test de χ^2 . Avec les trois covariables, nous retrouvons des effets de l'âge et de la puberté sur deux points de prélèvement, entre les quatre échantillons, qui nous renvoient certainement à la variation des significativités entre l'Anova des quatre échantillons (sans les covariables) et le modèle linéaire multivarié (Ancova).

- pour le prélèvement de 11h00, une différence statistiquement significative existe dans les réponses en cortisol salivaire, avec un effectif pour chaque réponse dépendant de l'âge des sujets ($p = 0.002$) et de leur stade pubertaire ($p = 0.002$);
- pour le prélèvement de minuit, les effectifs pour les dosages de cortisol salivaire sont statistiquement modifiés par l'âge des sujets ($p = 0.22$) et leur stade pubertaire ($p = 0.22$).

Ainsi, **de 11h00 à minuit**, plus la schizophrénie semble débuter tôt et plus les concentrations de cortisol salivaire semblent basses avec un gradient $VEOS < EOS < AOS$ et également $VEOS < \text{groupe au développement typique}$ à 11h00, 16h00 et minuit.

Les concentrations de cortisol salivaire EOS et AOS semblent s'équilibrer autour de 11h00.

Le gradient des concentrations semblent s'inverser **pour les deux points de 8h00** avec pour 8h_J1 : $VEOS \approx EOS > AOS$ ainsi que $VEOS > \text{groupe au développement typique}$ pour 8h_J2 : $VEOS > EOS$ et AOS ainsi que $VEOS > \text{groupe au développement typique}$.

4.2.2. Pentes du cortisol salivaire:

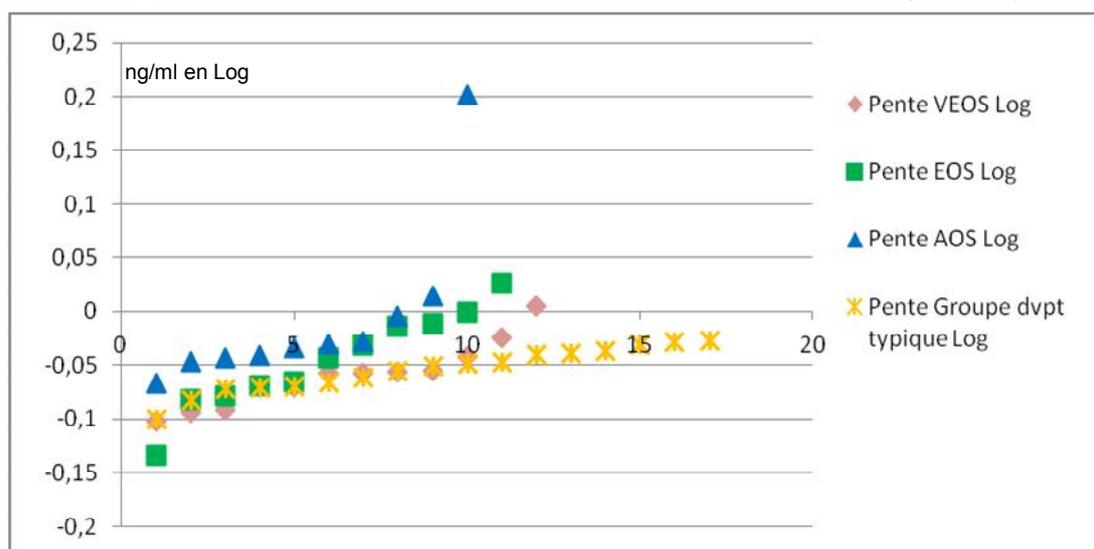
Observons les pentes du cortisol salivaire pour les trois échantillons schizophrènes et le groupe contrôle au développement typique, sur la journée (8h00-16h00) et sur la nuit (minuit-8h00 le lendemain matin, jour 2), à travers les graphes 42 et 43, les tableaux 43 et 44.

4.2.2.1. Pentes diurnes du cortisol salivaire:

De 8h00 à 16h00, la sécrétion du cortisol salivaire décroît normalement donc la plupart des pentes sont négatives. Cependant, alors que tous les sujets au développement typique ont une pente négative, 4 patients sur 37 ont une pente ≥ 0 :

- un sujet VEOS avec une pente de + 0.0049;
- un sujet EOS avec une pente de + 0.0262;
- deux sujets AOS, avec des pentes positives, nettement inversées, soit au-dessus de +0.0090, l'un avec une pente de + 0.0142 et l'autre avec une pente +0.2020.

Graphe 42: Pente diurne cortisol salivaire, 37 patients schizophrènes, groupe typique



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Par ailleurs, afin de comparer les moyennes des pentes diurnes entre les quatre échantillons (Tableau 43), une Anova met en évidence une différence statistiquement significative ($F_{(3,46)} = 2.993$, $p = 0.040$). Avec les covariables (Ancova), la significativité s'éloigne ($F = 1.705$, $p = 0.143$).

Tableau 43 : Pentés diurnes cortisol salivaire entre schizophrènes / groupe au développement typique.

Cycle	Analyse ng/ml en log	VEOS	EOS	AOS	Groupe dvpt typique	ANCOVA 4 échantillons	
Pente 8h00 16h00	Moyenne	-0.0597 n=12	-0.0459 n=11	-0.0079 n=10	-0.0541 n=17	F	P α 10 %
	Erreur type	0.0087	0.0138	0.0244	0.0050	1.705	0.143
Pente plate	Non	9	5	2	9	Fisher - Khi²	
	Oui	3	6	8	8	4 groupes	
	Total	12	11	10	17	p pour α 10 %	
	% pente plate	25	54.5	80	47	0.059 ($\chi^2 = 7.734$)	

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Plusieurs points sont à noter.

- d'une part, pour les trois échantillons schizophrènes, plus la schizophrénie semble débiter tôt et plus les moyennes des pentes diurnes 8h00-16h00 sont fortes, avec donc des pentes moins aplaties et un gradient qui apparaît (en valeurs absolues) : moyenne pentes 8h-16h VEOS (-0.0597) > moyenne pentes 8h-16h EOS (-0.0459) > moyenne pentes 8h-16h AOS (-0.0079);
- d'autre part, plus la schizophrénie semble débiter tôt et moins il y a de sujets

avec une pente plate (comprise entre -0.05 et +0.05), avec une différence statistiquement significative entre les trois échantillons, sans modification par les covariables : nombre de pentes plates VEOS (3/12) < nombre de pentes plates EOS (6/11) < nombre de pentes plates AOS (8/10) pour α 5 % ($p = 0.024$; $\chi^2 = 7.303$).

- Les sujets au développement typique ont une moyenne de pente diurne ≥ -0.05 (-0.0541), qui se situe entre la moyenne des pentes VEOS (-0.0597) et la moyenne des pentes EOS (-0.0459), mais sans différence statistiquement significative avec ni l'une, ni l'autre : $p = 0.498$ pour le contraste VEOS / sujets au développement typique et $p = 0.698$ pour le contraste EOS /sujets au développement typique.

La moyenne des pentes diurnes des sujets au développement typique est seulement statistiquement différente de l'échantillon AOS ($p = 0.050$ avec α entre 5 et 10 %.).

- Entre les quatre échantillons (3 échantillons schizophrènes + groupe au développement typique), les patients VEOS ont le moins de pentes plates 8h00-16h00 (25%) et les patients AOS le plus grand nombre (80 %). Les patients EOS et les sujets au développement typique sont en position intermédiaire avec respectivement 55 et 47 % de leur effectif qui possèdent une pente plate sur l'intervalle 8h00-16h00.

Le test exact de Fisher met, de plus, en évidence une différence statistiquement

significative ($p = 0.059$; $\chi^2 = 7.734$), sans modification par les covariables, pour le nombre de pentes plates diurnes, entre les 4 échantillons, pour α entre 5 et 10 %. Les patients VEOS ont donc moins de pentes plates que les patients EOS (6/11), AOS (8/10) et moins de pentes plates que les sujets au développement typique (8/17).

Ainsi, les patients **VEOS** présentent :

- **les moyennes de pentes diurnes les plus fortes (pentes les moins aplaties)**, même si la moyenne des pentes diurnes des sujets au développement typique est seulement statistiquement différente de l'échantillon **AOS**;
- **le moins de pentes plates** (χ^2 significatif pour α entre 5 et 10 %).

Plus la schizophrénie semble débiter tôt et plus les patients auraient une réactivité forte sur leur sécrétion diurne (8h00-16h00) de cortisol salivaire.

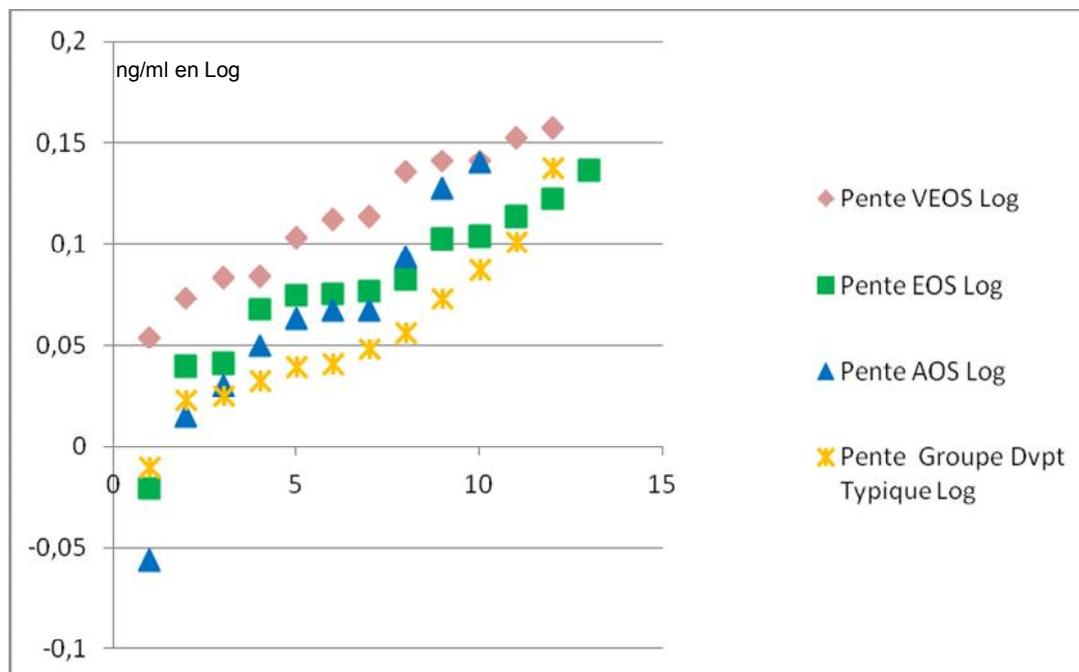
4.2.2.2. Pentés nocturnes du cortisol salivaire:

A l'opposé de la pente 8h00 à 16h00, la sécrétion du cortisol salivaire nocturne (Graphe 43) entre minuit et 8h00 le lendemain matin croit normalement donc la plupart des pentes de cortisol salivaire sont positives. Cependant, nous pouvons noter 2 patients sur 37 avec une pente ≤ 0 ,

- un patient EOS avec une pente de - 0.0205;
- un patient AOS, avec une pente de - 0.0560.

Un sujet au développement typique a également une pente très faiblement négative : - 0.0099.

Graphe 43: Pentés nocturnes du cortisol salivaire entre schizophrènes et sujets au développement typique.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Tableau 44 : Pentés nocturnes cortisol salivaire entre schizophrènes / groupe au développement typique.

Cycle	Analyse ng/ml en log	VEOS	EOS	AOS	Groupe dvpt typique	ANCOVA 4 échantillons	
Pente Minuit 8h_J2	Moyenne	+ 0.1126 n=12	+ 0.0782 n=13	+ 0.0597 n=10	+ 0.0548 n=12	F	p α 5 %
	Erreur type	0.0097	0.0115	0.0179	0.0115	2.561	0.034
Pente plate	Non	12	10	7	5	Fisher - Khi² 4 groupes	
	Oui	0	3	3	7		
	Total	12	13	10	12	p pour α 5 %	
	% pente plate	0	23.1	30	58.3	0.012 (X ² = 10.429)	

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Par ailleurs, afin de comparer les moyennes des pentes nocturnes entre les quatre échantillons (Tableau 44), une Anova (sans les covariables) met en évidence une différence statistiquement significative ($F_{(3,43)} = 4.365$, $p = 0.009$). Avec les covariables (Ancova), contrairement à l'observation pour les pentes diurnes, la significativité reste dans la zone $\alpha = 5\%$ ($F = 2.561$; $p = 0.034$).

En outre, la comparaison des pentes nocturnes entre les trois échantillons schizophrènes et le groupe contrôle au développement typique (Tableau 44) permet de mettre en exergue des observations, qui font écho aux constatations sur les pentes diurnes:

- d'une part, pour les trois échantillons schizophrènes, plus la schizophrénie semble débiter tôt et plus les moyennes des pentes nocturnes $_{\text{Minuit_8h_J2}}$ semblent fortes, avec donc des pentes moins aplaties et un gradient qui apparaît : moyenne pentes $_{\text{Minuit_8h_J2}}$ VEOS (+0.1126) > moyenne pentes $_{\text{Minuit_8h_J2}}$ EOS (+0.0782) > moyenne pentes $_{\text{Minuit_8h_J2}}$ AOS (+0.059);
- d'autre part, entre les trois échantillons schizophrènes, plus la schizophrénie semble débiter tôt et moins il y a de sujets avec une pente plate (comprise entre -0.05 et +0.05), même si une différence significative n'est pas nette entre les trois échantillons, sans modification par les covariables (test exact de Fisher Khi^2 , $p = 0.144$; $F = 4.143$) : nombre de pentes plates VEOS (0/12) < nombre de pentes plates EOS (3/13) < nombre de pentes plates AOS (3/10).
- Les sujets au développement typique ont une moyenne de pentes nocturnes ≥ 0.05 (+0.0548), soit non plate, qui s'inscrit dans le gradient après les patients AOS. La moyenne des pentes nocturnes des sujets au développement typique est

la plus faible des quatre échantillons, avec une différence statistiquement significative uniquement avec la moyenne des pentes des patients VEOS (Ancova, $p = 0.017$).

L'analyse des contrastes ne révèle ni significativité pour le contraste EOS / sujets au développement typique ($p = 0.296$), ni pour le contraste AOS /sujets au développement typique ($p = 0.764$).

- Entre les quatre échantillons, le nombre de sujets ayant une pente plate suit l'inverse du gradient des moyennes des pentes avec VEOS (0/12) < EOS (3/13) < AOS (3/10) < groupe typique 7/12). Les patients VEOS, qui ont la moyenne des pentes la plus forte, n'ont aucun sujet VEOS avec une pente plate. En revanche, le groupe au développement typique, qui a la moyenne des pentes nocturnes la plus faible, enregistre le plus de patients avec une pente plate entre minuit et 8h00 le lendemain matin (7/12, soit 58.3 % de son effectif).

Le test exact de Fisher met, de plus, en évidence une différence statistiquement significative ($p = 0.012$; $X^2 = 10.429$), pour le nombre de pentes plates nocturnes, entre les 4 échantillons, sans modification par les covariables.

Ainsi, les patients **VEOS** présentent :

- **les moyennes de pentes nocturnes les plus fortes (donc les pentes les moins aplaties)**, avec une différence statistiquement significative des moyennes des pentes diurnes des sujets au développement typique;
- **une absence de pentes plates** (khi2 significatif pour $\alpha 5\%$).

Plus la schizophrénie semble débuter tôt et plus les patients auraient une réactivité forte sur leur sécrétion nocturne (minuit-8h_J2) de cortisol salivaire.

En conclusion sur cette comparaison entre les trois échantillons de patients schizophrènes et les sujets au développement typique, il apparaît que les patients schizophrènes à début très précoce se distinguent des patients à schizophrénie plus tardive et du groupe au développement typique par :

- des concentrations de cortisol salivaire relativement **élevées sur les deux points de 8h00** (Ancova: différence statistiquement significative avec AOS et groupe au développement typique sur 8h_J1; Anova : différence statistiquement significative avec groupe au développement typique sur 8h_J2);
- des concentrations de cortisol salivaire relativement **plus basses de 11h00 à minuit** (Ancova : significativité 11h00 pour VEOS/EOS et minuit VEOS/AOS), soit une réactivité plus forte que les quatre autres échantillons qui se traduit par:
- une **moyenne de pentes** diurnes, comme de pentes nocturnes, **la plus forte**, avec inversement **le moins de patients ayant une pente plate** selon le gradient :
VEOS < groupe développement typique < EOS < AOS sur la période diurne 8h00-16h00 et VEOS < EOS < AOS < groupe développement typique, pour la période nocturne minuit-8h00 le lendemain matin.

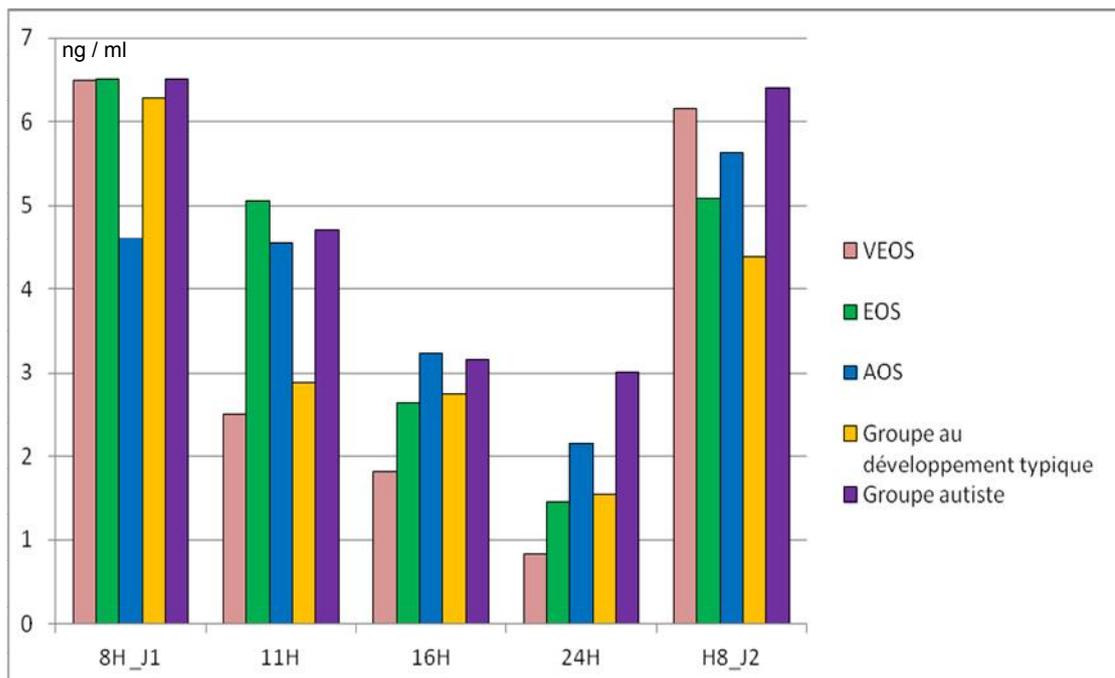
Les patients schizophrènes à début très précoce présenteraient donc des réponses anormales au stress, avec de grandes amplitudes de sécrétion de cortisol salivaire, qui les distingueraient des patients schizophrènes à début plus tardif et des sujets au développement typique.

4.3. Comparaison des groupes schizophrènes, autiste et du groupe contrôle au développement typique:

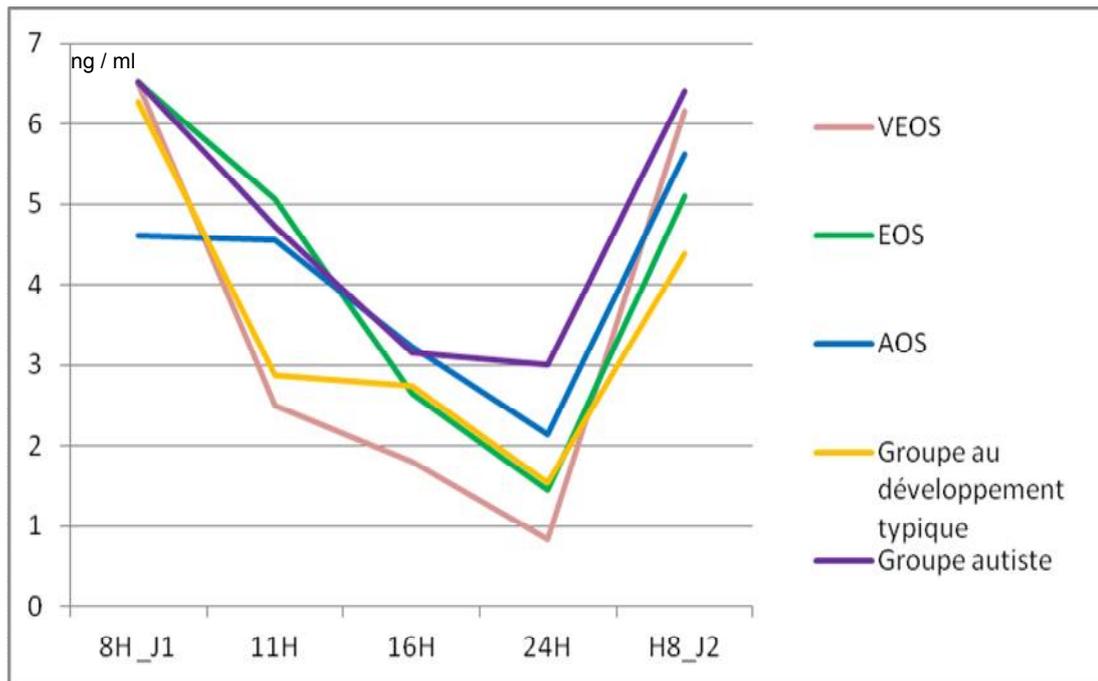
4.3.1 Cortisol salivaire : dosage et cycle.

Les graphes 44, 44 Bis et le tableau 45 donnent une représentation des concentrations de cortisol salivaire (moyenne \pm erreur type) chez les 37 patients schizophrènes, répartis selon l'âge de début de la schizophrénie, que nous avons maintenant comparés au groupe contrôle pathologique, les patients autistes (n = 20), mais aussi également au groupe contrôle au développement typique (n = 22).

Graphe 44 Histogramme et 44 Bis Courbes : Cortisol salivaire - 37 schizophrènes - 2 groupes contrôles.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Comme précédemment, nous avons tout d'abord testé l'hypothèse d'égalité des concentrations de cortisol salivaire sur l'ensemble du cycle, entre les cinq échantillons. En accord avec l'hypothèse de notre travail et les questions établies, nous avons cherché à déterminer si les patients schizophrènes à début très précoce avaient une réponse anormale au stress et notamment une plus grande vulnérabilité que les patients schizophrènes à début plus tardif, mais en ouvrant les comparaisons avec un deuxième groupe contrôle et notamment un groupe contrôle pathologique. Nous avons utilisé le modèle linéaire à mesures répétées, précédemment cité (Tableau 41), où les effets de l'âge, du genre et du stade pubertaire ne sont pas statistiquement significatifs sur les mesures de cortisol salivaire au cours du cycle nyctéméral.

L'Ancova (analyse de covariance réalisées avec les covariables âge /genre / stade pubertaire) à mesures répétées, sur les cinq points de prélèvement, ne retrouve pas d'effet groupe, mais un effet temps pour α 10 % ($p = 0.017$; $F = 3.396$) et surtout un effet d'interaction temps*groupes pour α 5 % ($p = 0.029$; $F = 1.864$).

Les **cinq échantillons** ont un **comportement différent**, par rapport à leur réponse au stress, sur l'ensemble du cycle nycthéral de cortisol salivaire.

Afin de poursuivre les comparaisons, nous avons par ailleurs testé l'hypothèse nulle d'égalité des concentrations de cortisol salivaire, pour chaque point du cycle étudié isolément, avec les moyennes obtenues entre les cinq sous-populations (3 échantillons schizophrènes + groupe au développement typique + groupe autiste). Nous avons utilisé le modèle linéaire multivarié, cité précédemment dans les analyses préliminaires (Tableau 41), où les effets âge / genre / stade pubertaire ne sont pas statistiquement significatifs sur les mesures de cortisol salivaire, pour aucun des cinq groupes. Dans ce contexte, nous avons alors ajouté une Anova, sans les covariables, entre les cinq échantillons, afin de rechercher une différence statistiquement significative sans l'effet de lissage des covariables présent dans le modèle. Nous avons enfin analysé les contrastes de l'échantillon schizophrène à début très précoce avec les autres échantillons schizophrènes et les deux groupes contrôles, jusqu'à une significativité α 10 %.

Tableau 45 : Cortisol salivaire - 37 schizophrènes - 2 groupes contrôles.

Cycle	Analyse ng/ml	VEOS	EOS	AOS	Groupe développement typique	Groupe autiste	Anova p α 5 %	Ancova p α 5 %
8h00 Jour 1	Moyenne	6.4907 n=14	6.5108 n=12	4.6180 n=10	6.2830 n=20	6.5100 n=20	0.538 (F _(4,71) = 0.786)	0.032 (F = 2.450)
	Erreur type	1.03212	0.96274	0.75813	0.992	0.99679		
11h00 Jour 1	Moyenne	2.5031 n=13	5.0592 n=13	4.5500 n=10	2.8700 n=12	4.7155 n=12	0.002 (F _(4,63) = 4.810)	0.028 (F = 2.510)
	Erreur type	0.23514	0.64858	0.58654	1.232	0.79478		
16h00 Jour 1	Moyenne	1.8077 n=13	2.6450 n=12	3.2300 n=10	2.7464 n=22	3.1570 n=22	0.006 (F _(4,72) = 3.903)	0.351 (F = 1.147)
	Erreur type	0.18379	0.34875	0.50807	0.953	0.36431		
24h00 Jour 1	Moyenne	0.8383 n=12	1.4562 n=13	2.1510 n=10	1.5433 n=12	3.0117 n=12	0.004 (F _(4,54) = 4.442)	0.035 (F = 2.398)
	Erreur type	0.12124	0.32570	0.50525	1.232	0.90999		
8h00 Jour 2	Moyenne	6.1592 n=14	5.0900 n=13	5.6270 n=10	4.3950 n=12	6.3975 n=12	0.241 (F _(4,64) = 1.410)	0.449 (F = 0.991)
	Erreur type	0.49038	0.50769	1.06958	1.232	0.82914		

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

L'Anova, sans ces covariables, retrouve une différence statistiquement significative entre les cinq échantillons, pour trois moments de la journée, comme lors de notre comparaison avec le groupe contrôle au développement typique : à 11 h00, p = 0.002; à 16h00, p = 0.006 et à minuit p = 0.004 (Tableau 45). Nous pouvons alors préciser les différences entre les groupes:

- groupe autiste / patients VEOS : les mêmes trois points avec une significativité marquée pour 16h00 et encore plus pour minuit, 11h00 (F_(1,31) = 7.609, p = 0.010), 16h00 (F_(1,33) = 13.785, p = 0.001) et minuit (F_(1,33) = 19.422, p < 0.000);
- groupe autiste / patients EOS : un seul point, minuit (F_(1,23) = 5.746, p = 0.025);
- groupe autiste / patients AOS : aucune différence statistiquement significative;
- groupe autiste / groupe au développement typique : trois différences

statistiquement significatives pour α 10 %, avec 11h00 ($F_{(1,30)} = 3.976$, $p = 0.055$), minuit ($F_{(1,22)} = 3.380$, $p = 0.080$) et 8h_J2 ($F_{(1,30)} = 3.558$, $p = 0.069$).

Cependant, les résultats corrigés avec l'Ancova montrent trois différences statistiquement significatives entre les cinq échantillons, un absent des résultats de l'Ancova, le premier point de 8h00 ($p = 0.032$) et deux qui viennent renforcer les résultats de l'Anvoca, le point de 11h00 ($p = 0.028$) et le point de minuit ($p = 0.035$). Sur ces trois points (8h_J1, 11h00 et minuit) et, comme d'ailleurs pour les cinq points de prélèvement, la moyenne des concentrations des patients VEOS est toujours inférieure à celle du groupe contrôle pathologique autiste.

Par ailleurs, le modèle linéaire multivarié (Ancova) établi avec les cinq échantillons, les trois covariables, indiquent au moyen des analyses de contraste :

- une seule différence statistiquement significative entre le groupe contrôle pathologique autiste et les patients VEOS, pour le point de minuit ($p = 0.019$);
- une absence de différence statistiquement significative entre le groupe autiste et les patients EOS;
- une différence statistiquement significative entre le groupe autiste et les patients AOS, mais avec α 10 %, pour le premier point de 8h00 ($p = 0.090$); et
- une seule différence, mais avec également une limite légèrement autour d'un α 10 %, entre le groupe contrôle pathologique autiste et le groupe contrôle au

développement typique, pour le point de 11h : $p = 0.092$. Le groupe au développement typique est cependant statistiquement différent de toutes les populations pathologiques rassemblées (3 échantillons schizophrènes + groupe autiste) pour ce point de 11h00 avec une significativité nette : $p = 0.018$.

Les autres contrastes rejoignent ce que nous avons déjà noté lors de la comparaison avec les trois échantillons schizophrènes et le groupe au développement typique. Les significativités oscillent juste de quelques unités puisque le modèle a inclus la population autiste et les calculs ont été établis avec cet échantillon supplémentaire.

Nous retrouvons donc:

- une seule différence statistiquement significative, pour le point de 8h00 le premier jour, entre groupe contrôle au développement typique et patients VEOS ($p = 0.031$);
- une différence statistiquement significative, pour le point de 11h00, entre groupe contrôle au développement typique et patients EOS ($p = 0.003$);
- une absence de différence statistiquement significative entre groupe contrôle au développement typique et patients AOS;
- une différence statistiquement significative entre patients VEOS et EOS au point de prélèvement de 11h00 ($p = 0.036$);
- deux différences statistiquement significatives entre patients VEOS et AOS au point de prélèvement de 8h00 au premier jour ($p = 0.016$) et de minuit ($p = 0.070$); et

- une différence statistiquement significative pour α 10% entre patients EOS et AOS pour le point de 8h le premier jour ($p = 0.063$). Cette différence était déjà autour d'un α 10 % pour le modèle linéaire multivarié à 4 échantillons ($p = 0.054$).

Les points de **8h00 le premier jour**, **11h00** et **minuit** sont **déterminants pour faire une différence entre les 5 échantillons**:

- A 8h00 le premier jour, les patients **VEOS**, **EOS** et **autistes** ont des concentrations de cortisol salivaire statistiquement **plus élevées** que les patients **AOS** et les **VEOS** ont aussi des concentrations de cortisol salivaire statistiquement **plus élevées** que le **groupe contrôle au développement typique**;
- A 11h00, les patients **VEOS** ont des concentrations statistiquement **plus faibles** que les patients **EOS**, tandis que le **groupe contrôle au développement typique** a également des concentrations statistiquement **plus faibles** que les patients **EOS**, mais aussi plus faibles que le **groupe autiste**.
- A minuit, les patients **VEOS** ont des concentrations de cortisol salivaire significativement **plus faibles** que le **groupe autiste** et plus faible que les patients **AOS**.

Les patients schizophrènes **AOS** ne présentent pas de concentration de cortisol salivaire statistiquement différentes de celle du **groupe contrôle au développement typique**.

En outre, comme précédemment, nous avons cherché un gradient de valeurs pour ces concentrations de cortisol salivaire entre les cinq échantillons. Pour les deux points de 8h00, les patients VEOS et le groupe autiste ont des concentrations de cortisol salivaire élevées (proche de 6.5 ng/ml pour 8h_J1 et proche de 6.3 pour 8h_J2). Cependant, les concentrations de cortisol salivaire des patients VEOS s'effondrent à 11h00 (différence $_{8h_J1/11h} = -3.9876$), comme celles des sujets au développement typique (différence $_{8h_J1/11h} = -3.413$), tandis que celles des patients EOS (différence $_{8h_J1/11h} = -1.4516$) et autistes (différence $_{8h_J1/11h} = -1.7945$) restent hautes. La différence entre patients VEOS et EOS est primordiale sur ce point de 11h00.

Les patients AOS ont, quant à eux, la plus faible amplitude de décroissance entre 8h_J1 et 11h00 (-0.068) puisqu'il ont la concentration de cortisol salivaire la plus faible des cinq échantillons à 8h_J1 (4.6180) et presque une concentration similaire à 11h00 (4.5500).

A 16h00 et minuit, les patients VEOS et EOS ont les moyennes de leurs concentrations les plus faibles, suivies par les sujets au développement typique avec un gradient VEOS < EOS < sujets au développement typique. Les patients AOS ont la moyenne de concentration de cortisol salivaire la plus forte à 16h00, tandis que le groupe autiste est le plus fort à minuit:

Gradient $_{16h}$: VEOS (1.8077) < EOS (2.6450) < sujets au développement typique (2.7464) < groupe autiste (3.1570) < AOS (3.2300).

Gradient $_{Minuit}$: VEOS (0.8383) < EOS (1.4562) < sujets au développement typique (1.5433) < AOS (2.1510) < groupe autiste (3.0117).

Le point de minuit est déterminant pour différencier les patients VEOS et le groupe autiste.

Nous allons compléter ces constatations par l'étude des pentes diurnes et nocturnes de cortisol salivaire pour les cinq groupes.

Nous avons enfin terminé par une comparaison, pour chaque point de prélèvement, des valeurs pour chaque patient, dans chaque échantillon schizophrène et chaque groupe contrôle, par un test exact de Fisher, test de χ^2 . Avec les trois covariables, nous retrouvons des effets de l'âge, du genre et de la puberté sur les points de prélèvement de 11h00, minuit et 8h le lendemain matin.

- Pour le prélèvement de 11h00, un effet âge ($p < 0.000$), un effet genre ($p = 0.004$) et un effet de la puberté ($p < 0.000$) sont statistiquement significatifs sur la répartition des effectifs pour les mesures de cortisol salivaire.
- Pour le prélèvement de minuit, un effet âge ($p < 0.047$), un effet genre ($p = 0.036$) et un effet de la puberté ($p < 0.047$) sont statistiquement significatifs sur la répartition des effectifs pour les mesures de cortisol salivaire.
- Pour le prélèvement de 8h00 le deuxième jour, un effet âge ($p < 0.000$), un effet genre ($p = 0.001$) et un effet de la puberté ($p < 0.000$) sont statistiquement significatifs sur la répartition des effectifs pour les mesures de cortisol salivaire.

Ainsi, les cinq échantillons diffèrent sur leur cycle du cortisol salivaire, avec notamment des concentrations élevées de cortisol salivaire chez les patients **VEOS** et le **groupe autiste** à 8h_J1, avec **un effondrement des concentrations** pour les patients **VEOS** de 11h00 à minuit (concentrations les plus basses des cinq échantillons) tandis que celles du groupe autiste reste hautes et surtout la plus haute à minuit (différence très significative patients autistes / VEOS avec fort effet intergroupe).

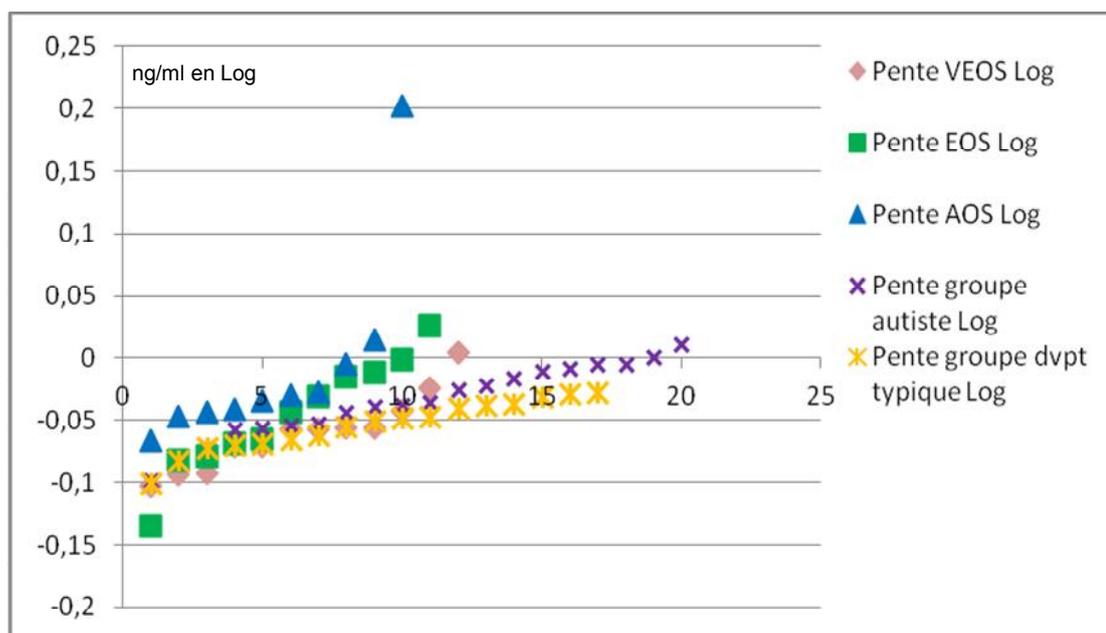
4.3.2. Pentes du cortisol salivaire:

Observons à présent les pentes de sécrétion du cortisol salivaire pour les trois échantillons schizophrènes et les deux groupes contrôles, sur la journée (8h00-16h00) et sur la nuit (minuit-8h00 le lendemain matin, jour 2), à travers les graphes 45 et 46, les tableaux 46 et 47.

4.3.2.1. Pentes diurnes du cortisol salivaire:

Comme nous l'avons déjà observé avec le groupe contrôle au développement typique, les pentes diurnes sont habituellement négatives, puisque la sécrétion de cortisol décroît après le pic matinal. Nous avons également déjà noté 4 patients sur 37 avec une pente ≥ 0 et le graphe nous permet de rajouter deux pentes positives parmi les 20 patients autistes, l'une à $+ 0.0009$ et l'autre à $+ 0.0112$.

Graphe 45: Pente diurne cortisol salivaire, patients schizophrènes, groupes contrôles.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Par ailleurs, afin de comparer les moyennes des pentes diurnes entre les cinq échantillons (Tableau 46), une Anova (sans les covariables) met en évidence une différence statistiquement significative ($F_{(4,65)} = 2.993$, $p = 0.030$). Avec les covariables (Ancova), la significativité évolue dans la zone α 10 % ($F = 1.879$, $p = 0.088$).

Tableau 46 : Pentas diurnes cortisol salivaire entre schizophrènes / groupes contrôles.

Cycle	Analyse ng/ml en log	VEOS	EOS	AOS	Groupe dévlpmt typique	Groupe autiste	ANCOVA 5 échantillons	
Pente 8h00 16h00	Moyenne	-0.0597 n=12	-0.0459 n=11	-0.0079 n=10	-0.0541 n=17	-0.0353 n=20	F	P α 10 %
	Erreur type	0.0087	0.0138	0.0242	0.0050	0.0066	1.879	0.088
Pente plate	Non	9	5	2	9	7	Fisher - χ^2 5 groupes	
	Oui	3	6	8	8	13		
	Total	12	11	10	17	20	0.093 ($\chi^2 = 7.898$)	
	% pente plate	25	54.5	80	47	65		

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Par ailleurs, le modèle linéaire univarié, établi entre les cinq échantillons et les trois covariables, afin de comparer les pentes diurnes, retrouve également ce que nous avons déjà observé lors de notre étude avec le groupe contrôle au développement typique: les schizophrénies à début très précoce apparaissent associées aux pentes les plus fortes (en valeur absolue), mais aussi au plus faible nombre de pentes plates (seulement 25 % de leur effectif). Les patients du groupe autiste se distinguent alors par une moyenne de pentes diurnes:

- plus faible que celle des patients VEOS, avec des pentes plus plates (entre - 0.05 et + 0.05, soit -0.0353), qui se situe entre la moyenne des pentes EOS (-0.0459)

et la moyenne des pentes AOS (-0.079), mais sans différence statistiquement significative avec ni l'une, ni l'autre : $p = 0.543$ pour le contraste EOS / groupe autiste et $p = 0.231$ pour le contraste AOS / groupe autiste;

- sans différence statistiquement significative avec la moyenne des pentes diurnes des patients VEOS (-0.0597), même si la significativité est plus proche qu'avec les autres échantillons schizophrènes : $p = 0.102$ pour le contraste VEOS / groupe autiste.
- sans différence statistiquement significative avec la moyenne des pentes diurnes du groupe au développement typique (-0.0541) : $p = 0.247$ pour le contraste groupe au développement typique / groupe autiste.

Les autres contrastes sur les moyennes des pentes diurnes entre les cinq échantillons restent dans la continuité de nos observations entre les trois échantillons schizophrènes et le groupe au développement typique. Les chiffres évoluent juste de quelques unités puisque le groupe contrôle pathologique a été rajouté dans les calculs du modèle linéaire univarié. Les sujets au développement typique ont une moyenne de pente diurne ≥ -0.05 (-0.0541), qui se situe entre la moyenne des pentes VEOS (-0.0597) et la moyenne des pentes EOS (-0.0459), mais sans différence statistiquement significative avec ni l'une, ni l'autre. La moyenne des pentes diurnes des sujets au développement typique reste seulement statistiquement différente de l'échantillon AOS ($p = 0.036$ avec $\alpha 5\%$).

Entre les trois échantillons schizophrènes, les analyses de contraste nous permettent de compléter le gradient des moyennes des pentes diurnes : plus la schizophrénie semble débuter tôt et plus les moyennes des pentes diurnes sont fortes avec donc des pentes moins aplaties et un gradient décroissant qui apparaît (en valeur absolue): moyenne pentes $_{8h_{16}}$ VEOS (-0.0597) > moyenne pentes $_{8h_{16}}$ EOS (-0.0459) > moyenne pentes $_{8h_{16}}$ AOS (-0.0079). De plus, le contraste entre la moyenne des pentes VEOS et la moyenne des pentes AOS est statistiquement significatif ($p = 0.027$), de même que le contraste entre la moyenne des pentes EOS et la moyenne des pentes AOS ($p = 0.058$).

Entre les cinq échantillons (3 échantillons schizophrènes + 2 groupes contrôles), les patients VEOS ont le moins de pentes plates 8h00-16h00 (25%) et les patients AOS le plus grand nombre (80 %). La comparaison des cinq échantillons donne ainsi deux gradients inverses, à partir des VEOS :

- pentes les plus fortes = pentes VEOS (en valeur absolue), avec un gradient descendant (en valeur absolue): moyenne pentes $_{8h_{16h}}$ VEOS (-0.0597) > moyenne pentes $_{8h_{16h}}$ groupe au développement typique (-0.0541) > moyenne pente $_{8h_{16h}}$ EOS (-0.0459) > moyenne pente $_{8h_{16h}}$ autiste (-0.0353) > moyenne pente $_{8h_{16h}}$ AOS (-0.0079) et
- le moins de pentes plates = nombre de pentes plates VEOS, avec un gradient ascendant : nombre de pentes plates VEOS (3/12) < nombre de pentes plates groupe au développement typique (8/17) < nombre de pentes plates EOS (6/11) < nombre de pentes plates autistes (13/20) < nombre de pentes plates AOS (8/10).

Le test exact de Fisher met, de plus, en évidence une différence statistiquement significative ($p = 0.093$; $\chi^2 = 7.898$), avec prise en compte des covariables, pour la fréquence de pentes plates diurnes, entre les 5 échantillons, avec α entre 5 et 10 %.

Ainsi, comparés aux cinq échantillons, les patients **VEOS** ont **les pentes diurnes les plus fortes, le moins de pentes plates** (khi2 significatif pour α entre 5 et 10 %), tandis que les patients **AOS** ont **les pentes diurnes les moins fortes et le plus de pentes plates**.

Les patients **autistes** ont une moyenne de pentes diurnes **sans différence statistiquement significative**, ni avec les échantillons schizophrènes, ni avec le groupe au développement typique.

Le **groupe au développement typique** a une moyenne de pentes diurnes, juste inférieure à la moyenne des pentes diurnes **VEOS**, mais avec **une seule différence statistiquement significative**, la moyenne des pentes des patients **AOS**.

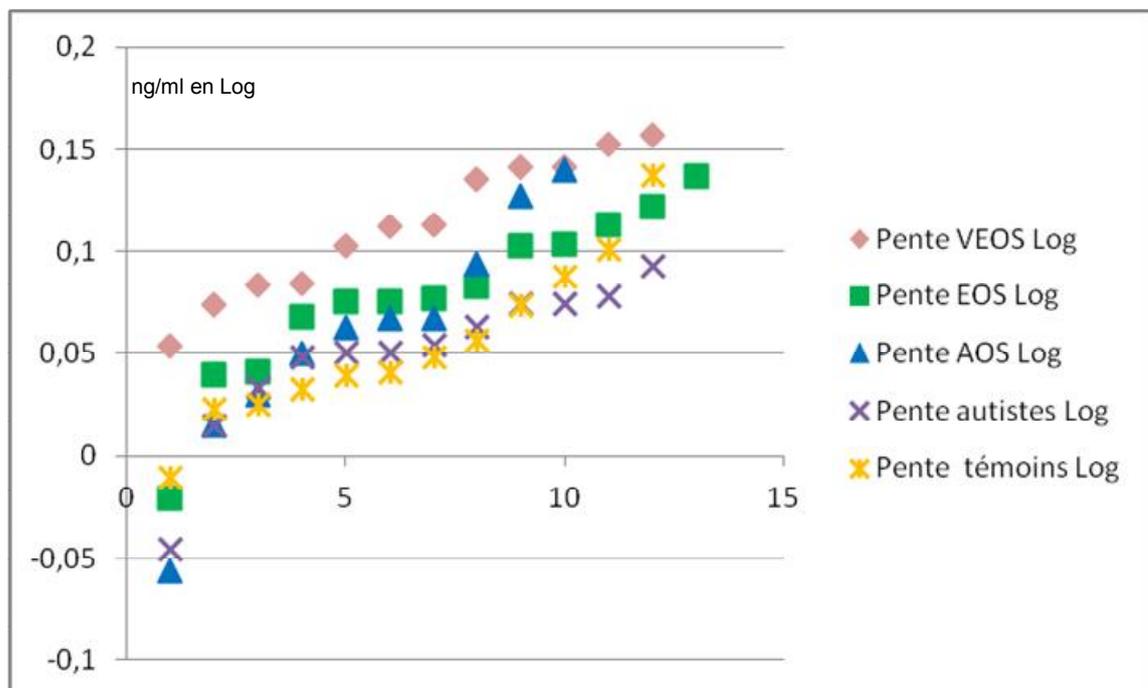
Les patients **AOS** présentent une moyenne de pentes diurnes **significativement moins forte et plus plate** que les patients **VEOS**, **EOS** et les sujets du **groupe au développement typique**.

Les patients schizophrènes à début très précoce seraient donc plus réactifs au stress que les patients à début plus tardif (pentes fortes donc grande décroissance dans les concentrations de cortisol salivaire entre 8h00 et 16h00) et plus réactif au stress que les deux groupes contrôles. Les schizophrènes à début tardif se distingueraient par leurs pentes les plus plates (la plus faible décroissance de concentration de cortisol salivaire entre 8h et 16h) et la fréquence de leurs pentes plates.

4.3.2.2. Pentes nocturnes du cortisol salivaire:

La sécrétion du cortisol salivaire nocturne entre minuit et 8h00 le lendemain matin croit normalement. Nous avons noté, dans la précédente comparaison (3 échantillons schizophrènes + groupe au développement typique), deux patients schizophrènes sur 37 avec une pente négative, ainsi qu'un sujet au développement typique. Un patient autiste a également une pente négative, mais plate (-0.0451).

Graphe 46: Pentes nocturnes du cortisol salivaire entre schizophrènes et groupes contrôles.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

De plus, afin de comparer les moyennes des pentes nocturnes entre les cinq échantillons (Tableau 48), l'Anova (sans les covariables) met en évidence une différence statistiquement significative, encore plus marquée que pour les pentes diurnes ($F_{(4,54)} = 4.531, p = 0.003$). Avec les covariables (Ancova), la significativité reste dans la zone α 5 % ($F = 2.896, p = 0.013$)

Tableau 47 : Pentés nocturnes cortisol salivaire entre schizophrènes/groupes contrôles.

Cycle	Analyse ng/ml en log	VEOS	EOS	AOS	Groupe dévlpmnt typique	Groupe autiste	ANCOVA 5 échantillons	
Pente Minuit 8h_J2	Moyenne	+ 0.1126 n=12	+ 0.0782 n=13	+ 0.0597 n=10	+ 0.0548 n=12	+ 0.0493 n=12	F	P α 5 %
	Erreur type	0.0097	0.0115	0.0179	0.0115	0.0105	2.896	0.013
Pente plate	Non	12	10	7	5	7	Fisher - Khi ²	
	Oui	0	3	3	7	5	5 groupes	
	Total	12	13	10	12	12	0.019 (X ² = 11.231)	
	% pente plate	0	23.1	30	58.3	41.7		

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

En outre, le groupe autiste a la seule des moyennes de pentés nocturnes ≤ 0.05 (+ 0.0493), soit une moyenne aplatie de pentés nocturnes, qui s'inscrit dans le gradient des pentés des patients schizophrènes, après les patients AOS et après les patients au développement typique : moyenne pentés Minuit_8h_J2 VEOS (+0.1126) > moyenne pentés Minuit_8h_J2 EOS (+0.0782) > moyenne pentés Minuit_8h_J2 AOS (+0.059) > moyenne pentés Minuit_8h_J2 groupe au développement typique (+0.0548) > moyenne pentés Minuit_8h_J2 groupe autiste (+0.0493).

La moyenne des pentés nocturnes des patients du groupe autiste est la plus faible des cinq échantillons, avec une différence statistiquement significative uniquement avec la moyenne des pentés des patients VEOS (Ancova, $p = 0.012$). L'analyse des autres contrastes avec le groupe autiste ne révèle aucune autre significativité : contraste EOS / groupe autiste ($p = 0.294$); contraste AOS / groupe autiste ($p = 0.814$); contraste groupe au développement typique / groupe autiste ($p = 0.957$).

Néanmoins, le modèle linéaire univarié, pour cette pente nocturne, permet de compléter les contrastes et la moyenne des pentes des patients VEOS apparaît statistiquement différente de la moyenne des pentes de deux autres échantillons, pour α 5 %:

- échantillon AOS ($p = 0.032$);
- groupe au développement typique ($p = 0.014$).

De plus, comme nous avons noté lors de la comparaison avec le groupe contrôle au développement typique, si nous considérons uniquement les quatre échantillons pathologiques, le pourcentage de sujets ayant une pente plate suit l'inverse du gradient des moyennes des pentes. Les patients VEOS, qui ont la moyenne des pentes la plus forte, n'ont aucun sujet VEOS avec une pente plate. Toutes les pentes des patients VEOS sont supérieures à + 0.0500. En revanche, le groupe autiste, qui la moyenne des pentes nocturnes la plus faible, enregistre le plus de patients avec une pente plate entre minuit et 8h00 le lendemain matin ($n=5$, 41.7 % de son effectif). La comparaison des quatre échantillons pathologiques donne ainsi deux gradients inverses, à partir des VEOS :

- pentes les plus fortes = pentes VEOS, avec un gradient descendant : moyenne pentes $_{\text{Minuit_8h_J2}}$ VEOS (+0.1126) > moyenne pentes $_{\text{Minuit_8h_J2}}$ EOS (+0.0782) > moyenne pente $_{\text{Minuit_8h}}$ AOS (+0.057) > moyenne pente $_{\text{Minuit_8h}}$ autiste (+0.0493)
et
- le moins de pentes plates = nombre de pentes plates VEOS, avec un gradient ascendant : nombre de pentes plates VEOS (3/12) < nombre de pentes plates EOS (3/13) < nombre de pentes plates AOS (3/10) < nombre de pentes plates groupe autiste (5/12).

Le groupe au développement typique a une moyenne de pente (+0.0548) plus forte que celle du groupe autiste (+0.0493), sans différence statistiquement significative, mais le nombre de pentes plates au sein du groupe au développement typique (7/12) est le plus important parmi les cinq échantillons et dépasse notamment celui du groupe autiste (5/12). La différence entre les concentrations de cortisol salivaire est, en effet, la plus basse pour le groupe au développement typique entre minuit et 8h le lendemain matin (différence $_{\text{Minuit_8h_J2_Typique}} = +2.8517$), alors qu'elle est la plus forte pour les patients VEOS (différence $_{\text{Minuit_8h_J2_VEOS}} = +5.3209$) et presque similaire pour les trois autres échantillons (différence $_{\text{Minuit_8h_J2_Autiste}} = + 3.3858 \approx \text{différence}_{\text{Minuit_8h_J2_AOS}} = + 3.476 \approx \text{différence}_{\text{Minuit_8h_J2_EOS}} = + 3.6338$).

Le test exact de Fisher met enfin également en évidence une différence statistiquement significative $p = 0.019$, pour le nombre de pentes plates nocturnes, entre les 5 échantillons, sans modification statistiquement significative avec les covariables.

Ainsi, les patients **VEOS** ont **la moyenne des pentes nocturnes la plus forte**, qui diffère significativement avec les 3 échantillons (**AOS**, **groupe pathologique autiste** et **groupe contrôle au développement typique**) et **le moins de pentes plates**.

Le **groupe autiste** a la moyenne des pentes nocturnes la plus faible.

Le **groupe au développement typique** a **le plus de pentes plates**.

Les patients schizophrènes à début très précoce auraient une réactivité au stress plus forte que les patients schizophrènes à début plus tardif, mais aussi plus forte que le groupe autiste et le groupe au développement typique, avec la plus grande variation dans les concentrations entre minuit et 8h le lendemain matin.

En conclusion sur cette comparaison entre trois échantillons schizophrènes, un groupe contrôle au développement typique et un groupe autiste, il semble que :

- au point de 8h00, les patients **VEOS**, **EOS** et **autistes** ont des concentrations de cortisol salivaire statistiquement **plus élevées** que les patients **AOS** et les **VEOS** ont aussi des concentrations plus élevées que le **groupe au développement typique**;
- le point de 11h00 est déterminant pour faire une différence entre patients et groupe au développement typique (VEOS/EOS/développement typique) tandis que le point de minuit est important pour une différence statistiquement significative entre les patients schizophrènes à début très précoce et le groupe autiste;
- les patients schizophrènes à début très précoce ont une moyenne de pentes diurnes, comme de pentes nocturnes, la plus forte, avec le moins de patients ayant une pente plate;
- les patients schizophrènes à début très précoce se distinguent des patients à schizophrénie à début plus tardif sur les pentes diurnes et nocturnes, avec une réactivité plus forte diurne et nocturne, et donc apparaissent plus vulnérables au stress que les patients schizophrènes à début plus tardif. Ceci fera l'objet d'un plus ample développement dans la discussion.

4.4. Résultats biologiques pour les apparentés des patients:

4.4.1. Cycle du cortisol salivaire chez les 54 sujets apparentés:

Pour les analyses du recueil de cortisol salivaire pour ces membres familiaux, nous avons procédé en deux temps, d'une part une comparaison selon la qualité du lien au patient schizophrène (mère, père, ou fratrie) et d'autre part en regroupant tous les apparentés de premier degré, selon l'âge du début de la pathologie du patient qui les reliait à l'étude.

4.4.1.1. Apparentés et cortisol salivaire : étude/qualité du lien au patient.

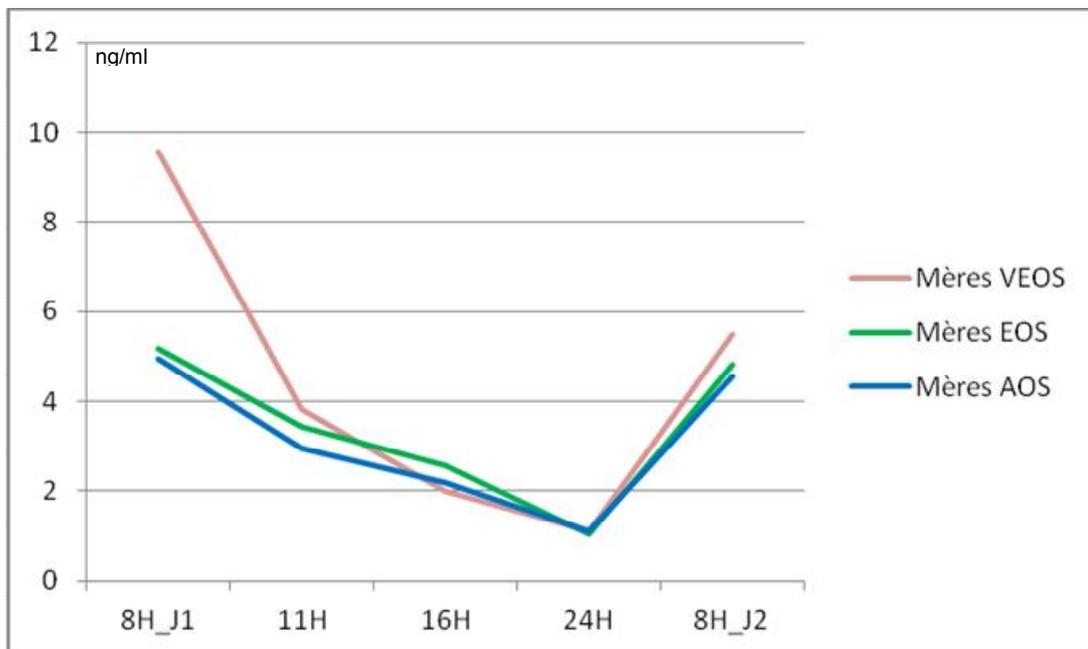
Pour être plus explicite, nous avons recherché si les mères de patients schizophrènes à début très précoce (VEOS) étaient plus réactives au stress que les mères de patients de EOS ou les mères de patients AOS (Graphe 47; Tableau 48). Nous avons renouvelé les tests pour les pères de patients VEOS (Graphe 58; Tableau 49), par rapport aux pères de patients EOS et AOS, ainsi que pour les fratries (Graphe 59; Tableau 50).

1. Tests pour les mères de patients:

Tout d'abord, nous avons testé l'hypothèse nulle des concentrations de cortisol salivaire, sur l'ensemble du cycle nyctéméral, pour les trois échantillons de mères de patients. Nous avons utilisé le modèle linéaire général, à mesures répétées, cité prédominamment dans les analyses préliminaires, où les trois covariables (âge / genre / stade pubertaire) n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur les mesures de cortisol salivaire de ces mères de patients. L'Ancova à mesures répétées ne met en évidence aucun effet statistiquement significatif, tant pour l'effet groupe, l'effet temps, que l'effet d'interaction temps-groupes.

Nous avons alors testé les contrastes entre les trois échantillons, à partir des mères de patients schizophrènes à début très précoce. Dans la continuité de notre hypothèse de travail et des questions établies, l'Ancova à mesures répétées et l'analyse des contrastes n'isole pas de différence statistiquement significative sur l'ensemble des cinq points de prélèvement, en fonction de l'âge de début de la schizophrénie du patient auquel sont liées ces mères.

Graphe 47 : Mères de patients/âge début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Nous avons poursuivi les analyses en testant l'hypothèse nulle d'égalité des concentrations de cortisol salivaire, pour chaque point du cycle étudié isolément, avec les moyennes obtenues pour chaque échantillon de mères (Graphe 47; Tableau 48). Nous avons également utilisé le modèle linéaire multivarié, cité précédemment dans les analyses préliminaires, où les trois covariables (âge / sexe / stade pubertaire) n'ont pas un effet statistiquement significatif chez ces mères de patients.

L'Ancova, avec son modèle corrigé, retrouve une seule différence statistiquement significative, pour le prélèvement de 16h00 ($F = 3.507$, $p = 0.053$). La significativité reste limite, au dessus d'un α 10 %, pour le premier prélèvement de 8h00 ($F = 2.167$, $p = 0.150$) comme pour le deuxième prélèvement de 8h00 ($F = 2.256$, $p = 0.139$).

Dans notre hypothèse directionnelle de mères VEOS plus réactives que les mères EOS et AOS, les deux prélèvements de 8h00 étaient alors notamment intéressants à analyser dans les contrastes.

- Les mères VEOS ont des résultats statistiquement différents des mères EOS pour deux points : 8h_J1 ($p = 0.051$) et 16h00 ($p = 0.050$).
- Les mères VEOS ont, de plus, des résultats statistiquement différents des mères AOS pour le premier prélèvement de 8h00 ($p = 0.098$ avec α 10 %).
- Les mères VEOS n'ont pas de différence statistiquement significative avec les mères EOS, ou AOS, pour le deuxième point de 8h00.
- les mères EOS et AOS ne présentent aucune différence statistiquement significative sur les cinq points de prélèvement de cortisol salivaire, étudiés isolément.

Au niveau des cinq points de prélèvements, un test exact de Fisher, test de χ^2 ne retrouve enfin aucune différence statistiquement significative, avec notamment aucune modification statistiquement significative par les covariables, au sein des effectifs dans chaque échantillon (mères VEOS / mères EOS / mères AOS), ce qui est rassurant sur l'homogénéité des échantillons.

Tableau 48 : Mères de patients/âge début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire.

Cycle	Analyse ng/ml	Mères VEOS	Mères EOS	Mères AOS	Effectif total	ANCOVA p α 5 à 10 %	Contrastes positifs
8h00 Jour 1	Moyenne	9.5164 n=7	5.1700 n=9	4.9500 n=8	6.3775 n=24	0.150 (F = 2.167)	Mères VEOS/ mères EOS
	Erreur type	2.36274	0.62075	0.60159	0.83282		Mères VEOS/ mères AOS
11h00 Jour 1	Moyenne	3.8229 n=7	3.4356 n=9	2.9700 n=8	3.3933 n=24	0.622 (F = 0.610)	
	Erreur type	0.79344	0.58003	0.57776	0.36140		
16h00 Jour 1	Moyenne	2.0129 n=7	2.5789 n=9	2.1938 n=8	2.2854 n=24	0.053 (F = 3.507)	Mères VEOS/ mères EOS
	Erreur type	0.38647	0.41316	0.36547	0.22828		
24h00 Jour 1	Moyenne	1.0857 n=7	1.0475 n=8	1.0950 n=8	1.0757 n=23	0.781 (F = 0.363)	
	Erreur type	0.74110	0.26075	0.29516	0.15394		
8h00 Jour 2	Moyenne	5.4814 n=7	4.8267 n=9	4.5588 n=8	4.9283 n=24	0.139 (F = 2.256)	
	Erreur type	1.04527	0.61159	0.60193	0.41798		

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Ainsi, les mères de patients **VEOS** présentent des concentrations de cortisol salivaire statistiquement **plus élevées** que celles des mères **EOS** et **AOS** pour le **premier prélèvement de 8h**, et significativement plus basses que celles des mères **EOS** pour le prélèvement de **16h00**.

Les mères de patients schizophrènes à début très précoce semblent donc plus réactives au stress avec un fort pic de cortisol matinal, que les mères de patients schizophrènes à début plus tardif (EOS et AOS).

2. Tests pour les pères de patients:

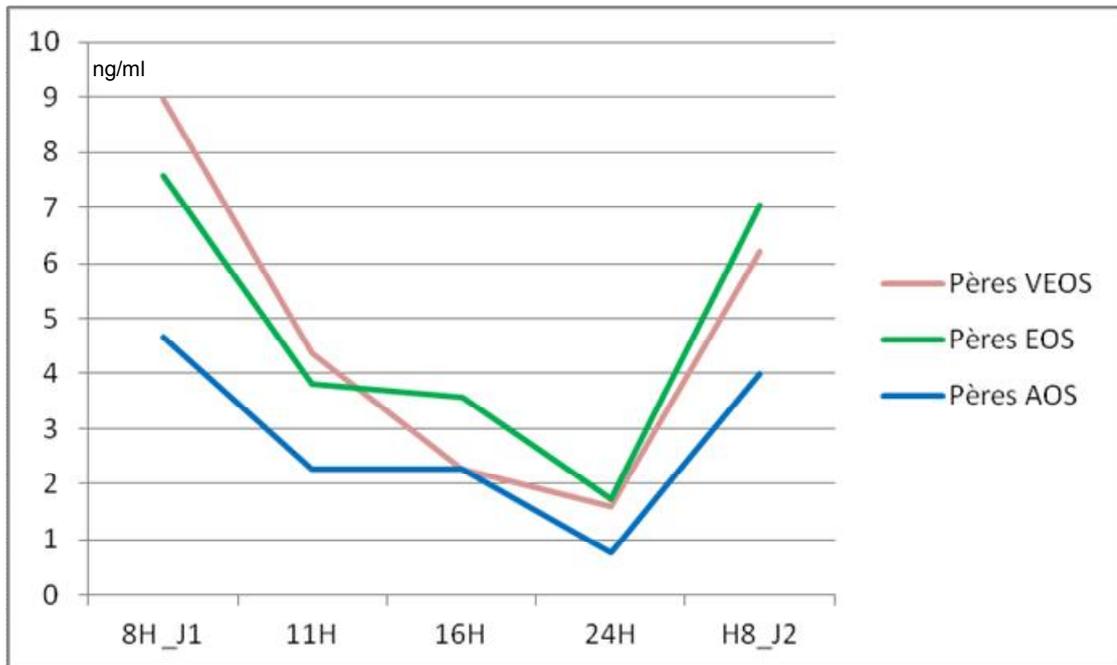
Comme pour les mères de patients, nous avons débuté les analyses en testant l'hypothèse nulle des concentrations de cortisol salivaire, sur l'ensemble du rythme nyctéméral, pour les trois échantillons de pères de patients (Graphe 48; Tableau 49).

Le modèle linéaire général à mesures répétées, cité précédemment, établi pour ces trois échantillons et les trois covariables (âge / genre / stade pubertaire) ne met en évidence aucun effet de l'âge, du genre et du stade pubertaire sur les mesures de cortisol salivaire pour les trois échantillons de pères de patients. L'Ancova à mesures répétées sur les cinq points de prélèvement trouve un effet groupe à la limite d'un α 10 % ($p = 0.102$ et $F = 2.887$), mais aucun effet temps et aucun effet d'interaction temps-groupes.

Nous avons poursuivi par l'analyse des contrastes afin de chercher si les pères VEOS avaient un comportement différent des autres échantillons sur l'ensemble du cycle du cortisol salivaire, dans la continuité de l'hypothèse de notre travail et des questions. Or, alors que nous n'avons aucun contraste significatif pour les mères de patients, sur l'ensemble du cycle du cortisol salivaire, l'Ancova à mesures répétées retrouve une différence statistiquement significative pour les pères de patients, et en particulier entre les pères EOS et les pères AOS sur l'ensemble des cinq de prélèvement ($p = 0.047$).

Le contraste des pères VEOS, avec les pères AOS, est moins net sur l'ensemble du cycle ($p = 0.125$).

Graph 48 : Pères de patients/âge début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Par ailleurs, nous avons poursuivi les analyses en testant l'hypothèse nulle d'égalité des concentrations de cortisol salivaire, pour chaque point du cycle, étudié isolément, avec les moyennes obtenues pour chaque point de prélèvement. Comme pour les mères de patients, pour le dosage de 8h00 le premier jour et le dosage de 11h00, les taux moyens de cortisol salivaire des pères VEOS sont supérieurs à ceux des pères EOS et AOS (Graph 48; Tableau 49). Cependant, le modèle linéaire général multivarié (Ancova), cité également dans les analyses préliminaires (Tableau 41) retrouve un modèle corrigé sans différence statistiquement significative.

L'analyse des contrastes est donc intéressante (Tableau 49) et, comme pour les mères de patients, rejoint le visuel du graph 48.

- Les pères VEOS ont certains résultats intéressants, différents des pères EOS et des pères AOS, mais un peu loin de la significativité:

- ❖ pour les pères VEOS avec les pères EOS : point de 16h00 ($p = 0.107$);

❖ pour les pères VEOS avec les pères AOS: trois points, soit 8h00 le premier jour ($p = 0.164$), 11h00 ($p = 0.134$) et 8h00 le deuxième jour ($p = 0.161$).

➤ Les pères EOS se distinguent en revanche des pères AOS sur deux points statistiquement significatifs: 8h00 le premier jour ($p = 0.066$) et 16h00 ($p = 0.055$), tandis que le point de 8h le deuxième jour est juste au dessus du seuil de significativité ($p = 0.141$).

Tableau 49 : Pères de patients/âge début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire.

Cycle	Analyse ng/ml	VEOS	EOS	AOS	Effectif total	ANCOVA $p \alpha 5 \text{ à } 10 \%$	Contrastes positifs $\alpha 10 \%$
8h00 Jour 1	Moyenne	8.9717 n=6	7.5638 n=8	4.9533 n=6	7.2030 n=20	0.151 (F = 2.204)	Pères EOS/ Pères AOS
	Erreur type	2.16743	2.00223	2.24577	3.586744		
11h00 Jour 1	Moyenne	4.3833 n=6	3.8013 n=8	2.1533 n=6	3.4815 n=20	0.476 (F = 0.898)	
	Erreur type	1.62816	1.66467	1.08354	2.52438		
16h00 Jour 1	Moyenne	2.2667 n=6	3.5862 n=8	1.9767 n=6	2.7075 n=20	0.170 (F = 2.058)	Pères EOS/ Pères AOS
	Erreur type	10.64119	1.06773	2.7075	1.36915		
24h00 Jour 1	Moyenne	1.6050 n=6	1.7425 n=8	0.6950 n=6	1.3870 n=20	0.371 (F = 1.166)	
	Erreur type	0.62858	0.83472	0.36528	1.06542		
8h00 Jour 2	Moyenne	6.2150 n=6	7.0413 n=8	3.6483 n=6	5.7755 n=20	0.365 (F = 1.183)	
	Erreur type	0.60944	1.48566	0.79942	0.71643		

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Au niveau des cinq points de prélèvements, un test exact de Fisher, test de χ^2 , ne retrouve aucune différence statistiquement significative, avec notamment aucune modification statistiquement significative par les covariables, au sein des effectifs dans chaque échantillon (pères VEOS / pères EOS / pères AOS), ce qui est rassurant sur l'homogénéité des échantillons.

Ainsi, les résultats de pères de patients sont légèrement différents de ceux des mères de patients, avec notamment **un effet sur l'ensemble du rythme nyctéméral** où les pères des patients EOS présentent des patterns de cycle du cortisol salivaire statistiquement différents des pères des patients AOS.

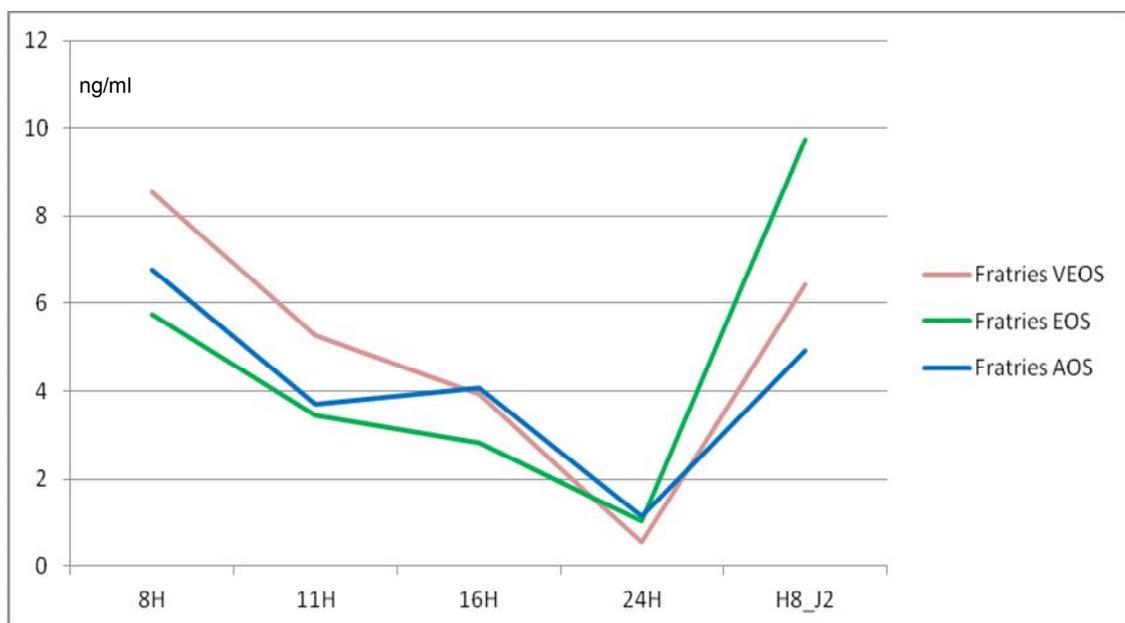
Les différences sont moins nettes avec les pères des patients VEOS, même s'il est observé **une certaine réactivité** sur le premier point de 8h00, avec des comportements différents sur plusieurs points du cycle (11h00; 16h00; 8h_J2), et notamment des taux plus bas de cortisol chez ces pères de patients VEOS comparés aux pères de patients EOS.

3. Tests pour les fratries de patients:

Comme pour les mères et les pères de patients, nous avons suivi la même procédure avec un test de l'hypothèse nulle des concentrations de cortisol salivaire, entre les trois échantillons de fratries, pour l'ensemble du rythme nyctéméral, mais aussi chaque point étudié isolément (Graphe 49; Tableau 50). Nous avons tout d'abord établi un modèle linéaire général à meures répétées, même si le faible effectif des fratries ($n = 10$) ne nous permet pas de tester pleinement nos hypothèses. Nous n'avons en effet pas

d'effet groupe statistiquement significatif et le faible effectif de l'échantillon EOS ne permet pas de tester l'effet temps et l'effet interaction temps*groupes avec une puissance statistique suffisante. Nous avons néanmoins poussé les analyses avec les contrastes, entre les échantillons, et l'Ancova à mesures répétées retrouve une différence statistiquement limite, avec une significativité juste au dessus d'un α 10 %, entre les fratries VEOS et les fratries AOS ($p = 0.135$).

Graphe 49 : Fratries de patients/âge début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Par ailleurs, nous avons continué en testant l'hypothèse nulle d'égalité des concentrations de cortisol salivaire, pour chaque point de prélèvement étudié isolément, avec les moyennes obtenues entre les trois échantillons de fratries de patients (Tableau 50). Le modèle linéaire multivarié, cité précédemment dans les analyses préliminaires, ne trouve aucun effet âge, genre, stade pubertaire sur les mesures de cortisol salivaire pour ces trois échantillons (Tableau 41).

L'Ancova retrouve un modèle corrigé avec deux différences statistiquement significatives, l'une pour le prélèvement de 8h00 le premier jour ($p = 0.037$), avec un effet groupe intéressant $F = 11.155$ et l'autre à minuit, mais à la limite du seuil $\alpha 10\%$ ($p = 0.108$; $F = 4.997$).

Tableau 50 : Fratries de patients/âge début de la schizophrénie et cycle cortisol salivaire.

Cycle	Analyse ng/ml	Fratrie VEOS	Fratrie EOS	Fratrie AOS	Effectif total	ANCOVA $p \alpha 5 \text{ à } 10\%$	Contrastes positifs $\alpha 10\%$
8h00 Jour 1	Moyenne	8.5425 n=4	5.7300 n=2	6.7650 n=4	7.2690 n=10	0.037 ($F = 11.155$)	Fratries VEOS/ Fratries EOS
	Erreur type	1.46724	0.03000	0.88693	0.72660		Fratries VEOS/ Fratries AOS
11h00 Jour 1	Moyenne	5.2600 n=4	3.4450 n=2	3.7000 n=4	4.2730 n=10	0.213 ($F = 2.796$)	Fratries VEOS/ Fratries AOS (limite)
	Erreur type	2.50150	0.55500	0.62149	0.98275		
16h00 Jour 1	Moyenne	3.9300 n=4	2.8300 n=2	4.0650 n=4	3.7640 n=10	0.878 ($F = 0.313$)	
	Erreur type	0.79114	2.07000	0.66173	0.51156		
24h00 Jour 1	Moyenne	0.5575 n=4	1.0450 n=2	1.1575 n=4	0.8950 n=10	0.108 ($F = 4.997$)	
	Erreur type	0.17979	0.49500	0.24192	0.16181		
8h00 Jour 2	Moyenne	6.4350 n=4	9.7350 n=2	4.9300 n=4	6.4930 n=10	0.501 ($F = 1.098$)	
	Erreur type	1.10431	4.16500	1.15599	1.03371		

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Afin de vérifier l'hypothèse d'une vulnérabilité plus forte au sein des fratries VEOS, nous avons testé les contrastes sur les moyennes des concentrations de cortisol salivaire, étudiées point par point (Tableau 50):

- les fratries VEOS ont des résultats statistiquement différents des deux autres échantillons pour 8h00 le premier jour : fratries EOS ($p = 0.044$) et fratries AOS ($p = 0.022$);

- les fratries EOS et AOS ne présentent aucune différence statistiquement significative sur les cinq points de prélèvement de cortisol salivaire, étudiés isolément.

Ces derniers résultats, où les fratries VEOS se distinguent des fratries EOS et AOS pour le premier point de 8h00 et où fratries EOS et AOS ne présentent aucune différence statistiquement significative, font écho aux résultats des mères de patients. Les mères de patients VEOS étaient, en effet, statistiquement différentes des mères de patients EOS et AOS, pour le premier point de 8h, tandis que les mères EOS et AOS ne présentaient aucune différence statistiquement significative sur les cinq point de prélèvement de cortisol salivaire.

Enfin, comme pour les parents de patients, au niveau des cinq points de prélèvements, un test exact de Fisher, test de χ^2 , ne retrouve aucune différence statistiquement significative, avec notamment aucune modification statistiquement significative par les covariables au sein des effectifs dans chaque échantillon (fratries VEOS / fratries EOS / fratries AOS), ce qui est également rassurant sur l'homogénéité des échantillons.

Ainsi, comme pour les mères de patients, les fratries de patients **VEOS** présentent des taux significativement plus élevées que les fratries de patients **AOS** et **EOS pour le premier point de 8h00**.

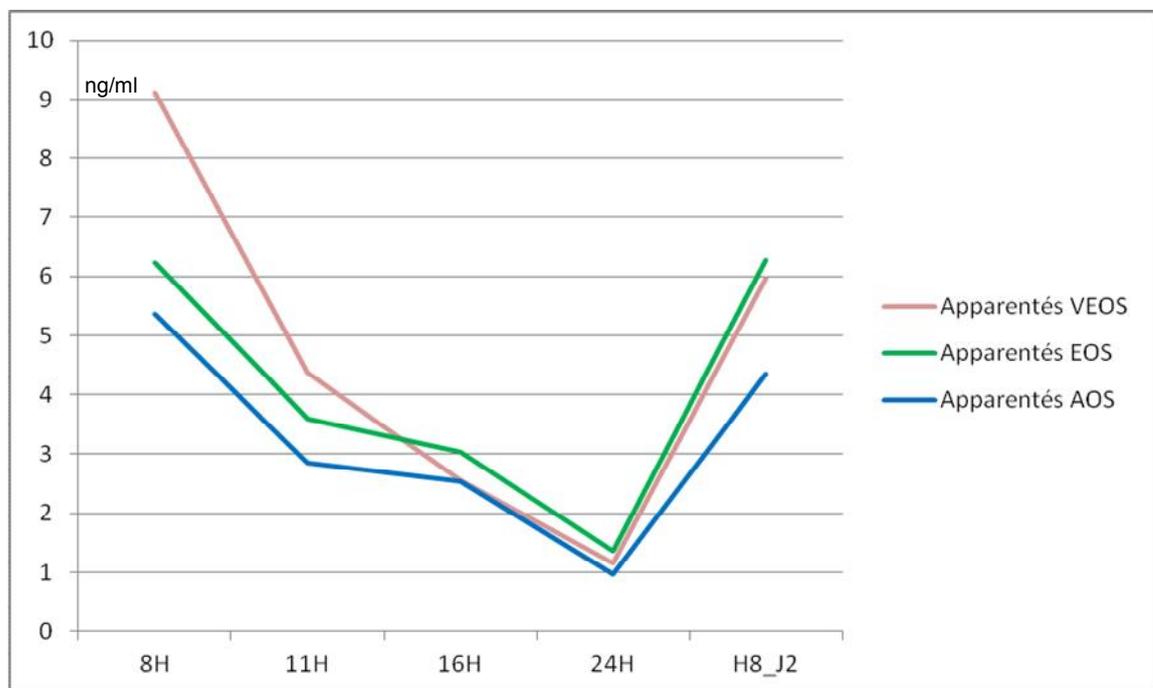
Les fratries de patients schizophrènes à début très précoce sont donc plus réactives au stress, avec un fort pic matinal, que les fratries de patients schizophrènes à début plus tardif (EOS et AOS).

4.4.1.2. Apparentés et cortisol salivaire/âge de début de la schizophrénie.

Les analyses ont été effectuées avec les 54 sujets apparentés maintenant répartis, non pas sur leur lien familial, mais sur l'âge de début de la pathologie du patient auquel ils sont liés (Graphe 50; Tableau 51):

- 17 apparentés du premier degré pour les patients VEOS;
- 19 apparentés du premier degré pour les patients EOS et
- 18 apparentés du premier degré pour les patients AOS.

Graphe 50 : Apparentés 1^{er} degré de patients/âge de début de la schizophrénie et cycle du cortisol salivaire.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Tout d'abord, nous avons testé l'hypothèse nulle des concentrations de cortisol salivaire, sur l'ensemble du cycle nyctéméral, pour les trois échantillons d'apparentés de patients. Nous avons utilisé le modèle linéaire général à mesures répétées avec ces trois échantillons et les trois covariables (âge / genre / stade pubertaire), cité précédemment dans les analyses préliminaires. L'Ancova à mesures répétées sur les cinq points de

prélèvements trouve un effet groupe ($p = 0.045$; $F = 3.411$), un effet temps ($p < 0.001$; $F = 8.345$) mais pas d'effet d'interactions temps*groupes ($p = 0.162$; $F = 1.546$). La significativité est proche pour cet effet d'interactions temps*groupes et nous avons donc poussé les analyses avec l'étude des contrastes entre les trois échantillons de sujets apparentés.

A travers les contrastes, l'Ancova à mesures répétées chez les apparentés du premier degré met alors en évidence ce que nous n'avions pas pu nettement observer sur les patterns du cycle nyctéméral pour les mères VEOS, les pères VEOS ou les fratries VEOS étudiés isolément. Nous obtenons ainsi:

- une différence statistiquement significative entre les apparentés VEOS et les apparentés AOS ($p = 0.021$), alors que nous étions sur une significativité limite pour l'ensemble du cycle avec les mères ($p = 0.177$), les pères ($p = 0.125$) et les fratries ($p = 0.135$) ; et
- une différence statistiquement significative entre les apparentés EOS et les apparentés AOS ($p = 0.041$). Cette différence statistiquement significative n'était apparue que pour les pères ($p = 0.047$), alors que la significativité était plus loin pour les mères ($p = 0.406$) et les fratries ($p = 0.651$).

L'Ancova à mesures répétées n'isole donc pas d'effet d'interactions temps*groupes sur l'ensemble des cinq points de prélèvement, mais l'analyse des contrastes permet de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les trois échantillons : VEOS / AOS et EOS / AOS.

Par ailleurs, nous avons poursuivi les analyses en testant l'hypothèse nulle d'égalité des concentrations de cortisol salivaire, pour chaque point du cycle étudié isolément, avec les moyennes obtenues pour chaque échantillon. Nous avons repris le modèle linéaire multivarié, cité précédemment, où les trois covariables (âge / genre / stade pubertaire) n'avait aucun effet statistiquement significatif sur les mesures de cortisol salivaire. Dans la continuité de nos hypothèses de travail, nous avons cherché une différence statistiquement significative entre apparentés VEOS et apparentés EOS et AOS.

Tableau 51 : Apparentés de patients/âge début schizophrénie et cycle cortisol salivaire.

Cycle	Analyse ng/ml	Apparenté VEOS	Apparenté EOS	Apparenté AOS	Effectif total	ANCOVA p α 5 à 10 %	Contrastes positifs α 10 %
8h00 Jour 1	Moyenne	9.1135 n=17	6.2368 n=19	5.3544 n=18	6.8483 n=54	0.093 (F = 2.088)	Apparentés VEOS/ Apparentés EOS
	Erreur type	1.21882	0.48561	0.46144	0.48900		Apparentés VEOS/ Apparentés AOS
11h00 Jour 1	Moyenne	4.3588 n=17	3.5905 n=19	2.8600 n=18	3.5889 n=54	0.585 (F = 0.760)	
	Erreur type	0.82765	0.36214	0.33875	0.31608		
16h00 Jour 1	Moyenne	2.5535 n=17	3.0295 n=19	2.5372 n=18	2.7156 n=54	0.353 (F = 1.153)	
	Erreur type	0.36500	0.31170	0.31130	0.18879		
24h00 Jour 1	Moyenne	1.1447 n=17	1.3561 n=19	0.9756 n=18	1.1591 n=54	0.062 (F = 2.364)	
	Erreur type	0.25875	0.19238	0.15089	0.11713		
8h00 Jour 2	Moyenne	5.9647 n=17	6.2758 n=19	1.1591 n=18	5.5319 n=54	0.019 (F = 3.185)	Apparentés VEOS/ Apparentés AOS
	Erreur type	0.52357	0.82495	0.44334	0.37702		Apparentés EOS Apparentés AOS

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

L'Ancova (Tableau 51) retrouve alors un modèle corrigé avec trois différences statistiquement significatives, pour notre hypothèse directionnelle:

- les deux points de 8h : 8h_J1 ($F = 2.088$; $p = 0.093$) et 8h_J2 ($F = 3.185$, $P = 0.019$); et
- le point de minuit ($F = 2.364$, $p = 0.062$).

En outre, l'analyse des contrastes (Tableau 51) nous permet de préciser les résultats des apparentés de premier degré, qui viennent renforcer les analyses réalisées pour les mères, les pères et les fratries étudiés isolément:

- les apparentés VEOS ont des résultats statistiquement différents des deux autres échantillons pour le premier point de 8h00, avec $\alpha 5\%$: apparentés EOS ($p = 0.050$) et apparentés AOS ($p = 0.007$);
- les apparentés VEOS ont, de plus, des résultats statistiquement différents des apparentés AOS pour le deuxième point de 8h ($p = 0.004$);
- les apparentés EOS et AOS ne présentent qu'une seule différence statistiquement significative sur les cinq points de prélèvement de cortisol salivaire, étudiés isolément, le point de 8h du deuxième jour ($p = 0.008$).

Comme pour les parents de patients et les fratries, au niveau des cinq points de prélèvements du cortisol, un test exact de Fisher, test de χ^2 , ne retrouve aucune différence statistiquement significative, avec notamment aucune modification statistiquement significative par les covariables au sein des effectifs dans chaque

échantillon (apparentés VEOS / apparentés EOS / apparentés AOS), ce qui conforte sur l'homogénéité des échantillons.

Ainsi, l'analyse sur les apparentés de premier degré vient renforcer les analyses isolées sur les mères, les pères et les fratries de patients. Les **apparentés de patients VEOS** se distinguent statistiquement sur l'ensemble de leur rythme nyctéméral des **apparentés de patients AOS**, qui se distinguent eux-mêmes des **apparentés de patients EOS**.

Les **apparentés de patients VEOS** présentent des concentrations de cortisol salivaire statistiquement **plus élevées** que celles des apparentés de patients **EOS** et **AOS** pour le premier point de 8h00 et semble donc les **plus réactifs au stress sur ce premier point de 8h00**.

Les **apparentés de patients VEOS**, ainsi que les **apparentés de patients EOS**, présentent des concentrations de cortisol salivaire statistiquement **plus élevées** que celles des **apparentés de patients AOS** pour le deuxième point de 8h00 et semblent donc avoir une réactivité au **stress plus importante que les apparentés AOS sur ce deuxième point de 8h00**.

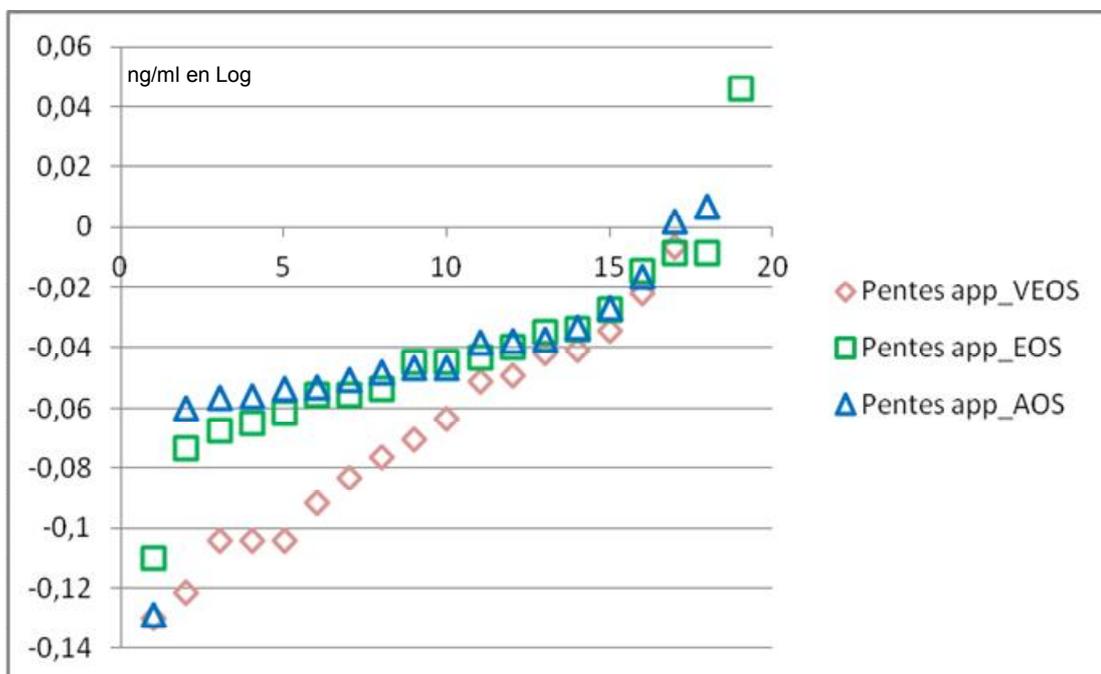
Les apparentés des patients schizophrène à début très précoce auraient donc un comportement statistiquement différent des apparentés des patients schizophrènes à début plus tardif et apparaîtraient **plus vulnérables au stress** sur les deux points de 8h00, avec des conséquences sur la suite du cycle.

4.4.2. Pente du cycle du cortisol salivaire chez les 54 apparentés:

Comme nous l'avons effectué chez les 37 schizophrènes, observons les pentes de sécrétion du cortisol salivaire pour les 54 apparentés, sur la journée (8h00-16h00) et la nuit (minuit-8h00 le lendemain matin, jour 2), en gardant les effectifs par âge de début de la pathologie afin d'avoir la meilleure puissance statistique (17 apparentés VEOS; 19 apparentés EOS et 18 apparentés AOS). Nous avons également utilisé les valeurs log pour ces mesures, afin de favoriser les comparaisons avec les 37 patients schizophrènes (Graphes 51 et 52; Tableaux 52 et 53).

4.4.2.1. Pente diurne du cortisol salivaire chez apparentés:

Graph 51: Pente diurne cortisol salivaire chez apparentés/âge début schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Pour la pente diurne $_{8h_16h}$ du cortisol salivaire, seuls trois sujets apparentés sur 54 ont une pente positive, alors qu'une pente négative serait attendue (Graphe 51):

- un sujet EOS avec une pente de + 0,0463; et
- deux sujets AOS, l'un avec une pente au dessus de 0.05 (pente $_{8h-16h}$ 0.0073) et l'autre inférieur à 0.05 (pente $_{8h-16h}$ 0.0019).

Par ailleurs, afin de comparer les moyennes des pentes diurnes entre les trois échantillons de sujets apparentés du premier degré (Tableau 52), l'Anova (sans covariables) met en évidence une différence statistiquement significative ($F = 4.266$, $p = 0.019$). Avec les covariables (Ancova), la significativité reste correcte ($F = 2.690$, $p = 0.039$). Le modèle corrigé de pentes rejoint le gradient descendant précédemment retrouvé dans les analyses de patients (en valeur absolue): moyenne pentes VEOS (-0.0700) > moyenne pentes EOS (-0.0416) \approx moyenne pente AOS (-0.0432).

Tableau 52 : Pentas diurne chez les apparentés et âge début de schizophrénie.

Cycle	Analyse ng/ml en log	Apparentés VEOS	Apparentés EOS	Apparentés AOS	Effectif total	ANCOVA	
Pente 8h00 16h00	Moyenne	-0.0700 n=17	-0.0416 n=19	-0.0432 n=18	-0.0511 n=54	F	p α 5 %
	Erreur type	0.00869	0.00742	0.00675	0.00466	2.690	0.039
Pente plate	Non	11	8	6	25	Fisher - Khi²	
	Oui	6	11	12	29		
	Total	17	19	18	54	p pour α 5 %	
	%	35.2	57.9	66.7	53.7	0.164 ($\chi^2 = 3.577$)	

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Le modèle linéaire univarié, établi pour l'analyse de cette pente diurne $_{8h-16h}$, entre les trois échantillons d'apparentés, avec les trois covariables, nous fournit des contrastes entre chaque échantillon, afin de tester notamment la réactivité au stress des apparentés VEOS. Nous observons alors deux contrastes statistiquement significatifs:

- moyennes des pentes $_{8h-16h}$ des apparentés VEOS / apparentés EOS ($p = 0.005$);
- moyennes des pentes $_{8h-16h}$ des apparentés VEOS / apparentés AOS ($p = 0.009$).

Les observations pour les apparentés de patients (Graphe 51; Tableau 52) rejoignent donc les constatations des patients schizophrènes:

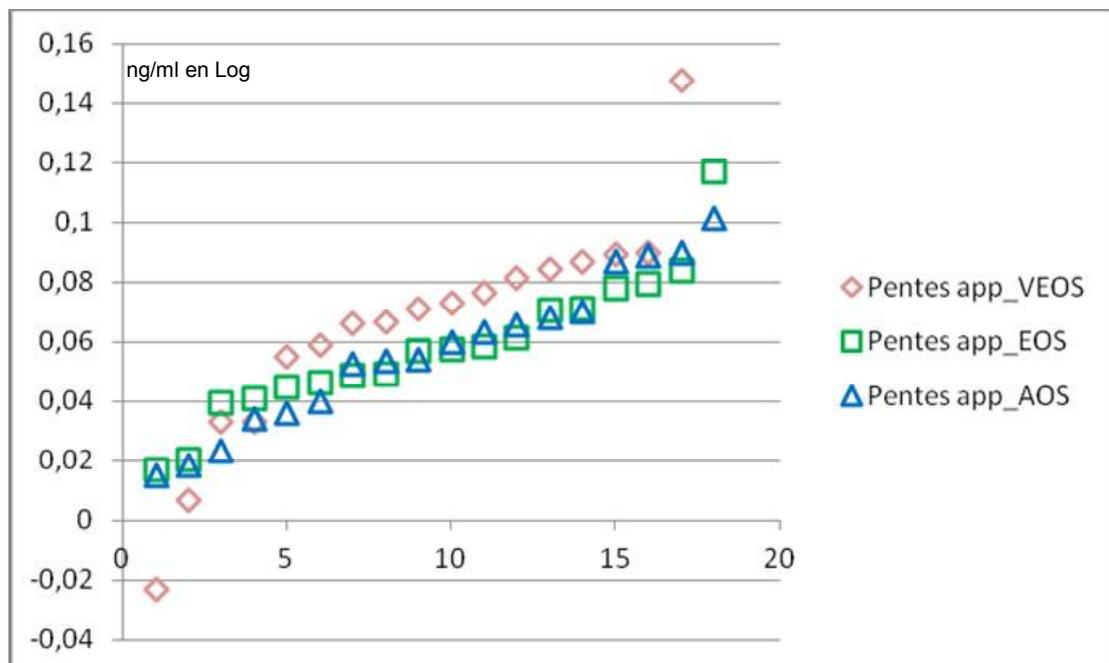
- d'une part, plus la schizophrénie semble débuter tôt et plus les moyennes des pentes diurnes $_{8h00-16h00}$ des apparentés sont fortes, avec donc des pentes moins aplaties et un gradient apparaît : moyenne pentes $_{8h-16h}$ apparentés VEOS > moyenne pentes $_{8h-16h}$ apparentés EOS \approx moyenne pentes $_{8h-16h}$ apparentés AOS;
- d'autre part, plus la schizophrénie semble débuter tôt et moins il y a de sujets avec une pente plate (comprise entre -0.05 et $+0.05$) est observable, mais sans différence statistiquement significative entre les trois échantillons d'apparentés (test exact de Fisher Khi^2 , $p = 0.164$; $\chi^2 = 3.577$) et sans modification significative par les covariables.

Les apparentés EOS et AOS sont très proches, autant sur les moyennes des pentes diurnes $_{8h-16h}$ que pour le nombre de sujets observés avec une pente plate : 57.9% $_{(11/19)}$ des apparentés EOS et 66.7% $_{(12/18)}$ des apparentés AOS ont une pente plate, contre seulement 35.2% $_{(6/17)}$ des apparentés VEOS.

4.4.2.2. Pente nocturne du cortisol salivaire chez apparentés:

Pour les apparentés de patients, la plupart des pentes nocturnes, entre minuit et 8h00 le lendemain matin, croît normalement donc la plupart des pentes sont positives (Graphe 54). Un seul patient VEOS a une pente négative (-0,0341).

Graphe 52: Pentés nocturnes cortisol salivaire chez apparentés/âge de début schizophrénie.



VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

Par ailleurs, la comparaison des moyennes des pentes, au moyen de l'Ancova (avec les covariables), entre les trois échantillons de sujets apparentés, met en évidence une différence statistiquement significative ($F = 2.865$; $p = 0.030$). Le modèle corrigé Ancova traduit le même gradient descendant de pentes que celui décrit pour les pentes diurnes des apparentés : moyenne pentes VEOS (+ 0.0969) > moyenne pentes EOS (+ 0.0870) > moyenne pentes AOS (+0.0853).

Tableau 53 : Pentés nocturnes cortisol salivaire chez les apparentés.

Cycle	Analyse ng/ml en log	Apparentés VEOS	Apparentés EOS	Apparentés AOS	Effectif total	ANCOVA 3 échantillons	
						F	P α 5 %
Pente minuit 8h_J2	Moyenne	+ 0.0969 n=17	+ 0.0870 n=18	+ 0.0853 n=18	+ 0.0896 n=53		
	Erreur type	0.0137	0.0084	0.0090	0.0059	2.865	0.030
Pente plate	Non	13	16	15	44	Fisher - Khi² 3 groupes	
	Oui	3	2	3	9		
	Total	17	18	18	53	p pour α 5 %	
	% pente plate	17,6	11.1	16.7	17.0	Pas de différence significative	

VEOS : Very Early Onset Schizophrenia; EOS : Early Onset Schizophrenia; AOS : Adult Onset Schizophrenia

En outre, les observations sur les pentés nocturnes des apparentés rejoignent celles des patients schizophrènes, mais sont moins nettes, sans différence statistiquement significative (Tableau 53), alors que nous en avons une pour les schizophrènes (Tableau 43):

- d'une part, plus la schizophrénie semble débuter tôt et plus les moyennes des pentés nocturnes des apparentés ($M_{\text{minuit-8h_J2}}$) sont fortes, avec donc des pentés moins aplaties semblent plates et un gradient descendant qui apparaît : moyenne pentés $M_{\text{minuit-8h_J2}}$ apparentés VEOS > moyenne pentés $M_{\text{minuit-8h_J2}}$ apparentés EOS > moyenne pentés $M_{\text{minuit-8h_J2}}$ apparentés AOS;
- d'autre part, pour la première fois, nous n'observons pas de gradient pour le nombre de pentés plates, à partir des apparentés aux patient VEOS. Les apparentés VEOS n'ont pas le plus faible effectif de sujets ayant une pente plate; le test de khi2 ne retrouve aucune différence statistiquement significative entre

les nombres de pentes plates des apparentés VEOS (4/13), des apparentés EOS (2/18) et des apparentés AOS (3/18).

Ainsi, pour les pentes diurnes et nocturnes de sécrétion de cortisol salivaire, les apparentés présentent le même gradient de pentes, que celui observé chez les patients, avec les **apparentés VEOS** ayant les pentes les plus fortes: $\text{moyenne}_{\text{Pente_Apparentés VEOS}} > \text{moyenne}_{\text{Pente_Apparentés EOS}} > \text{moyenne}_{\text{Pente_Apparentés AOS}}$.

En conclusion sur cette étude des apparentés, à travers l'analyse de l'ensemble du cycle nyctéméral du cortisol salivaire, comme des pentes diurnes et nocturnes, les apparentés VEOS semblent rejoindre les patients VEOS dans leur réactivité au stress, qui est significativement plus élevée sur les deux points de 8h00, comparés aux apparentés AOS (eux-mêmes différents des apparentés EOS sur le point de 8h le lendemain).

Discussion

Après un résumé de nos principaux résultats, nous confronterons les données à la littérature, pour ouvrir sur une interprétation de nos résultats. Nous soulignerons enfin les limites de ce travail, pour terminer sur des perspectives.

1. Synthèse des résultats:

Notre étude porte sur une population de 62 sujets schizophrènes que nous avons répartis en trois échantillons relativement homogènes dans leur effectif, en fonction de l'âge de début de la schizophrénie: VEOS (n=22); EOS (n=22); AOS (n=18).

Des évaluations cliniques sur l'enfance des sujets, il semble se dégager que plus la schizophrénie débute tôt et plus des antécédents prémorbides, notamment des troubles autistiques, seraient présents. Un gradient de troubles VEOS > EOS > AOS est mis en évidence par l'ADI-R (Lord, 1994) et une différence statistiquement significative existe, pour chaque sous-score de l'ADI-R, entre les trois échantillons. 61.9 % (n = 13/21) des sujets VEOS pourraient même recevoir un diagnostic rétrospectif (autour de leur 4-5 ans) de trouble envahissant du développement, devenu plus globalement aujourd'hui trouble du spectre autistique, en considérant seulement l'ADI-R et 38.1 % (n = 8/21) des patients VEOS un diagnostic d'autisme typique. Trois quarts des parents et des professionnels retrouvent des signes prémorbides, avant trente-six mois, chez les sujets VEOS de l'étude.

Les patients, atteints d'une schizophrénie très précoce auraient un profil particulier de symptômes prémorbides, aux allures autistiques. Les signes cliniques prémorbides, les plus représentés et avec une différence statistiquement significative, sont notamment :

- des réponses anormales aux approches des autres enfants,
- des questions inappropriées, une perturbation des jeux imaginatifs et des jeux sociaux imitatifs;
- des intérêts restreints, des compulsions, des maniérismes complexes.

En revanche, pour aider au diagnostic différentiel entre autisme et schizophrénie très précoce, des signes autistiques très peu présents chez les schizophrènes et ce quel que soit l'âge de début de la schizophrénie sont:

- l'utilisation de la main d'autrui comme un outil ;
- le retard de paroles et l'absence de pointage, la non-acquisition des gestes conventionnels.

Les troubles sphinctériens suivent le gradient VEOS > EOS > AOS, mais sans différence significative entre les trois échantillons.

De l'exploration phénotypique des sujets de l'étude, un profil clinique particulier se distinguerait pour les patients VEOS, avec très souvent un gradient de troubles VEOS > EOS > AOS. Plus les patients débuteraient tôt leur schizophrénie et plus l'évaluation clinique retrouverait :

- un grand nombre de comorbidités avec notamment des comorbidités anxieuses;
- des troubles sévères qui s'exprimeraient facilement par le corps: maniérisme et posture, préoccupations somatiques, excitation;
- des difficultés d'abstraction et un mauvais insight face à la pathologie;
- un mauvais contrôle pulsionnel et des tendances autistiques;

- des signes neurologiques mineurs avec d'importants troubles de l'intégration sensorielle (reconnaissance droite/gauche sur soi et autrui, acquisition du dessin en trois dimensions), des troubles de la coordination motrice, des mouvements involontaires et une latéralisation de mauvaise qualité.

Les patients schizophrènes à début précoce auraient plus tendance à s'illustrer dans les consommations de toxiques et le début de cette consommation serait très proche de l'âge de l'éclosion de la pathologie. Au moment de l'évaluation clinique, les signes négatifs étaient prédominants dans le phénotype EOS avec repli social, retrait et émoussement affectifs, ralentissement moteur. Quant aux patients AOS, leur particularité serait un phénotype marqué par la présence passée d'épisodes dépressifs, des signes plus productifs (comportement hallucinatoire, mégalomanie) et une meilleure réflexion, un meilleur insight sur la pathologie.

Par ailleurs, quel que soit l'âge de début de la schizophrénie, les patients auraient un fond anxieux d'intensité moyenne, une tendance alexithymique, un quotient intellectuel dans les normes avec un point fort sur l'indice de compréhension verbale et un point faible, l'indice de vitesse de traitement.

Du côté des résultats biologiques, les patients schizophrènes à début très précoce se présentent avec des concentrations de cortisol salivaire élevées sur les deux points de 8h00, avec notamment des concentrations statistiquement plus élevées que les patients AOS et que le groupe contrôle au développement typique au premier point de 8h00. Les concentrations vont s'effondrer sur le reste du cycle, avec les concentrations les plus

basses de 11h00 à minuit, d'où une importante réactivité, qui se traduit par des moyennes de pentes de cortisol salivaire diurnes et nocturnes, les plus fortes et le moins de pentes plates. Les patients schizophrènes à début très précoce seraient donc plus vulnérables au stress que les schizophrènes à début plus tardif, mais aussi plus vulnérables que le groupe au développement typique et que le groupe autiste.

Outre les patients schizophrènes à début très précoce, les patients schizophrènes à début précoce et les patients autistes ont des concentrations de cortisol salivaire élevées au premier point de 8h00, mais la dynamique de décroissance du cortisol salivaire de ces trois populations pathologiques est différente. Le point de 11h00 permet une différence statistiquement significative entre des patients schizophrènes à début très précoce aux concentrations effondrées et les patients schizophrènes à début précoce qui gardent des concentrations hautes, comme les patients autistes. Quant au point de minuit, les patients schizophrènes à début très précoce ont toujours des concentrations salivaires effondrées, statistiquement différentes des patients autistes qui ont les concentrations les plus hautes, tandis que les patients schizophrènes à début précoce ont vu leur concentration décliner.

Les patients autistes se distinguent statistiquement des patients au développement typique sur le point de 11h00 où les autistes gardent des concentrations de cortisol salivaire élevées, contrairement aux sujets au développement typique qui suivent une décroissance. De plus, les patients autistes ont la moyenne des pentes nocturnes la plus faible et donc des pentes les plus aplaties, avec un stress persistant la nuit (concentration de minuit la plus haute).

Les patients schizophrènes à début tardif ont des concentrations de cortisol salivaire significativement plus basses que les autres échantillons schizophrènes et que le groupe autiste à 8h00 le premier jour. De plus, ils ne diffèrent du groupe contrôle au développement typique sur aucun des points du cycle du cortisol salivaire et ils ont les moyennes de pentes diurnes les moins fortes et le plus de pentes plates. Ils ont donc la plus faible réactivité diurne.

Enfin, les mères de patients VEOS, les fratries de patients VEOS et les apparentés VEOS ont des concentrations de cortisol salivaire significativement plus élevées que celles des AOS et EOS pour le premier point de 8h00.

Les mères et les pères de patients VEOS ont des concentrations de cortisol salivaire statistiquement plus basses que celles des EOS à 16h00.

2. Résultats et littérature :

2.1. Résultats cliniques et littérature:

Dans notre travail, les patients atteints d'une schizophrénie à début très précoce ont plus d'antécédents prémorbides, notamment du registre autistique, que les schizophrènes à début plus tardif. 38.1 % (n = 8/21) des patients VEOS auraient pu avoir un diagnostic d'autisme typique et 61.9 % (n= 13/21) un diagnostic d'autisme typique ou atypique (CIM-10), ou encore de troubles du spectre autistique (DSM V) sur leur période de 4 à 5 ans, ce qui rejoint diverses études (Cantor, 1982; Watkins, 1988; Alahgband-Rad, 1995; McKenna, 1994; Sporn, 2004) où les pourcentages oscillent de 13 à 39 % pour le diagnostic d'autisme infantile dans les antécédents prémorbides des patients schizophrènes et de 25 à 75 % pour le trouble envahissant du développement plus élargi (avec notamment la catégorie PPD-nos des anglosaxons).

Les parents signalent des anomalies avant 36 mois dans 76.2 % des cas des patients VEOS, ce que le professionnel confirme dans l'évaluation (81 % d'anomalies notées par l'investigateur avant 36 mois). Au niveau de la littérature, Kolvins (Kolvins, 1971, 1972) et Rutter (Rutters, 1967, 1972) ont, toutefois, scindé les psychoses de l'enfant en fonction de l'âge d'apparition des troubles psychiatriques, avec un début avant deux ans pour l'autisme de type Kanner et un début plus tardif pour les psychoses du registre schizophrénique. L'attention est cependant à focaliser sur la nuance entre antécédents prémorbides, prodromes et symptômes psychotiques (Larsen, 1996; Delamillieure, 2003). La phase prémorbide de la pathologie schizophrénique s'étend de la naissance à l'apparition des premiers signes de la maladie schizophrénique, tandis que les

prodromes marquent les premiers signes de la maladie schizophrénique. Toutefois, la littérature évoque peu cette phase prémorbide et encore moins des troubles avant 36 mois. Russel et al. (Russell, 1989; Asarnow 1994) étudient 35 patients VEOS (limite de la catégorie posée par l'équipe de Los Angeles = 14 ans) et retrouvent une moyenne d'âge de 4.6 années pour l'installation des troubles non psychotiques, alors que dans notre travail, plus de trois quarts de patients VEOS ont déjà des troubles avant 36 mois. De même, l'équipe de New York (Green 1992) retrouve une moyenne d'âge de 6.4 années pour l'installation des troubles non psychotiques, parmi 38 patients VEOS (âge limite 12 ans). En revanche, la moyenne d'âge pour le début des troubles psychotiques dans ces deux études américaines rejoint nos observations : 6.9 années pour les patients californiens (UCLA: *University of California, Los Angeles* avec Russel, 1989; Asarnow, 1994); 8.6 années dans l'étude new-yorkaise (Green, 1992) et 8.7 années pour les 22 patients français.

Quelques travaux évoquent toutefois, comme dans nos résultats, plus de déficits de langage, de troubles du registre autistique et de symptômes non spécifiques dans les antécédents prémorbides des patients schizophrènes à début très précoce que pour les patients schizophrènes à début plus tardif (Asarnow, 1994; Baum, 1995; Hollis, 1995; Karp, 2001; Kumra, 2001). Hollis, puis Kumra et al. suggèrent alors la présence d'anomalies avant la naissance, ou d'un développement cérébral anormal en postnatal, ou même les deux hypothèses associées. Cette déduction ouvre le champ de la vulnérabilité et de tous les travaux plus actuels, qui évoquent des marqueurs génétiques, subcliniques, neurophysiologiques, d'imagerie, etc... Les signes neurologiques mineurs, que nous avons également retrouvés de façon statistiquement significative plus présents chez les schizophrènes à début très précoce sont une bonne illustration de cette

vulnérabilité (Biswas, 2007; Missaoui, 2008). Plusieurs travaux ont même mis en évidence la présence de signes neurologiques mineurs, avant même l'arrivée de la pathologie : travaux de Walker sur les films familiaux (Walker, 1990; 1993; 1994); étude prospective de Rosso (Rosso, 2000) avec plus de troubles de coordination et de mouvements anormaux chez les futurs schizophrènes et leurs fratries que chez les sujets contrôles; risque accru de développer une schizophrénie en cas de retard de développement psychomoteur et de présence de soft signs (Isohanni, 2001; Leak, 2002).

En ce qui concerne les autres signes phénotypiques, la conférence de consensus de 2003 sur les schizophrénies débutantes insistent sur les signes négatifs plus fréquents dans les débuts insidieux des VEOS et EOS (Häfner, 1992; Delamillieure, 2003) comme le suggèrent nos résultats de la BPRS et de la PANSS. Tordjman et al. (Tordjman, 2009) mettent, par ailleurs, en avant les troubles de l'image du corps, qui font écho à cette expression symptomatologique par le corps (maniérisme, troubles de la posture, préoccupations somatiques, excitations) que nous avons observée chez les patients VEOS. Tordjman et al. pose ainsi l'hypothèse d'une dimension commune entre autisme et schizophrénie très précoce, sous-tendu par des troubles du développement de l'image du corps, avec un problème dans l'élaboration du soi corporel.

Enfin, pour le diagnostic différentiel entre autisme et schizophrénie à travers les signes parcourus par l'ADI-R (Lord, 1994), nous avons souligné l'importance du pointage et de l'imitation dans le sous-score communication. Les trois échantillons schizophrènes ne présentent pas de différence significative sur ces items. En revanche, le pointage et l'imitation ont été largement étudiés dans l'autisme. Connaître ces précisions pourrait aider à s'orienter vers un trouble autistique lorsque le doute existe entre les deux diagnostics. Le pointage est ainsi une des trois clefs, issus du CHAT *Checklist for Autism*

in Toddlers (Baron-Cohen, 1992), avec les jeux de faire semblant et le suivi du regard, signes importants dans le diagnostic précoce de l'autisme : un échec sur ces trois signes clefs, à 18 mois, signeraient une probabilité de devenir autiste à 83.3 % (Baron-Cohen, 1996). Quant à l'imitation, les travaux de Jacqueline Nadel avec les enfants autistes ont montré comment elle pouvait être intéressante pour faciliter les interactions sociales avec l'adulte (Escalona, 2002).

2.2. Résultats biologiques et littérature:

A travers nos résultats et notamment le premier point de 8h00, les patients schizophrènes à début très précoce apparaissent plus réactifs au stress, avec un pic matinal élevé face au premier prélèvement et des pentes de cortisol salivaire les plus fortes en comparaison aux schizophrènes à début plus tardif, au groupe contrôle au développement typique et au groupe contrôle autiste. Cette hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est décrit dans les travaux de ces dernières décennies (Gil-Ad, 1986; Whalley, 1989; Breier, 1992; Kaneda, 2002; Walker, 2008; Karanikas, 2014). Une sécrétion majorée de cortisol salivaire interviendrait même chez les sujets à haut risque de troubles psychotiques, par rapport aux groupes contrôles, donc avant l'exacerbation des symptômes psychotiques (Walker, 2010; Sugranyes, 2012; Aiello, 2012; Walker, 2013; Karanikas, 2015), ce qui traduit une vulnérabilité à la pathologie. Carol et al. (Carol, 2015) ont apporté tout récemment un indice supplémentaire pour ces sujets à haut risque de troubles psychotiques : la réponse de leur axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est dépendante de facteur individuel (installation récente de symptômes positifs atténués, et ou déclin du fonctionnement global avec soit une personnalité schizotypique, soit un apparenté de premier degré schizophrène), mais aussi

environnemental. Dans leur étude, des comportements familiaux négatifs (critique, rejet, etc...) étaient en effet associés à des taux plus élevés de cortisol salivaire, une conception négative du soi et des symptômes plus sévères chez les sujets à haut risque psychotique.

Toutefois, Cullen et al (Cullen, 2014) attire aussi l'attention sur l'âge des sujets, pour interpréter les résultats de cortisol au plus juste : la sécrétion de cortisol augmente physiologiquement en fin d'enfance et à l'adolescence. Cullen et al. font alors l'hypothèse qu'une réponse matinale de cortisol (*CAR = Cortisol Awakening Response*) émoussée chez des patients à haut risque de psychose pourrait être un marqueur précoce de vulnérabilité à la psychose, tandis que des taux diurnes élevés de cortisol pourraient être plus proche de l'installation de la psychose. Dans notre travail, notons bien que même l'âge moyen des patients VEOS, au moment de l'évaluation, est de 15 ans (Tableau 36), donc en pleine adolescence, mais que sur les 14 sujets, 50 % sont aussi prépubères. Nous pouvons d'ailleurs faire le lien avec les publications des années 1970 où est évoquée la schizophrénie pré-pubère (Stutte, 1969; Eggers, 1973; Renschmidt, 1994). L'article de Werry de 1992 (Werry, 1992) fait alors référence dans sa comparaison des études de jeunes patients schizophrènes, avec un début avant 16-17 ans et il explique qu'il est plus adapté de laisser le qualificatif "*pré-pubère*", qui renvoie à un état bio développemental, un état physiologique, qui ne peut être défini précisément par un âge et que parler de schizophrénie à début très précoce "*Very Early Onset Schizophrenia*", avant 13 ans, lui semble plus juste. Cette limite fera d'ailleurs consensus et la dénomination de schizophrénie "*pré-pubère*" a été progressivement abandonnée.

En outre, comme nous l'avions noté dans notre récent travail (Tordjman et al, 2014; Corbett, 2009), les patients autistes ont un cycle du cortisol salivaire altéré et des concentrations de cortisol salivaires élevées, notamment sur les points de 11h00, minuit et 8h le deuxième jour par rapport aux sujets au développement typique. Ces concentrations élevées à minuit et 8h le lendemain matin entraînaient notamment des pentes nocturnes plates (Tordjman et al, 2014) et, dans notre comparaison entre les cinq groupes, le groupe autiste a également la moyenne des pentes nocturnes la plus faible et donc des pentes nocturnes plus aplaties que tous les échantillons schizophrènes et que le groupe contrôle au développement typique.

En ce qui concerne les apparentés, le premier point de 8h00 semblent significativement plus élevés pour les mères, les fratries et les apparentés (mères + pères + fratries) de patients schizophrènes à début très précoce, comparés aux mères, aux fratries et aux apparentés de patients schizophrènes à début plus tardif. Ce résultat est en accord avec les observations pour les patients schizophrènes à début très précoce où leurs concentrations de cortisol salivaire sont plus fortes que pour les patients schizophrènes à début adulte et que pour le groupe contrôle au développement typique. Or, une étude de jumeaux (Wüst, 2000) indique que cette sécrétion matinale (CAR) est dépendante de facteurs génétiques tandis que le reste du cycle ne le serait pas. Collip et al. (Collip, 2011) retrouve également une réactivité plus forte à un évènement négatif, comparativement au groupe contrôle au développement typique, chez les fratries de sujets psychotiques, ce qui traduit à nouveau une certaine vulnérabilité présente chez les patients et leurs apparentés.

3. Interprétation des résultats :

A partir des observations cliniques, il apparaît que plus la schizophrénie semble débiter tôt et plus les patients auraient des antécédents prémorbides autistiques et un profil clinique particulier (signes neurologiques mineurs, troubles à expression somatiques, anxiété...). De plus, à partir des constatations biologiques, il semble que plus la schizophrénie semble débiter tôt et plus les sujets auraient des réponses anormales au stress et donc plus ils seraient vulnérables au stress. Il existerait ainsi un sous-groupe clinico-biologique de patients, présentant une schizophrénie à début très précoce et des des réponses anormales au stress, chez qui seraient également présents des antécédents prémorbides, notamment autistiques, dans la petite enfance.

Du côté clinique, nous pouvons par ailleurs préciser une certaine cohérence dans les profils phénotypiques. Les patients VEOS, plus jeunes, ont une expression symptomatologique avec des troubles sévères qui peuvent passer par le corps, ce qui est apparaît assez classique du travail pédopsychiatrique. Les patients EOS, comme les adolescents de notre société actuelle, traversent cette période de transition plus ou moins facilement et les transgressions de l'adolescence les conduiraient probablement plus facilement vers les toxiques. Une rencontre probable entre notre société et leur vulnérabilité. Pour les patients AOS, il est à souligner l'importance de la fréquence des épisodes dépressifs et leur meilleur insight qui s'inscrit certainement dans un travail avec leur thérapeute, avec tout un chemin pour accepter la pathologie et la réalité du quotidien.

Sur le versant biologique, pour distinguer ces patients schizophrènes à début très précoce sur leur réponse au stress, à travers le cycle du cortisol salivaire, les points de 8h00, 11h00 et minuit sont déterminants. A 8h00, ces patients vulnérables au stress ont une forte réactivité à un premier prélèvement et cette réactivité se retrouve également chez les apparentés de premier degré, ce qui suggère une vulnérabilité transmise le plus probablement par la génétique ou un environnement commun (Wüst, 2000). Les analyses sont d'ailleurs les plus marquées pour les mères de patients d'où cette question d'un stress prénatal, qui retentirait sur l'enfant à naître avec un effet direct sur la croissance cérébrale, l'organogénèse (Lou, 1992; Lou, 1994; Graignic, 2005). Nous avons été d'ailleurs marqués, tout au long de ce travail, par l'implication des mères et tout un travail nécessaire à leurs côtés. Un sentiment de culpabilité maternelle, un certain questionnement sur leur responsabilité avec notamment un fort intérêt lorsque nous avons étudié la période prénatale, la grossesse, était à accompagner et trouve d'autant plus sa justification dans ce lien biologique. De plus, "l'effet genre féminin" est à se questionner : le sexe ratio des fratries, des apparentés est coloré d'une légère surreprésentation féminine. Or, les troubles anxieux sont, avec les TCA, les seuls troubles du DSM où les femmes sont les plus représentées. Il n'est donc peut-être pas étonnant que les réponses au stress des mères, comme des fratries et des apparentés soient plus explosives. Les femmes apparaîtraient ainsi plus vulnérables au stress.

Par ailleurs, à 11h00, les patients schizophrènes à début très précoce ont des taux effondrés de cortisol salivaire et leurs taux restent bas jusqu'à minuit, comme s'ils avaient épuisé leur réserve après une forte, trop forte réactivité. Il faudrait attendre presque une journée entière (intervalle entre les deux points de 8h00), afin que leur organisme puisse réagir à nouveau. Les patients schizophrènes à début précoce (EOS)

se distingueraient alors des schizophrènes à début très précoce (VEOS), sur ce point de 11h00 où ils ont encore des taux élevés (statistiquement plus élevés que les VEOS et que le groupe au développement typique). Les patients EOS auraient encore des capacités de réaction pour le stress du deuxième prélèvement, contrairement aux patients VEOS. Patients EOS et autistes ont des taux relativement élevés à 8h00 et 11h00 et une hypothèse serait leur réactivité non négligeable à un facteur de stress - ce prélèvement biologique - mais cette réactivité serait plus faible que celle des patients schizophrène à début très précoce d'où cette possibilité de se maintenir sur une durée de plusieurs heures. Il faudrait ainsi renouveler les prélèvements entre 8h00 et 11h00, sur ce même mode expérimental que celui décrit dans notre étude, afin d'apprécier la différence de réactivité entre schizophrènes à début précoce, très précoce et groupe autiste.

A minuit, les patients schizophrènes à début très précoce ont la concentration de cortisol salivaire la plus basse, en comparaison aux échantillons schizophrènes à début plus tardif, au groupe contrôle au développement typique et au groupe autiste, d'où cette plus grande réactivité, qui s'exprime par la pente diurne de cortisol salivaire la plus abrupte. La différence est alors statistiquement significative avec le groupe autiste qui a, à l'opposé, le taux le plus fort de cortisol salivaire. L'hypothèse serait que les patients autistes resteraient dans un stress chronique, qui se traduirait cliniquement par leurs troubles du sommeil. Les patients EOS, avec des concentrations élevées à 8h00 et 11h00, ont une réponse moindre que les patients autistes sur le point de minuit; en conséquence, nous pourrions imaginer soit qu'ils se détendent enfin et dorment (contrairement au groupe autiste qui se maintient dans le stress), soit qu'ils sont épuisés après des réponses fortes de 8h00 à 16h00.

Le groupe AOS ne présente pas de concentration de cortisol salivaire statistiquement différentes de celles du groupe au développement typique, que nous pourrions interpréter par une vulnérabilité au stress peu différente du groupe au développement typique et donc une vulnérabilité au stress beaucoup plus faible que les schizophrènes à début précoce, et très précoce. Les patients schizophrènes à début tardif ont toutefois les pentes diurnes les moins fortes et le plus de pentes plates; leur concentration de cortisol salivaire a la plus faible variation entre 8h00 et 16h00, entre les cinq échantillons. Du côté du phénotype, les patients AOS expriment le plus de symptômes productifs. Ainsi, quel serait le lien entre signes productifs et faible réactivité? Est-ce que les signes positifs tiendraient les patients AOS plus à distance de la réalité de ce prélèvement biologique, d'où cette plus faible réactivité diurne?

Sur le deuxième point de 8h00, les patients schizophrènes à début très précoce rechargent à nouveau et ils ont les pentes de cortisol salivaire les plus fortes et donc la réactivité la plus forte, la vulnérabilité la plus grande. Comme nous l'avons déjà énoncé, ils semblent avoir eu besoin de 24h00 pour être en capacité de redonner une nouvelle réponse à un stress. Rappelons que l'axe corticotrope du stress est l'axe lent, l'axe de la "*phase de résistance*" dans le syndrome général d'adaptation de Selye (Selye, 1936; Selye, 1939) contrairement à la "*phase d'alarme*" plus rapide et adrénérergique.

Enfin, nous nous sommes interrogés pour les apparentés et le point de 16h00. Les mères VEOS ont des taux statistiquement plus bas que les mères EOS, et plus bas que les mères AOS. Les pères VEOS ont aussi des concentrations de cortisol salivaire plus basses que les pères EOS, tandis que les fratries VEOS ont des taux plus bas que les fratries AOS. Nous pouvons alors éventuellement associer cette décroissance VEOS à

celle observée pour les patients VEOS, comme si les apparentés VEOS avaient, eux aussi, un épuisement de leur métabolisme et des réponses plus basses en journée. Ils auraient aussi besoin de temps pour être, à nouveau, en capacité de réagir à un stress. En revanche, pour les pères et les fratries, les concentrations de cortisol salivaire EOS et AOS remontent à 16h00 et ne suivent pas la décroissance logique attendue entre 11h00 et minuit. Faire un prélèvement à 16h00 est une contrainte, couper son activité pour un prélèvement biologique est un stress que nous pourrions alors lire sur cette ascension des concentrations.

4. Limites du travail :

Tout d'abord, le faible effectif de chaque échantillon ($n < 30$) est un élément déterminant pour les analyses. Cependant, avec les vérifications par le test de Kolmogorov-Smirnov, nous avons pu constater que le seul échantillon qui ne suivait pas une distribution normale était le groupe pathologique autiste et nous avons mis en place des analyses en log-10 afin de contourner cet écueil pour les mesures de cortisol salivaire.

Au niveau clinique et notamment pour l'échelle rétrospective ADI-R (Lord, 1994), nous pouvons signaler un biais de mémorisation puisque la majorité des questions renvoient à la période de 4 à 5 ans et nous amène à rechercher un diagnostic rétrospectif de trouble autistique autour de cet âge. Dans ce contexte, nous avons ainsi posé un âge limite d'inclusion pour les patients schizophrènes (Cf critères d'inclusion dans la méthodologie) afin d'obtenir des parents en capacité de relater cette période de l'enfance du patient.

Du côté des résultats cognitifs, les échelles de Wechsler sont la seule passation non réalisée, ou non revue, par le Docteur Nathalie Coulon et nous n'obtenons que 23 évaluations sur les 62 patients recrutés. En effet, le Docteur Grégory Thomas n'avait pas proposé cette évaluation lors de son recrutement brestois en 2006-2007 et la psychologue rennaise du service de Madame le Professeur Sylvie Tordjman, qui s'était engagée à réaliser les passations en 2008-2009, a quitté prématurément le service sans pouvoir accomplir cette tâche. Comme nous l'avons précisé également dans la méthodologie, nous avons alors heureusement pu recevoir les services de Madame

Marie-Hélène Tritschler pour le dernier recrutement brestois et de Monsieur Yohan Pascual du service de Madame le Professeur Sylvie Tordjman pour certains patients de Rennes et Nantes.

Enfin, les recueils de cortisol salivaire ont l'avantage n'être non invasifs, notamment pour les plus jeunes patients, mais il est indéniable qu'obtenir 5 recueils salivaires, sur une journée, pour un patient est une contrainte non négligeable. Nous passons alors d'un effectif de 62 à 37 patients. Nous pouvons remarquer que les patients VEOS sont ceux qui ont le plus participé à cette analyse biologique avec 64 % (14/22) d'acceptation, contre 42 % (13/22) pour les EOS et 56 % (10/18) pour les AOS. Ce point s'explique par les parents VEOS logiquement plus impliqués que les parents EOS et AOS, en raison de l'âge des patients (Tableau 36 : moyenne d'âge de 15 ans pour les VEOS, contre 22.6 ans pour les EOS et 28 ans pour les AOS au niveau des recueils salivaires). Toutefois, les parents VEOS ont parfois peiné à accepter le recueil de minuit, contraignant par un éventuel réveil de leur enfant à minuit. Les jeunes patients, en revanche, étaient plutôt motivés par ce recueil, satisfaits d'avoir une raison médicale pour veiller tardivement devant la télévision, par exemple.

Un autre point à réfléchir est ce recueil effectué, le plus souvent, à domicile, sans vérification du professionnel. Nous avons demandé aux patients, aux familles d'inscrire l'heure exacte du recueil sur l'étiquette de l'épendorf et nous ne pouvions vérifier en temps et heure. Les infirmiers de recherche ont néanmoins vérifié chaque épendorf avant mise en congélation et nous avons vérifié la cohérence des résultats pour chaque patient, chaque cycle de recueil salivaire, avant Madame le Docteur Sylvie Brailly-Tabard afin de s'interroger sur une éventuelle inversion d'étiquetage ou un stress qui

pourrait expliquer un taux élevé alors que nous attendions une concentration de cortisol salivaire plutôt basse, ou inversement. De plus, il est connu que les observations réalisées en milieu naturelle, à domicile, ont une bonne compliance (Tordjman, 2014). Les recueils effectués en milieu naturel améliore en outre la validité écologique des résultats (Tordjman, 2014) et des études complémentaires ont rapporté une altération du cycle du cortisol salivaire chez les patients hospitalisés (Carlson, 1997).

5. Perspectives:

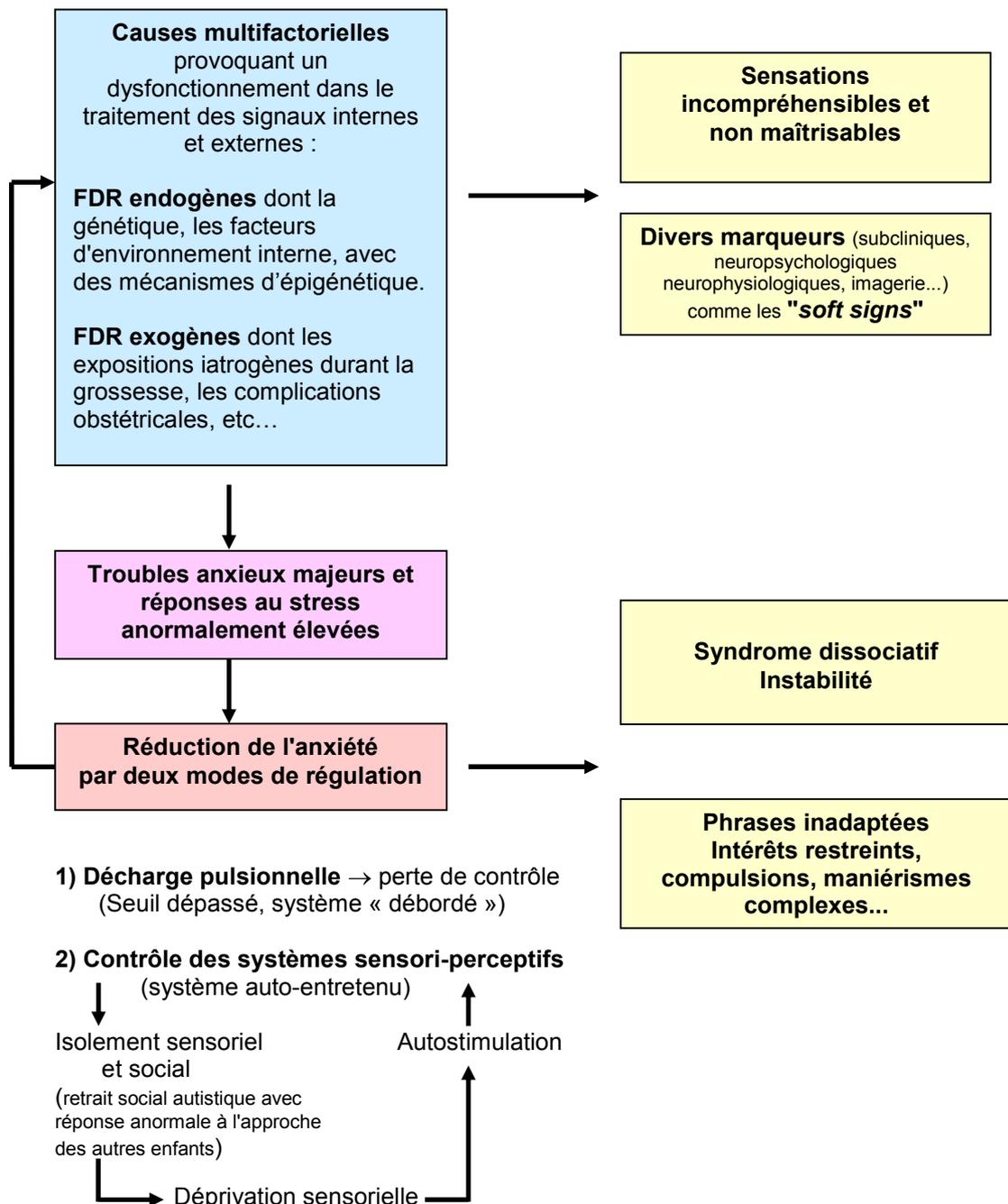
Notre travail est reproductible, avec une méthodologie précise. Des analyses similaires pourraient alors être reconduites afin de dupliquer nos résultats.

Par ailleurs, il semble intéressant de poursuivre les travaux entre patients et apparentés, afin de mieux cerner la vulnérabilité au stress, de mieux comprendre les implications des facteurs génétiques et d'environnement interne, intriqués à des mécanismes d'épi génétique. Mieux comprendre permettrait de mieux prévenir, de mieux accompagner les patients et leurs familles.

Nous terminerons ainsi par une synthèse clinico-biologique des résultats de notre travail. Un modèle est toujours réducteur, mais permet de penser, de globaliser. En continuité avec le modèle clinico-biologique de S. Tordjman (Ferrari, 2001) pour les troubles autistiques, nous avons réfléchi aux liens clinico-biologiques entre troubles du spectre autistique et schizophrénies précoces, même très précoces, dans la gestion du stress. Nous avons donc posé un modèle où les schizophrènes à début très précoce seraient tout d'abord exposés à des causes multifactorielles, avec des facteurs de risque endogènes et exogènes comme nous les avons exposés dans notre revue de la littérature. Ces facteurs génèreraient des troubles du développement très précoces, non spécifiques, mais parfois détectables avant 36 mois, avec divers marqueurs subcliniques, neurocognitifs, neurophysiologiques et notamment un sentiment de bizarrerie, des troubles neurologiques très fins (mauvaise latéralisation, difficulté dans la coordination motrice, etc...). Le jeune patient exprimerait alors des troubles anxieux majeurs et seraient plus vulnérables au stress que le sujet au développement typique.

Des comportements et symptômes pathologiques apparaîtraient lorsque ce jeune patient serait débordé comme le syndrome dissociatif, l'instabilité tandis qu'il essaierait de mettre en place des systèmes de contrôle, qui rejoignent les comportement autistiques (intérêts restreints, maniérismes complexes...).

Modèle intégré clinico-biologique SDTP :



SDTP : Schizophrénie à début très précoce.
FDR : Facteur de risque

Conclusion

Dans notre travail, les observations cliniques montrent ainsi que plus la schizophrénie semble débiter tôt et plus les patients auraient des antécédents prémorbides autistiques et un profil clinique particulier. Les résultats biologiques ajoutent que plus la schizophrénie semble débiter tôt et plus les sujets auraient des réponses anormales au stress et donc plus ils seraient vulnérables au stress.

Il existerait donc un sous-groupe clinico-biologique de patients, présentant une schizophrénie à début très précoce et des réponses anormales au stress, chez qui seraient également présents des antécédents prémorbides, notamment autistiques, dans la petite enfance. Nous observons ainsi un lien clinico-biologique entre troubles du spectre autistique et schizophrénies précoces, et plus précisément entre troubles du spectre autistique et schizophrénies très précoces. Les schizophrénies à début très précoce sont-elles ainsi à distinguer dans le grand ensemble des schizophrénies?

En tout cas, mieux connaître ces troubles apparaît alors déterminant d'une part pour le patient, le diagnostiquer, l'accompagner le plus précocement possible, mais aussi pour sa famille et notamment les mères de patients, biologiquement vulnérables. Quelle que soit la pathologie, "une maman" reste en effet "une maman", avec toute le travail d'accompagnement, d'acceptation du diagnostic, du deuil de l'enfant idéal. Des arguments clinico-biologiques viennent ainsi conforter la nécessité de penser au patient et à sa famille dans la prise en charge de ces patients schizophrènes à début très précoce.

Bibliographie

Autisme

Ad-Dab'Bagh Y., Greenfield B.: Multiple complex developmental disorder: the "multiple and complex" evolution of the "childhood borderline syndrome" construct. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2001 Aug; 40 (8): 954-64.

Baron-Cohen S., Allen J., Gillberg C.: Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack and the CHAT. *Br. J. Psychiatry*. 1992 Déc.; 161 : 839-43.

Baron-Cohen S., Cox A., Baird G., Swettenham J., Nightingale N. et al.: Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. *Br. J. Psychiatry*. 1996 Feb; 168 (2): 158-63.

Bonnot O., Tordjman S.: Schizophrenia and pain reactivity. *Presse Med*. 2008 Nov; 37 (11): 1561-8.

Buitelaar J.K., Van der Gaag R.J.: Diagnostic rules for children with PDD-NOS and multiple complex developmental disorder. *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 1998 Sep; 39 (6) : 911-9.

Cohen D.J., Paul R., Volkmar F.R.: Issues in the classification of pervasive and other developmental disorders : toward DSM-IV. *J. Am. Acad. Child. Psychiatry*. 1986 Mar; 25 (2) : 213-20.

Ferrari P., Speranza M., Raynaud J.P., Tordjman S., Kochman F., Bonnot O. : *Actualités en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Médecine - Sciences Flammarion, Paris, 2001. p 175.

Fernel E., Eriksson M.A, Gillberg C.: Early diagnosis of autism and impact on prognosis: a narrative review. *Clin Epidemiol*. 2013; 5 : 33-43.

Fombonne E.: The epidemiology of autism: a review. *Psychological medicine*. 1999; 29, 769-786.

Haag G., Tordjman S., Duprat A. and al.: Psychodynamic assessment of changes in children with autism under psychoanalytic treatment. *Int. J. Psychoanal*. 2005 Apr; 86(2):335-52.

Hultman C. M., Sparen P., Cnattingius S.: Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002; 13: 417-423.

Hutt C., Hutt S.J., Lee D., Ounstedt C.: Arousal and childhood autism. *Nature*. 1964 Nov 28; 204, 908-09.

Jansen, L.M.C, Gispen-de Wied C.C., Gademan P.J. and al. Blunted cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 1998 Sep 7; 33(1-2):87-94.

- Jansen, L.M.C, Gispen-de Wied C.C, Van der Gaag R.J and al.: Unresponsiveness to psychosocial stress in a subgroup of autistic-like children, multiple complex developmental disorder". *Psychoneuroendocrinology*. 2000; 25 (8): 753–764.
- Johnson, C.P.; Myers, S.M.: Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007; 120 (5): 1183–1215.
- Itard J.: Mémoire sur les premiers développements de Victor de l'Aveyron. 1801. Rapports et mémoires sur le Sauvage de l'Aveyron. L'idiotie et la surdi-mutité. *Progrès Médical*. Edition Félix Alcan. 1894.
- Itard J. Rapport sur les nouveaux développements de Victor de l'Aveyron. 1806. Rapports et mémoires sur le Sauvage de l'Aveyron. L'idiotie et la surdi-mutité. *Progrès Médical*. Edition Félix Alcan. 1894.
- Kanner L.: Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943 ; 32 : 217 – 253.
- Kanner L.: Problems of nosology and psychodynamics of early infantile autism. *Am. J. Orthopsychiatry*. 1949; 19: 416-426.
- Kanner L., Eisenberg L.: Early infantile autism 1943–1955. *Am. J. Orthopsychiatry*. 1956; 26 (3): 556–66.
- Kolvin I.: Studies in the Childhood Psychoses : diagnostic criteria and classification. *BJP*. 1971, 118: 381-384.
- Kolvin I.: Late Onset Psychosis. *BMJ*. 1972, 3, 816-17.
- Kemper T. L., Bauman M.: The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol Clin*. 1993;11 (1) : 175-87.
- Kraemer H. C., Kasdin A. E., Offord D. R. et al.: Coming to terms with the terms of risk. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997; 54: 337-343.
- Krug D.A., Arick J., Almond P.: Behavior Checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 1980 July; 21 (3): 221-9.
- Kuczarski R., Ogden C., Guo S. et al.: 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat*. 11. 2002; 246: 1-190.
- Larsen F.W., Dahl V., Hallum M.: A 30-year follow-up study of a child psychiatric clientele. I. Demographic description. *Acta Psychiat. Scand*. 1990 Jan; 81 (1) : 39-45.
- Larsen F.W.: A 30-year follow-up study of a child psychiatric clientele. II. Psychiatric morbidity. *Acta Psychiat. Scand*. 1991 Jul; 84 (1) : 65-71.

Larsen F.W., Mouridsen S.E.: The outcome in children with childhood autism and Asperger syndrome originally diagnosed as psychotic. A 30-year follow-up study of subjects hospitalized as children. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*. 1997; 6: 181-90.

Lenoir P., Malvy J., Bodier-Rethore C.: *L'autisme et les troubles du développement psychologiques*. Coll. Les âges de la vie. Ed. Masson. Paris, 2003. p 15.

Linné C : *Systema Naturae*. 13ème Edition. Stockholm, 1770.

Lord C., Cook E., Leventhal B. L., Amaral D. G.: Autism spectrum disorders. *Neuron*. 2000; 28: 355-363.

Lord C., Rutter M., Le Couteur A.: Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disorders*. 1994 Oct; 24 (5): 659-685.

Malher M.: On child psychosis and schizophrenia : autistic and symbiotic infantile psychoses. In : Harrisson S., McDermott J., editors. *Childhood psychopathology*. New York: International Universities Press, 1952. p 670-87.

Mahler M.: *Psychose infantile*. Payot. Paris, 1973.

Marcelli : *Enfance et Psychopathologie*. Collection Les âges de la vie. Masson. Paris, 1982, 1999 - 6ème édition. p 300.

Misès R.: Origines et évolution du concept de psychose chez l'enfant. *Confrontations psychiatriques*. 1969; 3: 9-29.

Misès R., Horassius M.: Les dysharmonies évolutives précoces de structure psychotique. *Rev. Neuropsychiatr. Infant*. 1973 Dec; 21 (12):755-65.

Mouridsen S.E., Rich B., Isager T.: Psychiatric morbidity in disintegrative psychosis and infantile autism: a long term follow-up study. *Psychopathology*. 1999 Jul-Aug; 32 (4): 177-83.

Mraz K.D, Green J., Dumont-Mathieu T. and al.: Correlates of head circumference growth in infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *J.Child. Neurol*.

Munk-Jorgensen P.: Schizophrenia in Denmark. Incidence and utilization of psychiatric institutions. *Acta Psychiat. Scand*. 1986 Feb; 73 (2):172-80.

Nemeroff C.B., Weinberger D., Rutter M., McMillan H.L., Briant R.A. et al.: DSM-5, a collection of psychiatric views, on the changes, controversies, and future directions. *BMC Medicine*. 2013; 11 (202): 1-19.

Ornitz E.M.: The modulation of sensory input and motor output in autistic children. *J. Autism and Child. Schizophr*. 1974 Sep; 4 (3): 197-215.

Ornitz E.M.: The functional neuroanatomy of infantile autism. *Int. J. Neurosc*. 1983 May ; 19 (1-4): 85-124.

- Ornitz E.M.: L'autisme au point de rencontre entre la transformation sensorielle et la transformation informationnelle. *Neuropsychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 1986 ; 34, 329-333.
- Pelphrey K.A., Lopez J., Morris J.P.: Developmental continuity and change in responses to social and non social categories in human extrastriate visual cortex. *Front Hum. Neurosci*. 2009; 3: 25. Epub 2009 Sep 30.
- Petty L.K., Ornitz E.M., Michelman J.G., Zimmerman E.G.: Autistic children who become schizophrenic. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1984; 41 (2): 129-135.
- Redcay E., Courchesne E.: Deviant functional magnetic resonance imaging patterns of brain activity to speech in 2-3-year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2008; 64 (7) : 589-98.
- Rutter M.: Psychotic disorders in early childhood. In Coppen A., Walk A. Eds. Recent developments in Schizophrenia. *BJP*. 1967; special publication n°1 : 133-58.
- Rutter M.: Childhood Schizophrenia reconsidered. *J. Autism. Child. Schizophr*. 1972; 2 : 315-37.
- Sporn A.L., Addington A.M., Gogtay N., Ordonez A.E., Gornick M. et al.: Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol. Psychiatry*. 2004 May 15; 55 (10): 989-94.
- Sprong M., Becker H.E., Schothorst P.F. and al.: Pathways to psychosis: a comparison of the pervasive developmental disorder subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the "At Risk Mental State". *Schizophr. Res*. 2008 Feb; 99 (1-3): 38-47.
- Steg J.P., Rapoport J.L.: Minor physical anomalies in normal, neurotic, learning disabled, and severely disturbed children. *J. Autism Child. Schizophr*. 1975; 5 (4) : 299-307.
- Tardif C., Gepner B. : L'autisme. Coll. « *Psychologie 128* ». N°285. Nathan université, Nathan, Paris, 2003.
- Tordjman S., Anderson G.M, Mac Bride A. and al.: Plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol in autism. *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 1997 Sep; 38(6):705-15.
- Tordjman S., Ferrari P., Golse B. and al.: Dysharmonies psychotiques et multiplex developmental disorder : Histoire d'une convergence = « Psychotic dysharmonis » and « multiples developmental disorders » : The story of a convergence. *Psychiatrie de l'enfant*. 1997; 40 (2) : 473-504.
- Tordjman S. Anderson G.M., Botbol M. and al. Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder. *Plos One*. 2009 Aug 26; 4 (8): e5289.

Tordjman S., Cohen D., Coulon N.: Troubles et retard du développement de l'enfant : études cérébrales, biochimiques et génétiques dans l'autisme. In *Psychiatrie de l'Enfant*. Coll Psychiatrie. Médecine Sciences Lavoisier. Paris, 2011. 210-225.

Tustin F.: Autisme et psychose de l'enfant. Seuil. Paris, 1977.

Van Engeland H., Van der Gaag R.J.: MCDD in childhood: a precursor of schizophrenic spectrum disorders. *Schizophr Res*. 1994; 11: 197.

Van der Gaag R.J., Buitelaar J., Van den Ban E., Bezemer N., Nijo L., Van Engeland H.: A controlled multivariate chart review of multiple complex developmental disorder. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 1995; 34 (8) : 1096-106.

Volkmar F.R., Cohen D.J.: Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1991; 148: 1705-1707.

Volkmar F.R., Lord C., Bailey A., Schultz R.T., Klin A.: Autism and pervasive developmental disorders. *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 2004 Jan;45 (1) :135-70.

Walker H.A.: Incidence of minor physical anomaly in autism. *J. Autism Child. Schizophr*. 1977; 7 (2) : 165-76.

Yan W.L., Guan X.Y., Green E.D. and al.: Childhood-onset schizophrenia/autistic disorder and t(1;7) reciprocal translocation: identification of a BAC contig spanning the translocation breakpoint at 7q21. *Am. J. Med. Genet*. 2000 Dec 4; 96 (6) : 749-53.

Autisme - Stress

Aihara R., Hashimoto T.: Neuroendocrinologic studies on autism. *No To Hattatsu*. 1989 Mar; 21(2): 154-62.

Chamberlain R.S., Herman B.H.: A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, pro-opiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol. Psychiatry*. 1990 Nov 1; 28 (9): 773-93.

Corbett B.A., Mendoza S., Abdullah M., Wegelin J.A., Levine S.: Cortisol circadian rhythms and response to stress in children with autism. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jan; 31 (1): 59-68.

Corbett B.A., Mendoza S., Wegelin J.A., Carmean V., Levine S.: Variable cortisol circadian rhythms in children with autism and anticipatory stress. *J. Psychiatry Neurosci*. 2008 May; 33 (3): 227-34.

Corbett B.A., Schupp C.W., Levine S., Mendosa S.: Comparing cortisol, stress, and sensory sensitivity in children with autism. *Autism Res*. 2009 Feb; 2 (1) : 39-49. .

- Corbett B.A., Simon D.: Adolescence, stress, and cortisol in autism spectrum disorders. *Open Access Autism*. 2013 Mar 01; 1 (1): 2.
- Corbett B.A., Schupp C.W.: The cortisol awakening response (CAR) in male children with autism spectrum disorder. *Horm. Behav.* 2014 Apr; 65 (4) : 345-50.
- Herman B.H., Arthur-Smith A., Hammock M.K., Josephs S.: Ontogeny of beta-endorphin and cortisol in the plasma of children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988 Jul; 67 (1): 186-90.
- Hill S.D., Wagner E.A., Shedlarski Jr J.G., Sears S.P.: Diurnal cortisol and temperature variation of normal and autistic children. *Dev. Psychobiol.* 1977; 10 (6): 579-583.
- Hoshino Y., Ohno Y., Murata S., Yokoyama F., Kaneko M. et al.: Dexamethasone suppression test in autistic children. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 1984; 38 (4): 445-9.
- Hoshino Y., Yokoyama F., Watanabe M., Murata S., Kanedo M. et al.: The diurnal variation and response to dexamethasone suppression test of saliva cortisol level in autistic children. *Jpn J. Psychiatry Neurol.* 1987 Jun; 41 (2): 227-35.
- Marinovic-Curin J., Marinovic-Terzic I., Bujas-Pekovic Z., Zekan L., Skrabic V. et al.: Slower cortisol response during ACTH stimulation test in autistic children. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2008 Feb; 17 (1): 39-43.
- Richdale A.L., Prior M.R.: Urinary cortisol circadian rhythm in a group of high functioning children with autism. *J. Autism Dev. Disord.* 1992 Sep; 22 (3): 433-47.
- Sandman C.A., Barron J.L., Chicz-DeMet A., DeMet E.M.: Brief report : plasma beta-endorphin and cortisol levels in autistic patients. *J. Autism Dev. Disord.* 1991 Mar; 21 (1): 83-7.
- Schupp C.W., Simon D., Corbett B.A.: Cortisol responsivity differences in children with autism spectrum disorders during free and cooperative play. *J. Autism. Dev. Disord.* 2013 Oct; 43 (10): 2405-17.
- Sverg J. Psychiatric disorders in individuals with pervasive developmental disorder. *J. Psychiatr. Pract.* 2003 Mar; 9 (2): 111-27.
- Tordjman S., Anderson G.M., Mc Bride A., Hertzog M.E., Snow M.E. et al : Plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol in autism. *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 1997 Sep; 38(6): 705-15.
- Tordjman S. Anderson G.M., Botbol M., Brailly-Tabard S., Perez-Diaz F. et al.: Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder. *Plos One.* 2009 Aug 26; 4 (8): e5289.
- Tordjman S., Anderson G.M., Kermarrec S., Botbol M., Antoine C. et al.: Self-injurious and their relationships with plasma beta-endorphin and pain reactivity in children and adolescents with autism. Submitted 13 Janv 2014.

Yamazaki K., Saito Y., Okada F., Fujieda T., Yamashita I.: An application of neuroendocrinological studies in autistic children and Heller's syndrome. *J. Autism Child. Schizophr.* 1975; 5 (4): 323-332.

Classifications

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM II)*. Second Edition. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1968.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III)*. Third Edition. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1980.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)*. Fourth Edition, American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV-R)*. Fourth Edition Revised, American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2000.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 5)*. Fifth Edition, American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2013.

American Psychiatric Association: DSM-IV-TR, *Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, texte révisé*, 4ème édition. Washington DC 2000. Traduction française par Guelfi JD et al. Ed Elsevier Masson. Paris, 2003. 1120 pages.

Misès et al.: CFTMEA-R2012, Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent. Rennes, Presses EHESP, 2012. 128 pages.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS): Glossaire et guide de classification des troubles mentaux à utiliser en liaison avec la classification internationale des maladies, 8ème édition, CIM-8/ICD-8. Genève: OMS, 1974.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Troubles Mentaux : glossaire et guide de classification en concordance avec la neuvième révision de la classification internationale des maladies, 9ème édition, CIM-9/ICD-9. Genève: OMS, 1979.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS): Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement. Critères diagnostiques pour la Recherche, CIM-10/ICD-10. 1993. Traduction française. Masson. Paris, 1994.

Questionnaires, échelles

Bagby R.M., Parker J.D.A., Taylor G.J. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale (I). Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res.* 1994; 38, 23-32.

Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1987; 13, 261-276.

Krebs M.O., Gut-Fayand A., Bourdel M.C., Dischamp J., Olié J.P.: Validation and factorial structure of a standardized neurological examination, assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000 Oct; 45 (3), 245-260.

Le Couteur A., Rutter M., Lord C., Rios P. : Autism Diagnosed Interview : a standardized investigator based instrument. *J. Autism Dev. Disorders.* 1989 Sep; 19 (3): 363-387.

Lord C., Rutter M., Le Couteur A.: Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disorders.* 1994 Oct; 24 (5): 659-685.

Overall, J.E., Gorham D.R.: The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports.* 1962; 10, 799-812.

Traduction initiale : Pichot P., Overall J.E., Gorham D.R. Échelle Abrégée d'Appréciation Psychiatrique. Centre de Psychologie Appliquée, 1967, Paris.

*Pichot P., Overall J.E., Samuel-Lajeunesse, Drefus J.F. Structure factorielle de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique. *Revue de Psychologie Appliquée.* 1969; 19, 218-232.

*Sheehan D.V, Lecrubier Y., Sheehan K.H. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl 20:22-33; quiz 34-57.

Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. *Manual for the State Trait Anxiety Inventory (form Y).* Consulting Psychologists Press. 1983; Palo Alto, Ca, USA.

Schizophrénie

Abdolmaleky H.M., Smith C.L., Faraone S.V. et al.: Methylomics in psychiatry: Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2004 May 15; 127 B (1) :51-9.

Aiello G., Horowitz M., Hepgul N., Pariante C?M., Mondelli V.: Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: a review of studies in subjects with familial risk or with "at risk" mental state. *Psychoneuroendoc.* 2012 Oct;37 (10) :1600-13.

Akbarian S., Huang H.S.: Epigenetic regulation in human brain-focus on histone lysine methylation. *Biol. Psychiatry.* 2009 Feb 1; 65 (3):198-203.

Akbarian S., Nestler E.J.: Epigenetic Mechanisms in Psychiatry. *Neuropsychopharmacology Reviews*. 2013 Jan; 38 (1) : 1-2.

Alaghband-Rad J., McKenna K., Gordon C.T., Albus K.E., Hamburger S.D. et al.: Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 1995 Oct; 34 (10): 1273-83.

Arseneault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A. et al.: Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *B.M.J.* 2002 Nov 23; 325 (7374): 1212-3.

Asami T., Bouix S., Whitford T.J., Shenton M.E., Salisbury D.F. et al.: Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTEL automated analysis and ROI validation. *Neuroimage*. 2012 Jan 16; 59 (2) : 986-96.

Asarnow R.F., Asamen J., Granholm E., Sherman T., Watkins J.M. et al.: Cognitive/neuropsychological studies of children with a schizophrenic disorder. *Schizophr. Bull.* 1994; 20 (4) : 647-69.

Asarnow R.F., Brown W., Strandburg R.: Children with a schizophrenic disorder: neurobehavioral studies. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1995; 245 (2) : 70-9.

Asarnow R.F., Nuechterlein K.H., Subotnik K.L., Fogelson D.L., Torquato R.D. et al.: Neurocognitive impairments in nonpsychotic parents of children with schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: the University of California, Los Angeles Family Study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002 Nov; 59 (11) : 1053-60.

Azorin J.M.: *Les modèles de vulnérabilité dans la schizophrénie*. Coll. Références en Psychiatrie. Doin Edition. Paris, 1997.

Bailly D.: *L'enfant schizophrène. L'enfance du schizophrène*. Elsevier Masson. Paris, 2012.

Bendall S., Jackson H.J., Hulbert C.A., McGorry P.D.: Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophr. Bull.* 2008; 34 (3): 568-79.

Berner P.: Structural dynamics and vulnerability models. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2004 Oct; 72 Suppl. 1: 3-6.

Biswas P., Malhotra S., Malhotra A., Gupta N.: Comparative study of neuropsychological correlates in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2006 Sep; 15 (6) : 360-6.

Biswas P., Malhotra S., Malhotra A., Gupta N.: Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr. Scand.* 2007 Apr; 115 (4) : 295-303.

Bleuler, E.: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. F. Deuticke, Erstdruck. Leipzig und Wien, 1911.

Bonnot O., Mazet P.: Vulnérabilité aux schizophrénies à l'adolescence. Revue de la littérature et applications cliniques. *Neuropsychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2006, 54: 92-100.

Bonnot O.: *Etude du stress psychosocial, physique et nociceptif dans les schizophrénies à début précoce et l'autisme*. Thèse de doctorat en neurosciences - Ecole 3 C "Cerveau, Cognition, Comportement" - Université Pierre et Marie Curie. 2007. 225p.

Bonnot O.: Schizophrénies à début précoce. Rappel Historique. 18.10.2012.
<http://www.chu-nantes.fr/schizophrenies-a-debut-precoce-rappel-historique-37448.kjsp>
(page consultée le 28.11.2013).

Boos H.B., Aleman A., Cahn W., Hulshoff Pol H., Kahn R.S.: Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007 Mar; 64 (3) : 297-304.

Boos H.B., Cahn W., Van Haren N.E., Derks E.M., Brouwer R.M. et al.: Focal and global brain measurements in siblings of patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2012 Jun; 38 (4) : 814-25.

Bourque F., Van der Ven E., Malla A.: A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first and second generation immigrants. *Psychol. Med.* 2011 May; 41 (5): 897-910.

Bramon E., Dempster E., Frangou S., Shaikh M., Walshe M. et al.: Neuregulin-1 and the P300 waveform--a preliminary association study using a psychosis endophenotype. *Schizophr. Res.* 2008 Aug; 103 (1-3) : 178-85.

Breier A., Buchanan R.W.: The effects of metabolic stress on plasma progesterone in healthy volunteers and schizophrenic patients. *Life Sci.* 1992; 51 (19): 1527-34.

Brenner H.D., Böker W., Müller J et al.: On autoprotective efforts of schizophrenics, neurotics and controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987 Apr; 75(4): 405-14.

Brenner H.D., Hodel B., Genner R et al.: Biological and cognitive vulnerability factors in schizophrenia : implications for traitement. *Br. J. Psychiatry*. 1992. 161 (suppl. 18): 154-163.

Breedlove S.M., Rosenzweig M.R., Watson N.W.: *Psychobiologie. De la biologie du neurone aux neurosciences comportementales, cognitives et cliniques*. Coll. Neurosciences et Cognition. Edition de Boeck. Traduction Bartolami S. Paris, 2012.
<http://schwann.free.fr/coursstress.html> (page consultée le 27.02.2014);
<http://schwann.free.fr/neuroendocrino.html> (page consultée le 27.02.2014).

Brown A.S., Begg M.D., Gravenstein S., Schaefer C.A., et Wyatt R.J.: Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004 Aug; 61 (8): 774-80.

- Bruder G., Kayser J., Tenke C., Amador X., Friedman M. et al.: Left temporal lobe dysfunction in schizophrenia: event-related potential and behavioral evidence from phonetic and tonal dichotic listening tasks. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999 Mar; 56 (3) : 267-76.
- Buchanan R.W., Heinrichs D.W.: The Neurological Evaluation Scale (NES) : a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1989; 27 (3): 335-50.
- Buka S.L., Tsuang M.T., Torre E.F., Kelbanoff M.A., Bernstein D. et al.: Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001 Nov; 58 (11): 1032-7.
- Cannon T.D., Bearden C.E., Hollister J.M., Rosso I.M., Sanchez L.E. et al.: Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings : a prospective cohort study. *Schizophr. Bull.* 2000; 26 (2): 379-93.
- Cannon M., Jones P.B., Murray R.M.: Obstetric complications and schizophrenia : historical and meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry*. 2002 Jul; 159 (7) : 1080-92.
- Cantor-Graae E., Selten J.P.: Schizophrenia and migration : a meta-analysis and review. *Am. J. Psychiatry*. 2005 Jan; 162 (1): 12-24.
- Cantor S., Evans J., Pearce J., Pezzot-Pearce T.: Childhood schizophrenia: Present but not accounted for. *Am. J. Psychiatry*. 1982 Juin; 139 (6): 758-62.
- Carol E.E., Mittal V.A.: Resting cortisol level, self-concept, and putative familial environment in adolescents at ultra high-risk for psychotic disorders. *Psychoneuroendoc*. 2015 Jul; 57 : 26-36.
- Caspi A., Moffitt T.E., Cannon M., McClay J., Murray R. et al.: Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-o'-methyltransferase gene : longitudinal evidence of a gene-environment interaction. *Biol. Psychiatry*. 2005 May 15; 57 (10): 1117-27.
- Centre d'études sur le stress humain (CESH) : comprendre son stress, recette du stress. <http://www.stresshumain.ca/le-stress/comprendre-son-stress/source-du-stress.html> (page consultée le 27.02.2014).
- Chan R., Xu T., Heinrichs R.W., Yu Y., Gong Q-Y.: Neurological soft signs in non psychiatric first degree relatives of patients with schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Neurosc. Biobehav. Rev.* 34 (6): 889-96.
- Chanson P., Young J.: *Traité d'endocrinologie*. Edition Médecine Sciences Flammarion. Paris, 2006.
- Chase K.A., Gavin D.P., Guidotti A., Sharma R.P.: Histone methylation at H3K9 : evidence for a restrictive epigenome in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 Sep; 149 (1-3).

- Chen E.Y., Shapleske J., Luque R., McKenna P.J., Hodges J.R. et al.: The Cambridge Neurological Inventory : a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 1995 Mar 27; 56 (2): 183-204.
- Cheng C., Loh el-W., lin C.H., Chan C.H., Lan T.H.: Birth seasonality in schziophrenia : effects of gender and income status. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013 Sep; 67 (6): 426-33.
- Christau B.: Notions de vulnérabilité de la schizophrénie. FMC. Nervure. Paris, 2003, Février. 1-5.
- Ciampi L.: The natural history of schizophrenia in the long term. *Br. J. psychiatry.* 1980 May; 136: 413-20.
- Ciampi L.: The dynamics of complex biological psychosocial systems. Four fundamental psycho-biological mediators in the long-term evolution of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 1989 Jul; 155 (Suppl. 5):15-21.
- Clarke D.J., LittleJohns C.S., Corbett J.A., Joseph S.: Pervasive developmental disorders and psychose in adult life. *Br. J. Psychiatry.* 1989 Nov; 155 : 692-9.
- Clementz B.A., Geyer M.A., Braff D.L.: Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am. J. Psychiatry.* 1998 Dec; 155 (12) : 1691-4.
- Collip D., Nicolson N.A., Lardinois M., Lataster T., Van Os J. et al.: Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. *Psychol. Med.* 2011 Nov; 41 (11): 2305-15.
- Collip D., Van Winkel R., Peerbooms O., Lataster T., Thewissen V. et al.: COMT Val 158 Met stress interaction in psychosis : role of background psychosis risk. *CNS Neurosci. Ther.* 2011 Déc; 17 (6): 612-9.
- Collip D., Habets P., Marcelis M., Gronenschild E., Lataster T. et al.: Hippocampal volume as marker of daily life stress sensitivity in psychosis. *Psychol. Med.* 2013 Jul; 43 (7): 1377-87.
- Convit A., Volavka J., Czobor P., De Asis J., Evangelista C.: Effect of subtle neurological dysfunction on response to haloperidol treatment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1994 Jan; 151 (1): 49-56.
- Cornblatt B.A., Keilp J.G.: Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1994; 20 (1) : 31-46.
- Cullen A., Zunszain P., Dickson H., Roberts R.E., Fisher L: Cortisol awakening response and diurnal cortisol among children at elevated risk for schizophrenia: relationship to psychosocial stress and cognition. *Psychoneuroendoc.* 2014 Aug;46:1-13.

D'Amato T., Karoumi B.: Facteurs de risque et schizophrénie. In Dalery J., D'Amato T., editors. *La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives*. 2ème Edition, Masson. Paris, 1999. p35-67.

D'Amato T.: Quels sont les apports des techniques neurophysiologiques et de neuro-imagerie au diagnostic précoce de schizophrénie? In *Schizophrénies débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques. Conférence de consensus 23-24 Janvier 2003*. Fédération Française de Psychiatrie. Direction Petitjean F. Marie-Cardine M. Edition John Libbey. Paris, 2003. p211.

Dauner I., Martin M.: Autism Asperger of early schizophrenia. *Pediatr. Padol.* 1978; 13 (1): 31-8.

Davies G., Welham J., Chant D., Torrey E.F., McGrath J.: A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2003; 29 (3) : 587-93.

Dawson M.E., Nuechterlein K.H.: Psychophysiological dysfunctions in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr. Bull.* 1984; 10(2):204-32.

Dawson M.E., Nuechterlein K.H, Schell A.M.: Electrodermal anomalies in recent-onset schizophrenia: relationships to symptoms and prognosis. *Schizophr. Bull.* 1992; 18 (2) : 295-311.

Dawson M.E., Schell A.M.: What does electrodermal activity tell us about prognosis in the schizophrenia spectrum? *Schizophr. Res.* 2002 Mar 1; 54(1-2):87-93.

Degenhardt L., Hall W.: The association between psychosis and problematic drug use among Australian adults : findings from the National survey of Mental Health and Well-being. *Psychol. Med.* 2001; 31 (4): 659-68.

Delamillieure P., Dollfus S.: Quelles sont les caractéristiques des formes de début insidieux des schizophrénies? In *Schizophrénies débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques*. Petitjean F., Marie-Cardine M. Conférence de consensus, Janvier 2003. Ed John Libbey. Paris et FFP, 2003.

Del Re E.C., Bergen S.E., Mesholam-Gately R.I., Niznikiewicz M.A., Goldstein J.M. et al.: Analysis of schizophrenia-related genes and electrophysiological measures reveals ZNF804A association with amplitude of P300b elicited by novel sounds. *Transl. Psychiatry.* 2014 Jan 14; 4 : e346.

De Sanctis S.: *Sopra alcuna varietà della demenza precoce*. Riv. Sper. Freniatr. Med. Leg. Alien. Ment. 1906. 141-65.

Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicott J.H., Mazzanti C.M. et al.: Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001 Jun 5; 98 (12) : 6917-22.

Eggers C.: *Verlaufsweisen kindlicher und präpuberaler Schizophrenien*. Belin, Germany : Springer-Verlag, 1973.

Fan J.B., Zhang C.S., Gu N.F., Li X.W., Sun W.W. et al.: Catechol o' methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia : a large scale association study plus meta-analysis. *Biol. Psychiatry*. 2005 Jan 15; 57 (2): 139-44.

Fan Y., Gur R.E., Gur R.C., Wu X., Shen D. et al.: Unaffected family members and schizophrenia patients share brain structure patterns: a high-dimensional pattern classification study. *Biol. Psychiatry*. 2008 Jan 1;63(1):118-24. Epub 2007 Jun 6.

Faraone S.V., Seidman L.J., Kremen W.S., Pepple J.R., Lyons M.J et al.: Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis. *J. Abnorm. Psychol.* 1995 May; 104 (2) : 286-304.

Faraone S.V., Seidman L.J., Kremen W.S., Toomey R., Pepple J.R. e al.: Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study. *J. Abnorm. Psychol.* 1999 Feb; 108 (1) : 176-81.

Feinberg I.: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatr. Res.* 1982-1983;17 (4) : 319-34.

Fisher H.L., McGuffin P., Boydell J., Fearon P., Craig T.K. et al.: Interplay between childhood physical abuse and familial risk in the onset of psychotic disorders. *Schizophr. Bull.* 2014 Nov; 40 (6) : 1443-51.

Ford J.M., Gray M., Whitfield S.L, Turken A.U., Glover G et al.: Acquiring and inhibiting prepotent responses in schizophrenia: event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004 Feb; 61 (2) : 119-29.

Frank N. Neuropathologie de la schizophrénie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Ed Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Paris, 2003, 37-285-A 18-6p.

Freedman R., Adams C.E., Adler L.E., Bickford P.C., Gault J. et al.: Inhibitory neurophysiological deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2000 Spring; 97 (1) : 58-64.

Freedman R., Olincy A., Ross R.G., Waldo M.C., Stevens K.E et al.: The genetics of sensory gating deficits in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.* 2003 Jun; 5 (2) : 155-61.

Friedman D., Cornblatt B., Vaughan H Jr., Erlenmeyer-Kimling L.: Auditory event-related potentials in children at risk for schizophrenia: the complete initial sample. *Psychiatry. Res.* 1988 Nov; 26 (2) :203-21.

Friedman D., Squires-Wheeler E.: Event-related potentials (ERPs) as indicators of risk for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1994; 20 (1) : 63-74.

Fukui N., Muratake T., Kaneko N., Amagane H. Someya T.: Supportive evidence for neuregulin 1 as a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett.* 2006 Mar 27; 396 (2): 117-20.

Garrabé,J.: *Histoire de la schizophrénie*. Editions Seghers, Collection: Médecine et Histoire. Paris, 1992.

Gavin D.P, Sharma R.P.: Histone modifications, DNA methylation, and schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010 May; 34 (6) :882-8.

Gavin D.P., Akbarian S.: Epigenetic and post-transcriptional dysregulation of gene expression in schizophrenia and related disease. *Neurobiol. Dis.* 2012 May; 46 (2) : 255-62.

Geddes J.R., Lawrie S.M.: Obstetric complications and schizophrenia : a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* 1995 Dec; 167(6): 786-93.

Geddes J.R., Verdoux H., Takei N., Lawrie S.M., Bovet P. et al.: Schizophrenia and complications of pregnancy and labor : an individual patient data meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 1999; 25 (3): 413-23.

Genazzani A.R., Facchinetti F., Petraglia F., Pintor C., Bagnoli F. et al.: Correlations between plasma levels of opioid peptides and adrenal androgens in prepuberty and puberty. *J. Steroid. Biochem.* 1983 Jul; 19 (1C): 891-5.

Giedd J.N., Jeffries N.O., Blumental J., Castellanos F.X., Vaituzis A.c et al.: Childhood-onset schizophrenia : progressive brain changes during adolescence. *Biol. Psychiatry.* 1999 Oct 1; 46 (7): 892-8.

Gil-Ad I., Dickerman Z., Amdursky S., Laron Z.: Diurnal rhythm of plasma beta endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenics as compared to control subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1986; 88 (4): 496-9.

Gochman P.A., Greenstein D., Sporn A., Gogtay N., Nicolson R. et al. Childhood onset schizophrenia: familial neurocognitive measures. *Schizophr. Res.* 2004 Nov 1;71(1):43-7.

Gogtay N.: Cortical brain development in schizophrenia: insights from neuroimaging studies in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008 Jan; 34 (1): 30-6.

Gogtay N., Hua X., Stidd R., Boyle C.P., Lee S.et al.: Delayed white matter growth trajectory in young nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2012 Sep; 69 (9): 875-84.

Goldman P.S.: Functional recovery after lesions of the nervous systems. 3. Developmental processes in neural plasticity. Recovery of function after CNS lesions in infant monkeys. *Neurosci. Res. Prog. Bull.* 1974 Jun; 12 (2) : 217-22.

Golimbet V., Gritsenko I., Alfimova M., Lebedeva I., Lezheiko T. et al.: Association study of COMT gene Val158Met polymorphism with auditory P300 and performance on neurocognitive tests in patients with schizophrenia and their relatives. *World J. Biol. Psychiatry.* 2006;7 (4) : 238-45.

- Gorwood P., Leboyer M., Jay M., et al.: Gender and age at onset in schizophrenia: impact of family history. *Am. J. Psychiatry*. 1995 Feb; 152 (2): 208-12.
- Gorwood P., Leboyer M., Falissard B., Rouillon M., Jay M., et al.: Further epidemiological evidence for anticipation in schizophrenia. *Biomed. Pharmacother*. 1997; 51 (9) : 376-80.
- Gorwood P.: Vulnérabilité génétique dans les pathologies mentales de l'enfant. In Bailly D. editor. *Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Edition Doin. Paris, 2002. p 159-78.
- Gottesman, I.I. : *Schizophrenia Genesis: The Origin of Madness*. Henry Holt and Company. New York, 1991.
- Gottesman I.I., Shields J.: A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. *Schizophr. Bull*. 1976; 2 (3) : 360-401.
- Gourion D., Viot G., Goldberger C. Cartier M., Bourdel M.C. et al.: French validation of a minor morphologic anomalies scale in schizophrenia patients and their parents. *Encéphale*. 2001 Mar-Apr; 27 (2): 143-7.
- Gourion D., Goldberger C., Bourdel M.C., Bayle F.J., Millet B. et al.: Neurological soft signs and minor physical anomalies in schizophrenia : differential transmission within families. *Schizophr. Res*. 2003; 63 (1-2): 181-7.
- Gourion D., Gourevitch R., Le Provost J-B., Olié J-P., Léo H et al.: L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *Encéphale*. 2004; 30 (2): 109-18.
- Graignic-Philippe R., Tordjman S., Granier-Deferre C., Ribeiro A., Jacquet A.Y., et al.: Le stress prénatal : état de la question et perspectives. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 2005; 53 : 54-61.
- Guo W., Jiang J., Xiao C., Zhang Z., Zhang J. et al.: Decreased resting-state interhemispheric functional connectivity in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophr. Res*. 2014 Jan; 152 (1) : 170-5.
- Guo W., Su Q., Yao D., Jiang J., Zhang J. et al.: Decreased regional activity of default-mode network in unaffected siblings of schizophrenia patients at rest. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2014 Apr; 24 (4) : 545-52.
- Guy J.D., Majorki L.V., Wallace C.J., Guy M.P.: The incidence of minor physical anomalies in adult male schizophrenics. *Schizophr. Bull*. 1983; 9 (4): 571-82.
- Green M.F., Satz P., Gaier D.J., Ganzell S., Kharabi F.: Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 1989; 15 (1): 91-99.
- Green W.H., Padron-Gayol M., Hardesty A.S., Bassiri M.: Schizophrenia with childhood onset: a phenomenological study of 38 cases. *J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry*. 1992 Sept; 31(5) : 968-76.

Häfner H., Riecher-Rössler A., Maurer K., Fätkenheuer B., Löffler W.: First onset and early symptomatology of schizophrenia. A chapter of epidemiology and neurobiological research into age and sex differences. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1992; 242 (2-3) : 109-18.

Haslam, J.: *Illustrations of Madness: Exhibiting a Singular Case of Insanity, and No Less Remarkable Difference of Medical Opinion: Developing the Nature of An Assault, and the Manner of Working Events; with a Description of the Tortures Experienced by Bomb-Bursting, Lobster-Cracking, and Lengthening the Brain, etc..* G. Hayden. London. 1810.

Hecker E. Die Hebefrenie. *Virchow 's Archiv.* 1871; (52): 394-429.

Heinrichs D.W., Buchanan R.W.: Significance en meaning of neurological signs inschizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1988 Jan; 145 (1).11-8

Henquet C., Murray R., Linszen D., Van Os J.: The environment and schizophrenia: The role of cannabis use. *Schizophr. Bull.* 2005; 31 (3) : 608-12.

Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J., Kaplan C., Lieb R. et al.: Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ.* 2005 Jan 1; 330 (7481): 11.

Henquet C., Rosa A., Krabbendam L., Papiol S., Fananas L. et al.: An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val 158 Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Dec; 31 (12): 2748-57.

Henquet C., Di Forti M., Morrison P., Kuepper R., Murray R.M.: Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr. Bull.* 2008; 34 (6): 1111-21.

Herman B.H., Arthur-Smith A., Hammock M.K., Josephs S.: Ontogeny of beta-endorphin and cortisol in the plasma of children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988 Jul; 67 (1): 186-90.

Hillyard S.A., Mangun G.R., Woldorff M.G., Luck S.G.: Neural systems mediating selective attention. In M.S. Gazzinga Ed. *The neurocognitive neurosciences.* Cambridge, MA, The Mit Press, 1995. p 665-81.

Holtzman C.W., Trotman H.D., Goulding S.M., Ryan A.T., MacDonald A.N. et al.: Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience.* 2013 Sep 26; 249: 172-91.

Hsieh M.H., Shan J.C., Huang W.L., Cheng W.C. Chiu M.J et al.: Auditory event-related potential of subjects with suspected pre-psychotic state and first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 2012 Sep; 140 (1-3) : 243-9.

Jablonka E., Raz G.: Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q. Rev. Biol.* 2009 Jun; 84 (2) :131-76.

- Ismail B., Cantor-Graae E., McNeil T.F.: Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry*. 1998 Jan; 155 (1): 84-9.
- Ismail B., Cantor-Graae E., McNeil T.F.: Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry*. 1998 Dec; 155 (12): 1695-702.
- Isohannu M., Jones P.B., Moilanen K., Rantakallio P., Veijola J., et al.: Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31 year follow-up of Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr. Res.* 2001 Oct 1; 52 (1-2): 1-19.
- Jacobsen L.K., Hong W.L., Hommer D.W., Hamburger S.D., Castellanos F.X.: Smooth pursuit eye movements in childhood-onset schizophrenia: comparison with attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Biol. Psychiatry*. 1996 Dec 1; 40 (11) : 1144-54.
- Janzarik W.: Development and changes in the concept of schizophrenia. *Nervenarzt*. 1978 Mar; 49 (3) : 133-9.
- Janzarik W.: The Concept of Schizophrenia : History and Problems, in Search for the *Causes of Schizophrenia*, by Häfner H., Gattaz W.F., and Janzarik W., Eds, Springer Verlag . Berlin, 1987. p11-8.
- Kahlbaum K. L. : *Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Entheilung der Seelenstörungen*. Edition Kafemann Dantzig, 1863.
- Kahlbaum K. L. : Ueber eine Klinische Form des moralischen Irreseins.
- Kahlbaum K. L. : Ueber Heboïdophrenie. *Allgem.Zschf. F. Ps.* 1890 ; (46) : 461.
- Kaneda Y., Fujii A., Ohmori T.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic schizophrenic patients long term treated with neuroleptics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2002 Jun; 26 (5): 935-8.
- Kang C., Xu. X., Liu H., Yang J.: Association study of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val 158Met polymorphism with auditory P300 in Chinese Han patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010 Dec 30;180 (2-3) :153-5.
- Kang C., Yang X., Xu X., Liu H., Su P. et al.: Association study of neuregulin 1 gene polymorphisms with auditory P300 in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2012 Jun; 159 B (4) : 422-8.
- Karanikas E., Antoniadis D., Garyfallos G.D.: The role of cortisol in first episode of psychosis: a systematic review. *Curr Psychiatry Rep.* 2014 Nov; 16 (11) : 503.
- Karanikas E., Antoniadis D., Garyfallos G.D.: Role of cortisol in patients at risk for psychosis mental state and psychopathological correlates: A systematic review. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015 May; 69(5) : 268-82.

- Karp B.I., Garvey M., Jacobsen L.K., Frazier J.A., Hamburger S.D., et al.: Abnormal neurologic maturation in adolescents with early onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2001 Jan; 158 (1) : 118-22.
- Kelly B.D., O'Callaghan E., Waddington J.L., Feeney L., Browne S. et al.: Schizophrenia and the city: a review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr. Res.* 2010 Jan; 116 (1): 75-89.
- Kemali D., Maj M., Ariano M.G., Arena F., Lovero N.: 24-hour plasma levels of prolactin, cortisol, growth hormone and catecholamines in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*. 1985; 14 (3): 109-14.
- Kendler K.S., Tsuang M.T., Hays P.: Age at onset in schizophrenia. A familial perspective. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1987 Oct; 44 (10) : 881-90.
- Kiess W., Meidert A., Dressendörfer R.A., Schriever K., Kessler U. et al.: Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatr. Res.* 1995 Apr; 37 (4 pt 1): 502-6.
- Kirschbaum C., Hellhammer D.H.: Salivary cortisol in psychobiological research : an overview. *Neuropsychobiology*. 1989; 22 (3): 150-69.
- Kirschbaum C., Wüst S., Hellhammer D.H.: Consistent sex differences in cortisol responses to psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine*. 1992 Nov-Dec; 54 (6): 648-657.
- Kirschbaum C., Hellhammer D.H.: Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent development and applications. *Psychoneuroendocrinology*. 1994; 19 (4): 313-33.
- Konstantareas M.M., Hewitt T.: Autistic disorder and schizophrenia : diagnostic overlaps. *J. Autism Dev. Disord.* 2001 Feb; 31 (1): 19-28.
- Krabbendam L., Van Os J.: Schizophrenia and urbanicity : a major environmental influence - Conditional and genetic risk. *Schizophr. Bull.* 2005; 31 (4): 795-99.
- Kraepelin E. : *Lehrbuch der psychiatrie*. VI édition, Verlag Von Abel. Leipzig, 1899.
- Krasil'Nikov G.T.: Autistic syndrome in schizophrenia. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. 1991; 91 (7): 87-9.
- Krebs M.O, Gut-Fayand A., Bourdel M.C., Dischamp J., Olié J.P.: Validation and factorial structure of a standardized neurological examination, assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000 Oct; 45 (3), 245-260.
- Krebs M.O., Mouchet S.: Signes neurologiques mineurs et schizophrénie : revue des données actuelles. *Rev Neurol (Paris)*. 2007; 163 (12): 1157-68.
- Kremen W.S., Seidman L.J., Pepple J.R., Lyons M.J. Tsuang M.T et al.: Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophr. Bull.* 1994; 20 (1) : 103-19.

- Kumra S., Jacobsen L.K., Lenane M., Zahn T.P., Wiggs E. et al.: Multidimensionally impaired disorder: is-it a variant of early onset schizophrenia? *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 1998 Jan; 37 (1): 91-9.
- Kumra S., Wiggs E., Bedwell J. Smith A.K., Arling E. et al.: Neuropsychological deficits in pediatric patients with childhood-onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified. *Schizophr. Res.* 2000 Apr 7; 42 (2) : 135-44.
- Kumra S., Sporn A., Hommer D.W., Nicolson R., Thaker G. et al.: Smooth pursuit eye-tracking impairment in childhood-onset psychotic disorders. *A. J. Psychiatry.* 2001 Aug; 158 (8) : 1291-8.
- Kumra S., Shaw M., Merka P., Nakayama E., Augustin R.: Childhood onset schizophrenia: research update. *Can. J. Psychiatry.* 2001 Dec; 46 (10) : 923-30.
- Ladea M., Preliceanu D.: Markers of vulnerability in schizophrenia. *J. Med. Life.* 2009 Apr-Jun; 2 (2) : 155-64.
- Larsen T.K., McGlashan T.H., Moe L.C.: First episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophr. Bull.* 1996; 22 :241-56
- Leask S.J., Done D.J., Crow T.J.: Adult Psychosis, common childhood infections and neurologic soft signs in a national birth cohort. *Br. J. Psychiatry.* 2002; 181: 387-392.
- Leboyer M., Gorwood P., Campion D.: Facteurs héréditaires dans la schizophrénie. Editions techniques. *Encycl. Med. Chir. Psychiatrie.* Elsevier Paris. 37-290-A-10, 1993 : 8p.
- Leboyer M., Bellivier F., Nosten-Bertrand M., Jouvent R., Pauls D et al.: Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci.* 1998 Mar; 21(3) : 102-5.
- Leboyer M., Schürhoff F.: Les modèles de compréhension génétique. In *Les schizophrénies, Des avancées théoriques à la pratique clinique.* Coordination Spadone C. Edition Pil. Paris, 2004. p 53-69.
- Le Galudec M., Thomas G., Walter M.: *Les prodromes de la schizophrénie.* Editions Universitaires Européennes. 2010.
- Le Moal M.: Historical approach and evolution of the stress concept: a personal account. *Psychoneuroendocrinology.* 2007 Aug; 32 Supplément 1: S3-9.
- Levy D.L., Holzman P.S., Matthyse S., Mendell N.R.: Eye tracking and schizophrenia: a selective review. *Schizophr. Bull.* 1994; 20 (1) : 47-62.
- Levy D.L., Sereno A.B., Gooding D.C., O'Driscoll G.A.: Eye tracking dysfunction in schizophrenia: characterization and pathophysiology. *Curr. Top. Behav. Neurosc.* 2010; 4: 311-47.

- Li T., Stefansson H., Gudfinnsson E., Cai G., Liu X et al.: Identification of a novel neuregulin 1 at-risk haplotype in Han schizophrenia Chinese patients, but no association with the Icelandic/Scottish risk haplotype. *Mol Psychiatry*. 2004 Jul; 9 (7) : 698-704.
- Lipska B.K., Jaskiw G.E., Weinberger D.R.: Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. 1993 Aug; 9 (1) : 67-75.
- Lombardo GP., Cicciola E.: The clinical differential approach of Sante De Sanctis in Italian "scientific" psychology. *Physis. Riv. Int. Stor. Sci*. 2006; 43 (1-2) : 443-57.
- Lou H.C., Nordentoft M., Jensen F., Pryds O., Nim J. et al.: Psychosocial stress and severe prematurity. *Lancet*. 1992 Jul 4; 340 (8810) : 54.
- Lou H.C., Hansen D., Nordentoft M., Pryds O., Jensen F. et al : Prenatal stressors of human life affects fetal brain development. *Dev. Med. Child Neurol*. 1994 Sept; 36 (9): 826-32.
- Lutz J.: Uber schizophrenie im kindersalter. *Schweitz Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr*. 1937; 39: 335-72.
- Mason J.W., Hartley L.H., Kotchen T.A. et al.: Plasma cortisol and norepinephrine responses in anticipation of muscular exercise. *Psychosomatic Medicine*. 1973 Sep-Oct; 35 (5); 406-14.
- Matsumoto H., Takei N., Saito H., Kachi K., Mori N.: Childhood-onset schizophrenia and obstetric complications : a case control study. *Schizophr. Res*. 1999 Aug 17; 38 (2-3): 93-9.
- Matsumoto H., Takei N., Saito F., Kachi K., Mori N.: The association between obstetric complications and childhood-onset schizophrenia: a replication study. *Psychol. Med*. 2001 Jul; 31 (5): 907-14.
- McCarley R.W., Shenton M.E., O'Donnell B.F., Faux S.F., Kikinis R. et al: Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993 Mar; 50 (3) : 190-7.
- McCreadie R.G.: The Nithsdale Schizophrenia Surveys. 16. Breast-feeding and schizophrenia : preliminary results and hypotheses. *Br. J. Psychiatry*. 1997 Apr; 170 : 334-7.
- McEwen B.S.: Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1998 May 1; 840 : 33-44.
- McGlashan T.H., Hoffman R.E.: Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000 Jul; 57 (7) : 637-48.

McGlashan T.H., Miller T.J., Woods S.W.: Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit and risk. *Schizophr. Bull.* 2001; 27 (4) : 563-70.

McGrath J.J., Welham J.L.: Season of birth and schizophrenia : a sytematic review and meta analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr. Res.* 1999 Feb. 15; 35 (3): 237-42.

McKenna K., Gordon C.T., Lenane M., Kaysen D., Fahey K., et al.: Looking for childhood-onset schizophrenia : the first 71 cases screened. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 1994 Jun; 33 (5): 636-44.

McNeil T.F., Cantor-Grae E., Ismail B.: Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res. Brain Res Rev.* 2000 Mar; 31(2-3): 166-78.

Mhalla A., Boussaïd N., Gassab L., Gaha L., Mechri A.: Anomalies neurologiques et physiques mineures chez des patientes présentant un premier épisode psychotique. *Encéphale.* 2013 Jun; 39 (3): 149-54.

Mardaga S. : La personnalité comme modulateur de la réactivité émotionnelle : une approche psychophysiologique. Thèse de Sciences Psychologiques ; Université de Liège, 2009. p 95-98.

Maudsley J.: *Physiology and pathology of mind.* London, 1867.

Mednick S.A., Schulsinger F.: Some premorbid characteristics related to break down in children with schizophrenic mothers. In Rosenthal D et Kety S.S. Eds *Transmission of schizophrenia.* New York, Pergamon Press, 1968. p 267-291.

Mednick S.A., Schulsinger F., Teasdale T.W., Schulsinger H., Venable P.H. et al.: Schizophrenia in high risk children: sex differences in predisposing factors. In : Serban G., Ed. *Cognitive Defects in the Development of Mental Illness.* New York, Brunner-Mazel, 1978. p 169-197.

Missaoui S., Mechri A., Gaddour N., Slama H., Gaha L.: La schizophrénie à début précoce: caractéristiques cliniques et endophénotypiques. *Annales Médico Psychologiques.* 2008. 166: 633-37.

Mondragon-Maya A., Solis-Vivanco R., Leon-Ortiz P., Rodriguez-Agudelo Y., Yanez-Tellez G. et al. Reduced P3a amplitudes in antipsychotic naïve first-episode psychosis patients and individuals at clinical high-risk for psychosis. *J. Psychiatr. Res.* 2013 Jun; 47 (6) : 755-61.

Moore T.H., Zammit S., Lingford-Hugues A., Barnes T.R. Jones P.B. et al.: Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2007 Jul 38; 370 (9684): 319-28.

Moran M.E., Hulshoff Pol H., Gogtay N.: A family affair: brain abnormalities in siblings of patients with schizophrenia. *Brain.* 2013 Nov; 136 (Pt 11) : 3215-26.

Moran M.E., Weisinger B., Ludovici K., McAdams H., Greenstein D. et al.: At the boundary of the self : the insular cortex in patients with childhood-onset schizophrenia, their healthy siblings and volunteers. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2014 Feb; 32 : 58-63

Morel B.A.: *Traité des Maladies Mentales*. Masson. Paris, 1960.

Morgan C., Fisher H.: Environmental factors in schizophrenia : childhood trauma - a critical review. *Schizophr. Bull.* 2007; 33 (1): 3-10.

Mortensen P.B., Pedersen C.B., Hougaard D.M., Norgaard-Petersen B., Mors O. et al.: A danish national birth cohort study of maternal HSV 2 antibodies as a risk factor for schizophrenia in their offspring. *Schizophr. Res.* 2010 Sep; 122 (1-3) : 257-63.

Munafò M.R., Bowes L., Clark T.G., Flint J.: Lack of association of the COMT (Val 158/158 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Mol. Psychiatry.* 2005 Aug; 10 (8): 765-70.

Murray R.M., Lewis S.W.: Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J.* 1987 September 19; 295 (6600): 681–682.

Nagamoto H.T., Adler L.E., Waldo M.C., Griffith J., Freedman R.: Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophr. Res.* 1991 Jan-Feb; 4 (1) : 31-40.

Nagvi H., Khan M.M., Faizi A.: Gender differences in age at onset of schizophrenia. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2005 Jun; 15 (6) : 345-8.

Nicolson R., Malaspina D., Giedd J.N., Hamburger S., Lenane M. et al.: Obstetrical complications and childhood-onset schizophrenia. *Am. J. psychiatry.* 1999 Oct; 156 (10): 1650-2.

Nicolson R., Rapoport J.L.: Childhood-onset schizophrenia : rare but worth studying. *Biol Psychiatry.* 1999 Nov 15; 46 (10) : 1418-28.

Nicolson R., Lelane M., Hamburger S.D., Fernandez T. Bedwell J. et al.: Lessons from childhood onset schizophrenia. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2000 Mar; 31 (2-3) : 147-56.

Norman R.M., Malla A.K.: Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br. J. Psychiatry.* 1993 Feb; 162 : 161-6.

Nuechterlein K.H., Dawson M.E.: A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr. Bull.* 1984; 10 (2) :300-12.

O'Donovan M.C., Craddock N., Norton N., Williams H., Peirce T.: Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat. Genet.* 2008 Sep; 40 (9) : 1053-5.

Paraskevopoulos K., Bryois C.: Le rôle de l'épigénèse dans la schizophrénie. *Swiss Archives of Neurology and Psychiatry.* 2012; 163 (7): 239-44.

- Petronis A.: The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol. Psychiatry*. 2004 May 15; 55 (10) : 965-70.
- Pfefferbaum A., Ford J.M., White P.M., Roth W.T.: P300 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1989 Nov; 46 (11) :1035-44.
- Pinel P. : *Traité Médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie*. 2nde Edition. J.A.Brosson. Paris, 1809.
- Potter H.W.: Schizophrenia in children. *Am. J. Psychiatry*. 1933 : 89: 1253-70.
- Prentky R.A., Salsman L.F., Klein R.H.: Habituation and conditioning of skin conductance responses in children at risk. *Schizophr. Bull.* 1981; 7 (2) : 281-91.
- Pritchard W.S.: Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. *Psychol. Bull.* 1986 Jul; 100 (1) : 43-66.
- Quélenec J.: *Vulnérabilité et schizophrénie précoce*. Thèse de doctorat en médecine. Rennes, 2009. 136 p.
- Rapoport J.L., Giedd J., Kumra S., Jacobsen L., Smith A et al.: Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997 Oct; 54 (10) : 897-903.
- Rapoport J., Chavez A., Greenstein D., Addington A., Gogtay N. : Autism spectrum disorders and childhood onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relationship revisited. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2009 Jan; 48 (1): 10-18.
- Rao M.L., Strelbel B., Halaris A., Gross G., Bräunig P. et al.: Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1995 Jun 29; 57 (1): 21-39.
- Regis : *Manuel de médecine mentale*, 2ème édition, Octave Douin Editeur. Paris, 1892 .
- Regnier D., Farmer M., Rae D. et al.: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama*. 1990; 264 (19): 2511-8.
- Remschmidt H.E., Schulz E; Martin M., Warnke A., Trott G-E.: Childhood onset schizophrenia : history of the concept and recent studies. *Schizophr. Bull.* 1994. 20 (4) : 727-744.
- Rhinewine J.P., Lencz T., Thaden E.P., Cervellione K.L., Burdick K. E. et al.: Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol. Psychiatry*. 2005 Nov 1; 58 (9) : 705-12.
- Rieder R.O., Nichols P.L.: Offspring of schizophrenics. Hyperactivity and neurological soft signs. *Arch Gen Psychiatry*. 1979 Jun; 36 (6): 665-74.

- Risch S.C., Lewine R.J., Kalin N.H., Jewart R.D., Risby E.D et al.: Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and ventricular to brain ratio studies in affective illness and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1992 Feb; 6 (2): 95-100.
- Rohmer B., Willermal B., et col. : *Petit Larousse illustré*. Ed Larousse. Paris, 1980.
- Ross R.G., Olincy A., Harris J.G., Radant A., Hawkins M. et al.: Evidence for bilineal inheritance of physiological indicators of risk in childhood-onset schizophrenia. *Am. J. Med. Genet*. 1999 Apr 16; 88 (2) : 188-99.
- Rosso I., Bearden C.E., Hollister J.M., Gasperoni T.L., Sanchez L.E. et al.: Childhood neuromotor Dysfunction inschizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr. Bull*. 2000; 26 (2): 367-78.
- Roy A., Pickar D., Doran A., Wolkowitz O., Gallucci W. et al.: The corticotropin-releasing hormone stimulation test in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1986 Nov; 143 (11): 1393-7.
- Rüdin E.: *Zur vererbung und neventstehund der dementia praecox*. New York: Springer Verlag Inc; 1916.
- Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S.: The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*. 1986 Aug; 7 (3): 284-301.
- Sasaki T., Okazaki Y., Akaho R., Masui K., Harada S., et al.: Type of feeding during infancy and later development of schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2000 Mar 16; 42 (1): 79-82.
- Schell A.M., Dawson M.E., Rissling A., Ventura J., Subotnik K.L. et al: Electrodermal predictors of functional outcome and negative symptoms in schizophrenia. *Psychophysiology*. 2005 Jul;42(4):483-92.
- Schiffman J., Ekstrom M., La Brie J., Schulsinger F. Sorensen H. et al.: Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Am. J. Psychiatry*. 2002 Feb; 159 (2): 238-43.
- Schubert E.W., McNeil T.F.: Prospective study of neurological abnormalities in offspring of women with psychosis: birth to adulthood. *Am. J. Psychiatry*. 2004 Jun; 161 (6): 1030-7.
- Schürhoff F., Laguerre A., Fisher H., Etain B., Meary A. et al.: Self-reported childhood trauma correlates with schizotypal measures in schizophrenia, but not bipolar pedigrees. *Psychol. Med*. 2009 Mar; 39 (3): 365-70.
- Schreiber H., Stolz G., Rothmeier J., Kornhuber H.H., Born J.: Prolonged latencies of the N2 and P3 of the auditory event-related potential in children at risk for schizophrenia. A preliminary report. *Eur. Arch. Psychiatry. Neurol. Sci*. 1989; 238 (4) : 185-8.

- Schröder J., Niethammer R., Geider F.J., Reitz C., Binkert M. et al.: Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1991 Dec; 6 (1) : 25-30.
- Schwab S.B., Knapp M., Mondabon S., Hallmayer J., Borrmann-Hassenbach M et al.: Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am. J. Hum. Genet.* 2003 Jan; 72 (1) :185-90.
- Scotto J.C., Bougerol T.: *Les schizophrénies : aspects actuels*. Flammarion, Médecine Sciences. Paris, 1997.
- Selye H.: A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936 July 4; 138 : 32.
- Selye H.: *The Stress of Life*. McGraw Hill. 1956, New York. En français : *Le Stress de la vie*. Gallimard. Paris, 1er éd. en 1962, 2e éd. en 1975.
- Sharma M., Palacio-Bois J., Schwartz G., Iskandar H., Thakur M. et al.: Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol. Psychiatry*. 1989; 25 (3): 305-19.
- Shayevitz C., Cohen O.S., Faraone S.V., Glatt S.J: A re-review of the association between the NOTCH4 locus and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2012 Jul; 159B (5) : 477-83.
- Sheitman B.B., Bodfish J.W., Carmel H.: Are the negative symptoms of schizophrenia consistent with an autistic spectrum illness? *Schizophr. Res.* 2004 Jul.1; 69 (1): 119-20.
- Shenton M.E., Faux S.F., McCarley R.W., Ballinger R., Coleman M. et al.: Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia: a preliminary report. *Biol. Psychiatry*. 1989 Mar 15; 25 (6) : 710-6.
- Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M., McCarley R.W.: A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001 Apr 15; 49 (1-2) :1-52.
- Smith G.N., Flynn S.W.; McCarthy N., Meistrich B., Ehmann T.S. et al.: Low birthweight in schizophrenia : prematurity or poor fetal growth? *Schizophr. Res.* 2001 Mar 1; 47 (2-3) : 177-84.
- Sowell E.R., Levitt J., Thomson P.M. et al.: Brain abnormalities in early-onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance images. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157 (9): 1475-84.
- Spitzka E.C.: *Insanity, its classification, diagnosis and treatment*. Birmingham & Company. Birmingham, 1883.
- Sporn A., Greenstein D., Gogtay N., Sailer F., Hommer D.W.: Childhood-onset schizophrenia: smooth pursuit eye-tracking dysfunction in family members. *Schizophr. Res.* 2005 Mar 1; 73 (2-3) : 243-52.

- Squires-Wheeler E., Friedman D., Skodol A.E., Erlenmeyer-Kimling L.: A longitudinal study relating P3 amplitude to schizophrenia spectrum disorders and to global personality functioning. *Biol. Psychiatry*. 1993 Jun 1-15; 33 (11-12) : 774-85.
- St Clair D., Blackwood D., Muir W.: P300 abnormality in schizophrenic subtypes. *J. Psychiatr. Res.* 1989; 23 (1): 49-55.
- Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Hoogendoorn M.L., Jellema K. et al.: Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am. J. Psychiatry*. 2000 Mar; 157 (3) : 416-21.
- Stefansson H., Sigurdsson E., Steinthorsdottir V., Bjornsdottir S., Sigmundsson T. et al.: Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2002 Oct; 71 (4) : 877-92.
- Stefansson H., Sarginson J., Kong A., Yates P. Steinthorsdottir V. et al.: Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am. J. Hum. Genet.* 2003 Jan; 72 (1) : 83-7.
- Stefansson H., Steinthorsdottir V., Thorgeirsson T.E., Gulcher J.R., Stefansson K.: Neuregulin 1 and schizophrenia. *Ann. Med.* 2004; 36 (1) : 62-71.
- Sterling P., Eyer J.: Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In Fisher S., Reason J. T. *Handbook of life stress, cognition, and health*. John Wiley. Chicester, 1988. p 631.
- Straub R.E., Jiang Y., MacLean C.J., Ma Y., Webb B.T. et al.: Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2002 Aug; 71 (2): 337-48.
- Stutte H. : *Psychosen des Kindesalters*. In Schmid F. and Asperger H. Eds Neurologie, Psychologie, Psychiatrie (Handbuch der Kinderheilkunde Vol VIII-1). Berlin, Germany. Springer-Verlag, 1969, p 908-38.
- Sugranyes C., Thompson J.L, Corcoran C.M.: HPA-axis function, symptoms, and medication exposure in youths at clinical high risk for psychosis. *J. Psychiatry. Res.* 2012 Nov; 46 (11) : 1389-93.
- Susser E., Neugebauer R., Hoek H.W., Brown A.S., Lin S. et al.: Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996 Jan; 53 (1): 25-31.
- Takahashi S., Cui Y.H., Kojima T., Han Y.H. Yu S.Y. et al: Family-based association study of the NOTCH4 gene in schizophrenia using Japanese and Chinese samples. *Biol. Psychiatry*. 2003 Jul 15; 54 (2) :129-35.
- Tessner K.D., Walker E.F., Dhruv S.H., Hochman K., Hamann S.: The relation of cortisol levels with hippocampus volumes under baseline and challenge conditions. *Brain Res.* 2007 Nov 7; 1179: 70-8.

Thibaut F.: L'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, in *Les Schizophrénies, Des avancées théoriques à la pratique clinique*. Coordination Spadone C. Edition Pil. Paris, 2004. p71-91.

Thompson P.M., Vidal C., Giedd J.N., Gochman P., Blumenthal J. et al.: Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001 Sep 25; 98 (20): 11 650-5.

Tordjman S., Anderson G.M, Kermarrec S., Bonnot O., Geoffrey M.M. et al.: Altered circadian patterns of salivary cortisol in low-functioning children and adolescents with autism. *Psychoneuroendoc*. 2014 Dec; 50:227-45.

Torrey E.F., Miller J., Rawlings R., Yolken R.H.: Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr. Res*. 1997 Nov 7; 28 (1): 1-38.

Torrey E.F., Bartko J.J., Lun Z.R., Yolken R.H.: Antibodies to toxoplasma gondii in patients with schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr. Bull*. 2007 May. 33 (3): 729-36.

Torre E.F., Bartko J.J., Yolken H.Y.: Toxoplasma gondii and other risk factors for schizophrenia : an update. *Schizophr. Bull*. 2012; 38 (3): 642-47.

Travé Rodriguez A.L., Barreiro Marin P., Galvez Borrero I.M., del Olmo Romero-Nieva F., Diaz Alvarez A.: Association between autism and schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis*. 1994 Aug; 182 (8): 478-9.

Trost S., Platz B., Usher J., Scherk H., Wobrock T. et al.: The DTNBP1 (dysbindin-1) gene variant rs2619522 is associated with variation of hippocampal and prefrontal grey matter volumes in humans. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2013 Feb; 263 (1) : 53-63.

Tsuang M.T., Stone W.S., Faraone F.V.: Genes, environment and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry Suppl*. 2001 Apr; 40 (s): 18-24.

Tsuchimine S. Yasui-Furukori N., Kaneda A., Kanedo S.: Differential effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype on the cognitive function of schizophrenia patients and healthy Japanese individuals. *Plos One*. 2013 Nov 25; 8 (11) : e76763.

Turner B.M.: Cellular memory and the histone code. *Cell*. 2002 Nov 1; 111 (3) : 285-91.

Tushir J.S., Akbarian S.: Chromatin-bound RNA and the neurobiology of psychiatric disease. *Neuroscience*. 2014 Apr 4; 264 : 131-41

Van Cauter E., Linkowski P., Kerkhofs M., Hubain P., L'Hermite-Balériaux M. et al.: Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991 Apr; 48 (4): 348-56.

Van der Stelt O., Lieberman J.A., Belger A.: Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005 Sep 15; 77 (2-3): 309-20.

Van Winkel R., Henquet C., Rosa A., Papiol S., Fananas L. et al.: Evidence that the COMT (Val 158 Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis : an experience-sampling study. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2008 Jan 5; 147 B (1): 10-7.

Van Winkel R., Isusi P., Galdos P., Echevarria E., Bilbao J.R.: Evidence that the COMT Val 158 Met polymorphism moderates subclinical psychotic and affective symptoms in unaffected first degree relatives of patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 2008 Apr; 23 (3): 219-22.

Van Os J., Bak. M., Hanssen M., Bijl R.V., De Graaf R. et al.: Cannabis use and psychosis : a longitudinal population based study. *Am. J. Epidemiol.* 2002 Aug 15; 156 (4): 319-27.

Verdoux H., Geddes J.R., Takei N., Lawrie S.M., Bovet P. et al.: Obstetric complications and age at onset in schizophrenia : an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am. J. Psychiatry.* 1997 Sep; 154 (9) : 1220-7.

Verdoux H.: Quelles sont les données scientifiques actuelles, qui permettent de définir des facteurs de risque au développement d'une pathologie schizophrénique? In *Schizophrénies débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques. Conférence de consensus 23-24 Janvier 2003.* Fédération Française de Psychiatrie. Direction Petitjean F. Marie-Cardine M. Edition John Libbey. Paris, 2003. p90.

Vilain J., Galliot A.M., Durand-Roger J., Leboyer M., Llorca P.M. et al.: Environmentak risk factors for schizophrenia: A review. *L'encéphale.* 2013; 39: 19-28.

Wajs-Kuto E., De Beek L.O., Rooman R.P., Caju M.V.: Hormonal changes during the first year of oestrogen treatment in constitutionally tall girls. *Eur. J. Endocrinol.* 1999 Dec; 141 (6): 579-84.

Wagshal D., Knowlton B.J., Suthana N.A., Cohen J.R., Poldrack R.A.: Evidence for corticostriatal dysfunction during cognitive skill learning in adolescent siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2014 Sep; 40 (5) : 1030-9.

Wahlberg K.E., Wynne L.C., Oja H., Keskitalo P., Pykäläinen L. et al.: Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1997 Mar; 154 (3) : 355-62.

Waldo M.C., Adler L.E., Leonard S., Olincy A., Ross R.G et al. : Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people. *Biol. Psychiatry.* 2000 Feb 1; 47 (3) : 231-9.

Waldrop M.F., Pedersen F.A., Bell R.Q.: Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child. Dev.* 1968 Jun; 39 (2): 391-400.

- Walker E.F., Lewine R.J.: Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home-movies from childhood home movies of the patients. *Am. J. Psychiatry*. 1990; 147 (8): 1052-56.
- Walker E.F., Grimes K.E., Davis D.M., Smith A.J.: Childhood precursors of schizophrenia : facial expressions of emotions. *Am. J. Psychiatry*. 1993 Nov; 150 (11); 1654-60.
- Walker E.F., Savoie T., Davis D.: Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1994; 20 (3): 441-50.
- Walker E.F., Walder D.J., Reynolds F.: Developmental changes in cortisol secretion in normal and at-risk youth. *Dev. Psychopathol.* 2001 Summer; 13 (3): 721-32.
- Walker E.F.: Adolescent neurodevelopment and psychopathology. *Current Directions in Psychopathology Science*. 2002; 11: 24-28.
- Walker E.F., Mittal V., Tessner K.: Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2008; 4: 189-216.
- Walker E.F., Brennan P.A., Esterberg M., Brasfield J., Pearce B.: Longitudinal changes in cortisol secretion and conversion to psychosis in at risk youth. *J. Abnorm. Psychol.* 2010 May; 119 (2): 401-08.
- Walker E.F., Trotman H.D., Pearce B.D., Addington J., Cadenhead K.S. et al.: Cortisol levels and risk for psychosis : initial findings from the North American prodrome longitudinal study. *Biol. Psychiatry*. 2013 Sep 15; 74 (6): 410-7.
- Wang Z., Wei J., Zhang X., Guo Y., Xu Q. et al.: A review and re-evaluation of an association between the NOTCH4 locus and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2006 Dec 5; 141 B (8) : 902-6.
- Watkins J.M., Asarnow R.F., Tanguay P.E.: Symptom development in childhood onset schizophrenia. *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 1988 Nov; 29 (6): 865-78.
- Wei. J., Hemmings J.P.: The NOTCH4 locus is associated with susceptibility to schizophrenia. *Nat. Genet.* 2000 Aug; 25 (4) : 376-7.
- Weinberger D.R.: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1987 Jul; 44(7):660-9.
- Werry S.: Child and Adolescent (Early Onset) Schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J. Autism. Dev. Disord.* 1992; 22:4.
- Whalley L.J., Christie J.E., Blackwood D.H., Bennie J., Dick H. et al.: Disturbed endocrine function in the psychoses I: Disordered homeostasis or disease process? *Br. J. Psychiatry*. 1989 Oct; 155 : 455-61.

Whalley L.J., Christie J.E., Blackwood D.H., Bennie J., Dick H. et al.: Disturbed endocrine function in the psychoses II: Discriminant function analysis of multihormone data. *Br. J. Psychiatry*. 1989 Oct; 155 : 462-67.

Wüst S., Federenko I., Hellhammer D.H., Kirschbaum C.: Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendoc*. 2000 Oct; 25 (7) : 707-20.

Young J.W., Geyer M.A.: Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Biochem. Pharmacol*. 2013 Oct 15; 86 (8) : 1122-32.

Yu Y., Shen H., Zhang H., Zeng L.L., Xue Z.: Functional connectivity-based signatures of schizophrenia revealed by multiclass pattern analysis of resting-state fMRI from schizophrenic patients and their healthy siblings. *Biomed. Eng. Online*. 2013 Feb 7; 12:10.

Zahn T.P., Jaconsen L.K., Gordon C.T., Mc.Kenna K., Frazier J.A. et al.: Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997 Oct; 54 (10) : 904-12.

Zammit S., Allebeck P., Andreasson S., Lundberg I., Lewis G.: Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969 : historical cohort study. *BMJ*. 2002; 325: 1199.

Zorilla L.T., Cannon T.D., Kronenberg S., Mednick S.A., Schulsinger F. et al.: Structural brain abnormalities in schizophrenia: a family study. *Biol. Psychiatry*. 1997 Dec 15; 42 (12) : 1080-6.

Zubin J., Spring B.: Vulnerability, a new view of schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol*. 1977; 86 : 103-26.

Zubin J., Steinhauer S.R.: How to break the logjam in schizophrenia. A look beyond genetics. *J. Nerv. Ment. Dis*. 1981 Aug; 169(8): 477-92.

Zubin J., Steinhauer S.R., Day R. et al: Schizophrenia at the crossroads: a blueprint for the 80s. *Compr Psychiatry*. 1985 May-June 26 (3) : 217-40.

Annexes

Annexe 1

**Formulaire de consentement pour la
recherche**

CHU de Rennes



Formulaire de consentement de participation

NOM du patient :

PRENOM du patient :

Adresse du patient (postale +/-e.mail) :

Téléphone : Portable
Domicile

NOM du proche :

PRENOM du proche :

Adresse du proche (postale +/-e.mail) :

Téléphone : Portable
Domicile

Promoteur : Laboratoire *Psychologie de la Perception* - Université Paris V René Descartes.

Investigateurs :

- Madame le Docteur Nathalie Coulon, Psychiatre et Pédopsychiatre, CHU de Rennes.
- Monsieur Julien Quelennec, Interne de Psychiatrie, CHU de Rennes.

Le Docteur Nathalie Coulon, qui travaille dans le service de Madame le Professeur S.Tordjman, et Monsieur Julien Quélenec, qui est en collaboration avec le service de psychiatrie adulte de Monsieur le Professeur B.Millet, nous a proposé que (*nom et prénom*).....et sa famille (*nom et prénom*).....participent à une **recherche clinique et biologique sur les troubles précoces du développement des enfants.**

Il nous a été précisé que nous sommes libres d'accepter ou de refuser ; cela ne changera pas nos relations thérapeutiques.

Afin d'éclairer notre décision, nous avons reçu et avons bien compris les informations suivantes :

- Cette recherche clinico-biologique étudie les facteurs psychologiques et biologiques susceptibles d'avoir un rôle dans l'autisme et les autres troubles du développement de l'enfant.
- L'évaluation clinique sera réalisée au moyen d'une grille et d'échelles mises au point par une équipe de pédopsychiatres ayant 20 ans d'expérience clinique. La partie biologique concerne l'étude des paramètres biologiques en rapport avec l'agressivité et le stress.





- L'objectif principal de cette recherche est de mieux appréhender et cerner les mécanismes biologiques et psychopathologiques des troubles précoces du développement.

Nous espérons, grâce à ces évaluations clinico-biologiques, mieux diagnostiquer et repérer les différentes formes pathologiques ainsi que certaines étapes évolutives importantes. Les résultats de cette recherche devraient nous permettre de mieux diagnostiquer l'autisme, les troubles apparentés, les schizophrénies précoces et de mettre en place des traitements les mieux adaptés.

- Des prélèvements de salive seront effectués et permettront le dosage de cortisol salivaire, le cortisol étant une neuro-hormone de stress. Il n'y a aucun risque dans ces prélèvements de salive. Des prélèvements de sang seront aussi proposés pour mesurer les taux d'autres neurohormones de stress (noradrénaline, adrénaline, ...).
- Les résultats des évaluations cliniques et biologiques demeureront strictement confidentiels. Ils ne seront communiqués qu'aux professionnels de la Santé participant à cette recherche et à vous-mêmes.

NOUS ACCEPTONS DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRÉCISÉES CI-DESSUS.

Notre consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités.
Nous conservons tous nos droits garantis par la loi.

Si nous le désirons, nous serons libres à tout moment d'arrêter cette participation. Nous en informerons alors les Docteurs Nathalie Coulon et Sylvie Tordjman.

Les données resteront **strictement confidentielles**. Nous n'autorisons leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par le coordinateur, le Pr. Tordjman Sylvie et, éventuellement, par un représentant des Autorités de Santé.

Nous pourrons à tout moment demander toute information complémentaire à Monsieur Julien Quélenec au **02.99.33.39.15**, secrétariat de l'unité Gladys Swain, et au Docteur Nathalie Coulon, dont les coordonnées sont les suivantes: secrétariat **02.99.51.06.04** ou unité d'hospitalisation **02.99.41.74.73**, ou encore par e.mail : n.coulon@ch-guillaumeregny.fr

Fait à, le.....

Docteur Nathalie Coulon,
Chef de Clinique Assistante,
CHU de Rennes,
Service Universitaire de Pédopsychiatrie,
154 Rue de Châtillon,
35 000 Rennes.

Signature du patient et/ou des titulaires
de l'exercice de l'autorité parentale
précédée de la mention :
« Lu et Approuvé »

Monsieur Julien Quélenec,
Interne Psychiatrie,
CHU de Rennes.

Pr. Sylvie Tordjman,
Coordinateur de la Recherche,
CNRS UMR 7593.

Professeur Bruno Millet,
Centre Hospitalier Guillaume Régnier.



Annexe 2

Algorithme ADI-R Autism Diagnostic Interview -Revised

NOM DE L'ENFANT :

Date de Naissance :

Date de l'Examen :

Age (en mois) :

Examineur :

Algorithme de l'ADI-R pour la CIM-10

(Révision Septembre 1993)

(Pour les enfants âgés de moins de 4 ans utiliser les scores « actuellement » et pour les autres enfants les scores « le plus anormal entre 4 et 5 ans » sauf lorsque cela est spécifié)

(Convertir les score 3 en scores 2 pour l'algorithme)

Anomalies Qualitatives de l'Interaction sociale Réciproque

(Reporter « le plus anormal entre 4 et 5 ans » pour les items suivants)

B1 : Difficulté à utiliser les comportements non-verbaux pour réguler l'interaction sociale

Regard direct	(42).....
Sourire social	(43).....
Variété des expressions faciales	
Utilisées pour communiquer	(52).....

Total B1 _____

B2 : Difficulté à développer des relations avec les pairs

Jeux <u>imaginatif</u> avec les pairs	(64).....
Intérêt pour les autres enfants	(66).....
Réponse aux approches des autres enfants	(67).....
Jeux de groupe avec des pairs (4 à 10 ans)	

Ou

Amitié (10 à 15 ans)	(68/69).....
----------------------	--------------

Total B2 _____

B3 : Manque de plaisir partagé

Montrer et diriger l'attention	(45).....
Offre de partage	(46).....
Cherche à faire partager son propre plaisir	(47).....

Total B3 _____

Algorithme de l'ADI-R pour la CIM-10 (suite)**B4 : Manque de réciprocité socio-émotionnelle**

Offre du réconfort	(49).....
Utilisation du corps de l'autre pour communiquer (actuelle ou passée)	(11).....
Qualité des initiatives sociales	(51).....
Expression faciale inappropriée (actuelle ou passée)	(53).....
Adéquation des réponses sociales	(57).....

Total B4 _____

Total B = B1+B2+B3+B4

(Seuil = 10) _____

CommunicationPour tous les sujets**C1 : Absence ou retard de la parole et difficulté à compenser par les gestes**

Pointer pour exprimer de l'intérêt	(30).....
Gestes conventionnels/instrumentaux	(31).....
Acquiescer de la tête	(32).....
Faire non de la tête	(33).....

Total C1 _____

C4 : Manque de jeux de faire-semblant spontanés ou de jeu social imitatif

<u>Imitation spontanée d'actions</u>	(29).....
<u>Jeu imaginatif</u>	(63).....
<u>Jeu social imitatif</u>	(65).....

Total C2 _____

Pour les sujets ayant un langage (niveau général de langage (19) = 0)**C2V : Echec relatif à initier ou à soutenir un échange conversationnel**

Réciprocité de la conversation (actuellement)	(20).....
Vocalisation sociale/ « bavardage » (actuellement)	(16).....

Total C2V _____

Algorithme de l'ADI-R pour la CIM-10 (suite)**C3V : Langage stéréotypé, répétitif ou idiosyncratique**

Phrases stéréotypées (actuel ou passé)	(18).....
Questions inappropriées (actuel ou passé)	(22).....
Inversion pronominale (actuel ou passé)	(23).....
Néologisme/Langage idiosyncratique (actuel ou passé)	(24).....

Total C3V _____

Total Verbal : C1+C4+C2V+C3V (Seuil = 8) _____Total Non Verbal : C1+C4 (Seuil = 7) _____Comportements répétitifs et patterns stéréotypés

(Reporter « Actuellement ou dans le passé » pour ces items)

D1 : Préoccupation envahissante ou ensemble restreint d'intérêts

Intérêts restreints (plus de 10 ans)	(70).....
Préoccupations inhabituelles	(71).....

Total D1 _____

D2 : Adhésion apparemment compulsive à des routines non fonctionnelles ou à des rituels

Rituel verbaux	(25).....
Compulsions/rituels	(75).....

Total D2 _____

D3 : Maniérismes moteurs répétitifs et stéréotypés

Maniérismes des mains ou doigts	(81).....
ou	
Autres maniérismes complexes	(84).....

D3 (score le plus haut) _____

D4 : Préoccupations pour des parties d'objets ou des éléments non fonctionnels des objets

Utilisation répétitive d'objets	(72).....
ou	
Intérêts sensoriels inhabituels	(77).....

D4 (score le plus haut) _____

Total D = D1 + D2 + D3 + D4

(Seuil = 3) _____

Algorithme de l'ADI-R pour la CIM-10 (suite)

Anomalies du développement évidente à ou avant 36 mois

- Age auquel les parents ont noté pour la première fois
quelque chose d'anormal (si < 36 mois, coter 1) (2).....
- Age auquel une anomalie a été repérée pour la première fois
(si coté 3 ou 4, coter 1) (93).....
- Jugement de l'investigateur sur l'âge des premiers troubles
(si < 36 mois, coter 1) (94).....
- Age des premiers mots (si > 24 mois, coter 1) (12).....
- Age des premières phrases (si > 36 mois, coter 1) (13).....

(Seuil = 1) _____

Annexe 3

BPRS

Brief Psychiatric Rating Scale

ÉCHELLE ABRÉGÉE D'APPRÉCIATION PSYCHIATRIQUE (BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE)

BPRS

P. PICHOT, J.E. OVERALL et D.R. GORHAM

NOM PRÉNOM

SEXE AGE DATE

EXAMINATEUR

Pour chaque symptôme, indiquer le degré qui correspond le mieux à l'état actuel du malade en plaçant une croix dans la case correspondante.

Absent
Très peu
Peu
Moyen
Assez important
Important
Extr. important

1 2 3 4 5 6 7

- | | |
|--|--|
| 1 Préoccupations somatiques. Intensité des préoccupations actuelles sur la santé physique. Estimer combien sa santé physique préoccupe le patient, quel que soit le bien-fondé des plaintes. | <input type="checkbox"/> |
| 2 Anxiété: Inquiétude, crainte ou préoccupations exagérées concernant le présent ou l'avenir. Ne considérer que ce que le malade rapporte lui-même de ses expériences subjectives. Ne pas déduire l'anxiété de signes physiques ou de système de défenses névrotiques. | <input type="checkbox"/> |
| 3 Retrait affectif. Manque de contact avec l'interlocuteur, inadaptation à la situation d'entretien. A quel degré le patient donne-t-il l'impression de ne pouvoir établir un contact affectif au cours de l'entretien ? | <input type="checkbox"/> |
| 4 Désorganisation conceptuelle. Degré de confusion, d'incohérence, de désorganisation des processus idéiques. Estimer les troubles au niveau de la production verbale. Ne pas se baser sur l'impression que le malade peut avoir du niveau de son fonctionnement mental. | <input type="checkbox"/> |
| 5 Sentiments de culpabilité. Préoccupations exagérées ou remords à propos d'une conduite passée. Faire l'estimation d'après les expériences subjectives de culpabilité, celles que le malade décrit et dans un contexte affectif approprié. Ne pas déduire l'existence de sentiments de culpabilité d'une symptomatologie dépressive; anxieuse ou de défenses névrotiques. | <input type="checkbox"/> |
| 6 Tension. Manifestations physiques et motrices de la tension, "nervosité" et fébrilité. Faire l'estimation seulement d'après les signes somatiques et le comportement moteur. Ne pas se baser sur les sentiments de tension que le malade dit ressentir. | <input type="checkbox"/> |
| 7 Maniérisme et attitude. Comportement moteur inhabituel, du type de ceux qui font remarquer un malade mental dans un groupe de gens normaux. Estimer seulement la bizarrerie des mouvements. Ne pas tenir compte ici d'une simple hyperactivité motrice. | <input type="checkbox"/> |

1 2 3 4 5 6 7

- 8 Mégalomanie. Surestimation de soi-même, conviction d'être extraordinairement doué et puissant. Faire l'estimation seulement d'après ce que le malade déclare, soit de son propre statut, soit de sa position par rapport aux autres. Ne pas le déduire de son comportement au cours de l'entretien.
- 9 Tendances dépressives. Découragement, tristesse. Estimer seulement l'importance du découragement. Ne pas le déduire d'un ralentissement global ou de plaintes hypocondriaques.
- 10 Hostilité. Animosité, mépris, agressivité, dédain pour les autres en dehors de la situation d'examen. Faire l'estimation seulement d'après ce que dit le malade de ses sentiments et de son comportement envers les autres. Ne pas déduire l'hostilité des défenses névrotiques, de l'anxiété ou de plaintes somatiques. (L'attitude envers l'interlocuteur sera notée sous la rubrique "non coopération").
- 11 Méfiance. Croyance (déliirante ou autre) que des gens ont, ou ont eu dans le passé, des intentions, ou mauvaises, ou de rejet envers le malade. Ne faire porter l'estimation que sur les soupçons que le malade, d'après ses dires, entretient actuellement, que ces soupçons concernent des circonstances présentes ou passées.
- 12 Comportement hallucinatoire. Perceptions sans objet. Ne faire porter l'estimation que sur les expériences survenues au cours de la semaine écoulée, signalées comme telles par le malade, et décrites comme étant nettement différentes de la pensée et de l'imagination normales.
- 13 Ralentissement moteur. Baisse de la sthénie apparaissant dans la lenteur du mouvement et du débit du discours, dans une réduction du tonus, dans la rareté du geste. Faire l'estimation seulement d'après l'observation du comportement du malade. Ne pas tenir compte de l'idée que le sujet a de sa propre sthénie.
- 14 Non-coopération. Signes manifestes de résistance, d'inimitié, de ressentiment et de manque d'empressement à coopérer avec l'interlocuteur. Faire l'estimation seulement d'après l'attitude et les réponses du malade par rapport à l'interlocuteur et pendant l'entretien. Ne pas tenir compte du mécontentement ou du refus de coopérer se manifestant en dehors de l'entretien.
- 15 Pensées inhabituelles. Idées insolites, singulières, étranges ou bizarres. Estimer l'étrangeté. Ne pas tenir compte de la désorganisation du cours de la pensée.
- 16 Emoussement affectif. Réduction du tonus émotionnel, impression d'un manque de sensibilité ou de participation affective.
- 17 Excitation. Elévation de la tonalité émotionnelle, agitation, réactions plus vives. Tenir compte d'une précipitation excessive dans le débit des paroles et de l'élévation du ton.
- 18 Désorientation. Confusion entre personnes, lieux et successions d'événements. Tenir compte des impressions d'irréalité, de peur diffuse, et des difficultés de compréhension d'une situation banale.

1 2 3 4 5 6 7

Annexe 4

PANSS

Positive And Negative Syndrome Scale for Schizophrenia

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE

PANSS

KAY S.R., OPLER L.A. ET FISZBEIN A.

Traduction française: J.P. LÉPINE

NOM PRÉNOM

SEXE AGE DATE

EXAMINATEUR

CONSIGNES

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation.

Absence
Minime
Légère
Moyenne
Mod. sévère
Sévère
Extrême

ÉCHELLE POSITIVE

P 1	Idées délirantes.	1	2	3	4	5	6	7
P 2	Désorganisation conceptuelle.	1	2	3	4	5	6	7
P 3	Activité hallucinatoire.	1	2	3	4	5	6	7
P 4	Excitation.	1	2	3	4	5	6	7
P 5	Idées de grandeur.	1	2	3	4	5	6	7
P 6	Méfiance/Persécution.	1	2	3	4	5	6	7
P 7	Hostilité.	1	2	3	4	5	6	7

ÉCHELLE NÉGATIVE

N 1	Émoussement de l'expression des émotions	1	2	3	4	5	6	7
N 2	Retrait affectif.	1	2	3	4	5	6	7
N 3	Mauvais contact.	1	2	3	4	5	6	7
N 4	Repli social passif/apathique.	1	2	3	4	5	6	7
N 5	Difficultés d'abstraction.	1	2	3	4	5	6	7
N 6	Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation.	1	2	3	4	5	6	7
N 7	Pensée stéréotypée.	1	2	3	4	5	6	7

ÉCHELLE PSYCHOPATHOLOGIQUE GÉNÉRALE

G 1	Préoccupations somatiques.	1	2	3	4	5	6	7
G 2	Anxiété.	1	2	3	4	5	6	7
G 3	Sentiments de culpabilité.	1	2	3	4	5	6	7
G 4	Tension.	1	2	3	4	5	6	7
G 5	Maniérisme et troubles de la posture.	1	2	3	4	5	6	7
G 6	Dépression.	1	2	3	4	5	6	7
G 7	Ralentissement psychomoteur.	1	2	3	4	5	6	7
G 8	Manque de coopération.	1	2	3	4	5	6	7
G 9	Contenu inhabituel de la pensée.	1	2	3	4	5	6	7
G 10	Désorientation.	1	2	3	4	5	6	7
G 11	Manque d'attention.	1	2	3	4	5	6	7
G 12	Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1	2	3	4	5	6	7
G 13	Trouble de la volition.	1	2	3	4	5	6	7
G 14	Mauvais contrôle pulsionnel.	1	2	3	4	5	6	7
G 15	Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).	1	2	3	4	5	6	7
G 16	Évitement social actif.	1	2	3	4	5	6	7

Annexe 5

TAS-20

Toronto Alexithymia Scale

Questionnaire

π, AS

Indiquez à quel point vous êtes en accord ou en désaccord avec chacune des affirmations qui suivent. Il suffit d'inscrire un chiffre de 1 à 5 dans l'espace précédant chaque affirmation. Ne donnez qu'une réponse pour chaque assertion :

- 1 = désaccord complet
- 2 = désaccord relatif
- 3 = ni accord ni désaccord
- 4 = accord relatif
- 5 = accord complet

- 1 Souvent, je ne vois pas très clair dans mes sentiments.
- 2 J'ai du mal à trouver les mots qui correspondent bien à mes sentiments.
- 3 J'éprouve des sensations physiques que les médecins eux-mêmes ne comprennent pas
- 4 J'arrive facilement à décrire mes sentiments.
- 5 Je préfère analyser les problèmes plutôt que de me contenter de les décrire.
- 6 Quand je suis bouleversé(e), je ne sais pas si je suis triste, effrayé(e), ou en colère.
- 7 Je suis souvent intrigué(e) par des sensations au niveau de mon corps.
- 8 Je préfère simplement laisser les choses se produire plutôt que de comprendre pourquoi elles ont pris ce tour.
- 9 J'ai des sentiments que je ne suis guère capable d'identifier.
- 10 Etre conscient de ses émotions est essentiel.
- 11 Je trouve difficile de décrire mes sentiments sur les gens.
- 12 On me dit de décrire davantage ce que je ressens.
- 13 Je ne sais pas ce qui se passe à l'intérieur de moi.
- 14 Bien souvent, je ne sais pas pourquoi je suis en colère.
- 15 Je préfère parler aux gens de leurs activités quotidiennes plutôt que de leurs sentiments.
- 16 Je préfère regarder des émissions de variétés plutôt que des dramatiques.
- 17 Il m'est difficile de révéler mes sentiments intimes même à mes amis très proches.
- 18 Je peux me sentir proche de quelqu'un même pendant les moments de silence.
- 19 Je trouve utile d'analyser mes sentiments pour résoudre mes problèmes personnels
- 20 Rechercher le sens caché des films ou des pièces de théâtre perturbe le plaisir qu'procurent.

Annexe 6

STAI

State Trait Anxiety Inventory

INVENTAIRE D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ANXIÉTÉ ÉTAT-TRAIT

STAI Forme Y-A *

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1	Je me sens calme.			
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.			
3	Je me sens tendu(e), crispé(e).			
4	Je me sens surmené(e).			
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau.			
6	Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).			
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.			
8	Je me sens content(e).			
9	Je me sens effrayé(e).			
10	Je me sens à mon aise.			
11	Je sens que j'ai confiance en moi.			
12	Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.			
13	J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).			
14	Je me sens indécis(e).			
15	Je suis décontracté(e), détendu(e).			
16	Je suis satisfait(e).			
17	Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse).			
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).			
19	Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e).			
20	Je me sens de bonne humeur, aimable.			

* Spielberger CD, 1983. Traduction française Schweitzer MB et Paulhan I, 1990. D'après Guelfi JD (58)

INVENTAIRE D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ANXIÉTÉ ÉTAT-TRAIT

STAI Forme Y-B *

		Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21	Je me sens de bonne humeur, aimable.				
22	Je me sens nerveux (nerveuse) et agité(e)				
23	Je me sens content(e) de moi.				
24	Je voudrais être aussi heureux (heureuse) que les autres semblent l'être.				
25	J'ai un sentiment d'échec.				
26	Je me sens reposé(e).				
27	J'ai tout mon sang-froid.				
28	J'ai l'impression que les difficultés s'accroissent à un tel point que je ne peux plus les surmonter.				
29	Je m'inquiète à propos de choses sans importance.				
30	Je suis heureux(se).				
31	J'ai des pensées qui me perturbent.				
32	Je manque de confiance en moi.				
33	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.				
34	Je prends facilement des décisions.				
35	Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.				
36	Je suis satisfait(e).				
37	Des idées sans importance trottent dans ma tête, me dérangent.				
38	Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.				
39	Je suis une personne posée, solide, stable.				
40	Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.				

* Spielberger CD, 1983. Traduction française Schweitzer MB et Paulhan I, 1990. D'après Guelfi JD (58)

Annexe 7

NSS

Neurological Soft Signs

CODE / / / / / / / / / /

Date / / / / / / / / / /

NOM _____ Prénom _____ Cotateur : _____

**EXAMEN STANDARDISE NEUROLOGIQUE pour l'évaluation des
SIGNES NEUROLOGIQUES MINEURS (KREBS MO 1997, Révisée en 2000 puis 2003)**

Avant l'examen lui-même, observez votre patient dans des conditions informelles (dans la salle d'attente, lorsqu'il rentre dans la pièce, pendant les premières phrases de présentation).
Le sujet doit être examiné sans chaussures. Vous devez avoir un marteau à réflexe, un crayon, les objets pour la reconnaissance et une feuille de papier si vous remplissez le MMS.

Tout au long de l'examen, vous devez être attentif aux postures, aux mouvements anormaux et aux syncinésies, à la qualité des gestes effectués sur commande, aux erreurs de latéralisation D / G

Les syncinésies seront cotées globalement à la fin.

Les éventuels mouvements anormaux seront cotés par l'AIMS. Les manœuvres appartenant aux procédures d'examen de l'AIMS sont indiquées. Les items correspondant à la Simpson-Angus (cotés de 0 à 4) sont indiqués par le symbole ^{S-A}. Ils devront être cotés séparément à droite et à gauche puis globalement (arrondi à l'entier supérieur).

• Marche- Station debout

Faire la démonstration et faites exécuter 10 pas.

<p>• 1.MARCHE: Mbre Inf</p>	<p>"Faites quelques pas ... (laisser faire une dizaine de pas)</p> <p>"Maintenant faites demi-tour"</p>	<p>0: normale, demi-tour facile 1: un peu lente, hésitante ou à pas diminués 2: marche difficile nécessitant une aide (blocages, propulsion, festination...) 3: marche impossible ou presque même avec une aide</p>												
<p>• 2.MARCHE : Ballant des bras (S-A)</p>	<p>Observer le ballant des bras lors de la marche et l'allure générale</p> <p>Cotation globale :</p>	<table border="0"> <tr> <td>D</td> <td>G</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>1,5</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2</td> </tr> </table> <p>Normale Diminution du ballant du bras à la marche Diminution importante du ballant du bras avec évidente rigidité Démarche raide, le bras maintenu de manière rigide devant l'abdomen Démarche voûtée, traîne des pieds. Progresse par propulsion rétropulsion</p>	D	G	0	0	0,5	0,5	1	1	1,5	1,5	2	2
D	G													
0	0													
0,5	0,5													
1	1													
1,5	1,5													
2	2													
<p>• 3.MARCHE TALON-POINTE Les déviations, le fait que le talon ne soit pas collé à la pointe de l'autre pied sont comptés comme erreur</p>	<p>"En suivant la ligne, marchez comme moi en gardant bien les pieds en ligne et en collant le talon à la pointe du pied ..." Montrer au patient sur quelques pas</p>	<p>0: épreuve correctement effectuée 1: rattrape son équilibre avec les bras sans dévier; pas plus de 2 erreurs 2: déviations liées au manque d'équilibre, nombreuses erreurs 3: épreuve impossible</p>												
<p>• 4.EQUILIBRE (Romberg) pieds joints(15 sec) ± rétropulsion AIMS : Regarder si mouvements anormaux du buste (regarder de face et de profil)</p>	<p>"Mettez-vous pieds joints, les bras à l'horizontal devant vous, les paumes vers le bas. Fermez les yeux et restez sans bouger" (15 sec) (Si bon équilibre spontané, apprécier la stabilité en poussant le sujet vers l'arrière)</p>	<p>0: Stabilité posturale normale 1: Légère instabilité lors de la rétropulsion, se rattrape sans aide 2: Tendance à la chute lors de la rétropulsion, tomberait sans l'aide de l'examinateur 3: Tendance à la chute spontanée (tient moins de 15 sec)</p>												
<p>• 5.EQUILIBRE EN LIGNE pied en ligne : talon-pointe (15 sec)</p>	<p>"Mettez les pieds en ligne, prenez votre équilibre et fermez les yeux. Essayer de ne pas bouger "</p>	<p>0: Stabilité posturale normale ≥15 sec, sans bouger les bras 1: Tient au moins 10 sec pieds en ligne et/ou utilise les bras en balancier pour tenir l'équilibre. 2: Tient entre 5 et 9 sec 3: < 5 sec ou épreuve impossible</p>												
<p>• 6.PROTRUSION DE LA LANGUE</p>	<p>"Tirez la langue et essayez de la maintenir hors de la bouche le plus longtemps possible"</p>	<p>0: Normale (≥15sec) 1: 10 < 15 2: 5 < 10 3: < 5 ou impossible</p>												
<p>AIMS: Regarder si mouvements anormaux de la langue</p>	<p>"Rentrez la langue en gardant la bouche ouverte..." (15 sec)</p>													

<p>• 7. SALIVATION (S-A)</p>	<p>"Ouvrez la bouche et levez la langue" <i>Pour la cotation, tenir compte de votre observation du patient quand il parle et demander au patient si l'excès de salive le gêne parfois</i></p>	<p>0: Normale 1: Salivation excessive au point où une flaque apparaît quand la bouche est ouverte et la langue levée 3: L'excès de salivation est présent et peut parfois gêner la parole 3: Parole difficile en raison d'un excès de salivation 4: Franc bavage</p>																					
<p>• 8. CHUTE DES BRAS (S-A)</p>	<p>"Ouvrez les yeux, mettez les bras à l'horizontal latéralement et laissez les retomber" Cotation globale :</p>	<table border="0"> <tr> <td>D</td> <td></td> <td>G</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Normal. Chute libre avec fort claquement et rebond</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>Chute légèrement ralentie avec contact moins audible, petit rebond</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Chute ralentie. Pas de rebond.</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>1,5</td> <td>Chute très ralentie. Aucun claquement.</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Le bras tombe comme contre une résistance ou au travers de la colle.</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td></td> <td>2</td> </tr> </table>	D		G	0	Normal. Chute libre avec fort claquement et rebond	0	0,5	Chute légèrement ralentie avec contact moins audible, petit rebond	0,5	1	Chute ralentie. Pas de rebond.	1	1,5	Chute très ralentie. Aucun claquement.	1,5	5	Le bras tombe comme contre une résistance ou au travers de la colle.	5	2		2
D		G																					
0	Normal. Chute libre avec fort claquement et rebond	0																					
0,5	Chute légèrement ralentie avec contact moins audible, petit rebond	0,5																					
1	Chute ralentie. Pas de rebond.	1																					
1,5	Chute très ralentie. Aucun claquement.	1,5																					
5	Le bras tombe comme contre une résistance ou au travers de la colle.	5																					
2		2																					
<p>• 9. EPREUVE DOIGT / NEZ / OREILLE</p>	<p>Mettez votre bras droit à l'horizontal puis touchez le bout de votre nez avec votre index droit...encore... (faire répéter 3 fois puis interrompre le patient), toucher maintenant le lobe de l'oreille G... (3 fois) ... le lobe de l'oreille D... (3 fois) "Avec votre index G... (idem : nez ... lobe de l'oreille G; ... lobe de l'oreille D"</p>	<table border="0"> <tr> <td>D</td> <td></td> <td>G</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Normale</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>Léger crochetage au début mais s'améliore, correct au 3è essai</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Rate clairement la cible au moins une fois ou crochetage systématique</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>1,5</td> <td>Rate plusieurs fois la cible</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td></td> <td>5</td> </tr> </table>	D		G	0	Normale	0	0,5	Léger crochetage au début mais s'améliore, correct au 3è essai	0,5	1	Rate clairement la cible au moins une fois ou crochetage systématique	1	1,5	Rate plusieurs fois la cible	1,5	5		5			
D		G																					
0	Normale	0																					
0,5	Léger crochetage au début mais s'améliore, correct au 3è essai	0,5																					
1	Rate clairement la cible au moins une fois ou crochetage systématique	1																					
1,5	Rate plusieurs fois la cible	1,5																					
5		5																					
<p>10 voir après 14</p>																							
<p>• 11. RECONNAISSANCE D/G SUR L'EXAMINEUR</p>	<p>"Montrez moi ma main droite" <i>(se placer devant le sujet bras croisés, la main droite dessous, puis en se retournant, bras croisés dans le dos puis bras décroisés de dos et enfin bras décroisés de face en se retournant à nouveau)</i></p>	<p>0 : normale 1 : une erreur ou hésitation à deux reprises 2 : deux erreurs 3 : plus de 3 erreurs</p>																					
<p>• Examen au lit</p>																							
<p>• EXAMEN STANDART (sauf SD extra-pyramidal)</p> <p>• ROT Hyperréflexie 0 1 hyporéflexie 0 1 Réf. Asym 0 1</p> <p>• RCP Babinski D / G</p> <p>• Force musculaire Diminution 0 1 Asymétrie 0 1</p> <p>• Tonus Augmentation 0 1 Diminution 0 1 Asymétrie 0 1</p> <p>• Sensibilité Diminution 0 1 Asymétrie 0 1</p> <p>• Steward Holmes 0 1</p> <p>• Paires crâniennes</p> <p>• Réflexes Primitifs :</p> <p>Grasping 0 1 Réf de la moue 0 1 Réf de succion 0 1 Réf palmo-mentonnier 0 1</p>	<p>Cette case n'appartient pas à la cotation et n'est destinée qu'à recueillir les anomalies éventuelles de l'examen neurologique "habituel", à adapter selon les cas..</p>																						
<p>• 12. TONUS AXIAL (Chute de la tête) (S-A)</p>	<p>(le sujet étant allongé, soulevez la tête du patient et laissez-la retomber)</p>	<p>0: La tête retombe complètement avec un bruit distinct 1: Léger ralentissement dans la chute de la tête, absence de claquement 2: Ralentissement modéré de la chute, presque visible à l'œil nu 3: La tête tombe avec résistance, lentement 4: La tête n'atteint pas la table d'examen.</p>																					

• 13. REF GLABELLAIRE (S-A)	(le sujet étant allongé, percutez à vitesse rapide et régulière la glabelle, sans obstruer le regard)	0: 0-5 clignements 1: 6-10 clignements 2: 11-15 clignements 3: 16-20 clignements 4: 21 clignements et plus
Nombre :	"Regardez droit devant vous en essayant de ne pas cligner les yeux"	
• Assis sur le bord du lit		
• 14. EXTINCTION D/G (hand-face)	"Je vais toucher votre main ou votre visage, à droite ou à gauche, parfois simultanément. Fermez les yeux et dites-moi où vous sentez que je touche"	0 : normale 1 : une erreur ou hésitation à deux reprises 2 : deux erreurs 3 : plus de 3 erreurs
Touchez dans l'ordre : main droite, main gauche, main droite + joue gauche, main droite + joue droite, main gauche + joue gauche, main gauche + joue droite, les deux mains, les deux joues.		
• 10. RECONNAISSANCE D/G SUR LE SUJET LUI-MEME ("prend sa droite pour sa gauche")	Coter en fonction de ce que vous observez en 9. Corrigez si erreurs lors des épreuves de mouvements répétitifs (22. -26.)	0 : normale 1 : une erreur 2 : deux erreurs 3 : plus de 3 erreurs
• 15. TREMBLEMENTS (S-A)	Coter les tremblements présents lorsque le sujet est au repos.	D 0 Normal G 0,5 Léger tremblement évident à la vue et au toucher 0,5 1 Tremblement de la main ou du bras de façon intermittente 1 1,5 Tremblement persistant d'un ou plusieurs membre 1,5 2 Tremblement de tout le corps 2
Cotation globale :		
• 16. MOUVEMENTS PASSIFS DE L'EPAULE (S-A)	Tenir d'une main le coude maintenu à angle droit, de l'autre la main du patient et effectuer des mouvements d'anté/rétopulsion du bras et rotation externe de l'humérus	D 0 Normal G 0,5 Rigidité et résistance légères 0,5 1 Rigidité et résistance moyennes 1 1,5 Rigidité importante, mouvements passifs difficiles 1,5 2 Rigidité et résistance extrêmes, articulation presque gelée 2
Cotation globale :		
• 17. RIGIDITE DU COUDE (S-A)	Chaque bras est mobilisé en flexion - extension, en palpant le biceps	D 0 Normal G 0,5 Rigidité et résistance légères 0,5 1 Rigidité et résistance moyennes 1 1,5 Rigidité importante, mouvements passifs difficiles 1,5 2 Rigidité et résistance extrêmes, articulation presque gelée 2
AIMS : Observez d'éventuels mvts anormaux et appréciez la rigidité.	Cotation globale :	
• 18. RIGIDITE DU POIGNET (S-A)	Tenir le poignet d'une main et les doigts de l'autre et mobiliser le poignet en flexion-extension	D 0 Normal G 0,5 Rigidité et résistance légères 0,5 1 Rigidité et résistance moyennes 1 1,5 Rigidité importante, mouvements passifs difficiles 1,5 2 Rigidité et résistance extrêmes, articulation presque gelée 2
Cotation globale :		
• 19. MOUVEMENT PENDULAIRE JAMBES (S-A)	"Mettez vos jambes à l'horizontale et laissez les retomber"	D 0 La jambe balance librement 0 0,5 Légère diminution du ballant des jambes 0,5 1 Résistance au ballant moyenne 1 1,5 Résistance et limitation du ballant importants 1,5 2 Absence complète de ballant 2
Cotation globale :		
• 20. LATERALISATION	"Montrez moi comment vous..."	
Oeil D G	"regardez par le trou de ce papier" Tendre une feuille percée	

Pied	D	G	...shotez dans un ballon?	
	D	G	...écrasez une cigarette par terre?	
Main	D	G	...vous peignez ?	
	D	G	...vous brossez les dents ?	0: latéralisation homogène (précisez droite ou gauche)
	D	G	...coupez avec des ciseaux ?	1: latéralisation oculaire différente du corps
	D	G	...lancez une balle ?	2: latéralisation différente main / pied
	D	G	...utilisez un couteau et une fourchette? (notez le côté du couteau)	3: latéralisation mixte à la main ou au pied
	D	G	...plantez un clou avec un marteau ?	
	D	G	...utilisez un décapsuleur ?	
	D	G	...distribuez des cartes? (notez la main qui distribue)	
	D	G	...ouvrez une porte avec la clef.	(A la main, mixte si au moins 2 ≠ au dehors de la main d'écriture)
	D	G	...grattez une allumette sur la boîte?	
hors cotation :	D	G	De quelle main écrivez-vous ?	
• 21. QUALITE DES PRAXIES (coter en fonction des gestes effectués en 20.)				0: gestes précis 1: gestes imprécis ou un geste très mal fait 2: au moins 3 gestes mal faits 3: gestes à peine reconnaissables ou erreurs grossières

• Assis sur une chaise devant une table

Gestes répétitifs : Montrez le geste demandé au patient à une vitesse modérée en s'assurant qu'il le reproduise bien, puis donner la consigne : "Faites cela le plus vite possible et le plus régulièrement possible."

Si le sujet effectue le geste très rapidement, mais très irrégulièrement, lui rappeler "Essayer de rester le plus régulier possible". Observer la vitesse, la régularité du geste et une éventuelle asymétrie.

Noter les mouvements anormaux et les syncinésies (faire poser la main libre sur sa cuisse en supination).

• MOUVEMENTS ALTERNATIFS DU PIED

• 22. VITESSE PIED		D	G
BATTEMENT	"Tapez du pied, comme si vous étiez impatient en gardant le talon au sol" (15 fois)	0	Vitesse normale 0
		0.5	Léger ralentissement 0.5
		1	Vitesse ralentie 1
TALON-POINTE	"Touchez le sol alternativement avec la pointe du pied puis le talon du même pied" (10 fois)	1.5	Epreuves effectuées très difficilement ou nécessitant une grande concentration 1.5
• 23. DYSRYTHMIE PIED		D	G
		0	Rythme régulier 0
		0.5	Dysrythmie discrète 0.5
		1	Dysrythmie nette à une épreuve 1
		1.5	Rythme très irrégulier 1.5

• MOUVEMENTS ALTERNATIFS DE LA MAIN

• 24. VITESSE MAIN		D	G
PRONOSUPINATION	"Maintenant, tapez sur le bord de la table avec le dos puis la paume de votre main le plus vite possible..." (10 fois)	0	Normale 0
		0.5	Léger ralentissement 0.5
		1	Vitesse ralentie 1
OPPOSITION I-II	"Tapez le pouce et l'index de la même main le plus vite..." (15 fois) "Faites les marionnettes ..." (5 fois)	1.5	Epreuves effectuées très difficilement ou nécessitant une grande concentration 1.5
Coter la vitesse "moyenne" à ces 3 épreuves			
• 25. OPPOSITION I-V		D	G
	"Avec le pouce, touchez l'extrémité de chacun des doigts de la même main, le plus vite possible..." (5 fois)	0	Normale 0
		0.5	Léger ralentissement ou 1 erreur 0.5
		1	Vitesse nettement ralentie ou 2 erreurs 1
		1.5	Epreuve effectuée très difficilement (très lente, grande concentration) 1.5
AIMS : observer si mvts anormaux du visage, des extrémités ou du tronc			
Cotation de l'AIMS			

• 26. POING-TRANCHE-PAUME	"Faites comme moi... Effectuer le geste lentement avec le patient pour qu'il l'apprenne (jusqu'à 5 fois) puis lui demander de continuer seul en lui demandant d'accélérer s'il effectue correctement la consigne (5 fois)	<table border="0"> <tr><td>D</td><td></td><td>G</td></tr> <tr><td>0</td><td>Normale</td><td>0</td></tr> <tr><td>0.5</td><td>Léger ralentissement ou 1 erreur</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>1</td><td>Vitesse ralentie ou 2 erreurs</td><td>1</td></tr> <tr><td>1.5</td><td>Epreuve effectuée très difficilement (très lente, 3 erreurs ou plus)</td><td>1.5</td></tr> </table>	D		G	0	Normale	0	0.5	Léger ralentissement ou 1 erreur	0.5	1	Vitesse ralentie ou 2 erreurs	1	1.5	Epreuve effectuée très difficilement (très lente, 3 erreurs ou plus)	1.5									
D		G																								
0	Normale	0																								
0.5	Léger ralentissement ou 1 erreur	0.5																								
1	Vitesse ralentie ou 2 erreurs	1																								
1.5	Epreuve effectuée très difficilement (très lente, 3 erreurs ou plus)	1.5																								
• 27. DYSRYTHMIE DE LA MAIN	Cotez la régularité des gestes de la main observée lors des 3 items précédents 24-26	<table border="0"> <tr><td>D</td><td></td><td>G</td></tr> <tr><td>0</td><td>Rythme régulier</td><td>0</td></tr> <tr><td>0.5</td><td>Dysrythmie discrète</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>1</td><td>Dysrythmie nette à une épreuve</td><td>1</td></tr> <tr><td>1.5</td><td>Dysrythmie nette à plusieurs épreuves</td><td>1.5</td></tr> </table>	D		G	0	Rythme régulier	0	0.5	Dysrythmie discrète	0.5	1	Dysrythmie nette à une épreuve	1	1.5	Dysrythmie nette à plusieurs épreuves	1.5									
D		G																								
0	Rythme régulier	0																								
0.5	Dysrythmie discrète	0.5																								
1	Dysrythmie nette à une épreuve	1																								
1.5	Dysrythmie nette à plusieurs épreuves	1.5																								
• 28. SYNCINESIES	Cotez les éventuelles syncinésies observées au cours de l'ensemble de l'examen	<table border="0"> <tr><td>D</td><td></td><td>G</td></tr> <tr><td>0</td><td>Absence</td><td>0</td></tr> <tr><td>0.5</td><td>Syncinésies discrètes à 1 épreuve</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>1</td><td>Syncinésies nettes à 1 épreuve ou syncinésies discrètes à plusieurs épreuves</td><td>1</td></tr> <tr><td>1.5</td><td>Syncinésies nettes à plusieurs épreuves</td><td>1.5</td></tr> </table>	D		G	0	Absence	0	0.5	Syncinésies discrètes à 1 épreuve	0.5	1	Syncinésies nettes à 1 épreuve ou syncinésies discrètes à plusieurs épreuves	1	1.5	Syncinésies nettes à plusieurs épreuves	1.5									
D		G																								
0	Absence	0																								
0.5	Syncinésies discrètes à 1 épreuve	0.5																								
1	Syncinésies nettes à 1 épreuve ou syncinésies discrètes à plusieurs épreuves	1																								
1.5	Syncinésies nettes à plusieurs épreuves	1.5																								
• 29. MOUVEMENTS ANORMAUX (COMPLÉTER L' AIMS SI ≠ 0)	si mvts anormaux, demandez : "Avez-vous des problèmes dentaires?" "Portez-vous habituellement un dentier ?" "Avez-vous remarqué que vous aviez parfois des mouvements involontaires?" "En êtes-vous gêné ?"	<p>0: Aucun 1: Discrets et limités à un seul territoire 2: Nets mais non continuels et/ou touchant plus d'un territoire 3: Importants continuels ou presque</p> <p>+ complétez la cotation de l'AIMS</p>																								
• 30. ASYMETRIE D/G		<p>0: Pas asymétrie nette ou asymétrie variable selon les épreuves 1: Meilleure habileté du côté dominant, mais l'asymétrie reste modérée 2: Très nette asymétrie au profit du côté dominant ou asymétrie modérée en faveur du côté non dominant 3: Asymétrie très importante</p>																								
• 31. STEREOGNOSIE Série 1 : Bouton, Pile, Taille crayon, Epingle à nourrice Série 2 : Pièce, Pince à linge, Trombone, Dé	"Fermez les yeux et dites moi comment s'appelle l'objet que je mets dans votre main?"	<p>0: Aucune erreur 1: Une erreur 2: 2 erreurs 3: 3 erreurs ou plus</p>																								
• 32. DESSIN : CUBE	(si le sujet hésite, précisez "dans l'espace" ou "en 3 dimensions")	<p>0: Correctement effectué 1: Déformation mais reste en 3 D 2: 3 dimensions peu perceptible 3: Dessin à plat</p>																								
• 33. GRAPHESTHESIE Utilisez le bout d'un stylo dont la pointe est rétractée. Noter le nombre d'erreur sans dire au sujet s'il se trompe	"Ouvrez les yeux (montrez au sujet ce que vous allez faire en dessinant un "1" dans votre paume) : Je vais dessiner des lettres ou des chiffres dans votre paume comme si votre poignet était le bas d'une page. Fermez les yeux et dites moi ce que je dessine dans votre main?" Dessiner les lettres ci-dessous dans un ordre variable et en intercalant d'autres lettres (par exemple Z, I, 4, 3, W, 9 ...)	<table border="0"> <tr><td>D</td><td></td><td>G</td></tr> <tr><td>0</td><td>Aucune erreur</td><td>0</td></tr> <tr><td>0.5</td><td>une erreurs</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>1</td><td>deux erreurs</td><td>1</td></tr> <tr><td>1.5</td><td>3 erreurs ou plus</td><td>1.5</td></tr> </table>	D		G	0	Aucune erreur	0	0.5	une erreurs	0.5	1	deux erreurs	1	1.5	3 erreurs ou plus	1.5									
D		G																								
0	Aucune erreur	0																								
0.5	une erreurs	0.5																								
1	deux erreurs	1																								
1.5	3 erreurs ou plus	1.5																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Droite</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>N</th> <th>P</th> <th>S</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th>Gauche</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>N</th> <th>P</th> <th>S</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Droite	5	6	N	P	S							Gauche	5	6	N	P	S								
Droite	5	6	N	P	S																					
Gauche	5	6	N	P	S																					

Annexe 8

Procédure de prélèvement du cortisol salivaire

Cycle sur 24 heures

Cycle du cortisol salivaire

Les 5 recueils sont à effectuer à heures fixes de la façon suivante :

A 8H, à 11H, à 16H, à minuit et à 8H le matin suivant.

Instructions :

- 1- Prendre un coton e le sucer de façon à bien l'imprégner de salive. Pour cela, il faut le mâchonner pendant 2 à 3 minutes.
- 2- Mettre le coton dans une seringue de façon à récupérer le plus de salive possible dans le petit tube (salivette). Il faut en remplir au moins la moitié.
- 3- Bien fermer le bouchon et mettre l'étiquette correspondante sur le tube en précisant l'horaire exact (H =).
- 4- Mettre chaque salivette dans votre freezer (compartiment à -4 °C).
- 5- Ramener pour le prochain rendez-vous :
 - le sac en plastique contenant les salivettes congelés et des glaçons (pour éviter le réchauffement des salivettes)
 - le questionnaire sur les horaires de sommeil et de repas

Précautions :

Les prélèvements de salive ne nécessitent pas d'être à jeun, mais il faut juste ne pas se laver les dents pendant toute la journée jusqu'au dernier prélèvement. Il ne faut pas avoir fumé, ni bu de l'alcool ou du café, ni pris des toxiques une heure avant.

Si les horaires ne sont pas respectés, il faut refaire la ligne de base.

Merci de votre participation.

Annexe 9

**Courrier d'Informations
des Praticiens Hospitaliers CHU de Rennes**

Annexe 9 : Informations des Praticiens Hospitaliers CHU de Rennes
Courrier Septembre 2008

QUELENNEC Julien
Interne de Psychiatrie
6^{ème} semestre
julien.queleynec@caramail.com
Tel : 06.64.96.37.63

Cher Confrère, Chère Consœur,

Dans le cadre de ma thèse de médecine, je participe à une étude ayant pour thème « *schizophrénie et vulnérabilité au stress* ».

Cette étude est menée par le D^r **Nathalie Coulon, Pédo-psychiatre dans le service du Pr Tordjman.**

Vous trouverez ci-joint de plus amples détails sur ce projet.

Pour cette étude, nous recherchons des patients schizophrènes répondant aux critères suivants :

- le diagnostic doit répondre aux critères DSM IV de la schizophrénie ;
- l'âge du patient au moment de l'évaluation doit être inférieur ou égal à 30 ans ;
- les parents doivent être disponibles pour participer à l'évaluation. Au mieux les deux parents, sinon au moins la mère doit être présente ;
- le patient et les parents doivent déjà être informés du diagnostic de schizophrénie, afin d'éviter que l'entretien lors de l'évaluation soit l'annonce de la maladie.

Les critères d'exclusion découlent des critères d'inclusion :

- diagnostic de schizophrénie incertain ;
- mère du patient ne pouvant être rencontrée ;
- diagnostic de schizophrénie encore non évoqué avec le patient ou ses parents ;
- refus de participation du patient ou des parents à l'étude.

Afin de pouvoir avoir un échantillon conséquent nous comptons sur votre aide pour trouver des patients correspondant à ces critères. Pour me transmettre les coordonnées des patients et pour toute information complémentaire, merci de me contacter au 06.64.96.37.63 ou par e-mail julien.queleynec@caramail.com

Confraternellement

Monsieur Julien Quéleynec
Madame le Docteur Nathalie Coulon

Résumé de l'étude

Titre : « *Schizophrénie et vulnérabilité au stress* ».

Investigateur : Madame le Professeur Sylvie Tordjman, chef de service hospitalo-universitaire, pédopsychiatrie.

Co-investigateur : Monsieur le Professeur Millet, chef de service hospitalo-universitaire psychiatrie adulte.

Objectifs :

- 1) Etudier les antécédents pré morbides dans les schizophrénies à début précoce ou très précoce et les schizophrénies plus tardives, ainsi que l'existence de facteurs déclenchants environnementaux et potentiellement stressants.
- 2) Mettre en évidence des réponses anormales au stress de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- 3) Etudier le rythme circadien du cortisol salivaire chez les patients schizophrènes et leurs apparentés.
- 4) Introduire une réflexion multidisciplinaire sur les différents facteurs pouvant intervenir dans le déclenchement de la schizophrénie à début précoce.

Population :

- un groupe de patients schizophrènes (N=30) avec début de la maladie avant l'âge de 13 ans (début très précoce) ;
- un groupe de patients schizophrènes (N=30) avec un début entre 13 et 18ans (début précoce)
- un groupe de patients schizophrènes (N=30) avec début compris entre l'âge de 18 et 25 ans.

L'âge de début de la maladie posant question, il a été décidé de retenir comme début de la maladie l'âge du patient lors du premier épisode psychotique aigu.

Déroulement de l'étude :

Après inclusion des patients et confirmation du diagnostic de schizophrénie, plusieurs évaluations seront réalisées :

1-Evaluation des antécédents pré morbides et développementaux :

Evaluation réalisée par le Dr Coulon lors d'un entretien parental en utilisant une échelle spécifique, l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised)

2-Etude phénotypique clinique comportant une évaluation du profil psychopathologique des patients :

Evaluation réalisée par Julien Quélenec au moyen des échelles suivantes : MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview, BPRS Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS, Soft signs (examen neurologique standardisé), TAS 20 (Toronto Alexithymia Scale), et STAI (échelle d'anxiété Etat-Trait de Spielberger).

3-Etude biologique de la réponse au stress :

Prélèvements effectués par les infirmiers de recherche du secteur G03.

Pour le patient, cycle du cortisol salivaire.

Pour les parents et la fratrie, dosage uniquement du cycle du cortisol salivaire.

4-Etude génétique : prélèvement ADN.

L'idée est de constituer une banque d'ADN. Le Dr Marie-Odile Krebbs est impliquée. Nous ferons les propositions sur des gènes candidats ultérieurement.

Durée de l'étude :

3 ans dans le cadre de la thèse de science du D^r Coulon, mais de septembre 2008 à mai 2009 pour la thèse de médecine de Monsieur Quélenec.

Annexe 10

Courrier d'Introduction pour les patients



Annexe 10 : Courrier d'introduction pour les patients Recrutement Rennes, 2008-2009.

Chère Madame, cher Monsieur,

Votre psychiatre traitant,, nous a fourni vos coordonnées dans l'éventualité où vous accepteriez de participer à une recherche clinique et biologique, sur **les troubles précoces du développement des enfants**.

Ce sujet nous intéresse en effet et constitue la thèse de sciences de Madame le Docteur Nathalie Coulon, Psychiatre et Pédopsychiatre, tandis que Monsieur Quélenec a rejoint le travail pour honorer sa thèse de médecine. Tous les deux travaillent sur le CHU de Rennes.

Dans ce contexte, nous souhaiterions ainsi vous rencontrer, et si possible quelques membres de votre famille (vos parents, vos frères et/ou sœurs).

Pour vous donner un aperçu de la recherche, vous trouverez alors, ci-joint, une notice d'informations et pour toute question, le Docteur Nathalie Coulon et l'interne, Monsieur Julien Quélenec, sont à votre disposition, aux coordonnées suivantes :

- Docteur Coulon : secrétariat 02.99.51.06.04 (mercredi, jeudi) ou unité d'hospitalisation 02.99.41.74.73 ; email : n.coulon@ch-guillaumeregner.fr
- Monsieur Quélenec : secrétariat de l'unité Gladys Swain, secteur G09, 02.99.33.39.15.

Par soucis de simplification, le docteur Coulon planifiera les premières rencontres.

Vous souhaitant, en tout cas, bonne réception, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Docteur Nathalie Coulon

Julien Quélenec, Interne

Annexe 11

Notice d'informations pour les patients

Annexe 11 : Notice d'informations pour les patients Recrutement Rennes, 2008-2009

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une recherche clinique et biologique, sur **les troubles précoces du développement des enfants**.

Le Laboratoire *Psychologie de la Perception* de l'université Paris V René Descartes est promoteur de cette recherche biomédicale, qui constitue le sujet de thèse de sciences de Madame le Docteur Nathalie Coulon, Psychiatre et Pédopsychiatre, tandis que Monsieur Julien Quélenec, Interne dans la spécialité psychiatrie, a rejoint le travail pour honorer sa thèse de médecine.

Les objectifs de cette recherche sont d'étudier chez vous/chez votre enfant, d'une part les antécédents dans l'enfance de possibles troubles du développement, ainsi que l'existence de facteurs déclenchants environnementaux et potentiellement stressants (événements de vie, début de la puberté...) et d'autre part, les réponses biologiques au stress.

Une évaluation clinico-biologique est proposée :

- *Sur le plan clinique*, nous vous proposerons des questionnaires de durée variable reprenant la petite enfance du sujet, et différents symptômes (signes psychiatriques, ou neurologiques, anxiété, ...).
- *Sur le plan biologique*, nous étudierons la réponse au stress, chez le sujet, mais aussi chez ses parents et sa fratrie. Des prélèvements sanguins, urinaires, ou de salive, seront prévus, mais il n'y a aucun risque dans tous ces prélèvements.

Toutes les informations recueillies au cours de cette étude seront regroupées dans un fichier informatique strictement confidentiel, et les résultats rendus anonymes pourront être publiés dans une revue professionnelle. Quant aux résultats vous concernant, ils ne seront communiqués, avec votre accord, qu'aux professionnels de Santé vous ayant en charge et à vous-mêmes.

Conformément à la loi n° 2004-806 du 9 Août 2004, relative à la politique de Santé Publique, destinée à protéger les personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Paris (Kremlin Bicêtre).

Pour toute question, le Docteur Nathalie Coulon et l'interne, Monsieur Julien Quélenec, sont à votre disposition. Pour les joindre :

- Docteur Coulon : secrétariat 02.99.51.06.04 (mercredi, jeudi) ou unité d'hospitalisation 02.99.41.74.73 ; email : n.coulon@ch-guillaumeregner.fr
- Monsieur Quélenec : secrétariat de l'unité Gladys Swain, secteur G09, 02.99.33.39.15.