



HAL
open science

Les schizophrénies précoces : épidémiologie, exploration clinique et neurocognitive, phénotypage de familles d'enfants avec schizophrénie et autisme

Emmanuelle Dor-Nedonsel

► To cite this version:

Emmanuelle Dor-Nedonsel. Les schizophrénies précoces : épidémiologie, exploration clinique et neurocognitive, phénotypage de familles d'enfants avec schizophrénie et autisme. Médecine humaine et pathologie. COMUE Université Côte d'Azur (2015 - 2019), 2017. Français. NNT : 2017AZUR4093 . tel-01910810

HAL Id: tel-01910810

<https://theses.hal.science/tel-01910810>

Submitted on 2 Nov 2018

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

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

École doctorale 85 Sciences de la Vie et de la Santé
Unité de recherche : Laboratoire Cognition Behaviour Technology (EA 7276)

Thèse de doctorat

Présentée en vue de l'obtention du
grade de docteur en Sciences
de
L'UNIVERSITE COTE D'AZUR

par

Emmanuelle Dor-Nedonsel

Les Schizophrénies Précoces: Epidémiologie, Exploration Clinique et Neurocognitive, Phénotypage de Familles d'Enfants avec Schizophrénie et Autisme.

Dirigée par Madame le Professeur Florence Askenazy

Soutenue le 13 Novembre 2017 à NICE

Devant le jury composé de :

Florence	Askenazy	PU-PH, Hôpitaux Pédiatriques de Nice	Directrice de thèse
Barbara	Bardoni	Dr, INSERM	Examineur
Nathalie	Godart	PU-PH, Institut Mutualiste Montsouris, Paris	Rapporteur
Claudine	Laurent	MCU-PH, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris	Rapporteur
Jean-Philippe	Raynaud	PU-PH, Hôpital Purpan, Toulouse	Examineur
Philippe	Robert	PU-PH, Institut Claude Pompidou, Nice	Président

REMERCIEMENTS

Je remercie les membres du jury,

Madame le Professeur Florence Askenazy,

Chère directrice,

Chère Florence,

L'aventure a démarré quand nous avons obtenu la réponse positive du PHRC-i. Dans l'euphorie de ce résultat, tu m'as alors dit : « voilà, tu vas faire ta thèse, de toutes les façons tu vas faire le travail alors autant le valoriser par une thèse ! ». Et c'est en entendant cette phrase énoncée comme une évidence que l'image de la montagne infranchissable de la thèse que j'avais en tête s'est soudain estompée me laissant entrevoir un projet peut être atteignable...

J'ai fini par accepter de me lancer dans l'aventure d'une thèse.

Alors, je tiens à te remercier, Florence, pour ton charisme, pour ta passion pour la recherche et la clinique en pédopsychiatrie, ta capacité à la communiquer et à tirer toute une équipe dans ton sillon. Ta persévérance et ta confiance ont eu raison de mes doutes. Je te remercie d'avoir dirigé cette thèse, et de tout le temps que tu as consacré pour m'accompagner dans ce travail pas à pas. Je te remercie sincèrement pour ton savoir, ton aide, ta réactivité et ta patience.

Je profite de cette occasion unique pour te remercier en tant que chef de Service pour ton dynamisme, ton dévouement, ta volonté de ne jamais négliger la qualité des soins pour nos petits patients et leurs parents et ton attachement aux grandes questions éthiques en pédopsychiatrie. Tu m'as donné l'occasion, ainsi, de travailler en accord avec mes convictions et je ne te remercierai jamais assez pour cela.

Monsieur le Professeur Philippe Robert,

Je vous remercie chaleureusement de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Votre expertise dans le domaine de la recherche en psychiatrie est précieuse et je tâcherai au mieux de tirer profit de vos commentaires. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre laboratoire et pour votre disponibilité. Avec vous, tout a l'air simple !

Madame le Professeur Nathalie Godart,

Vous me faites l'honneur de rapporter ce travail et je vous en suis très reconnaissante. En clinicienne avertie et en chercheur confirmé, les critiques que vous formulerez me seront d'un très grand intérêt. Merci d'être présente ce jour.

Madame le Docteur Claudine Laurent,

Vous me faites l'honneur de rapporter ce travail et je vous en suis très reconnaissante. Votre expertise dans le domaine de la pédopsychiatrie et plus particulièrement de la schizophrénie précoce constitue un atout majeur du rapport que vous rendrez et de l'enseignement que j'en tirerai. Merci d'être présente ce jour.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Raynaud,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante. Vous avez accepté de juger ce travail et je tâcherai de mettre à profit les critiques que vous formulerez.

Madame le Docteur Barbara Bardoni,

Chère Barbara,

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse et je t'en suis très reconnaissante. Ton enthousiasme pour ta discipline, la génétique, est communicatif. Ton expertise internationale dans le domaine de la déficience intellectuelle et notamment du syndrome de l'X fragile, nous a ouvert des portes pour des collaborations avec ton équipe, quel honneur ! Tes travaux sont passionnants et nous laissent entrevoir de l'espoir pour des thérapies à venir dans les disciplines du neurodéveloppement. Je suis très heureuse de savoir que des suites à ce travail sont déjà en cours grâce à toi, avec Arnaud. Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également, Madame le Professeur Myquel. Vous m'avez accueillie dans votre service pour des vacances et finalement m'avez proposé un poste de Chef de Clinique, puis un poste de Praticien Hospitalier. C'est donc aussi grâce à ce parcours universitaire que j'ai pu reprendre des travaux de recherche. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée.

J'ai une pensée particulière pour tous les enfants, les adolescents et leurs parents qui ont consenti à participer à ces études. Ils nous ont ouvert les portes de leur domicile dans l'espoir de faire avancer les connaissances sur leurs troubles. J'espère être digne de leur confiance.

A l'issue de ces cinq années, je tiens à remercier chaleureusement Anne-Lise Tosello et Fanny Maria sans qui la première étude n'aurait pu démarrer avec autant d'efficacité. Merci pour votre enthousiasme et l'énergie que vous avez insufflée dans la participation à cette étude. Je suis contente que nos collaborations puissent se poursuivre dans le service.

Merci à l'équipe de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nice, le docteur Fontas, Charlotte Sakarowitch et Cassandre Landes pour votre participation à ce travail.

Merci à madame le docteur Susanne Thümmeler, pour tes conseils avisés en recherche et ton aide précieuse dans la clinique neuropédiatrique de nos petits patients « psy » aux phénotypes si complexes et aux familles si fragiles. Tu as su t'adapter et ton avis est vraiment précieux pour tous ces enfants. Merci pour nos collaborations, merci aussi pour la rencontre avec Barbara.

Je remercie aussi mes chers confrères et co-thésards embarqués à ma suite dans leurs aventures singulières : les docteurs Marie-Line Ménard, Arnaud Fernandez et Lucie Chauvelin. Merci pour votre soutien lors des séminaires des thésards, des rencontres « ma thèse en 180 s » et autres JEDN... Mais aussi et surtout pour votre aide et relais dans le travail clinique, votre motivation dans tous ces moments intenses de travail. Vos travaux sont passionnants, vous êtes jeunes, brillants et efficaces. Ça va décoiffer !!! Bon courage à vous !

Je tiens à remercier mes consœurs du quotidien les docteurs Sylvie Serret, Michèle Battista, Stéphanie Vespérini, Valérie Bonnard-Couton, Nathalie Dugand, Louis Emilie Dumas et Christine De Georges avec qui j'ai plaisir à travailler dans notre service.

Sylvie, merci pour tes conseils avisés en recherche et pour ton expertise dans l'autisme, les propositions pertinentes que tu fais pour les situations complexes. Je suis admirative de tes « serious games », à quand des projets pour la schizophrénie ?!

Michèle, merci pour ton humour, ton énergie et ta grande expérience en pédopsychiatrie, merci de m'avoir proposé ton aide quand j'allais craquer.

Stéphanie, merci pour nos échanges et ton engagement au CRA.

Valérie merci pour nos échanges, pour les années partagées sur les « Unités Ados », pour ton soutien et ton engagement dans le service.

Nathalie, merci pour nos discussions cliniques toujours trop courtes mais pourtant passionnantes, ton enthousiasme et tes capacités d'enseignements. Merci à toi aussi pour ton engagement dans le service.

Merci Louis-Emilie et notamment pour ces dernières semaines, j'ai pu me reposer sur toi en toute confiance. Bravo pour ton master, tu vas poursuivre par une thèse, cela va de soi ! Tes connaissances en statistiques vont nous être d'une aide précieuse.

Merci Morgane Gindt, tu as été aussi d'un soutien très important dans un moment de découragement et je t'en remercie beaucoup. Tes conseils m'ont éclairé et m'ont permis d'avancer. J'espère que nous aurons d'autres occasions de collaborations.

Merci Michel Nesa, pour votre grande réactivité en toute discrétion.

Je remercie Cécilia Darcourt et Cécilia Faurie pour leur contribution anglophone rigoureuse.

Je tiens à remercier, Pascal Bernard, Anthony Wilson et Emmanuelle Guesnier, les cadres de santé, et toutes les équipes de soins des « Unités Ados », de l'Equipe Mobile et du CATTP-TCA ainsi que les secrétaires du SUPEA de Nice qui entendent parler de ce travail depuis 5 ans ! Je vous remercie pour la qualité du travail que vous fournissez et pour le plaisir que j'ai toujours à travailler, en équipe, avec vous.

J'exprime aussi mes remerciements aux équipes de tous les centres partenaires des secteurs médico-social et sanitaire qui ont accepté de participer aux études et plus particulièrement à l'équipe de l'IME « Le Moulin » de Sophia Antipolis et sa directrice Madame Estelle LION. Merci Estelle, pour ton soutien et ton envie de faire bouger les lignes, tu as été ouverte à ce travail et je t'en remercie.

Enfin, je tiens à remercier plus particulièrement et très chaleureusement mes proches, Stéphane, tu sais combien ton soutien est important pour moi, je n'avais pas mesuré en me lançant dans ce projet l'impact qu'il aurait aussi sur toi et les enfants. Je te remercie donc de ta patience et de tout ce que tu as suppléé ces derniers temps. Je prends cela comme des preuves d'amour et je t'en remercie profondément.

Pauline, Clément et Damien, mes loulous, ah cette fichue thèse ! ...

« Je tiens à avoir une phrase de remerciements personnelle dans ta thèse, c'est classe ! », Pauline, 16 ans le 15/08/2017.

« Mais maman, ça fait pas cinq ans que tu as commencé ? Comment ça se fait que tu n'as pas fini ? », Clément 14 ans, le 28/08/2017.

« Maman, fais-moi vite un bisou et va finir ta thèse ! » Damien, 8ans, de son lit au moment du coucher, le 2/09/2017

Mes chéris, merci pour votre patience, pour l'amour que vous me donnez et j'espère qu'un jour, vous aussi vous passionnerez pour un sujet. Si cette passion peut s'allier à votre travail alors ce sera formidable. Je suis si fière de vous !

Papa et Maman, mes chers parents,

Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel. Je suis tellement contente de vous avoir à mes côtés. Je vous bénis pour l'amour dont vous nous entourez.

Véronique et Isabelle, merci mes grandes sœurs, Véro pour l'orthographe, Isa pour l'anglais et ton intérêt pour mes posters, pour votre soutien aux parents...

Gilles, Antoine, Nico, Louis, Olivier, Camille, Greg. et Habib, merci à tous pour votre solidarité familiale.

A mes amies Joëlle, Muriel, Isabelle et Karine, toujours là depuis le premier jour de la première année de médecine !!! Merci pour votre soutien dans cette année remuée que je viens de traverser.

A Marisa, merci pour tes petits sms d'encouragements, toujours précieux.

ABREVIATIONS, par ordre alphabétique

ADG :	Antipsychotique de Deuxième Génération
CIM :	Classification Internationale des Maladies
DSM :	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux
EPSESS	Etude de Prévalence de la Schizophrénie chez l'Enfant en Structure de Soins
GénAuDiss	Etude clinique et Génétique d'enfants avec troubles Autistique et Dissociatif
ICV	Indice de Compréhension verbale
IME :	Institut Médico- Educatif
IMT	Indice de Mémoire de Travail
ITEP :	Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique
IRP	Indice de Raisonnement Perceptif
IVT	Indice de Vitesse de Traitement
QA :	Quotient d'Autisme
QI(T)	Quotient Intellectuel (Total)
RC :	Remédiation Cognitive
SCZ :	Schizophrénie
SDAdo :	Schizophrénie De l'Adolescent
SDAdu :	Schizophrénie De l'Adulte
SESSAD :	Service d'Education Spécialisé et de Soins à Domicile
SMT :	Stimulation Magnétique Transcranienne
SNM :	Signes neurologiques mineurs
SP :	Schizophrénies Précoces
STP :	Schizophrénie Très Précoce
TCC :	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TCI :	Temperament and Character Inventory
TSA :	Troubles du Spectre Autistique
TSS :	Troubles du Spectre de la Schizophrénie

Table des matières

CHAPITRE 1	9
INTRODUCTION GENERALE, OBJECTIFS ET APERÇU DE LA THESE	9
PARTIE I :	16
SCHIZOPHRENIES PRECOCES, ETAT DE L'ART	16
CHAPITRE 2	17
DEFINITIONS DES SCHIZOPHRENIES PRECOCES.....	17
CHAPITRE 3	41
DIAGNOSTIC DES SCHIZOPHRENIES PRECOCES	41
CHAPITRE 4	76
EPIDEMIOLOGIE ET SCHIZOPHRENIES PRECOCES	76
CHAPITRE 5	94
LIENS ENTRE SCHIZOPHRENIES PRECOCES ET TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE	94
CHAPITRE 6	119
TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE DES SCHIZOPHRENIES PRECOCES	119
PARTIE II:	142
MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	142
CHAPITRE 7	143
ETUDE "EPSESS"*	143
CHAPITRE 8	163
ETUDE "GENAUDISS"*	163
PARTIE III: ARTICLES	187
CHAPITRE 9	188

EARLY-ONSET SCHIZOPHRENIA DIAGNOSED WITH KIDDIE SADS IN A PEDIATRIC POPULATION OF FRENCH PSYCHIATRIC AND MEDICO SOCIAL CARE CENTRES	188
CHAPITRE 10	216
EARLY ONSET SCHIZOPHRENIA: STUDYING THE LINKS BETWEEN COGNITIVE AND CLINICAL DIMENSIONS.....	216
CHAPITRE 11	239
POPULATIONS D'ENFANTS ACCUEILLIES DANS LES SECTEURS MEDICO-SOCIAL ET SANITAIRE EN FRANCE, QUELLE ORIENTATION POUR LES ENFANTS AVEC SCHIZOPHRENIE ?	239
CHAPITRE 12	265
PHENOTYPIC CHARACTERIZATION OF FIRST-DEGREE RELATIVES OF PATIENTS WITH CHILDHOOD-ONSET SCHIZOPHRENIA.....	265
PARTIE IV :.....	295
DISCUSSION GENERALE,.....	295
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	295
CHAPITRE 13	296
DISCUSSION GENERALE.....	296
CHAPITRE 14	329
CONCLUSION	329
CHAPITRE 15	335
PERSPECTIVES	335
RESUME/ABSTRACT.....	338

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 1

**INTRODUCTION GENERALE, OBJECTIFS ET
APERÇU DE LA THESE**

INTRODUCTION GENERALE

La Schizophrénie Précoce (SP), c'est-à-dire survenant avant 18 ans, est un trouble neurodéveloppemental rare et grave. La richesse clinique de cette pathologie, les nombreuses comorbidités et les atteintes cognitives qui lui sont souvent associées la rendent délicate à explorer et à cerner avec les outils actuels. Cette pathologie entraîne de grandes difficultés d'adaptation et de fonctionnement global des enfants qui en sont atteints les faisant entrer dans le champ du handicap et de la dépendance à long terme. En lien avec les méconnaissances de cette pathologie, les propositions thérapeutiques et de prise en charge ont encore du mal à être spécifiques. En France, deux grands champs de prise en charge et de soins s'offrent aux enfants avec des troubles du neurodéveloppement : le champ médicosocial et le champ pédopsychiatrique. La question de l'orientation des enfants avec SP vers l'un ou l'autre de ces deux champs se pose. Ils se trouvent alors pris en charge dans diverses structures qui adaptent au plus près des besoins du jeune, un Projet Personnalisé de Soins, sans réellement avoir défini de prise en charge ciblée et spécifique de ces troubles.

OBJECTIFS DE LA THESE :

Cette étude s'inscrit dans une démarche scientifique et un programme de recherche qui a démarré en 2012 et se poursuit encore actuellement. Il est constitué de (a) la recherche du taux de SP en région PACA en population clinique puis de la création d'une cohorte (b) de l'évaluation standardisée clinique et cognitive de la cohort, (c) l'évaluation clinique et cognitive des familles des enfants comorbides pour l'autisme enfin d'une étude génétique familiale.

Au cours de ce travail de recherche, nous avons créé une cohorte d'enfants répondant aux critères diagnostiques de la schizophrénie des classifications CIM-10 et DSM-IV-TER (1,2)

afin de pouvoir explorer en utilisant des instruments standardisés sur le plan international ce groupe d'enfants puis les membres de leur famille du premier degré (parents, fratries).

La création et l'évaluation standardisée de cette cohorte a permis dans les suites de cette étude de lancer une étude génétique familiale (étude « GénAuDiss »), actuellement en cours, en collaboration avec l'équipe de Physiopathologie du retard mental de Barbara BARDONI, directeur de recherche à l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC - CNRS UMR 6097) de Sophia Antipolis.

La première étude préliminaire à ce programme de recherche a été effectuée en 2008 et visait à examiner les caractéristiques cliniques et endophénotypiques de 8 enfants avec Schizophrénie Très Précoce (STP) comparés à 12 adolescents avec schizophrénie : « Etude comparative des caractéristiques cliniques et endophénotypiques de la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent. Résultats préliminaires » (3). Les résultats ont montré un « overlap » entre le diagnostic d'autisme et celui de schizophrénie dans le sous-groupe des 8 enfants avec STP. Ces enfants présentaient également des altérations cognitives, avec des temps de passation aux tests de mémoire (Trail Making Test, (4)) allongés et une moins bonne performance lors de l'épreuve de fluence verbale. De plus, des adolescents avec SCZ (10/12) de cette même étude, pris en charge depuis plusieurs années dans le secteur médico-social, avaient été hospitalisés en unité pédopsychiatrique hospitalière pour des modifications de leur comportement avec une émergence ou une aggravation de symptômes psychotiques, rendant compliqué leur maintien dans les établissements. Pour un grand nombre d'entre eux, les diagnostics de psychose infantile, de troubles envahissants du développement voire même de retard global du développement sans autre précision étaient établis sur le certificat d'orientation de la Maison des Personnes Handicapées (MDPH). Les diagnostics émis étaient référencés selon différentes classifications des maladies (CIM 10, CFTMEA (5), DSM IV-

TER) sans que ne soit associée une évaluation plus standardisée. La schizophrénie chez l'enfant était rarement diagnostiquée.

C'est à partir de ces résultats préliminaires et face aux nombreux questionnements scientifiques que soulève la schizophrénie précoce en recherche que nous avons élaboré ce projet scientifique.

Ce travail de thèse a été effectué dans le cadre du laboratoire de recherche CoBTek (Cognition Behaviour Technology), sous-équipe « neurodéveloppement », EA 7276 de l'Université Côte d'Azur.

APERÇU DE LA THESE :

Dans une première partie, nous présentons l'état de l'art sur les schizophrénies précoces et les problématiques qu'elle soulève : la définition, le diagnostic et l'épidémiologie des schizophrénies précoces ; les liens entre les troubles du spectre autistique et les schizophrénies précoces ; la prise en charge et les thérapeutiques actuelles.

Dans une deuxième partie, nous présenterons la méthodologie de recherche des deux études. La première qui a obtenu un financement via un Projet Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional (ref.2011A00787-34, ANSM, n°B111395-70) est une étude épidémiologique de prévalence de la schizophrénie dans une population d'enfants pris en charge dans les secteurs médico-social et sanitaire en Région Provence-Alpes-Côte d'Azur (étude « **EPSESS** » pour **Étude de Prévalence de la Schizophrénie chez des Enfants en Structures de Soins**). La deuxième, est une étude d'exploration et de caractérisation phénotypique familiale de patients atteints d'une schizophrénie précoce associée à un trouble du spectre autistique (étude « **GénAuDiss** » pour **G**énétique **A**utisme et syndrome **D**issociatif).

Au cours de la troisième partie, nous présenterons quatre articles détaillant les résultats de ces études :

(1) le premier article intitulé « **Early-Onset Schizophrenia Diagnosed With Kiddie-SADS In A Paediatric Population Of French Psychiatric And Medico-Social Care Centres** », « La schizophrénie précoce diagnostiquée avec la Kiddie-SADS dans une population pédiatrique dans des centres de prise en charge médico-sociaux et sanitaires français » présente les résultats du taux d'enfants diagnostiqués à l'aide de la section psychose de la Kiddie-SADS et le taux d'enfants avec un diagnostic comorbide de SP et autisme parmi les 302 sujets inclus. Sous correction pour *Frontiers in Psychiatry*.

(2) Le deuxième article intitulé « **Early Onset Schizophrenia: Studying The Links Between Cognitive And Clinical Dimensions** » « Schizophrénie Précoce : Etude De Liens Entre Les Dimensions Cognitives Et Cliniques », décrit l'échantillon d'enfants schizophrènes diagnostiqués dans l'étude (données sociodémographiques, antécédents obstétricaux, psychiatriques personnels et familiaux, traitements et prise en charge, diagnostic CIM-10, symptômes positifs, négatifs, Quotient Intellectuel (QI) total, mémoire et fonctions exécutives) et les corrélations significatives entre le QI total, les subtests de l'échelle d'intelligence de Wechsler- IV (WISC-IV) (6) et les dimensions des symptômes schizophréniques. Soumis à *European Psychiatry*.

(3) Le troisième article intitulé « **Populations d'Enfants Accueillies dans les Secteurs Médico-Social et Sanitaire en France, Quelle Orientation pour les Enfants avec Schizophrénie ?** » compare les sous-groupes d'enfants en fonction du secteur dans lequel ils sont pris en charge (médicosocial versus sanitaire) sur le plan sociodémographique, des antécédents (obstétricaux, psychiatriques personnels et familiaux), des traitements et de la prise en charge, des diagnostics CIM-10, du taux de diagnostic de schizophrénie, des

symptômes positifs, négatifs, du QI total. Cet article soulève la question de l'orientation la plus adaptée pour les enfants avec SP. En cours de finalisation.

(4) Le quatrième article intitulé « **Phenotypic Exploration And Characterization Of First Degree Relatives Of Childhood-Onset Schizophrenia** » « Exploration et Caractérisation phénotypique des apparentés du premier degré de patients atteints de schizophrénie très précoce », présente la description clinique (données sociodémographiques, les antécédents psychiatriques et médicaux, les diagnostics DSM-IV, le profil de personnalité des parents) et l'évaluation cognitive (QI total) de 28 apparentés du 1^{er} degré (parents et fratrie) de 12 enfants positifs à la fois au diagnostic d'autisme et de SP. En cours de finalisation.

Enfin, dans une quatrième partie, nous discuterons les résultats, présenterons les conclusions qui en découlent et les perspectives qui feront suite à ce travail.

Tout au long de ce manuscrit, nous utiliserons les termes de Schizophrénies Précoces (SP) pour désigner toutes formes de schizophrénie débutant avant 18 ans, de Schizophrénie Très Précoce (STP) pour la forme survenant avant 12 ans révolus, de Schizophrénie de l'Adolescence (SDAdo) pour la forme débutant entre 13 et 17 ans révolus et de Schizophrénie de l'Adulte (SDAdu) pour celle débutant à 18 ans ou au-delà.

REFERENCES

1. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV-R). (4th ed. Revised). Washington, D.C: American Psychiatric Association,; 2000.
3. Seddiki Y. Etude comparative des caractéristiques cliniques et endophénotypiques de la schizophrénie précoce et très précoce: résultats préliminaires [En ligne] Thèse de doctorat en médecine. Université de Nice-Sophia Antipolis, Faculté de Médecine de Nice. 2008 [Consulté le 22 Juin 2016] Disponible sur : <http://www.opengrey.eu/item/display/10068/818756>
4. Reitan, R.M. The validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual & Motor Skills*. 1958;8:271–6.
5. Misès, et al. CFTMEA-R. 2012. Classification française des troubles mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent. Presses EHESP. Rennes; 2012. [128 p].
6. Wechsler, D. Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition. San Antonio, TX: Psychological Corporation.; (2003a).

UNIVERSITE COTE D'AZUR

PARTIE I :

SCHIZOPHRENIES PRECOCES, ETAT DE L'ART

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 2

DEFINITIONS DES SCHIZOPHRENIES PRECOCES

INTRODUCTION

Au début du XX^{ème} siècle l'auteur italien Sancte de Sanctis, dépeint les premières descriptions cliniques d'une pathologie psychiatrique spécifique à l'enfance, caractérisée par des symptômes positifs et distincte de l'arriération mentale. Il parle alors de « démence précocissime » dans la lignée de la « démence précoce » de la classification de Bleuler (1). Quand ce dernier, en 1911 utilise le terme de schizophrénie, De Sanctis, lui, évoque la schizophrénie infantile (2).

Actuellement, elle est relativement peu explorée par comparaison à la forme adulte, elle reste considérée sous le regard d'une clinique adulte (3) en termes de diagnostic comme le montre le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (DSM) dans ses deux dernières versions, 4^{ème} édition révisée, DSM- IV TR (4) et le DSM-5 (5), mais aussi en raison de la rareté de son incidence (0,01 % à 0,04 %) (6).

Dès les premières descriptions d'enfants présentant des symptômes schizophréniques, des questionnements ont émergé à son sujet. Depuis une trentaine d'années, elle fait l'objet de travaux de recherche par la communauté scientifique. Et même si des avancées certaines sont à relever sur le sujet, de nombreuses questions font encore débat.

On peut s'interroger : (a) sur la pertinence d'utiliser des critères diagnostiques adaptés aux adultes qui ne tiennent pas compte des étapes du développement pour porter un diagnostic de schizophrénies précoces (SP) ; (b) sur la distinction entre Schizophrénie Très Précoce (STP), Schizophrénie de l'Adolescence (SDAdo) et Schizophrénie de l'Adulte (SDAdu) ; (c) sur les liens que les SP entretiennent avec les troubles du spectre autistique, les chevauchements qu'elles présentent avec le trouble hyperactif avec déficit de l'attention et les troubles bipolaires. Enfin les mécanismes psychopathologiques, l'étiopathogénie, le rôle de la génétique et de l'épigénétique dans les SP ouvrent de grands pans de recherches.

1. Evolution de la définition de cette entité nosographique, rappel historique

Depuis la « démence précocissime » jusqu'aux SP, les descriptions cliniques et les travaux scientifiques sur le sujet ont tenté de définir l'entité (voire des entités) clinique(s). Des tentatives de précisions au gré des avancées en pédopsychiatrie depuis le début du XIX^{ème} siècle jusqu'à nos jours sont observables et les différentes terminologies relevées dans la littérature en sont la preuve. Ainsi trouve t'on les termes de : schizophrénie infantile, schizophrénie de l'enfant, schizophrénie débutant dans l'enfance, schizophrénie précoce, schizophrénies précoces, schizophrénie très précoce (7-11). Ces différentes appellations suivent l'évolution de la définition de cette entité nosographique. En effet, on peut décrire différentes périodes :

Le XIX^{ème} siècle et le premier tiers du XX^{ème} siècle, période pendant laquelle les psychiatres ont cherché une forme infantile de démence précoce de l'adulte décrite, elle, par Kraepelin en 1896 (8). En 1906, Sante de Sanctis parle alors de démence précocissime (12). Puis la démence infantile est proposée par Heller (1908). Et dans les suites de Bleuler et de sa terminologie de schizophrénie chez des patients adultes (1911), Potter (1933), Lutz (1936), Despert et Bender (1937) parlent de schizophrénie de l'enfant (13). Cette période est essentiellement marquée par les travaux sur la schizophrénie chez l'adulte qui ont profité à la psychiatrie de l'enfant.

La deuxième période fait suite à la description par Leo Kanner (1943) de l'autisme infantile et dans les années 50 émerge le concept des psychoses infantiles (psychose infantile précoce non autistique, psychose symbiotique (Malher, 1969), psychose à expression déficitaire (Misès, 1970) etc. Il s'agit alors d'une vision psychodynamique de ces pathologies qui partagent la notion de « noyau psychotique » ou de « fonctionnement archaïque » (14). Elles se différentient donc de la schizophrénie adulte. Cependant, il s'ouvre à cette période un débat idéologique entre psychogénèse et organogénèse des troubles.

La troisième période se profile dans les années 70 avec l'apparition de la Classification Internationale des Maladies (CIM) rédigée par l'Organisation Mondiale de la Santé et la classification américaine, DSM conçue par l'American Psychiatric Association. Le DSM I propose le terme de « réaction schizophrénique », le DSM II parle de schizophrénie (15). Les travaux de Kolvin (16) et de Rutter (17) ont démontré que les formes infantiles de schizophrénie différaient des psychoses précoces et qu'elles étaient semblables aux formes adultes de schizophrénie. Dans les années 80, le DSM III sépare la schizophrénie, la psychose infantile et l'autisme infantile. Et, depuis le DSM-III (1980), la schizophrénie de l'enfant est partie intégrante de la schizophrénie de l'adulte dont les critères de diagnostic sont applicables sans tenir compte de l'âge de développement. Ainsi, même si la communauté scientifique reconnaît l'existence de la schizophrénie chez des enfants et des adolescents, les critères cliniques qui la décrivent ne sont pas spécifiques aux populations pédiatriques. Cette période revient dans le sens d'un rapprochement vers la forme adulte de la maladie mais a vu la séparation de celle-ci des troubles autistiques.

Au début du XXI^{ème} siècle, la pédopsychiatrie admet l'existence d'une schizophrénie à début précoce (avant 18 ans) depuis une trentaine d'année (9), (17,18), (19-21).

Cependant, selon la dernière version de la Classification Internationale des Maladies version 10 (CIM-10) parue en 1994, la schizophrénie est classée dans le groupe « Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants ». Les troubles schizophréniques sont caractérisés par des distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception ainsi que par des affects inappropriés et émoussés. Ils entraînent une altération des fonctions fondamentales qui permettent à chacun d'être conscient de son unicité (20). Il n'y a aucune recommandation ou particularité concernant les enfants ou les adolescents dans ce chapitre. La même année (1994), Asarnow et Asarnow affirment l'existence d'un syndrome de schizophrénie débutant dans l'enfance et décrivent des similarités phénoménologiques entre

les patients dont le syndrome a démarré dans l'enfance et ceux à début plus tardif (21). Russell et al. (1994) retrouvent des similarités cliniques avec les formes adultes mais soulignent une différence importante quant au mode d'entrée dans la maladie. En effet, la schizophrénie débutant avant l'adolescence semble différer de celle à début plus tardif par un taux élevé de début insidieux contrairement au début aigu de cette forme plus tardive (22). Kumra et al. (2001) dans une revue de la littérature , précisent que le sous-groupe de patients ayant un début des troubles avant 12 ans semble avoir des anomalies du développement neurologique prémorbides plus sévères, plus d'anomalies cytogénétiques, des antécédents familiaux de schizophrénie et de troubles du spectre de la schizophrénie potentiellement plus importants par rapport à ceux pour lesquels les troubles débutent plus tardivement (23). Emergent alors dans la littérature les termes de schizophrénie à début très précoce (avant 12 ans) ou à début précoce (entre 12 et 18 ans) (23,24), (8,9). Dans la littérature internationale, les termes de Very Early-Onset Schizophrenia (VEOS), Childhood Onset Schizophrenia (COS), Adolescent Onset Schizophrenia (AdOS) et Early-Onset Schizophrenia (EOS) sont trouvés. Cependant, même cette terminologie est parfois peu claire car EOS est un terme utilisé tantôt pour évoquer la schizophrénie survenant avant l'âge adulte (recouvrant enfance et adolescence) tantôt pour celle survenant après 12 ans et avant 18 ans soit à l'adolescence.

Tableau 1 : Récapitulatif des différentes désignations de la schizophrénie dans la littérature actuelle

Age du début de la Schizophrénie	Termes anglosaxons		Termes français
7ans -12 ans révolus	Childhood Onset Schizophrenia, COS	Early Onset Schizophrenia, EOS*	Schizophrénie de l'Enfance
	Very Early Onset Schizophrenia, VEOS		Schizophrénie à début Très Précoce
13-17 ans révolus	Adolescence Onset Schizophrenia, AdOS		Schizophrénie de l'Adolescence
	Early Onset Schizophrenia, EOS*		Schizophrénie à début Précoce
≥18 ans	Adulthood Onset Schizophrenia, ADOS		Schizophrénie débutant à l'âge adulte

**Le terme de « Early Onset Schizophrenia » désigne tantôt la schizophrénie de l'adolescence, tantôt la schizophrénie de l'enfance et de l'adolescence, cela est parfois source de confusion.*

Dans cette période, la distinction entre SP et SDAdu et celle entre STP et SDAdo se précisent.

En 2013, la 5^{ème} version du DSM (DSM-5), classe la schizophrénie désormais au chapitre du « Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques » avec la personnalité schizotypique, le trouble délirant, le trouble psychotique bref, le trouble schizophréniforme, le trouble schizoaffectif, le trouble psychotique induit par une substance/médicament, la

catatonie et l'autre trouble du spectre de la schizophrénie ou autre trouble psychotique spécifié ou non. Ces troubles sont définis par des anomalies dans au moins un des cinq domaines suivants : idées délirantes, hallucinations, pensée désorganisée (discours), comportement moteur grossièrement désorganisé ou anormal (incluant la catatonie) et symptômes négatifs. Ces symptômes correspondent à un ensemble d'anomalies cognitives, comportementales et émotionnelles qui entraînent une altération du fonctionnement professionnel ou social (5). Dans cette version du DSM, il est à noter l'apparition d'une précision concernant le critère de niveau de fonctionnement « quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence ». Ce qui confirme la reconnaissance de l'existence de formes de l'enfant et de l'adolescent sans autre précision.

2. Les critères diagnostiques actuels pour la schizophrénie dans la CIM-10, le DSM-5 et la CFTMEA-R.

Il n'y a pas de critères spécifiques à l'enfant et les critères utilisés restent ceux décrits pour le sujet adulte. Ils ne tiennent compte ni de la difficulté à diagnostiquer les éléments de la lignée positive chez l'enfant (25), ni des éléments neurodéveloppementaux pourtant réputés majeurs (26,27). Enfin, l'item « dysfonctionnement social » (échec ou difficultés à acquérir des compétences interpersonnelles, scolaires ou professionnelles en fonction de l'âge) pose question en pédopsychiatrie. L'évaluation du retentissement social de la pathologie chez l'enfant s'évalue différemment de chez l'adulte, le DSM IV-TR n'en tenait pas compte, le DSM-5 précise simplement que le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint.

Les critères diagnostiques utilisés actuellement dans le cadre des travaux de recherche sont donc ceux de la CIM-10 ou du DSM-5 (28), (5).

2.1 Les critères diagnostiques de la CIM-10 pour la schizophrénie :

- (a) Echo de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée ;
- (b) Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante
- (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'une partie du corps ;
- (d) Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant p.ex. l'identité religieuse ou politique, ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres) ;
- (e) Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée ;
- (f) Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée, rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes ;
- (g) Comportement catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur ;
- (h) Symptômes « négatifs » : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique ;
- (i) Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une attitude centrée sur soi-même et un retrait social.

Le diagnostic de schizophrénie repose habituellement sur la présence manifeste d'au moins un symptôme (et habituellement de deux ou de plusieurs symptômes si leur présence est moins évidente) de l'un des groupes (a) à (d), ou de symptômes d'au moins deux des groupes (e) à (h), persistant la plupart du temps pendant un épisode d'au moins un mois (20).

2.2 Les critères diagnostiques du DSM-5 :

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

(1) Idées délirantes.

(2) Hallucinations.

(3) Discours désorganisé (p.ex. incohérences ou déraillements fréquents).

(4) Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.

(5) Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).

B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A (c.-à-d. les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace) ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent ne se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des

symptômes listés dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex. croyances étranges ou expériences de perceptions inhabituelles).

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

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p.ex. une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.

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

Les principales différences entre le DSM-5 et la version antérieure DSM-IV-TR sont de 8 ordres : la situation de la schizophrénie dans le cadre général des psychoses, ses critères diagnostiques, ses sous-types, les caractéristiques des troubles délirants, la présentation de la schizophrénie et des autres psychoses, le statut de la catatonie, l'évaluation dimensionnelle des troubles, le syndrome de "psychose atténuée" (28). Des changements modestes ont concerné les critères A et F, et aucune modification n'a été apportée aux critères B–E. En définitive, le diagnostic de schizophrénie a été révisé sur cinq points : trois changements affectant les symptômes caractéristiques du critère A, un changement affectant le critère F afin de clarifier la relation de la schizophrénie avec le trouble envahissant du développement,

et un changement supprimant les sous-types classiques de schizophrénie et incluant une évaluation dimensionnelle (30).

2.3 La Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent

En France, la Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent – révisée (2012) est une classification spécifique à la population pédiatrique. Elle reste un référentiel parfois utilisé en pratique courante. Celle-ci a prévu des correspondances avec les diagnostics de la CIM-10 (31). Dans cette classification, le paragraphe concernant les SP fait partie du chapitre intitulé « troubles envahissants du développement, schizophrénies, troubles psychotiques de l'enfance et de l'adolescence ». Deux formes de schizophrénies sont définies : la schizophrénie de l'enfant et les troubles schizophréniques à l'adolescence (32).

2.3.1 Schizophrénie de l'enfant dans la CFTMEA-R 2012

La classification précise que des troubles psychotiques surviennent après l'âge de 4 ou 5 ans, se manifestent soit progressivement, soit à partir d'un épisode aigu ou subaigu, et s'inscrivent dans un processus évolutif au long cours ; que dans la clinique prédominent dissociation, discordance, des manifestations d'anxiété psychotique, un retrait et une désorganisation majeure de la vie mentale avec perte rapide des capacités adaptatives. Les manifestations délirantes sont moins fréquentes et plus difficiles à mettre en évidence que chez l'adulte, elles prennent la forme d'idées persécutives ou d'idées de transformation corporelle, ou encore de phobies étranges. L'évolution se fait généralement vers la persistance de troubles schizophréniques sévères avec souvent une altération de l'efficacité intellectuelle. Ces formes de psychose peuvent aussi constituer un mode d'évolution d'une psychose précoce (certains cas d'autisme ou de dysharmonie psychotique notamment). La classification française donne aussi une correspondance diagnostique avec la CIM 10 : *Correspondance CIM 10 : F 20*

3.2.2 Troubles schizophréniques de l'adolescent dans la CFTMEA-R 2012

Dans ces formes, des aspects prodromiques des troubles sont décrits : il s'agit d'une multitude de symptômes atypiques parmi lesquels les signes dits "négatifs" de la schizophrénie sont dominants, mais sur un mode mineur qui ne permet pas d'affirmer le diagnostic de schizophrénie mais fait craindre cette évolution. Les signes les plus habituels sont une réduction de l'attention et des capacités de concentration, une baisse sensible des résultats scolaires, des désirs et des motivations, une anhédonie, un retrait social, une tendance à l'isolement, l'inversion du rythme nyctéméral, une irritabilité, des accès de violence, une pensée difffluente, un discours désaffectisé, des idées bizarres, une mégalomanie, des pensées ou des gestes suicidaires. Aucun de ces signes n'est suffisant à lui seul. C'est leur regroupement et surtout leur accentuation régulière sur plusieurs mois, ainsi que leur association à une anxiété constante, envahissante, voire à une angoisse massive, indicible, quasi continue, qui permet de retenir ce diagnostic.

Le tableau clinique peut être dominé par des conduites antisociales et des irruptions violentes incontrôlables contre des biens, des personnes ou contre eux-mêmes, associées à une activité projective massive et continue et à une intolérance totale aux affects dépressifs immédiatement relayés par des passages à l'acte violents hétéro- ou auto-agressifs. Il est de plus en plus fréquent que ces tableaux cliniques s'associent à une prise de drogue ou d'alcool continue ou discontinue. L'évolution vers la schizophrénie avérée n'est pas constante.

La classification souligne l'importance d'exclure un syndrome dépressif sévère comme diagnostic différentiel à ce tableau clinique sus-décrit. Et précise que cette forme spécifique de l'adolescent n'a pas de correspondance diagnostique dans la CIM-10.

Enfin la schizophrénie avérée qui regroupe l'ensemble des manifestations schizophréniques qui sont celles des tableaux classiques des schizophrénies de l'adulte. La correspondance CIM 10 est F 20.

Tableau 2 : Correspondances CIM-10, DSM-IV-TR, DSM-5 et CFTMEA-R 2012 pour la schizophrénie d'après Coulon N. (2016) (33)

CIM 10	DSM-IV-TR	DSM-5	CFTMEA-R 2012
Chapitre 5 Troubles mentaux et troubles du comportement	Axe 1 Troubles cliniques et autres situations/l'examen clinique Schizophrénie et autres troubles psychotiques	2 ^{ème} chapitre Troubles du spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques	Axe 1 Catégories cliniques de bases Catégorie 1 Troubles envahissants du développement, schizophrénies, troubles psychotiques de l'enfance et de l'adolescence
Schizophrénie F20-29	Schizophrénie 295.xx	Schizophrénie 295.90	Sous-chapitre 1.1 Schizophrénies 1.10 Schizophrénie de l'enfant 1.11 Schizophrénies de l'adolescence

1.4 Points communs et divergences entre les trois classifications.

Il y a peu de différences entre la CIM-10 et le DSM-IV-TR concernant les schizophrénies. Elles apparaissent en dehors des « Troubles habituellement diagnostiqués pendant la première enfance, la deuxième enfance et l'adolescence » du DSM-IV-TR ou des troubles neurodéveloppementaux du DSM-5 (33). De plus, les critères diagnostiques sont les mêmes pour les enfants, les adolescents et les adultes, il n'existe pas de catégorie traitant des schizophrénies précoces dans ces deux classifications.

En revanche, la CFTMEA se distingue des deux autres classifications par :

- Un regard exclusivement sur l'enfant et de l'adolescent,
- Une distinction claire de la pathologie schizophrénique en fonction de l'âge (Enfant/Adolescent) avec des particularités diagnostiques en fonction de l'âge,
- un lien subtil entre les deux sous-chapitres « Autisme et troubles envahissant du développement » et « Schizophrénies », la schizophrénie de l'enfant peut aussi « constituer un mode d'évolution d'une psychose précoce (certains cas de dysharmonies psychotiques, notamment) » (33).

1.5 Schizophrénie de l'enfant, schizophrénie de l'adolescent, schizophrénie adulte : continuum ou pathologies différentes.

A partir des années 90, des travaux font état d'une controverse entre continuité/discontinuité schizophrénie de l'enfant et schizophrénie adulte (34). Des études ont montré des différences entre les troubles psychotiques débutant à l'âge adulte et ceux débutant pendant l'enfance. En effet, les psychoses de l'enfant sont plus fortement associées à des déficiences sociales, à une période sans traitement plus longue (35), (27), une évolution clinique plus sévère (36,37), des anomalies neurodéveloppementales prémorbides plus sévères (38), une plus grande charge génétique (39) et des signes négatifs plus sévères (40,41). Ces études ont montré que l'avenir

à long terme des enfants avec SCZ est moins favorable que celui des adultes avec schizophrénie (37). Goeb (2004) résume à partir de la conférence de consensus de Paris sur les « Schizophrénies débutantes », qu'il semble que les formes précoces et très précoces ne diffèrent que par des aspects quantitatifs et développementaux, et que la continuité des troubles soit la règle entre ces formes et les formes adultes. Enfin, il conclut que la pertinence du concept semble difficile, mais l'intérêt d'une recherche sur le sujet est important pour mieux comprendre la schizophrénie, ses facteurs de risques, les interventions préventives et thérapeutiques possibles, ainsi que pour développer une réelle collaboration entre pédopsychiatres et psychiatres d'adultes autour des continuités et discontinuités de la pathologie schizophrénique (42).

Alors que de nombreux travaux ont étudié les traits cliniques et neurocognitifs de la schizophrénie très précoce (9), (11), (38), (41), (43,44), (45-49) il y a peu d'études sur la comparaison directe des caractéristiques cliniques des enfants avec STP versus SDAdo (50). Deux études relativement récentes (2016) ont comparé les caractéristiques cliniques entre un groupe avec STP et un groupe avec SDAdo. La première a trouvé que les STP comparés aux SDAdo avaient deux fois plus de susceptibilité d'avoir des difficultés de parole et langage ou scolaires, un diagnostic de trouble hyperactif avec déficit de l'attention associé, et moins de susceptibilité au diagnostic de SCZ, de trouble schizoaffectif, de trouble cérébral organique ou de déficience intellectuelle, ou un trouble de consommation de toxique (40). La seconde a observé seulement deux différences significatives : les enfants avec STP avaient un moins bon fonctionnement global (scores à la C-GAS) et une durée de période sans traitement plus courte que les formes plus tardives. Les groupes ne différaient pas en terme de symptômes schizophréniques à la PANSS (41).

D'après Armando et al.(2015), il persiste encore un manque de preuve sur l'effet de l'âge de début de la psychose chez les jeunes de moins de 18 ans et un manque de connaissance pour

déterminer si les psychoses débutant avant 18 ans peuvent être différenciées en STP/SDAdo et si l'âge seuil est cliniquement valide (51). Lin et al. (2015), ont cherché s'il pouvait y avoir un seuil plus pertinent en terme de clinique que le traditionnel cut-off de 13 ans qui distingue la STP de la SDAdo. Ils ont déterminé à l'aide d'une méthode statistique (Receiver Operating Characteristic-curves) visant à évaluer la capacité pronostique de l'âge de début, un âge de cut-off se situant entre 14 et 14,7 ans. Et ce, notamment, en termes de spécificité pour les symptômes psychotiques positifs et le fonctionnement (50).

Depuis une dizaine d'années, la schizophrénie est largement considérée comme la résultante clinique d'un neurodéveloppement aberrant causé par la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux démarrant bien avant la déclaration des symptômes cliniques (52). Sur le plan physiopathologique les études tendent à prouver qu'il s'agit d'un trouble neurodéveloppemental (53-55) voire d'une collection de troubles neurodéveloppementaux qui induisent des altérations des circuits cérébraux (53). Progressivement, ces données indiquent une plus grande vulnérabilité génétique notamment de la forme très précoce. Les futures études sur la schizophrénie très précoce pourraient fournir des indices importants sur la base génétique de la schizophrénie et l'influence des gènes sur certaines caractéristiques de la maladie, comme l'âge d'apparition et le mode d'héritage (23).

Des études longitudinales ont confirmé la continuité phénotypique des SP avec la SDAdo depuis que les SP ont montré une grande stabilité diagnostique même après 40 ans de suivi (56). De même, des études d'imageries cérébrales ont établi un continuum neurobiologique entre les SP et la SDAdo (57).

CONCLUSION

Actuellement, deux formes de schizophrénie débutant avant 18 ans sont définies et reconnues par la communauté scientifique spécialisée dans le domaine: la schizophrénie très précoce (avant 12 ans révolus) et la schizophrénie de l'adolescent (entre 13 et 17 ans révolus).

Ce trouble reconnu comme une pathologie du neurodéveloppement, est considéré comme un continuum jusqu'à la forme de schizophrénie débutant chez l'adulte. L'approche dimensionnelle, actuellement utilisée dans le DSM-5 permet de situer les SP dans le spectre des troubles de la schizophrénie.

REFERENCES

1. Trénel. La démence précoce ou schizophrénie d'après la conception de Bleuler. Typ. Plon-Nourrit; 1912.
2. Danion-Grilliat A., Bursztejn C. Psychiatrie de l'enfant. Médecine Sciences Publication. Paris; 2011. 483 p. (Psychiatrie).
3. Spencer EK, Campbell M. Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull.* 1994; 20(4):713–25.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV-R). (4th ed. Revised). Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2000.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM 5). Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
6. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013 Oct ;(22(4)):539–55.
7. Werry, J.S., McClellan, J.M., Chard, L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1991; 30 (3):457–465.
8. Rapoport JL, Inoff-Germain G. Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2000 Oct; 2(5):410–5.
9. Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm.* 2002 Jan 1;109(1):101–17.
10. Masi G, Mucci M, Pari C. Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs.* 2006; 20(10):841–66.

11. Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012; 66(1):63–9.
12. de Sanctis, S. On some varieties of dementia praecox. Translated by M.L.Osborn in: *Modern Perspectives in International Child Psychiatry*, ed.J.G. Howells. New York: Brunner/Mazel, 1971, PP.590-609. (Originally published in *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 32:141-165.). 1906.
13. Marcelli D, Cohen D. 14 - Autisme infantile, troubles envahissants du développement et schizophrénie à début précoce. In: *Enfance et Psychopathologie (9e édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2012 p. 315–52.
14. Malaguarnera S. *Théorisations psychanalytiques sur l'autisme et psychose infantile: et l'école du quotidien*. Editions Publibook; 2006. 254 p.
15. Crocq M-A. Les principes du DSM. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2014 Oct 2017 ;172(8):653–8.
16. Kolvin I. *Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classifications*. *Br J Psychiatry*. 1971; 118:381–4.
17. Rutter M. Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Child Schizophr*. 1972 Dec; 2(4):315–37.
18. Watkins JM, Asarnow RF, Tanguay PE. Symptom Development in Childhood Onset Schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry*. 1988 Nov 1; 29(6):865–78.
19. Bonnot O, Gollier-Briant F, Laurent C, Cohen D. Schizophrénies à début précoce. *Psychiatrie*. 2012;88–95.
20. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.

21. Asarnow RF, Asamen J, Granholm E, Sherman T, Watkins JM, Williams ME. Cognitive/neuropsychological studies of children with a schizophrenia disorder. *Schizophr Bull.* 1994; 20:647–69.
22. Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1994; 20(4):631–46.
23. Kumra S, Shaw M, Merka P, Nakayama E, Augustin R. Childhood-onset schizophrenia: research update. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2001 Dec; 46(10):923–30.
24. McClellan J.M., Werry J.S. Schizophrenia, *Psychiatric Clinics of North America.*, 1992; 15:131–148.
25. Askenazy FL, Lestideau K, Meynadier A, Dor E, Myquel M, Lecrubier Y. Auditory hallucinations in pre-pubertal children. A one-year follow-up, preliminary findings. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Sep; 16(6):411–5.
26. Sporn A, Greenstein D, Gogtay N, Sailer F, Hommer DW, Rawlings R, et al. Childhood-onset schizophrenia: smooth pursuit eye-tracking dysfunction in family members. *Schizophr Res.* 2005 Mar 1;73(2–3):243–52.
27. Schimmelmann, B.G., Conus, P., Cotton, S., McGorry, P.D., Lambert, M.,. Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophr Res.* 2007;95 ,(1):1–8.
28. CIM-10 Version:2008 [En ligne]. [consulté le: 2017 Apr 30]. Disponible sur : <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr>
29. de Beaurepaire R. La schizophrénie et les autres psychoses dans le DSM-5. 2014 Apr;X(2).
30. Pagsberg AK. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013 Feb 1; 22(1):3–9. x

31. Misès, et al. CFTMEA-R. 2012. Classification française des troubles mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent. Presses EHESP. Rennes; 2012. [128 p].
32. Misès R, Quemada N, Botbol M, Bursztejn C, Durand B, Garrabé J, et al. Une nouvelle édition de la classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent : la CFTMEA R-2000. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2002 Jun.; 50(4):233–61.
33. Coulon N. Spectre autistique et schizophrénies précoces dans la nosographie actuelle : un lien ? *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2016 Jan ; 64(1):46–51.
34. Nicolson R, Giedd JN, Lenane M, Hamburger S, Singaracharlu S, Bedwell J, et al. Clinical and neurobiological correlates of cytogenetic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999 Oct; 156(10):1575–9.
35. Hollis, C. Developmental precursors of child-and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br J Psychiatry.* 2003; 182((1),):37–44.
36. Kao, Y.-C., Liu, Y.-P.,. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry.* 2010; 10((1),):63.
37. Hassan GA, Taha GR. Long term functioning in early onset psychosis: Two years prospective follow-up study. *Behav Brain Funct [En ligne].* 2011 [Consulté le 12 Fev.2017]; 7:28. Disponible sur : doi.org/10.1186/1744-9081-7-28
38. Vourdas, A., Pipe, R., Corrigall, R., Frangou, S.,. Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003; 62((1),):13–22.
39. Kumra S, Charles Schulz S. Editorial: research progress in early-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Jan; 34(1):15–7.

40. Jerrell JM, McIntyre RS. Factors Differentiating Childhood-Onset and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Claims Database Study. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016 Mar 3;18(2).
41. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Correll CU, Jeppesen P. Clinical Characteristics and Predictors of Outcome of Schizophrenia-Spectrum Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Jun; 26(5):410–27.
42. Speranza M, Ferrari P. Pourquoi étudier la schizophrénie infantiel aujourd’hui? *2001;14:23–5*.
43. McClellan J, McCurry C, Snell J, DuBose A. Early-Onset Psychotic Disorders: Course and Outcome Over a 2-Year Period. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Nov 1;38(11):1380–8.
44. Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, al et. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: Association with risk factors. *Am J Psychiatry*. 2000 ;157(5):794–800.
45. Rhinewine JP, Lencz T, Thaden EP, Cervellione KL, Burdick KE, Henderson I, et al. Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol Psychiatry*. 2005 Nov 1; 58(9):705–12.
46. Fagerlund B, Pagsberg AK, Hemmingsen RP. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2006 Jul 1;85(1):30–9.
47. Speranza M. Approche psychopathologique et développementale de la schizophrénie infantile. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2006 Feb; 54(1):45–53.
48. Nieto RG, Castellanos FX. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *J Clin Child Adolesc*

- Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc Div 53. 2011; 40(2):266–80.
49. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012 Dec; 17(12):1228–38.
50. Lin A, Wardenaar KJ, Pontillo M, De Crescenzo F, Mazzone L, Vicari S, et al. Is it still correct to differentiate between early and very early onset psychosis? *Schizophr Res*. 2016 Jan; 170(1):211–6.
51. Armando M, Pontillo M, Vicari S. Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 Jul; 28(4):312–23.
52. Kyriakopoulos M, Frangou S. Pathophysiology of early onset schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* [En ligne]. 2007 Jan 1 [Consulté le 2017 Jul 25]; 19(4):315–24. Disponible sur: doi.org/10.1080/09540260701486258
53. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):187–93.
54. Jaaro-Peled, H. et al. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1–ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci*. 2009; 32:485–495.
55. Feinberg, I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*. 1982; 17:319–334.
56. Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennighausen K, Gutenbrunner C, et al. Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2007; 114(4):505–12.
57. Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss

in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98, 11650–11655.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 3

DIAGNOSTIC DES SCHIZOPHRENIES PRECOCES

INTRODUCTION

Le diagnostic de SP reste clinique, syndromique. Il est porté sur la présence : (a) des critères cliniques psychotiques, (b) d'un retentissement sur le fonctionnement social et (c) d'une durée des troubles suffisante (validés par les deux classifications internationales évoqués dans le chapitre 2, 2.1 & 2.2).

1. Diagnostic Pédo-psychiatrique

1.1 Données cliniques qualitatives des SP :

Il est à souligner que les hallucinations, chez l'enfant, sont le plus souvent de nature auditive, il s'agit de voix menaçantes, de commentaires de la pensée, ou d'hallucinations auditives non verbales telles que des rires, des bavardages ou des sifflements. Les hallucinations d'autre nature: visuelles, olfactives, gustatives ou cénesthésiques sont plus rares (1,2). David et al. décrivent chez des patients avec STP un taux élevé d'hallucinations de tout type : notamment auditives (95%) et visuelles (80%). Les hallucinations somatiques/tactiles (61%), et olfactives (30%) ne surviennent presque qu'exclusivement chez ceux qui ont des hallucinations visuelles et auditives. Il semblerait que ce soit une progression cumulative d'hallucinations. Les hallucinations visuelles sont plus typiques des enfants avant 13 ans et sont corrélées à de moins bonnes capacités cognitives. Les filles seraient plus sujettes aux hallucinations olfactives (2).

Les idées délirantes peuvent présenter plusieurs thèmes tels que la référence, la persécution, les changements corporels. La systématisation du délire est rare dans la STP, elle se retrouve plus souvent dans la SDAdo. (1), (3).

Les enfants avec STP ou SDAdo, présentent des manifestations émotionnelles particulières et des altérations du fonctionnement social telles que : des émotions intenses, des modifications de l'humeur (irritabilité), de la peur, de la suspicion, une pauvreté du langage, de l'apathie,

des réactions émotives non congruentes à la situation entravant les compétences sociales et engendrant le retrait social (1). Le langage de ces enfants est aussi particulier et peut associer : une alogie ou une logorrhée, des persévérations, des écholalies, des néologismes. Ces derniers symptômes sont partagés avec les Troubles du Spectre Autistique (TSA) et font partis des éléments rendant complexe le diagnostic et ce, surtout avant l'âge de 8 ans (1) .

Les anomalies motrices sont de divers types allant de la maladresse et la dysharmonie motrice jusqu'à des postures bizarres, la stupeur et la catatonie (3,4). Des mouvements bizarres et des stéréotypies motrices sont communs. Des comportements compulsifs ou des rituels avec des gestes étranges et inattendus sont possibles dès le début et tout au long de la maladie (1).

1.2 Données cliniques quantitatives des SP :

Dans une revue systématique de la littérature sur les caractéristiques cliniques des psychoses du spectre de la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent, Stentebjerg-Olesen et al. (2016) rapportent que les patients sont modérément à nettement malades avec le même niveau de signes positifs et négatifs. Les hallucinations sont présentes chez 70.3% des patients, à prédominance auditives (81.9%) ; le délire chez 77.5%, suivi du trouble du cours de la pensée pour 65.5% enfin le comportement bizarre ou désorganisé est présent chez 52.8% des patients (5).

1.3 En pratique, l'évaluation pédopsychiatrique

Le diagnostic se fait rarement en un seul entretien, c'est à l'issue de plusieurs rencontres avec le patient et ses parents que des hypothèses diagnostiques se profilent. Il peut être plus utile de rechercher des « hypothèses diagnostiques » plutôt qu'un diagnostic précis, surtout au début de la maladie (6). Du fait de l'instabilité des troubles au cours du premier épisode

psychotique, de nombreux diagnostics posés au début de la prise en charge seront rectifiés au cours de l'évolution (7).

Comme, classiquement en pédopsychiatrie l'entretien a trois objectifs : (a) accéder aux symptômes, accéder aux pensées et donc à l'intimité du patient; (b) observer l'enfant ou l'adolescent dans sa singularité et dans sa globalité ; (c) établir une trame de projet de soins personnalisés à court, moyen et long terme.

Des questions comme : « Est-ce que ton esprit te joue des tours ? Est-ce que tu entends des voix qui te parlent quand il n'y a personne dans la pièce ? Est-ce que tes pensées te semblent confuses ? » aident la mise à jour de certains symptômes (8). Il est important de tenir compte du contexte de développement de l'enfant, le clinicien doit s'assurer que l'enfant comprend les questions et les éléments de développement doivent être pris en considération.

L'évaluation diagnostique se déroule en trois temps (sur plusieurs entretiens). Dans un premier temps, les éléments classiques de l'observation sont relevés : le motif de consultation, l'histoire du trouble, les antécédents personnels, familiaux, les événements traumatiques, le développement psychomoteur depuis la grossesse (recherche de survenue d'infection, de consommation de toxiques, de prise de traitements), l'accouchement (à la recherche de complications obstétricales, d'anoxie cérébrale, de réanimation néonatale), puis les acquisitions (propreté, langage, marche, latéralité), la scolarité (notamment les difficultés d'apprentissage de la lecture et de l'écriture, troubles de la mémorisation, le redoublement, le décrochage des résultats scolaires et la vie sociale (isolement à l'école). Les symptômes psychotiques et d'autres symptômes associés tels que les troubles de l'humeur, une hyperactivité psychomotrice, des troubles de l'attention, une déficience intellectuelle, une consommation de toxique. Une évaluation à l'aide d'entretien semi-structuré standardisé à partir des critères DSM pour le diagnostic de schizophrénie type Kiddie-SADS-PL peut être une aide au diagnostic (9).

En effet, selon les directives pour le diagnostic de SCZ des classifications CIM-10 ou DSM-5, les algorithmes diagnostiques se recoupent en ce qui concerne 3 pôles (10) :

- Pôle positif (hallucinations, idées délirantes)
- Pôle négatif (émoussement affectif, alogie, avolition, apragmatisme...)
- Pôle de désorganisation (du discours et/ou du comportement)

Selon la CIM-10, le diagnostic repose sur la présence manifeste d'au moins 1 symptôme parmi les items (a) à (d) (et habituellement de 2 ou plusieurs si leur présence est moins évidente) ou de symptômes d'au moins 2 items de (e) à (h) persistant pendant une période de 1 mois (11, 12) (Chapitre 2, 2.1 & 2.2).

Selon le DSM-5, il est nécessaire d'avoir les critères A, B, C, D, E, F et dans le A, 2 ou plus des 5 symptômes cliniques dont au moins des Idées délirantes ou des Hallucinations ou un Discours désorganisé. Pendant une durée d'au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace) (13).

Dans un deuxième temps, les symptômes sont expliqués et une demande d'examen complémentaires est argumentée au patient et à ses parents.

Enfin dans le troisième temps, la question des traitements et de la prise en charge globale est abordée et progressivement construite avec la famille en fonction du contexte de vie de l'enfant. La question du diagnostic sera abordée progressivement et précisée au fur et à mesure de l'évolution du trouble lorsque celle-ci confirme l'hypothèse diagnostique de SP.

2. L'examen somatique pédiatrique

Un examen somatique et notamment neurologique approfondi est essentiel au processus de diagnostic car la STP est un diagnostic d'exclusion (14). D'une part la recherche de signes cliniques simples (diarrhées, splénomégalie, ictère, signes neurologiques, anémie, lésions cutanées etc.) devra amener à des avis spécialisés pour des explorations complémentaires à la

recherche de causes organiques responsables de tableaux cliniques « schizophrenic-like » (Chap.3, Tableau 1). Et d'autre part, la recherche de signes neurologiques mineurs (SNM) présents chez les patients atteints de schizophrénie précoce et bien qu'ils ne puissent être rattachés à une lésion d'une région spécifique du système nerveux central et qu'ils ne constituent pas un syndrome neurologique, ils sont à rechercher (2). Ils traduisent un dysfonctionnement du développement précoce du neuroectoderme au cours du premier et du début du deuxième trimestre de la grossesse (15). Les anomalies les plus fréquentes sont liées à l'intégration sensorielle, la coordination motrice, les séquences de mouvements complexes et les réflexes développementaux (16,17). Ces SNM entrent dans le cadre d'un ensemble de marqueurs cliniques, cognitifs électro-physiologiques et neuro-anatomiques des patients avec SCZ. La prévalence de ces signes neurologiques est d'autant plus élevée que la pathologie apparaît précocement (2). Parmi les SNM, les troubles de la coordination motrice sont plus spécifiques de la maladie schizophrénique (16), (18), ils témoigneraient d'une atteinte du cervelet dans cette pathologie voire d'une atteinte globale du circuit cortico-cérébelleux-thalamo-cortical (19). De plus, Bourghou Gaha et al. (2015), dans une étude cas-témoin chez 12 adolescents avec SCZ ont mis en évidence un lien inverse entre le score total élevé de SNM et le faible niveau d'étude. Ce résultat soulignerait le lien inverse entre le niveau cognitif et la prévalence des signes neurologiques mineurs (16). L'utilisation d'échelle d'évaluation spécifique de ces SNM telle que celle validée en français par Gourion et al. peut aider à objectiver ces anomalies (16), (20).

Un examen par un généticien clinique devrait être systématique, il doit l'être en cas de déficience intellectuelle objectivée et/ou de dysmorphie associée et/ou de TSA associé à la SP, à la recherche d'une cause génétique (microdélétion 22q11, syndrome de Prader Willi, X fragile, Shank 3).

3. Les examens complémentaires

Actuellement, il n'y a aucun examen complémentaire d'imagerie, de biologie, tests psychologique ou neuropsychologique permettant de poser un diagnostic de SP (8), (21,22). Cependant des examens complémentaires sont nécessaires pour (a) éliminer une cause organique des troubles, (b) repérer des comorbidités, enfin (c) établir un bilan pré-thérapeutique.

Le bilan biologique recherche en premier lieu une infection, une prise de toxiques ou des troubles endocriniens, l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) recherche une tumeur, des kystes ou des abcès infectieux ; un électroencéphalogramme objective une épilepsie ou de signes d'infections. Plus rarement et en cas de signes d'appel de l'examen somatique, un examen ophtalmologique (pour éliminer une maladie de Wilson), un électromyogramme et une échographie abdominale euvent être effectués.

Pour repérer des comorbidités, un bilan orthophonique du langage oral et écrit à la recherche de troubles spécifiques de parole et langage; un bilan neurocognitif complet à la recherche d'une déficience intellectuelle ou d'un déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

Enfin, des bilans complémentaires préthérapeutiques sont nécessaires avant toute prescription médicamenteuse (notamment des Antipsychotiques de Deuxième Génération) et pour la mise en place du projet de soins spécifiques. Ainsi, le bilan biologique comprendra une numération formule sanguine, la fonction rénale, la fonction hépatique, la fonction thyroïdienne, un bilan métabolique. Un électrocardiogramme avec mesure de l'intervalle QT.

Un bilan orthophonique, un bilan psychomoteur, un bilan neurocognitif et un bilan scolaire permettront d'évaluer les domaines de difficultés et de les quantifier. Des réévaluations régulières permettront d'objectiver l'évolution de l'enfant, de mesurer ses déficiences et son degré de handicap.

4 Comorbidités

L'association du trouble schizophrénique à une, voire plusieurs autres manifestations psychopathologiques, est courante. Cela soulève là encore un questionnement : ces manifestations doivent-elles être considérées comme des entités nosographiques distinctes ou comme la conséquence du trouble schizophrénique lui-même (10).

Des études décrivent un taux global élevé de comorbidités à la SP (23), (14), dans l'étude de Ross et al. en 2006 notamment, 99% des enfants avec STP avaient au moins un diagnostic non psychotique vie-entière selon l'axe I du DSM-IV (23). Le déficit de l'attention/hyperactivité est la comorbidité la plus fréquente et les taux trouvés varient selon les études : 84% (23) ; 40% (24), 33,5% (5). Le trouble de stress post-traumatique est diagnostiqué dans 34% des cas en moyenne, le trouble d'abus de substance chez 32% des patients selon la revue de littérature de Stentebjerg-Olesen en 2016 (5). Le trouble obsessionnel compulsif et les troubles du spectre de l'autisme ont été repérés comme comorbides de la SP dans certaines études (25, 26).

Dans le DSM-5, le diagnostic de schizophrénie peut être associé à celui de TSA si des idées délirantes et des hallucinations importantes sont présentes pendant au moins un mois chez une personne ayant un TSA.

5 Difficultés diagnostiques

Il peut être difficile de distinguer clairement les manifestations de nature schizophrénique des expériences normatives de l'enfant (27).

5.1 Phase prémorbide, phase prodromique

La frontière entre ces deux phases est floue et sa durée est méconnue. Plusieurs investigateurs ont montré de multiples perturbations survenant dans le développement des enfants et des

adolescents (28) avant l'apparition atténuée (prodromes) puis franche des symptômes de schizophrénie. Ces travaux montrent des difficultés sociales, motrices et de langage ainsi que des difficultés dans les apprentissages chez 67 % des enfants avec STP (14) (17). Nicolson et al. (2000) du National Institute of Mental Health (NIMH) ont trouvé dans une cohorte de 49 patients avec STP, 57% de déficience motrice, 55% de difficultés dans les relations sociales et 55% d'anomalies de parole et langage prémorbides. Dans cette même étude, 49% des enfants avaient présenté une entrée à l'école retardée ou un redoublement et 30,6 % relevaient de l'éducation spéciale avant le début de la maladie (29). En 2012, la même équipe du NIMH, a montré dans une cohorte de 118 patients des déficiences prémorbides : 72% de déficiences des relations sociales et du comportement, 55 % d'ordre scolaire, 50,8% du langage et 44 % de déficiences motrices. Enfin 20,3 % étaient positifs au diagnostic de Trouble Envahissant du Développement (TED) avant l'apparition de la schizophrénie (14).

Durant cette phase, qui précède l'éclosion franche des symptômes psychotiques, les enfants expriment de façon atténuée tout un ensemble de difficultés tant sur le plan comportemental, de la continuité de la pensée ou des perceptions : retrait social, bizarreries, manque d'initiative, affects inappropriés, baisse de l'investissement et du rendement scolaire, pauvreté du langage, pensées étranges, expériences sensorielles atypiques (30,31).

L'apparition des symptômes de psychose tels que le repli, le sentiment de persécution ou l'émoussement affectif est prédictive d'une décompensation dans un délai très court (moins de 1 an) (32).

5.2 Diagnostics différentiels

La difficulté à différencier les troubles est liée au développement de l'enfant et aux chevauchements dimensionnels des troubles en pédopsychiatrie. Ces erreurs peuvent en partie s'expliquer par la rareté de la STP, la ressemblance avec les troubles de l'humeur, la présence

d'hallucinations chez l'enfant dans d'autres troubles que la schizophrénie (33) ; la ressemblance entre les troubles du cours de la pensée et les pensées infantiles enfin les troubles de la pensée dus à des retards de développement. Des facteurs culturels peuvent aussi être présents. Certaines pathologies d'origine organique peuvent provoquer des phénomènes hallucinatoires et sont à éliminer, telles que l'épilepsie temporale (hallucinations visuelles), la dysthyroïdie ou la consommation de substances psychoactives.

Certains signes du pôle négatif des SP peuvent faire évoquer un syndrome dépressif, ou un syndrome de stress post-traumatique ou encore un effet des toxiques (avolition, l'amotivation induite par le cannabis par exemple). Chez l'enfant et l'adolescent, il semble qu'il y ait beaucoup de chevauchements phénoménologiques entre symptomatologie schizophrénique et affective. L'émergence des troubles ne permet pas toujours de poser le diagnostic de SP et nécessite des réévaluations diagnostiques régulières car la clarification du tableau clinique se fait avec le temps (34). L'erreur la plus commune est de sur-diagnostiquer initialement la schizophrénie au détriment des troubles bipolaires (26), (35).

Dans l'enfance ou à l'adolescence, différencier la schizophrénie des troubles du spectre autistique tel que le trouble envahissant du développement non spécifié et le syndrome d'Asperger (DSM-IV), des troubles sévères de la personnalité, du trouble stress post-traumatique, de l'anxiété généralisée ou des troubles obsessionnels compulsifs sans prise de conscience du trouble est délicat (14) (8). L'enjeu est de poser tôt le diagnostic de SCZ afin de réduire la durée de période sans traitement (5) sans erreur diagnostique qui peut être lourde de conséquence.

De plus, il est important de souligner que 10 à 17% de la population générale pédiatrique rapporte des symptômes cliniques non-psychotiques tels que hallucinations et délires (33), (26-37). Les tableaux 1 et 2 ci-après récapitulent les diagnostics organiques et psychiatriques différentiels les plus courants (14).

Tableau 1: Principales pathologies organiques pouvant être associés à une symptomatologie schizophrénique, d'après Driver et al., 2013 (14) et Dumas & Bonnot, 2013 (38)

Syndrome de déficit nutritionnel	Pellagre (déficit en vitamine B3) Biermer (déficit en vitamine B12) Autres déficits vitaminiques A, D?
Troubles endocriniens	Maladie d'Adisson Maladie de Cushing Hyper et hypothyroïdie, et hyperparathyroïdie
Anomalies chromosomiques maladies neurométaboliques	Homocystéinurie par déficit en MTHFR (1p36.3) Troubles du cycle de l'urée Nieman Pick type C (18q11-q12) Wilson (13q143-q21.1) Porphyrie (6p21.3, 1p34) Adrénoleucodystrophie, α -mannosidose
Anomalies chromosomiques : autres syndromes	Syndrome vélo-cardio-facial (22q11) Syndrome de Prader Willi (15q11-13) XXY Klinefelter Duplication du 16q11.2
Maladies infectieuses	Kystes, abcès cérébraux Encéphalite (herpès simplex virus++) Neurosyphilis
Autres maladies du système nerveux central	Epilepsie Encéphalite à anticorps Anti-NMDA (N-methyl D-aspartate) Tumeurs du système nerveux central Hydrocéphalie à début tardif Maladie de Huntington Traumatismes crâniens
Abus de substance	Cannabis Amphétamines et dérivés Alcool Cocaïne
Médicaments	Céphalosporines, atropine, dopaminergiques, Chloroquine, benzodiazépines et apparentés, Agents antiviraux type acyclovir ou interféron etc.

Tableau 2 : Principales pathologies psychiatriques pouvant amener à une erreur diagnostique de schizophrénie d'après Driver et al. , 2013 (14).

Diagnostic différentiel	Éléments cliniques permettant de différencier les troubles
Dépression avec caractéristiques psychotiques Trouble Bipolaire avec caractéristiques psychotiques	Si les idées délirantes ou les hallucinations surviennent exclusivement pendant les épisodes dépressifs ou maniaques, le diagnostic sera celui d'épisode dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques
Trouble du spectre autistique, Trouble envahissant du développement	Déficits des interactions sociales avec comportements répétitifs et restreints, si des symptômes schizophréniques surviennent, ils doivent être intenses et durer au moins 1 mois
Trouble Obsessionnel Compulsif	Obsessions massives, compulsions et des préoccupations avec apparition de comportements répétitifs centrés sur le corps, la thésaurisation pathologique ou les odeurs corporelles
Trouble anxiété généralisée Trouble stress post-traumatique	Un événement traumatique précédant l'apparition des symptômes et des symptômes caractéristiques ayant trait à la reviviscence de l'évènement, ou à une réaction à cet évènement.
"Multi dimensionnellement altéré» (pas un diagnostic DSM formel): les personnes souffrant de troubles multiples du langage ou de l'apprentissage, la labilité de l'humeur et les symptômes psychotiques transitoires	Critères de temps : si les symptômes psychotiques durent moins d'un mois, on ne peut diagnostiquer un TSS

6. Du diagnostic syndromique vers un diagnostic étiologique : les facteurs biologiques, neurobiologiques et neuropsychologiques

Des pistes de recherches récentes, tendent à faire penser qu'à l'avenir, certains examens complémentaires pourraient permettre un diagnostic paraclinique étiologique de la schizophrénie. Comme pour certaines pathologies neurologiques neurodégénératives et pour l'autisme, une démarche diagnostique étiologique ou moléculaire se développe à partir de biomarqueurs. Ainsi des démences fronto-temporales cliniques se voient parfois requalifiées de maladie d'Alzheimer après bilan du Liquide Céphalo Rachidien et des tableaux cliniques autistiques de syndrome de Rett ou de syndrome de Williams Beurens (del 22q13) par

exemple après analyses génétiques (39). De même, le syndrome vélo-cardio-facial (microdél 22q11) ou l'encéphalite à anticorps anti récepteurs-NMDA qui se manifestent par des tableaux schizophréniques, sont déjà diagnostiqués par des biomarqueurs.

6.1 Facteurs biologiques :

Dans les SP, il n'y a pas actuellement, de facteurs biologiques spécifiques pouvant contribuer au diagnostic.

Cependant, des travaux récents portent sur une hypothèse inflammatoire dans la schizophrénie chez l'adulte. Dans les formes déficitaires de schizophrénie, les patients présenteraient un syndrome inflammatoire avec un taux élevé d'interleukine (IL-6) et de Protéine C-Reactive (CRP) comparés aux patients avec une forme non déficitaire de schizophrénie (35). Ces résultats sont en accord avec des études plus récentes montrant des niveaux élevés d'IL-6 chez les patients atteints de schizophrénie chronique accompagnée d'une détérioration cognitive (40). L'association entre une mauvaise réponse au traitement et des niveaux plus élevés d'IL-6 et d'interféron γ chez les patients atteints d'un premier épisode psychotique a été décrite (41). De plus, des variations génétiques de la réponse inflammatoire joueraient un rôle dans le risque schizophrénique. Cette hypothèse a été confirmée dans des études de Génome-Wide Association Study (G-WAS) de cas de schizophrénie et de sujets contrôles (42). Une récente méta-analyse a révélé que les polymorphismes des gènes codant pour des cytokines et des interleukines confèreraient une susceptibilité à la schizophrénie (43). Dans la phase de début de la maladie schizophrénique, la présence d'un statut pro-inflammatoire et pro-oxydatif serait accrue par rapport aux individus au développement normal (44,45). L'inflammation et l'augmentation du stress oxydatif pourraient constituer une voie commune entre les facteurs génétiques et/ou environnementaux précoces (comme les infections prénatales, les complications obstétricales, l'hypoxie ou le stress pendant la grossesse) et le développement

de la psychose (46-48). L'exposition à l'inflammation pendant les périodes critiques du développement du cerveau peut affecter des processus tels que la différenciation, la survie et la fonction cellulaire (49-50) et contribuer à la sensibilisation des neurones dopaminergiques (51), ce qui peut prédisposer les patients à l'apparition plus précoce de maladies neurodéveloppementales telles que la schizophrénie et d'autres psychoses (52,53). Compte tenu de leur homogénéité relative en termes de facteurs de confusion potentiels tels que l'exposition antérieure aux médicaments, l'impact des maladies inflammatoires et des processus oxydatifs sur le développement neurologique, les jeunes présentant un premier épisode psychotique avant 18 ans constituent une population particulièrement appropriée pour évaluer le rôle potentiel des processus inflammatoires et oxydatifs sur le développement de la psychose, (54). L'augmentation de l'homocystéine et la diminution de l'IL-18R1 pourraient être impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie par leur rôle dans la modulation immunitaire du cerveau, la neuroinflammation et la neurodégénérescence (55,56). Une étude génétique récente suggère que cette association pourrait être due à une variation génétique dans l'activité de la protéine C4 (protéine du système du Complément) (48), qui pourrait soutenir les processus de neuroinflammation non équilibrés avec une stimulation excessive de la microglie (57), conduisant à une élimination anormale des synapses pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte chez les personnes atteintes de psychose. Une plus grande inflammation et un stress oxydatif pourraient conduire à une plasticité neurale perturbée et à une neurodégénérescence (50). Dans la prise en charge de la schizophrénie, les résultats pour certains agents antioxydants et anti-inflammatoires seraient prometteurs (58). Les interventions sur le niveau inflammatoire et/ou oxydatif semblent avoir un rôle neuroprotecteur (52), comparable à l'effet neuroprotecteur de la thérapie cognitive (59-60) ou de l'exercice physique (55).

Cependant des études évaluant l'impact de la phase de développement sur les niveaux de paramètres inflammatoires et oxydatifs, à la fois dans les populations cliniques et non cliniques sont nécessaires pour évaluer de manière appropriée le rôle potentiel de ces altérations chez les patients atteints de psychose à début précoce (54). Les biomarqueurs périphériques ne reflètent pas nécessairement l'état inflammatoire et oxydatif du cerveau. Mais, des études récentes ont révélé que les niveaux de marqueurs céphalo-rachidiens comme l'IL-6 sont significativement corrélés avec les taux plasmatiques chez les patients atteints de schizophrénie à apparition récente (56). Ce qui suggère que les systèmes inflammatoires périphériques et centraux fonctionnent probablement en parallèle de manière synchronisée (61). A terme cela laisse supposer que des dosages sanguins des marqueurs neurobiologiques pourront aider au diagnostic ou à la précision du type de schizophrénie. Cela permettrait donc de mieux cibler les thérapeutiques de façon personnalisée, notamment par des anti-inflammatoires et des antioxydants.

6.2 Facteurs génétiques :

L'hypothèse actuellement retenue dans la SCZ est celle d'un modèle polygénique (de multiples gènes interviendraient et interagiraient entre eux, chacun d'entre eux n'étant ni nécessaire ni suffisant pour causer seul la maladie) et multifactoriel (l'environnement interagirait également avec les gènes pour favoriser l'apparition de la maladie ou au contraire protéger le sujet contre celle-ci). En effet de nombreuses études ont mis en évidence certaines anomalies impliquant notamment des gènes régulant la neurogénèse et la synaptogénèse. Certains gènes sont considérés comme des candidats intéressants notamment Neurologine 4, UPF3B, Shank 3, Neurexine 1, GRI2B (62) mais leur rôle dans la physiopathologie de la maladie est encore mal connu. La caractérisation de facteurs génétiques de vulnérabilité à la

SCZ devrait permettre avant tout une amélioration du diagnostic et le bouleversement de la nosographie de cette affection (63).

6.3 Imagerie cérébrale:

Actuellement, il n'y a pas d'examen d'imagerie reconnu comme examen diagnostique de la SP. En pratique courante l'imagerie permet d'éliminer certaines causes organiques de SP. Cependant, de nombreux travaux ont décrit des anomalies structurales du cerveau dans la SP à partir d'IRM structurale (64-66). Les progrès techniques de la neuroimagerie ont été appliqués pour approfondir la compréhension des mécanismes du développement neurologique par: (a) de grandes études prospectives d'enfants et d'adolescents produisant des données normatives; (b) des études longitudinales parallèles sur des frères et sœurs non psychotiques et des groupes à très haut risque; (c) les analyses de scanners prénataux; (d) l'application de méthodologies complémentaires telles que la morphométrie à base de tenseur de diffusion (Technique sensible à des changements dans la diffusion des molécules d'eau, la mesure du déplacement des molécules d'eau dans le tissu cérébral renseigne sur la microstructure de celui-ci) et les approches théoriques graphiques, pour caractériser les circuits; enfin (e) l'imagerie des approches génétiques (67).

Les anomalies structurales du cerveau sont une caractéristique admise de la schizophrénie, caractérisée par une diminution du volume total de la matière grise (MG) dans le cortex, l'hippocampe et l'amygdale. Les progrès de l'analyse informatique des images permettent de mesurer la densité de MG ou l'épaisseur corticale. L'analyse prospective longitudinale des mesures d'IRM cérébrales a montré des changements progressifs chez les enfants avec STP de la cohorte du NIMH, en particulier pendant l'adolescence. Cela souligne que cette période est critique et particulièrement vulnérable aux influences du traitement. Ces changements ne se produisent que pendant une période limitée, car le taux et le degré de perte corticale

ressemblerait, s'il continuait à la perte extrême observée dans certaines démences (68). En d'autres termes, le volume de la MG des STP est de 8-10% inférieur à celui des contrôles appariés selon l'âge (14).

Récemment, une étude visant à objectiver des différences entre les sexes parmi des enfants avec STP, a décrit un volume ventriculaire total significativement plus large et un volume corticale significativement plus petit chez les sujets avec STP comparés aux sujets contrôles mesurés par des IRM cérébrales, mais pas de différence en fonction du genre (69).

Une étude parue en 2015, a cherché à établir un diagnostic neuroanatomique d'imagerie de la SCZ et de la dépression à partir d'IRM cérébrales. Des patients adultes présentant un premier épisode et des épisodes récurrents de schizophrénie et des patients adultes présentant une dépression majeure ont été comparés et contrôlés afin d'établir une « signature de diagnostic différentiel d'imagerie » par IRM cérébrales. De plus, l'impact de variables cliniques majeures telles que le stade de la maladie, l'âge de début de celle-ci, le vieillissement accéléré du cerveau sur cette « signature d'imagerie » a été mesuré. Enfin, l'étude a testé la « signature diagnostique d'imagerie » sur des patients avec SCZ et Troubles bipolaires dans deux centres d'IRM différents de celui ayant établi les paramètres de « signature de diagnostic ». Le diagnostic neuroanatomique était correct dans 80% et 72% des patients souffrant de dépression majeure et de schizophrénie, respectivement, et impliquait un schéma de réductions de volume préfronto-temporo-limbique et des incréments prémoteurs, somatosensoriels et subcorticaux dans la schizophrénie par rapport à la dépression majeure. Les variables liées au traitement de la maladie, l'âge de l'apparition de la maladie et le stade de la maladie, ainsi que les altérations de la maturation structurale du cerveau entravaient la capacité de séparabilité neuroanatomique de la dépression majeure et de la schizophrénie. Ainsi, ces travaux suggèrent que l'information neuro-anatomique peut fournir des outils de

diagnostic généralisables distinguant la schizophrénie des troubles de l'humeur au début de la psychose (59).

6.4 Facteurs neuropsychologiques: de l'examen complémentaire à la fonction thérapeutique (60)

Depuis plus de trente ans, le modèle neurodéveloppemental est la théorie explicative dominante pour l'étiologie de la schizophrénie. Ce modèle conçoit la schizophrénie comme le résultat comportemental d'un neurodéveloppement aberrant qui commence bien avant le début des symptômes cliniques et est causé par une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques (67). Dans ce contexte, l'étude de la SP offre l'occasion d'explorer comment les mécanismes liés à la maladie peuvent avoir un impact sur les facettes de la fonction cognitive (70). Il est largement reconnu aujourd'hui que la schizophrénie est caractérisée par des déficits cognitifs modérés à sévères en lien avec des dysfonctionnements des lobes frontaux et temporaux médian (71), (64). À l'instar des études sur la schizophrénie chez l'adulte (72), les études neuropsychologiques de la SP ont révélé une déficience dans un large éventail de fonctions cognitives (65) notamment la cognition sociale, l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives (66). Ces déficits entraînent de véritables handicaps chez les patients qui peuvent se révéler plus invalidants que les productions délirantes, hallucinatoires et leurs conséquences comportementales une fois le patient stabilisé (73).

6.4.1 Efficience Intellectuelle globale

L'efficience intellectuelle générale est compromise dans la SP. L'outil d'évaluation classique chez l'enfant, l'échelle d'intelligence de Wechsler (Wechsler Intelligence Scale for Children), le WISC-IV ou V permet de représenter le fonctionnement intellectuel général par le Quotient Intellectuel Total (QIT) et d'effectuer une évaluation de l'aptitude intellectuelle dans des

domaines cognitifs spécifiques par des notes composites : Indice de Compréhension Verbale (ICV), Indice de Raisonnement Perceptif (IRP), Indice de Mémoire de Travail (IMT), Indice de vitesse de Traitement (IVT). Ainsi, la plupart des études ont trouvé des QIT moyens entre 80 et 90 chez les enfants avec SP soit entre 1 et 1,5 déviation standard en dessous de la norme de la population générale (65), (74,75). Environ 1/3 des enfants avec SP ont un QIT en dessous de 70 (76), ce qui les classe, selon la CIM-10, dans la déficience intellectuelle. D'autres études ont décrit un déficit global des capacités cognitives de -2 déviations standards entre des adolescents avec SP et des sujets sains, avec un déficit plus modéré des fonctions exécutives (77), du langage (78), (65) et des compétences visuo-spatiales (79-81).

Des études longitudinales retrouvent des déficiences dans tous les domaines neurocognitifs chez les patients avec SP comparés aux sujets sains ou aux normes (82,83). Et malgré des changements progressifs structuraux du cerveau, les études longitudinales sur la fonction neurocognitive indiquent qu'il y a une relative stabilité des déficits neurocognitifs durant les premières années aussi bien dans les formes précoces de schizophrénie que chez l'adulte (82) (84,85). Juuhl-Langseth et al. (2014) ont observé l'évolution dans le temps des capacités cognitives d'enfants avec SP et sains, à l'aide d'une batterie de tests neurocognitifs, la « MATRICS Cognitive Consensus Battery », testant 7 domaines (la vitesse de traitement, l'attention, la mémoire de travail, l'apprentissage verbal, l'apprentissage visuel, le raisonnement- résolution de problème et la cognition sociale). Les auteurs décrivent des déficiences des enfants avec SP comparés aux enfants sains dans tous ces domaines. Ces déficiences restent stables dans le temps (à 1 an et à 2 ans) hormis la vitesse de traitement (mesurée par le Trail Making Test A) qui stagne dans les SP alors qu'elle progresse chez les sujets sains. Les auteurs suggèrent que cela pourrait être le signe d'un arrêt de développement. Le Trail Making Test A (TMT A) est une mesure particulièrement sensible aux dysfonctions cérébrales et leurs conséquences (82).

De plus, les études qui se sont intéressées à l'existence d'un profil de fonctionnement intellectuel des patients avec SDAdu., à partir des 4 grands indices du Test de QI de Wechsler, ont mis en évidence une préservation de ICV par rapport à l'IRP, l'IMT et l'IVT, comparé au groupe contrôle. Le score de l'IVT présente la plus grande baisse, comparé au groupe contrôle (86,87).

6.4.2 Mémoire et Fonctions exécutives

L'évaluation cognitive dans la schizophrénie passe très souvent en recherche et en pratique clinique par la passation de tâches de fluence verbale chez les adultes. Elles sont aussi utilisées chez l'enfant. Ces tâches mettent en jeu la fluence sémantique et la fluence formelle. Elles consistent à nommer le plus de mots possible dans un temps imparti, soit une catégorie sémantique prédéterminée (exemple les animaux ou les fruits) pour la première, soit une catégorie de mots commençant par une même lettre imposée, pour la seconde. Ces tâches mettent à contribution les fonctions exécutives. En effet, elles impliquent que le sujet initie la tâche, inhibe des réponses inappropriées et alterne entre les mots (88). Dans une revue de la littérature sur les fonctions cognitives sous-jacentes aux déficits de fluence verbale dans la schizophrénie chez les adultes, Lemieux P. et Macoir J. (2016) rapportent que sur 19 études, 17 ont montré que les personnes schizophrènes produisent moins de mots que les sujets normaux aux épreuves de fluence verbale. Et, que les résultats de plusieurs de ces études suggèrent que les personnes schizophrènes utiliseraient les mêmes stratégies cognitives de regroupement et de commutation que les sujets normaux mais de manière moins efficace. Enfin que l'atteinte de certaines fonctions exécutives, de la mémoire sémantique et de la vitesse de traitement sont les hypothèses émises pour expliquer ces résultats. De plus, une moins grande cohérence sémantique chez les personnes schizophrènes par rapport aux sujets sains a été trouvée dans quelques études (88).

Le Trail Making Test (TMT) (89-90) comprend deux parties A et B. La partie A du TMT consiste à relier une série de chiffres croissante allant de 1 à 25 en sélectionnant à chaque instant le chiffre pertinent parmi les 25 items possibles, tandis que dans la partie B du TMT, le sujet doit mener de front deux séries en alternance : une série de chiffres et une série de lettres (1-A-2-B-3-C....). Il s'agit donc de planifier en parallèle, mais de manière alternée, deux séries automatisées sans qu'elles n'interfèrent entre elles en activant en permanence la séquence pertinente et en inhibant temporairement la seconde. La partie A permet l'évaluation de la rapidité d'exécution et d'exploration visuelle et la partie B permet d'évaluer la flexibilité cognitive. Chez les patients adultes avec SCZ, des études avec groupes contrôles sains ont montré des difficultés chez les patients SCZ avec une augmentation du temps d'exécution des tâches et des erreurs. Ces résultats étaient corrélés à la dimension de désorganisation, à la mémoire de travail, à la vitesse psychomotrice et aux fonctions exécutives (91-92). Dans les SP des altérations des réponses à ces tests ont été aussi repérées. Ainsi dans une étude sur les corrélations entre le profil neurocognitif et les symptômes cliniques chez des adolescents avec SP, Rhinewine et al (2005) ont observé une altération plus importante de l'attention, des fonctions motrices et des fonctions exécutives (TMT A, B) que du langage, du domaine visuospatial et de la mémoire. De plus, ils ne retrouvaient pas de différences de profil neurocognitif entre les STP et les SP (81).

6.4.3 Corrélations entre symptomatologie schizophrénique et efficacité intellectuelle

Des corrélations entre les symptômes de SCZ et le QIT chez l'enfant et l'adolescent sont décrites dans la littérature. En effet, les signes positifs et le QIT sont corrélés positivement, les enfants avec un QIT élevé présentent plus de signes positifs et moins de signes négatifs que ceux dont le QIT est faible (28).

Dans les SP, les symptômes négatifs favoriseraient de façon importante la baisse des fonctions cognitives (93), (81). Les symptômes de désorganisation ont été associés à des déficits d'inhibition et d'attention sélective, un plus faible QI Verbal, des difficultés de conceptualisation et d'attention auditive (94,95).

Plusieurs lignes de preuve suggèrent que la mémoire de travail, et le Cortex Pré Frontal Dorso Latéral (CPF DL) en particulier, seraient un domaine critique de dysfonctionnement dans la physiopathologie de la schizophrénie. Le CPF DL est une région corticale clé dans laquelle la matière grise est réduite en volume chez les patients schizophrènes. La schizophrénie se caractérise par un temps de réaction plus long et une performance de mémoire de travail moins précise, d'autant plus que la charge de la mémoire augmente (96,97). Ainsi, une étude comparative d'un groupe d'adultes avec SCZ et des sujets sains en IRM fonctionnelle effectuant une tâche cognitive impliquant la mémoire de travail a trouvé des résultats compatibles avec les hypothèses selon lesquelles le dysfonctionnement de la mémoire de travail chez les patients atteints de schizophrénie est causée par une perturbation du CPF DL et que cette perturbation est sélectivement associée à une désorganisation cognitive (97).

CONCLUSION

Actuellement, le diagnostic des SP reste un diagnostic purement clinique qui repose sur des critères diagnostiques des personnes adultes. Ce diagnostic reste complexe à poser pour des raisons cliniques d'une part et éthiques d'autre part. Sur le plan clinique, le début le plus souvent insidieux, l'absence de symptôme pathognomonique et le chevauchement clinique avec de nombreux autres troubles psychopathologiques de l'enfance retardent bien souvent la possibilité de poser le diagnostic sans fort risque de faux positif.

Sur le plan éthique, les représentations collectives sociétales de la maladie mentale sont associées pour grande partie à la schizophrénie souvent pointée comme une pathologie

dangereuse pour autrui. Enoncer un tel diagnostic à un enfant et sa famille n'est donc pas anodin et peut être redouté aussi par le clinicien et les équipes de soins. Pourtant, on sait désormais que plus le traitement antipsychotique associé à des interventions psychothérapeutiques et rééducatives, est démarré tôt, meilleur sera le pronostic. Plus le délai sera long avant la mise en place du traitement, plus les symptômes seront résistants et les conséquences du trouble handicapantes avec un risque d'invalidité au long cours. Un paradoxe est donc là : diagnostiquer le plus tôt possible un trouble insidieux qui peut prendre des années à être confirmé.

REFERENCES

1. Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):63–9.
2. Krebs M-O, Mouchet S. Signes neurologiques mineurs et schizophrénie : revue des données actuelles. *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Dec 1; 163(12):1157–68.
3. Kyriakopoulos M, Frangou S. Pathophysiology of early onset schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* [En ligne]. 2007 Jan 1 [consulté le 25 Jul 2017];19(4):315–24. Disponible sur: doi.org/10.1080/09540260701486258
4. Kumra S, Shaw M, Merka P, Nakayama E, Augustin R. Childhood-onset schizophrenia: research update. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2001 Dec;46(10):923–30.
5. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Correll CU, Jeppesen P. Clinical Characteristics and Predictors of Outcome of Schizophrenia-Spectrum Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Jun;26(5):410–27.
6. Lee P, Moss S, Friedlander R, Donnelly T, Honer W. Early-onset schizophrenia in children with mental retardation: diagnostic reliability and stability of clinical features. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 Feb;42(2):162–9.
7. McGorry PD, McFarlane C, Patton GC, Bell R, Hibbert ME, Jackson HJ, et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand* 1995. 1995 Oct;92(4):241–9.
8. McClellan J, Stock S. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Sep 1;52(9):976–90.

9. Kaufman J, Birmaher B et al. Schedule for affective Disorders and Schizophrenia for school-Age Children-Present and Lifetime Version (Kiddie-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am. Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:980–8.
10. Fourneret P, Georgieff N, Franck N. La schizophrénie infantile : données actuelles et principes de prise en charge thérapeutique. *Arch Pédiatrie.* 2013 Jul;20(7):789–99.
11. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992
12. CIM-10 Version:2008 [En ligne]. [Consulté le 30 Avr 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr>
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM 5). Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
14. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013 Oct;(22(4)):539–55.
15. Gourion D, Gourevitch R, Le Provost J-B, Olié J-P, Lôo H, Krebs M-O. L’hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *L’Encéphale.* 2004 Apr 1; 30(2):109–18.
16. Bourgo Gaha S, Halayem Dhouib S, Amado I, Bouden A. Signes neurologiques mineurs dans la schizophrénie précoce. *L’Encéphale.* 2015 Jun];41(3):209–14.
17. Nicolson R, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia: rare but not worth studying. *Biol Psychiatry.* 1999;(46):1418–28.
18. Picard H, Le Seac’h A, Amado I, Gaillard R, Krebs M-O, Beauvillain C. Impaired saccadic adaptation in schizophrenic patients with high neurological soft sign scores. *Psychiatry Res.* 2012 Aug 30 ;199(1):12–8.
19. Vourdas, A., Pipe, R., Corrigall, R., Frangou, S., Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;62((1),):13–22.

20. Gourion D, Viot G, Goldberg C. Validation française d'une échelle d'anomalies physiques mineures appliquée à des patients schizophrènes et à leurs parents. *Encéphale*. 2004; 27(2):134–7.
21. National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain). *Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People: Recognition and Management*. RCPsych Publications; 2013. 510 p.
22. Petitjean F, Marie-Cardine M. Texte des recommandations longues élaboré par le jury de la conférence de consensus « Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques »: Organisée à Paris les 23 et 24 janvier 2003 à l'initiative de la Fédération Française de Psychiatrie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2003 May Apr 6];161(4):329–47.
23. Ross RG, Heinlein S, Tregellas H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Dec ;88(1–3):90–5.
24. Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994;20(4):631–46.
25. Bottas A., Cooke RG., Richter MA. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* . 2005;(30):187–193,.
26. Sporn AL, Addington AM, Gogtay N, Ordoñez AE, Gornick M, Clasen L, 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.
27. Dumas J. *Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent*. 2ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2005. 520 p. (Ouvertures Psychologiques).

28. Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm.* 2002 Jan 1;109(1):101–17.
29. Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, et al. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: Association with risk factors. *Am J Psychiatry.* 2000;157(5):794–800.
30. Alaghband-Rad J, McKenna K, Gordon CT, Albus KE, Hamburger SD, Rumsey JM, et al. Childhood-Onset Schizophrenia: The Severity of Premorbid Course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995 Oct 1; 34(10):1273–83.
31. McClellan J, Breiger D, McCurry C, Hlastala SA. Premorbid Functioning in Early-Onset Psychotic Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Jun 1; 42(6):666–72.
32. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res.* 2004 Apr;1(67(2-3)):131–42.
33. Askenazy FL, Lestideau K, Meynadier A, Dor E, Myquel M, Lecrubier Y. Auditory hallucinations in pre-pubertal children. A one-year follow-up, preliminary findings. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Sep;16(6):411–5.
34. Werry JS, McClellan JM, Andrews LK, Ham M. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1994;20(4):619–30.
35. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Bernardo M, Kirkpatrick B. Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res.* 2012 Jul 30; 198(2):212–5.
36. Jeppesen P, Clemmensen L, Munkholm A, Rimvall MK, Rask CU, Jorgensen T, Larsen JT, Petersen L, van OJ, Skovgaard AM. Psychotic experiences co-occur with sleep

problems, negative affect and mental disorders in preadolescence. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56:558–565.

37. Kelleher I, Connor D, Clarke MC, Devlin N, Harley M, Cannon M: Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychol Med*. 2012;(42):1857–1863.

38. Dumas N, Bonnot O. Schizophrénies à début précoce. *EMC - Psychiatrie/Pédopsychiatrie*. 2013;0(0):1–5 [Article 37–201–G–30].

39. Chaumette B. Vers une reconceptualisation de la psychose : implications cliniques et méthodologiques. 2016 Oct 5 ;93.

40. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Tomkiewicz A, Sedlaczek P, et al. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Sep 1;265(6):449–59.

41. Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, et al. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophr Bull*. 2015 Sep 1;41(5):1162–70.

42. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh K-H, Holmans PA, et al. Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*. 2014 Jul 24; 511(7510):421–7.

43. Hudson ZD, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokine and Chemokine Genes in Schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016 Jul 25.

44. Müller N. Immunology of Schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2–3):109–16.

45. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated Maternal Interleukin-8 Levels and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring. *Am J Psychiatry*. 2004 May 1;161(5):889–95.
46. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2003 Mar 1; 26(3):137–46.
47. Alboni S, Montanari C, Benatti C, Blom JMC, Simone ML, Brunello N, et al. Constitutive and LPS-regulated expression of interleukin-18 receptor beta variants in the mouse brain. *Brain Behav Immun*. 2011 Mar 1; 25(3):483–93.
48. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* [Internet]. 2016 Feb 11; 530(7589):177–83.
49. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med*. 2013 Feb;43(2):239–57.
50. Marin O. Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders. *Nat Med*. 2016;22:1229–1238.
51. Aguilar-Valles A, Jung S, Poole S, Flores C, Luheshi GN. Leptin and interleukin-6 alter the function of mesolimbic dopamine neurons in a rodent model of prenatal inflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Jul 1; 37(7):956–69.
52. Keller WR, Kum LM, Wehring HJ, Koola MM, Buchanan RW, Kelly DL. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol (Oxf)* [En ligne]. 2013 Apr 1 [Consulté le 26 Jul 2017]; 27(4):337–42. Disponible sur: doi.org/10.1177/0269881112467089
53. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar 1; 167(3):261–80.

54. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Rodríguez-Quiroga A, Arango C. Oxidative Stress and Inflammation in Early Onset First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Jun 1;20(6):435–44.
55. Vakhrusheva J, Marino B, Stroup TS, Kimhy D. Aerobic Exercise in People with Schizophrenia: Neural and Neurocognitive Benefits. *Curr Behav Neurosci Rep* [Internet]. 2016 Jun 1;3(2):165–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40473-016-0077-2>
56. Coughlin JM, Wang Y, Ambinder EB, Ward RE, Minn I, Vranesic M, et al. In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [11C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma. *Transl Psychiatry*. 2016 Apr; 6(4):e777.
57. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Owen DR, et al. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [11C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *Am J Psychiatry*. 2015 Oct 16 ; 173(1):44–52.
58. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJH, Witte D, D L, Leucht S, et al. Efficacy of Anti-inflammatory Agents to Improve Symptoms in Patients With Schizophrenia: An Update. *Schizophr Bull*. 2014 Jan 1;40(1):181–91.
59. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Borgwardt S, Riecher-Rössler A, Frodl T, Kambeitz J, et al. Individualized differential diagnosis of schizophrenia and mood disorders using neuroanatomical biomarkers. *Brain*. 2015 Jul 1;138(7):2059–73.
60. Langlois T, Olivier F, Amoyal C. L'évaluation des fonctions neurocognitives dans la schizophrénie : de l'examen complémentaire à la fonction thérapeutique. *J Thérapie Comport Cogn*. 2012 Sep ;22(3):117–24.
61. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry*. 2016 Apr 1; 21(4):554–65.

62. Lacy N de, King BH. Revisiting the Relationship Between Autism and Schizophrenia: Toward an Integrated Neurobiology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013; 9(1):555–87.
63. Laurent C, Giannitelli M, Cohen D, Levinson DF. Génétique des schizophrénies : mise en perspective des schizophrénies à début précoce et autres pathologies du développement. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2013 Aug 1; 61(5):317–25.
64. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, et al. Attention, Memory, and Motor Skills as Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychoses: The New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry*. 2000 Sep 1;157(9):1416–22.
65. Kumra S, Wiggs E, Bedwell J, Smith AK, Arling E, Albus K, 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.
66. Nieto RG, Castellanos FX. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc Div 53*. 2011;40(2):266–80.
67. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012 Dec;17(12):1228–38.
68. Gogtay N. Cortical Brain Development in Schizophrenia: Insights From Neuroimaging Studies in Childhood-Onset Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 Jan;34(1):30–6.
69. Ordóñez AE, Loeb FF, Zhou X, Shora L, Berman RA, Broadnax DD, et al. Lack of Gender-Related Differences in Childhood-Onset Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Sep;55(9):792–9.
70. Frangou S. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Front Hum Neurosci*. 2010;3:79.

71. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz N-N, et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Oct 1; 256(7):442.
72. Michel NM, Goldberg JO, Heinrichs RW, Miles AA, Ammari N, McDermid Vaz S. WAIS-IV profile of cognition in schizophrenia. *Assessment.* 2013 Aug; 20(4):462–73.
73. Blank DS., Addington D., Addington J. Social functioning and cognition in first episode and multi-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;2:283.
74. Fagerlund B, Pagsberg AK, Hemmingsen RP. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2006 Jul 1;85(1):30–9.
75. White T, Ho B-C, Ward J, O’Leary D, Andreasen NC. Neuropsychological Performance in First-Episode Adolescents with Schizophrenia: A Comparison with First-Episode Adults and Adolescent Control Subjects. *Biol Psychiatry.* 2006 Sep 1;60(5):463–71.
76. Hollis C. Adolescent schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat.* 2000 Mar 1
77. Ueland T, Øie M, Inge Landrø N, Rund BR. Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2004 May 30;126(3):229–39.
78. Kenny JT, Friedman L, Findling RL, Swales TP, Strauss ME, Jesberger JA, et al. Cognitive Impairment in Adolescents With Schizophrenia. *Am J Psychiatry [Internet].* 1997 Nov 1; 154(11):1613–5.
79. Asarnow RF, Asamen J, Granholm E, Sherman T, Watkins JM, Williams ME. Cognitive/neuropsychological studies of children with a schizophrenia disorder. *Schizophr Bull.* 1994;20:647–69.
80. Øie M, Rund BR. Neuropsychological Deficits in Adolescent-Onset Schizophrenia Compared With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry.* 1999 Aug 1; 156(8):1216–22.

81. Rhinewine JP, Lencz T, Thaden EP, Cervellione KL, Burdick KE, Henderson I, et al. Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol Psychiatry*. 2005 Nov 1;58(9):705–12.
82. Juuhl-Langseth M, Holmén A, Thormodsen R, Øie M, Rund BR. Relative stability of neurocognitive deficits in early onset schizophrenia spectrum patients. *Schizophr Res*. 2014 Jul 1; 156(2):241–7.
83. Brodsky K, Willcutt EG, Davalos DB, Ross RG. Neuropsychological functioning in childhood-onset psychosis and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014 Jul 1; 55(7):811–8.
84. Gochman PA, Greenstein D, Sporn A, Gogtay N, Keller B, Shaw P, et al. IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 Sep 15;77(2–3):271–7.
85. Napal O., Ojeda N.; Sánchez P.;Elizagárate E.;Peña J., Ezcurra J., Gutiérrez M. The course of the schizophrenia and its impact on cognition: a review of literature. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(4):198–220.
86. Michel NM, Goldberg JO, Heinrichs RW, Miles AA, Ammari N, McDermid Vaz S. WAIS-IV Profile of Cognition in Schizophrenia. *Assessment*. 2013 Aug 1;20(4):462–73.
87. Nestor, Paul G. Kubicki, Marek Nakamura, Motoaki Niznikiewicz, Margaret McCarley, Robert W. Shenton, Martha E. Comparing prefrontal gray and white matter contributions to intelligence and decision making in schizophrenia and healthy controls. *Neuropsychology*. 24(1):121–9.
88. Lemieux P, Macoir J. Fonctions cognitives sous-jacentes aux déficits de fluence verbale dans la schizophrénie : revue de la littérature. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2017 Feb ;175(2):127–39.
89. Reitan, R.M. The validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual & Motor Skills*. 1958;8:271–6.

90. Reitan RM. Manual for Administration of Neurocognitive Test Batteries for Adults and Children. Tuscon, AZ: Reitan Neurocognitive Laboratory; 1979.
91. Mahurin RK, Velligan DI, Hazleton B, Davis JM, Eckert S, Miller AL. Trail Making Test Errors and Executive Function in Schizophrenia and Depression. *Clin Neuropsychol*. 2006 Jul 1;20(2):271–88.
92. Periañez JA, Ríos-Lago M, Rodríguez-Sánchez JM, Adrover-Roig D, Sánchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B, et al. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol* 2007 May 1;22(4):433–47.
93. Cao Y, Kang CY, Wan S, Du M-M, Ding JK, Li XR. Relationship between clinical features and cognitive function in patients with childhood and adolescenc-onset schizophrenia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* =Chinese journal of Comtemporary Pediatrics. 2015;17(4):379–83.
94. Dibben CRM, Rice C, Laws K, McKenna PJ. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychol Med*. 2009 Mar;39(3):381–92. Available from:
95. Le Gall E. Exploration neurocognitive des liens entre les troubles du spectre schizophrénique et les troubles du spectre autistique: Profils communs et différences fonctionnelles dans les domaines du fonctionnement cognitif général, du langage figuré et de la cognition sociale. Nice; 2016.
96. Potkin SG, Turner JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, et al. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: The FBIRN study. *Schizophr Bull*. 2009 Jan 1;35(1):19–31.

97. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of Prefrontal Cortex Dysfunction to Working Memory and Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Jul 1;158(7):1105–13.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 4

EPIDEMIOLOGIE ET SCHIZOPHRENIES PRECOCES

INTRODUCTION :

L'épidémiologie des SP reste un sujet peu traité dans la littérature scientifique contrairement à celle de la schizophrénie de l'adulte (1,2). Il a été abordé il y a plus d'une trentaine d'année mais ne semble plus au cœur des domaines de recherche actuels concernant les SP (1) (3-5). Pourtant l'étude de la répartition, de la fréquence et de la gravité des états pathologiques, des facteurs influant la maladie et des facteurs de risque, garde tout son intérêt dans la compréhension des mécanismes de développement des pathologies d'une part et en médecine préventive d'autre part. Les changements dans les taux d'incidence, par exemple, peuvent fournir des indices importants aux facteurs étiologiques sous-jacents (6). Cet axe de recherche doit être considéré comme complémentaire des domaines de recherche plus récents que sont la neuroimagerie et la génétique dans le domaine des SP. Mais, l'épidémiologie se heurte, dans ce champ d'étude, à plusieurs limites rendant compliquée la faisabilité de ces études. En effet, le diagnostic délicat à établir dans l'enfance, la définition même du trouble considéré selon les études (avant 12 ans ou avant 18 ans), la rareté du trouble en population générale, la complexité des études de suivi au long cours de populations d'enfants sont autant de facteurs limitants.

1. Prévalence et incidence des Schizophrénies Précoces

1.1 En population générale

Burd and Kerbeshian (1987) ont évalué un taux de prévalence de la STP de 0,19/10.000 parmi la population générale des enfants âgés de 2 à 12 ans du Dakota du Nord et de 0,35 /10.000 pour les garçons de 2 à 12 ans (2). La STP est donc considérée comme très rare. Remschmidt H. (2002) rapporte qu'en population générale, 1 enfant sur 10.000 environ développera un

trouble schizophrénique (7). Ce chiffre reste la référence. La prévalence de la SDAdo serait plus importante, de l'ordre de 0,23% entre 13 et 19 ans.

Driver et al. (2013) réaffirment que la STP est très rare en population générale et que, des données concernant l'incidence, fondées sur des évaluations cliniques standardisées font défaut. Selon les observations de la cohorte du NIMH, il est généralement accepté que l'incidence de la STP est inférieure à 0,04% (8).

Tableau 1 : Récapitulatif des prévalences de la SCZ en fonction de l'âge de survenue du trouble, d'après Remschmidt H. et Theisen F.(9)

Désignation	Age	Fréquence	Sexe ratio
STP	< 13 ans	P = 1,6-1,9/100 000 (0,0016%-0,0019%)	Les garçons plus que les filles
SDAdo	13-19 ans	P = 0,23%	Les garçons autant que les filles
SDAdu	Adulte	PVE = 1%	Hommes plus tôt que les femmes

STP = schizophrénie très précoce ; SDAdo = schizophrénie de l'adolescence ; SDAdu = schizophrénie de l'adulte

P = Prévalence ; PVE = Prévalence Vie Entière

1.2 En population clinique

Häfner et Nowotny (1995) ont mis en évidence un taux d'incidence des SP de 0,018% dans un échantillon de 232 premiers épisodes de schizophrénie (5). Plus récemment, Okkels et al. (2013) ont évalué l'incidence de la SP sur près de 40 ans afin d'en observer les changements éventuels. A partir du registre central Danois de Recherche en Psychiatrie qui intègre les données concernant toutes les admissions dans les hôpitaux psychiatriques (temps plein ou de jour) au Danemark depuis 1969, les auteurs ont étudié tous les patients ayant un diagnostic de schizophrénie avant 18 ans selon les critères de la CIM-8 pour la période de 1971 à 1993, ou

un diagnostic CIM-10 pour la période de 1994 à 2010. (La CIM-9 n'a pas été utilisée au Danemark). Les auteurs rapportent une augmentation du taux d'incidence de la SP entre les deux périodes : de 1971 à 1993 et de 1994 à 2010. Passant de 1,8 (95% IC : 1,79 ; 1,82) à 5,15 (95% IC : 5,10 ; 5,20) pour 100.000 personne-années, la réduction de la différence d'incidence entre les sexes et la diminution de l'âge du premier diagnostic. Ils discutent ces résultats en avançant plusieurs arguments pouvant expliquer cette évolution comme la fermeture de lits de psychiatrie dans les années 70 à 90 diminuant l'opportunité d'avoir une évaluation diagnostique, l'augmentation de l'utilisation d'autres diagnostics lors de la première admission favorisant un « évitement » du diagnostic de schizophrénie, la tendance à attendre une longue période de maladie pour porter le diagnostic faisant énoncer le diagnostic au-delà des 18 ans (ce qui diminue l'incidence de la SP), l'introduction dans le registre central Danois des patients ambulatoires à partir de 1995, la consommation de cannabis plus fréquente dans les dernières décennies pouvant contribuer à l'augmentation de l'incidence et à la baisse de l'âge du diagnostic chez les garçons, enfin les auteurs concluent qu'il pourrait y avoir des fluctuations réelles de l'incidence de la SP (10). Pour Remschmidt H. et Theisen F. (2011), parmi les enfants et les adolescents en service de psychiatrie, le taux de schizophrénie est de 1 à 2%, alors que parmi les adolescents il est de 5% (9).

Jerrell et McIntyre (2016) afin de chercher les facteurs différenciant la STP de la SDAdo ont inclus, à partir de la base de données Medicaid (base de données du service public de santé mental américain) de Caroline du Sud couvrant tous les services ambulatoires et d'hospitalisation, sur une période de 15 ans (du 1er Janvier 1999 au 31 Décembre 2013), tous les sujets de moins de 17 ans ayant un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie (CIM-9). La fréquence du diagnostic était de 0,2% de tous les patients de moins de 17 ans enregistrés dans Medicaid sur la période d'étude avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 14,1 ans (ET=3,0 ans, Médiane = 15). Le taux d'incidence trouvé dans cette

étude de 0,05% était comparable au taux de $\leq 0,04\%$ noté par l'équipe de chercheurs du NIMH (11).

1.3 Distribution en fonction du genre

Certains auteurs décrivent une prépondérance masculine de la STP alors que d'autres ne la retrouvent pas, voire trouvent une prépondérance inverse (1),(10), (12-15). Il semble que ces différences s'expliquent par des biais méthodologiques. En effet, les échantillons de populations cliniques issus des institutions de soins psychiatriques, peuvent perdre un certain recrutement masculin. Car des garçons avec schizophrénie présentent parfois des comportements antisociaux qui induisent une prise en charge pendant plusieurs années par des services sociaux ou éducatifs ainsi que par les tribunaux pour mineurs avant d'être adressés aux services de psychiatrie (5). De plus, des différences de sexe ratio sont trouvées en fonction de la moyenne d'âge de l'échantillon (1). En effet, une moyenne d'âge jeune est associée à un taux plus élevé de garçons. Dans ces études, lorsque les enfants sont très jeunes, ils présentent des symptômes autistiques ou des signes sévères de troubles envahissant du développement prédominant (16-17). Or, il est bien reconnu qu'il y a une prépondérance masculine dans l'autisme infantile et les TSA. Lorsque la moyenne d'âge des échantillons est plus élevée et que les jeunes présentent moins de signes autistiques, la différence entre les sexes ne se retrouve pas.

Dans les années 90-2000, l'hypothèse pubertaire et donc hormonale comme facteur influençant l'âge d'apparition de la schizophrénie a été explorée à plusieurs reprises (18-20). Ainsi Galdos P.M. et Van Os J.J. (1995) ont testé l'hypothèse que l'expression symptomatique de la schizophrénie serait dépendante du stade de développement de l'adolescent. Il s'agissait d'une étude rétrospective à partir des dossiers lors de la première admission. Tous les patients avec un début de la maladie entre 11 et 21 ans étaient inclus. Les

auteurs observaient une différence significative de l'âge de la première apparition des symptômes positifs entre les garçons et les filles. En effet, les symptômes schizophréniques typiques étaient relativement moins communs chez les garçons au début de l'adolescence mais augmentaient avec leur croissance. Cela pourrait s'expliquer par la manifestation plus tardive de la puberté et des processus de maturation chez les garçons (18).

1.4 Moyenne d'âge d'apparition des premiers symptômes

L'étude ESSEN (1999), en Allemagne, sur la schizophrénie très précoce, étude longitudinale de suivi sur 42 ans, d'un échantillon de 44 patients avec STP et d'un deuxième échantillon de 44 mineurs ayant une schizophrénie débutée à l'adolescence, a évalué l'âge de début des premiers symptômes psychiatriques, des premiers symptômes psychotiques et de la première hospitalisation de ces patients (1). Pour les STP, l'âge moyen des premiers symptômes psychiatriques était de 11,8 ans, l'âge moyen des premiers symptômes psychotiques était de 13 ans et celui de la première hospitalisation de 13,4 ans. Pour les schizophrénies de l'adolescence, l'âge moyen des premiers symptômes psychiatriques était de 15 ans, l'âge moyen des premiers symptômes psychotiques était de 15,6 ans et celui de la première hospitalisation de 16,5 ans (1). Cette même étude a montré un âge moyen de début des symptômes psychotiques plus précoce chez les filles entre 7 et 15 ans que chez les garçons qui se situe entre 10 et 18 ans (1).

1.5 Moyenne d'âge du diagnostic de schizophrénie

Là aussi, les données varient d'une étude à l'autre, mais beaucoup de cas sont diagnostiqués en fin d'adolescence voire au début de l'âge adulte (21). Dans l'étude rétrospective d'Okkels et al. (2013) sur l'évaluation de l'incidence de la SP à partir d'un registre national des services de santé mentale, l'âge moyen du diagnostic était de 15,8 ans (Médiane = 16,0 ; Ecart

Interquartile = 15,7-16,1 ans) avec le même âge moyen pour les filles et les garçons sur l'ensemble de l'étude ($p > 0,999$). La moyenne d'âge du diagnostic était significativement plus élevée pour les patients de la période de 1971 à 1993 comparée à celle de la période de 1994 à 2010 : 16,1 (Médiane = 16,1 ; Ecart Interquartile = 15,8-16,3 ans) vs 15,7 (Médiane = 15,7 ; Ecart Interquartile = 15,6-16,0 ans) $p < 0,001$ (10).

La cohorte du Dakota du Nord, de Jerrell et McIntyre (2016) avait une moyenne d'âge du diagnostic de 14,1 ans (Médiane = 15 ; ET = 3.0) (11).

2. Facteurs de Risque des Schizophrenies Précoces

Les facteurs de risque sont des caractéristiques associées à une augmentation de la probabilité de survenue de la maladie. Cependant la mise en évidence d'une telle association ne permet pas d'affirmer l'existence d'une relation de causalité entre le facteur de risque et la survenue de la maladie. Il est reconnu par la communauté scientifique que la schizophrénie résulte d'interactions complexes entre vulnérabilité génétique et facteurs de risque environnementaux (22). De nombreuses études ont été menées à la recherche de facteurs de risque de la schizophrénie mais elles sont en générale rétrospectives et ciblées sur la schizophrénie de l'adulte.

2.1. Facteurs de risque prénataux et obstétricaux:

Plusieurs études sur les risques prénataux ont été menées soulignant divers facteurs comme pouvant augmenter les risques de schizophrénie : des facteurs infectieux pendant la grossesse (méningite, rubéole et poliomyélite, virus influenza, parasites) (23,24) ; des facteurs inflammatoires (25-28); des facteurs toxiques jouant un rôle dans l'inflammation (aspirine et analgésiques) (29); des facteurs de carence nutritionnelle (carence en vitamine D) (28). Les explications physiopathologiques mettent en lumière l'impact de facteurs inflammatoires

induits par l'infection ou le rôle de la vitamine D sur le développement cérébral. Mais ces études rétrospectives pour la plupart, concernent des patients schizophrènes adultes et l'âge de début des troubles n'y est pas souvent précisé.

Les études sur les facteurs obstétricaux ont démontré que les complications obstétricales associées à l'hypoxie augmentent considérablement les probabilités de schizophrénie de début précoce, mais pas de schizophrénie de début ultérieur (30,31). Rosso et al. (2000) ont établi chez 80 patients avec schizophrénie tirés au sort dans la cohorte de naissance d'Helsinki de 1955, une corrélation significative entre les complications obstétricales et le risque de schizophrénie précoce. Ils ont avancé un modèle selon lequel les effets neurotoxiques de l'hypoxie fœtale peuvent conduire à un début précoce de la schizophrénie en raison de l'élagage synaptique corticale prématuré (32).

Bien que les facteurs de risque périnataux soient bien identifiés, la nature des relations entre les différentes variables reste à explorer. Nous ne savons pas encore comment ces différentes variables s'organisent entre elles ni à quel moment pour développer ou pas un trouble psychopathologique tel que la schizophrénie (33).

Des études épidémiologiques chez des enfants et des adolescents ont établi qu'une déviance de la norme des capacités intellectuelles globales augmente de façon significative le risque de schizophrénie et que les patients avec schizophrénie ont des scores de QI prémorbides plus bas (34,35).

Les anomalies prémorbides de développement sont communes dans la STP (36). Les enfants et les adolescents qui développent des troubles schizophréniques à l'âge adulte ont des taux plus élevés que ceux attendus, d'anomalies de développement du langage et de la motricité, un développement social plus pauvre et un niveau plus bas d'instruction (37-40). Des études ont suggéré que les déficiences de développement prémorbides seraient plus fréquentes chez les patients avec STP que dans la SDAdu (36), (42).

2.2. Facteurs de risque familiaux :

2.2.1 Age du père à la conception

Un âge avancé du père semble être un facteur de vulnérabilité à la maladie. Et notamment l'impact de l'âge paternel au moment de la conception. Quel que soit l'âge maternel, le risque de schizophrénie (et celui du retard mental) augmente avec l'âge du père. Le risque de développer une schizophrénie est multiplié par trois si le père a plus de 50 ans (par rapport à un père âgé de moins de 25 ans). Une des hypothèses envisagée est l'existence de mutations spontanées de l'ADN au niveau des cellules germinales qui seraient favorisées par un âge plus avancé et qui pourraient être impliquées dans la survenue de novo de schizophrénie (dans environ 90 % des cas, aucun antécédent familial n'est retrouvé); cette hypothèse est étayée par le fait que l'âge moyen du père à la naissance de l'enfant futur schizophrène est plus élevé en cas de forme sporadique (28).

2.2.2 Les antécédents psychiatriques familiaux

Les résultats des études épidémiologiques montrent une concentration familiale de la schizophrénie. En effet, le risque morbide est augmenté chez les apparentés de premier degré, il est d'environ de 6 % chez les parents de schizophrènes, 10 % pour les frères et sœurs et 13 % pour les enfants (43). Le risque décroît très rapidement avec le degré d'apparentement (3 % environ pour les apparentés de second degré et 1,5 % chez les apparentés de troisième degré) (44). Ainsi des études ont montré que les patients ayant présenté des anomalies prémorbides de développement de la parole et du langage avaient de façon significative une charge familiale plus élevée pour les troubles du spectre de la schizophrénie (chez les membres du premier degré) et des scores plus hauts des mouvements oculaires au test de eye-tracking, et plus de complications obstétricales (36).

Gochman et al (2004) ont retrouvé des troubles du langage, de l'attention, des fonctions exécutives, de la mémoire de travail ainsi que des déficits en théorie de l'esprit chez des apparentés sains du premier degré de patients avec STP. Ces sujets apparentés du 1er degré présentaient également plus de troubles psychopathologiques tels que les troubles des conduites ou des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et des signes neurologiques mineurs (45).

2.3. Facteurs de risque psycho-sociaux (migration/statut social)

L'exposition à des stress majeurs pendant la grossesse serait un facteur de risque, un des mécanismes évoqués pourrait être la vasoconstriction utérine induisant une hypoxie. Des études confirment l'existence d'un risque augmenté dans les populations migrantes en lien avec la qualité de l'intégration. De même pour les minorités ethniques dans lesquelles le risque est augmenté quand les sujets sont isolés au sein d'une autre communauté (22).

Une étude récente de Ghallager et al. (2017) a cherché la corrélation éventuelle entre le statut socioéconomique et le risque de schizophrénie précoce. Les données ont été tirées des dossiers médicaux de 642 patients d'un grand hôpital d'Etat dans le nord-est des États-Unis. Les évaluations cliniques ont été divisées en symptomatologie positive et négative après application des échelles d'évaluation des symptômes négatifs (SANS), des symptômes positifs (SAPS) et du syndrome positif et négatif (PANSS). Des informations détaillées sur l'âge d'apparition et les statuts socio-économiques d'origine ont été obtenues grâce à des entrevues d'évaluation des services sociaux. Les auteurs ont découvert que le statut socio-économique pauvre, seul, n'augmente pas la probabilité de SP, mais il amplifie l'effet délétère des symptômes négatifs sur la SP (46).

4. Facteurs plus tardifs (abus de substance)

L'abus de substance et notamment le cannabis est le facteur de risque le plus significativement lié à la schizophrénie. Une étude menée pendant trois ans aux Pays-Bas en population générale a permis d'établir une relation entre dose de cannabis consommée et présence de symptômes psychotiques (Odds Ratio variant de 1,23 à 6,81) (47). Cependant, la majeure partie des travaux tend à considérer le cannabis comme un facteur de risque à l'émergence d'éléments psychotiques (de l'hallucination isolée au tableau clinique complet de la schizophrénie), plus ou moins néfaste en fonction du génotype de l'individu consommateur (28). Un usage précoce (durant l'adolescence) pourrait être associé à un risque plus important de manifestations psychotiques, probablement en raison de la poursuite de la maturation cérébrale durant cette période, rendant l'usage du cannabis plus délétère (48). La vulnérabilité des sujets au cannabis serait liée à la présence du gène COMT. Le cannabis et ce gène ont été impliqués de manière distincte dans la présence d'anomalies du fonctionnement du cortex préfrontal, qui sont caractéristiques de la schizophrénie et peuvent être considérés comme un endophénotype (49).

La consommation de cannabis survenant plutôt à l'adolescence ce facteur ne concerne pas, le déclenchement de la STP.

Dans l'analyse des interactions entre ces différents facteurs de risque, la recherche actuelle se heurte aux difficultés de modélisation de tels concepts. De plus, les facteurs de risque et les facteurs protecteurs, qui doivent encore être mieux précisés, pourraient interagir entre eux et sur l'évolution naturelle de la maladie durant toute l'existence de l'individu (28).

Il semble que ces multiples facteurs de risque soient peu spécifiques de la schizophrénie. En effet, ils seraient partagés par de nombreux troubles psychopathologiques dont les troubles du spectre de l'autisme. Nous pouvons donc penser que ces facteurs de risque environnementaux

sont aspécifiques dans la mesure où ils favorisent le développement de divers troubles psychiatriques. En revanche, ce sont probablement les facteurs génétiques associés qui vont déterminer le type de trouble psychopathologique. Ce modèle de vulnérabilité qui prend en compte à la fois les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux semble actuellement le plus pertinent pour comprendre l'étiopathogénie de la schizophrénie (33).

CONCLUSION

Il y a peu de données épidémiologiques concernant la prévalence et l'incidence de la SP, les études sont plutôt anciennes et concernent plutôt la STP. Les résultats s'accordent sur le fait que la STP est une pathologie très rare en population générale dont l'incidence se situe entre 0,01% à 0,04%. Il est à souligner qu'il n'existe, à notre connaissance, à ce jour, aucune donnée concernant la prévalence ou l'incidence du trouble schizophrénique dans la population française pédiatrique. Bien que cela soit un point de recommandation de la conférence de consensus « Schizophrénie débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques » de 2003. La rareté du trouble implique de constituer de grosses cohortes limitant par là même la réalisation de ce type de travaux.

De plus, de nombreuses études ont été menées sur la question des facteurs de risque concernant la schizophrénie et ceux-ci sont de temporalité diverse (prénataux, périnataux, enfance, adolescence) et de nature diverse (infectieux, inflammatoires, nutritionnels, psychosociaux, neurobiologiques, génétiques). Cependant, peu d'études se centrent sur les facteurs de risque plus spécifiques de la SP, cela est lié à la rareté du trouble (36).

Malgré la complexité méthodologique de la mise en place des études épidémiologiques, il semble toujours pertinent de développer ce type de travaux concernant les SP : STP et SDAo. Et notamment des études longitudinales et de cohorte sur plusieurs années.

RÉFÉRENCES

1. Eggers, C., Bunk, D.,. The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophr Bull.* 1997;23(1):105–117.
2. McClellan J, Stock S. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013 Sep 1;52(9):976–90.
3. Burd L., Kerbeshian J. A North Dakota Prevalence Study of Schizophrenia Presenting in Childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1987 May 1;26(3):347–50.
4. Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2002;109(1):101–17.
5. Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;245(2):80–92.
6. McGrath JJ. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology--the NAPE lecture 2004. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 Jan;111(1):4–11.
7. Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm.* 2002 Jan 1;109(1):101–17.
8. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013 Oct;(22(4)):539–55.
9. Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2012;66(1):63–9.

10. Okkels N, Vernal DL, Jensen SOW, McGrath JJ, Nielsen RE. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Jan 1;127(1):62–8.
11. Jerrell JM, McIntyre RS. Factors Differentiating Childhood-Onset and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Claims Database Study. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016 Mar 3;18(2).
12. Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997 Mar 1;42(2):139–51.
13. Galdos PM, van Os JJ, Murray RM. Puberty and the onset of psychosis. *Schizophr Res*. 1993 Jun 1;10(1):7–14.
14. Jacobsen LK, Rapoport JL. Research Update: Childhood-onset Schizophrenia: Implications of Clinical and Neurobiological Research. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998 Jan;39(1):101–13.
15. Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord*. 1992 Dec;22(4):601–24.
16. Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994;20(4):631–46.
17. Alaghband-Rad J, McKenna K, Gordon CT, Albus KE, Hamburger SD, Rumsey JM, et al. Childhood-Onset Schizophrenia: The Severity of Premorbid Course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Oct 1;34(10):1273–83.
18. Galdos P, van Os J. Gender, psychopathology, and development: from puberty to early adulthood. *Schizophr Res*. 1995 Jan 1; 14(2):105–12.
19. Galdos PM, van Os JJ, Murray RM. Puberty and the onset of psychosis. *Schizophr Res*. 1993 Jun 1; 10(1):7–14.

20. Frazier JA, Alaghband-Rad J, Jacobsen L, Lenane MC, Hamburger S, Albus K, et al. Pubertal development and onset of psychosis in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997 Apr 18;70(1):1–7.
21. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1993 Jan 1;162(1):80–6.
22. Petitjean F, Marie-Cardine M. Texte des recommandations longues élaboré par le jury de la conférence de consensus « Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques »: Organisée à Paris les 23 et 24 janvier 2003 à l’initiative de la Fédération Française de Psychiatrie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2003 May ; 161(4):329–47.
23. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar 1;167(3):261–80.
24. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med* 2013 Feb;43(2):239–57.
25. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH. Maternal Cytokine Levels during Pregnancy and Adult Psychosis. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2001 Dec 1; 15(4):411–20.
26. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH, Buckley P. Prenatal inflammation and neurodevelopment in schizophrenia: A review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Apr 5; 42:92–100.
27. Rebollo FJ, Codoceo R, Gonzalez Gonzalez A, Álvarez-de-la-Rosa M. Maternal serum interleukin 1, 2, 6, 8 and interleukin-2 receptor levels in preterm labor and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Jan 1; 88(1):57–60.
28. Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* 2008 Oct 1;166(8):606–11.

29. Gunawardana L, Zammit S, Lewis G, Gunnell D, Hollis C, Wolke D, et al. Examining the association between maternal analgesic use during pregnancy and risk of psychotic symptoms during adolescence. *Schizophr Res.* 2011 Mar 1; 126(1):220–5.
30. Rosso IM, Cannon TD, Huttunen T, Huttunen MO, Lönnqvist J, Gasperoni TL. Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. *Am J Psychiatry.* 2000 May;157(5):801–7.
31. Hultman CM, Geddes J, Sparén P, Takei N, Murray RM, Cnattingius S. Papers. *BMJ.* 1999 Feb 13;318(7181):421–6.
32. Rosso IM, Cannon TD, Huttunen T, Huttunen MO, Lönnqvist J, Gasperoni TL. Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. *Am J Psychiatry.* 2000 May;157(5):801–7.
33. Da Fonseca D, Rosset D, Bat F, Campredon S, Rouviere N, Givaudan M, et al. Schizophrénie et cognition : perspective neurodéveloppementale. *L'Encéphale.* 2011 Dec 1 ;37:S133–6.
34. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for Early-Childhood, Pan-Developmental Impairment Specific to Schizophreniform Disorder: Results From a Longitudinal Birth Cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 May 1;59(5):449–56.
35. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, et al. Elaboration on Premorbid Intellectual Performance in Schizophrenia: Premorbid Intellectual Decline and Risk for Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Dec 1;62(12):1297–304.
36. Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, al et. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: Association with risk factors. *Am J Psychiatry.* 2000;157(5):794–800.

37. Jones P, Murray R, Jones P, Rodgers B, Marmot M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *The Lancet*. 1994 Nov 19 ;344(8934):1398–402.
38. Done DJ, Crow TJ, Johnstone EC, Sacker A. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ*. 1994 Sep 17;309(6956):699–703.
39. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995 Apr 1;245(2):61–9. Available
40. David AS, Malmberg A, Brandt L, Allebeck P, Lewis G. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol Med*. 1997 Nov;27(6):1311–23.
41. Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, et al. School Performance in Finnish Children and Later Development of Schizophrenia: A Population-Based Longitudinal Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 May 1; 56(5):457–63.
42. Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classifications. *Br J Psychiatry*. 1971;118:381–4.
43. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Oct;46(10):867–72.
44. Maier W, Lichtermann D, Franke P, Heun R, Falkai P, Rietschel M. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res*. 2002 Oct;1(57(2-3)):259–66.
45. Gochman PA, Greenstein D, Sporn A, Gogtay N, Nicolson R, Keller A, et al. Childhood onset schizophrenia: familial neurocognitive measures. *Schizophr Res*. 2004 Nov 1;71(1):43–7.

46. Gallagher BJ, Jones BJ. Early-onset schizophrenia: Symptoms and social class of origin. *Int J Soc Psychiatry*. 2017 Jul; 63(6)
47. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study. *Am J Epidemiol* 2002 Aug 15;156(4):319–27.
48. Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL. Adolescent exposure to cannabinoids induces long-Lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psychiatry* 2004 Jul 15; 56(2):86–94.
49. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*. 2001 May 6;98(12):6917–22.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 5

**LIENS ENTRE SCHIZOPHRENIES PRECOCES ET
TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE**

INTRODUCTION

En 1943, Léo Kanner décrit l'autisme infantile comme un syndrome spécifique avec des symptômes cardinaux que sont l'isolement et l'immuabilité, signes primaires d'un point de vue pathogénique (1). Afin d'éviter toute confusion avec la description de Bleuler, il qualifie son syndrome de « précoce ». Alors que, pour Eugène Bleuler, l'autisme serait un signe secondaire du processus pathogénique de la schizophrénie. Ce dernier établit que la différence entre la schizophrénie et l'autisme infantile se ferait donc par un début des troubles plus précoce, la présence d'un grand isolement de l'enfant, un détachement au cours de sa première année de vie et par une évolution loin du processus démentiel décrit par Kraepelin. Cependant, cette distinction n'apparaîtra pas immédiatement dans les classifications (2). Ainsi, jusqu'au début des années 1970, et particulièrement en Amérique du Nord, ces maladies étaient regroupées sous le terme de « schizophrénie infantile », employé dans la Classification Internationale des Maladies (CIM 8) et le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Par la suite, les travaux de Rutter (3) et de Kolvin (4) ont montré que des enfants présentant une schizophrénie se distinguaient des autres psychoses infantiles. Le DSM III en 1980, marque officiellement la différence entre autisme et schizophrénie (5). Depuis, les questions sur le diagnostic différentiel autisme-psychose persistent, d'autant que les critères cliniques se recoupent souvent.

Actuellement, les travaux sont croissants pour approfondir et comprendre un éventuel lien entre les spectres autistique et schizophrénique et notamment un lien entre spectre autistique et schizophrénies précoces (2).

1. Liens cliniques entre Schizophrénies Précoces et Trouble du Spectre Autistique

Les liens entre la schizophrénie précoce (STP) et les troubles du spectre de l'autisme (TSA) ne sont pas encore bien connus, certaines données de la littérature font état d'un risque évolutif important de certaines formes de TSA vers la STP. Ces deux types de troubles sont des maladies neurodéveloppementales graves. Leur pronostic est souvent très péjoratif avec des conséquences majeures pour les patients, leurs familles et la société. Les travaux portent dans l'ensemble sur les liens entre les TSA et les Troubles du Spectre de la Schizophrénie (TSS), et plutôt sur des patients adultes. Dans une grande revue de la littérature, Kiyoharu et al. (2015) notent que, bien que des études antérieures aient démontré une large gamme allant de 0% à 28% de prévalence vie-entière de la SCZ chez les sujets atteints de TSA, la plupart des auteurs déclarent une prévalence inférieure à 4% (6).

1.1 Place de l'autisme, du spectre autistique dans la nosographie actuelle.

Les classifications médicales utilisées en France ces dernières années sont : la CIM-10 (7), le DSM-IV-TR (8), le DSM-5 (9) et la CFTMEA-R2012 (10). Et puisque dans les travaux de recherche les classifications internationales font références, la CFTMEA a prévu des correspondances avec la CIM. Cependant certaines des particularités de la classification française méritent que l'on s'intéresse.

La distinction survenue dans les années 70-80 entre schizophrénie et autisme, a permis à l'autisme de rentrer dans les « Troubles globaux du développement » dans le DSM III, prémices, des « Troubles Envahissants du Développement » (TED) des DSM IV et IV-TR(2) puis dans les TSA.

1.1.1 Evolution du diagnostic d'autisme dans le DSM IV-TR et le DSM-5

Le DSM IV-TR s'organise en un grand chapitre intitulé « Troubles cliniques et autres situations qui peuvent faire l'objet d'un examen clinique » débutant par une section sur les troubles infantiles. Dans celle-ci, se trouve la grande catégorie des « Troubles envahissants du développement » qui renvoie au champ autistique bien séparément des schizophrénies. Dans cette classification américaine, les TED sont déjà utilisés au sens de « spectre autistique » et regroupe alors cinq troubles : le trouble autistique, le syndrome de Rett, le trouble désintégratif de l'enfance, le syndrome d'Asperger et le trouble envahissant non spécifié (TED-NOS). Le DSM-5, propose une évolution vers une simplification avec la dénomination de « Troubles du Spectre Autistique » en remplacement des TED et des 5 sous-catégories. Ces TSA faisant eux même partie d'un chapitre nouveau « les troubles du neurodéveloppement ».

Les critères diagnostiques du DSM IV-TR décrivent la triade classique : altération des interactions sociales, troubles de la communication, comportement restreints et/ou stéréotypés auquel s'ajoute un critère de temps, avant « 3 ans ». Ceci afin d'inscrire le trouble autistique dans une précocité, dans la continuité de Kanner, Rutter, Kolvin (2). Dans le DSM 5, seuls deux critères du DSM IV sont retenus car les troubles de la communication et les troubles des interactions sociales fusionnent en un seul critère, que nous pouvons désigner, en français, par le trouble de communication sociale (2). Quant au critère d'âge précisé, il devient plus flou, au profit de la période précoce du développement. La classification se termine sur l'ajout de possibles déficiences : avec ou sans déficit intellectuel ; avec ou sans déficit du langage ; avec une condition médicale, ou génétique connue, ou un facteur environnemental; avec un trouble neurodéveloppemental, mental, ou comportemental; avec catatonie. Ainsi, les personnes ayant des diagnostics bien établis avec le DSM-IV-TR de trouble autistique, syndrome d'Asperger ou trouble envahissant du développement non spécifié doivent recevoir le diagnostic de Trouble du Spectre de l'Autisme ; les patients ayant un diagnostic de syndrome

de Rett ou de syndrome désintégratif de l'enfant, un diagnostic de trouble du spectre autistique précisé de « associé à une condition médicale ou génétique connue ». Enfin, les personnes qui ont des déficits marqués dans la communication sociale, mais dont les symptômes ne répondent pas autrement aux critères du trouble du spectre de l'autisme, doivent être diagnostiquées avec un trouble de la communication sociale pragmatique qui est un nouveau diagnostic introduit dans le DSM-5. De plus, il est associé, une évaluation de la sévérité des critères du trouble en trois niveau allant de « nécessitant de l'aide, de l'aide importante, de l'aide très importante » (9).

Les classifications américaines inscrivent donc clairement les troubles du spectre autistique dans les troubles neurodéveloppementaux débutant précocement.

1.1.3 L'autisme selon la CIM-10

Cette classification, propose quant à elle, un grand chapitre des « Troubles du développement psychologiques » au sein duquel se trouvent les « Troubles envahissants du développement » dont l'autisme infantile, l'autisme atypique, le syndrome de Rett, le trouble désintégratif de l'enfant, l'hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés, le syndrome d'Asperger, les autres troubles envahissants du développement et les troubles envahissants du développement sans précision. On note 3 sous chapitres de la CIM-10 (le syndrome de Rett, le trouble désintégratif de l'enfant et le syndrome d'Asperger) communs au DSM-IV-TR.

Comme pour les DSM, on trouve une note sur le diagnostic différentiel entre schizophrénie et autisme.

1.1.4. L'Autisme dans la CFTMEA-R 2012

Son évolution voit se transformer la première catégorie de son axe 1 « Autisme et troubles psychotiques » en « Troubles Envahissants du Développement, schizophrénies, troubles psychotiques de l'enfance et de l'adolescence » dans sa dernière version. De plus, le sous-chapitre « Psychoses précoces » est devenu « Autisme et troubles envahissants du développement ». Elle a donc supprimé le terme de psychose lié à l'autisme et introduit le terme de TED au moment où le DSM-5 l'a supprimé (2).

Il est décrit dans la classification française une spécificité : les dysharmonies multiples et complexes du développement, et les dysharmonies psychotiques qui appartiennent au sous-chapitre « Autisme et TED ». Les dysharmonies psychotiques, individualisées par Roger Misès (1966), correspondent à des formes dans lesquelles l'analyse psychopathologique révèle des éléments psychotiques sous une symptomatologie incluant des retards et des dysharmonies des acquisitions psychomotrices et cognitives, associées à des troubles du comportement. Elles n'ont pas de correspondance dans la CIM-10. Les enfants concernés se trouvent classés, soit « autres TED » dans la CIM-10, soit « TED Non Spécifiés » dans le DSM-IV(11). Cette notion clinique se rapproche du concept développé par Cohen et al. (1990) de Multiple Complex Developmental Disorder, MCDD (12-13). Des travaux ont montré que les MCDD auraient tendance à évoluer vers des troubles du spectre de la schizophrénie (14-15).

Tableau 1 : Correspondance des diagnostics des TSA des classifications DSM-IV-TR/DSM-5/ CIM-10/CFTMEA-R2012

<u>DSM-IV</u>	<u>DSM-5</u>	<u>CIM-10</u>	<u>CFTMEA</u>
<p>Axe 1 : Troubles cliniques et autres situations /un examen clinique</p> <p>Troubles habituellement diagnostiqués pendant la 1^{ère}, la 2^{ème} enfance ou l'adolescence</p> <p>Sous-chapitre : TED</p>	<p>1^{er} chapitre Troubles neurodéveloppementaux</p> <p>Troubles du spectre autistiques (TSA)</p>	<p>Chapitre 5 Troubles mentaux et troubles du comportement</p> <p>F 80-89 Les troubles du développement psychologique</p> <p>Sous Chapitre : F 84 TED</p>	<p>Axe 1 général Catégories cliniques de bases</p> <p>Catégorie 1 : Troubles envahissants du développement, schizophrénies, troubles psychotiques de l'enfance et de l'adolescence</p> <p>Sous-chapitre 1.0 : Autisme et TED</p>

On peut noter que seule la CFTMEA-R2012 a dans une même grande catégorie : les TED, les schizophrénies et des troubles psychotiques de l'enfance et de l'adolescence. Dans les autres classifications les TSS sont totalement séparés de l'axe des pathologies survenant dans l'enfance pour le DSM-IV et des pathologies du neurodéveloppement pour le DSM-5.

1.1.4 Comorbidité Schizophrénie/Autisme

Selon Driver et al. (2013) 30% des enfants et des adolescents avec STP ont une comorbidité avec un TSA (16). Dans le DSM-IV et 5, il est possible de considérer une comorbidité entre SCZ et TSA si les critères de SCZ surviennent chez quelqu'un ayant les critères de TSA.

1.1.6 Trajectoires évolutives différentes

La schizophrénie infantile et l'autisme semblent se différencier notamment par leur profil évolutif propre (17,18). Les TSA évoluent de façon chronique et plutôt linéaire au fur et à mesure du développement de l'enfant alors que les SP, à l'instar des patients adultes, vont évoluer par épisodes intermittents permettant des périodes de rémission plus ou moins complète.

Pour résumer, avant 3 ans les enfants présentant des symptômes graves de troubles du développement évoluent habituellement vers un autisme caractérisé, ceux dont les difficultés se révèlent plus tardivement (au-delà de 5 ans) sont généralement atteints d'autres troubles psychotiques avec un risque non négligeable de développer par la suite des symptômes ressemblant à ceux observés chez les adultes schizophrènes (18).

Tableau 2 : Récapitulatif des caractéristiques de l'autisme, les dysharmonies psychotiques/TED NOS et des schizophrénies précoces d'après Fournernet (18)

Caractéristiques	Autisme	Dysharmonie psychotique/ NOS/ MCDD	TED	Schizophrénies précoces
Age de début	< 3 ans	A partir de 3-4 ans		Rarement avant 8 ans
Symptômes	<p>Altérations qualitatives des interactions sociales</p> <p>Altérations qualitatives des modalités de communication</p> <p>Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités</p>	<p>Troubles persistant de la régulation des affects et de l'anxiété</p> <p>Angoisses diverses et envahissantes</p> <p>Trouble du cours de la pensée</p> <p>Irrationalité du discours, confusion</p> <p>Intense activité phantasmatique débordant par intermittence les processus de pensée et le rapport à la réalité ambiante (sans idées délirantes)</p> <p>Troubles du comportement et des interactions sociales</p> <p>Evitement, désintérêt, manque d'empathie</p>		<p>Hallucinations</p> <p>Idées délirantes</p> <p>Troubles du cours de la pensée</p> <p>Discours désorganisé, illogique</p> <p>Troubles du comportement et des interactions sociales</p> <p>Emoussement affectif « Bizarrerie »</p> <p>Perte de volonté</p>
Caractéristiques	Autisme	Dysharmonie psychotique/ NOS/ MCDD	TED	Schizophrénies précoces
Compétences intellectuelles	Du retard mental (75% des cas) à l'intelligence supérieure	Hétérogénéité du profil cognitif		Intelligence normale faible à moyenne Retard mental (15%) des cas
Evolution	Continue et chronique	Grande variabilité		Episodique et intermittente avec possibilité de rémissions plus ou moins complètes

1.2 Liens psychopathologiques entre TSS et TSA

Sous beaucoup d'aspects les TSA diffèrent des TSS. Il n'y a pas de retrait actif de la vie sociale, mais bien une incapacité de développer des relations sociales, la vie imaginaire n'est pas riche, elle est au contraire particulièrement pauvre. Il n'y a pas de phases alternées d'amélioration et de rechute comme dans la schizophrénie et on retrouve rarement les symptômes propres à la schizophrénie comme le délire et les hallucinations.

Cependant, certains symptômes cliniques se dégagent et pourraient être communs au spectre de la schizophrénie et de l'autisme.

1.2.1 Symptômes positifs :

Des hallucinations ou pseudo-hallucinations comme le fait de se parler à soi-même peuvent être retrouvées chez des patients ayant un diagnostic de syndrome d'Asperger (19). Les préoccupations somatiques fréquentes en cas de TSA qui peuvent évoquer la dysmorphophobie de la schizophrénie. Certains patients atteints de TSA peuvent présenter des idées délirantes, elles sont le plus souvent de type persécutoire, s'appuyant en partie sur des éléments de réalité et sans trouble du cours de la pensée faisant alors éliminer le diagnostic de SP. Pour certains auteurs, Spek et al. (2010), au contraire les symptômes positifs seraient le point de différence entre les deux groupes de troubles (20).

1.2.2 Symptômes négatifs

Les deux troubles partagent des difficultés à initier des interactions sociales réciproques et à les maintenir (8). Des troubles de la communication non verbale du TSA (trouble de la mimique, de la gestuelle, absence de modulation de la voix, la pauvreté du contact oculaire), l'absence de réciprocité émotionnelle peuvent être interprétés comme des signes négatifs de la schizophrénie tels que l'émoussement affectif ou comme un syndrome déficitaire. Mais,

contrairement aux TSS, la communication non verbale des patients TSA n'est pas stimulée par l'existence d'interactions sociales. Une difficulté à exprimer son ressenti ou ses émotions dans les TSA peut conduire à tort au diagnostic de difficultés cognitives des TSS. Les TSA et les TSS peuvent présenter une réduction de l'utilisation de la gestuelle, une pensée concrète, une pauvreté du contact oculaire, des persévérances, des mouvements inhabituels du corps (21). Spek et al. (2010) ont montré que les deux spectres de troubles ont en commun des signes négatifs même s'ils sont sous-tendus par des mécanismes différents (20).

1.2.3 Signes de désorganisation

Les angoisses de certains patients avec TSA peuvent évoquer la désorganisation schizophrénique. Spek et al. (2010) ont montré à partir du questionnaire de personnalité schizotypique (SPQ, Vollema et Hoijtink, 2000) que les adultes schizophrènes et les autistes de haut niveau obtenaient des scores identiques (20). Or, ce questionnaire évalue la dimension de désorganisation par deux items : le discours bizarre et le comportement bizarre. Pour Barneveld et al.(2011), la désorganisation retrouvée chez des adolescents avec TSA à l'aide du même questionnaire SPQ serait liée à certains traits autistiques tels que les compétences de communication et la difficulté de changement attentionnel (22).

1.2.4 Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique

Des éléments catatoniques peuvent se trouver dans les TSA et dans les TSS. Selon une revue récente sur la catatonie chez l'enfant et l'adolescent de Benarous X.et al. (2017), les TSS sont les premiers troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent sous-jacents à la catatonie. La catatonie peut aussi être observée chez les jeunes atteints de troubles du développement (23). En évaluant 506 patients TSA, Wing and Shah (2000) ont pu démontrer que la catatonie peut être distinguée des manifestations motrices ou comportementales d'un trouble du

développement (24). L'hypothèse selon laquelle un épisode catatonique peut compliquer le déroulement du développement a été généralisée depuis par d'autres auteurs (25-27) Chez les jeunes atteints de troubles du développement, le diagnostic de catatonie peut être plus difficile en raison du chevauchement des symptômes. La catatonie devrait être suspectée lorsque le patient présente une augmentation nette et soutenue des symptômes moteurs préexistants (lenteur ou agitation psychomotrices). Ou lorsque de nouveaux symptômes sont observés (négativisme extrême ou mutisme, stéréotypies, les particularités du mouvement volontaire, l'écholalie ou échopraxie) (28). Les mouvements répétitifs, les postures, et l'agitation sont des symptômes communs dans l'autisme, Dhossche et al.(2006) ont suggéré qu'une modification marquée du comportement moteur devrait persister pendant au moins quelques jours ou semaines avant d'envisager un diagnostic de catatonie (29).

1.3 Evolution d'un TSA vers un TSS

Certains patients TED vont évoluer vers un TSS (30). Plusieurs études retrouvent des antécédents autistiques chez des patients schizophrènes par le biais d'études rétrospectives (31-34). Chez les patients avec STP, presque la moitié d'entre eux présentaient des TED avant le début des troubles psychotiques (35). D'autres études longitudinales de suivi de cohortes d'enfants avec TSA décrivent une évolution de ces patients vers un TSS. En effet, deux études de suivi d'enfants autistes font références à ce sujet celle de Volkmar et Cohen (1991) (36) et celle de Mouridsen et al. (1999) (37). Ces auteurs décrivent un faible nombre de patients évoluant vers une schizophrénie ce qui rejoint les résultats des travaux faits par Sporn et al. (2004) (38) et Hofvander et al. (2009) (39).

2. Liens génétiques et neurobiologiques

L'équipe du professeur Judith Rapoport du NIMH (National Institute of Mental Health) qui travaille sur la plus grande cohorte d'enfants avec STP depuis une trentaine d'années, s'est interrogée dans les années 2000 sur le lien existant entre la STP et les TSA. Cette équipe a cherché à savoir si l'association de la STP avec un TSA était une comorbidité ou un variant phénotypique de la STP (38). Ainsi Sporn et al. (2004) a caractérisé (sur le plan démographique, clinique, et neuroanatomique) un groupe d'enfants avec STP et TSA (STP-TSA). Puis, ce groupe a été comparé à un groupe d'enfants avec une STP seule. Les auteurs ont observé plus de garçons dans le groupe STP-TSA, mais aucune différence concernant l'origine ethnique, l'âge de début des troubles psychotiques et les performances cognitives. Les deux groupes ne différaient pas non plus en ce qui concernait les évaluations cliniques au début de l'étude, à 2 ans et à 6 ans, telles que l'Impression clinique globale, les symptômes positifs, les symptômes négatifs, l'anxiété, la dépression, la tolérance et la réponse à la clozapine. Sur le plan génétique, l'équipe a effectué une étude de gènes candidats et a étudié les Single Nucleotide polymorphisms (SNPs) de gènes déjà reconnus comme liés à l'autisme chez les sujets avec STP. De plus, des tests de déséquilibre de transmission ont été appliqués dans les deux groupes avec STP seule et STP-TSA. Finalement, aucun risque génétique additionnel pour la STP n'a été retrouvé à partir de ces gènes candidats de l'autisme dans les deux groupes. Deux résultats étaient soulignés dans cette étude, la réduction du taux de matière grise était plus rapide dans le groupe STP-TSA et le diagnostic d'autisme chez deux frères d'enfants avec STP-TSA soit un taux de 4,9 %. Or, ce taux est identique à celui des études des fratries d'enfant avec autisme. Les auteurs concluent donc que cela implique une connexion génétique familiale entre STP et autisme (38).

Depuis cette période, des gènes candidats aux deux phénotypes TSA et TSS ont été mis en évidence (40,41).

Tableau 3 : Gènes candidats validés pour les TSA et les TSS d'après de Lacy et King (41)

Gène	Fonction	Autres phénotypes
RENL	Migration neurale, polarisation	Lissencéphalie, Maladie d'Alzheimer
DISC 1	Développement neural, plasticité synaptique, cible mammifère de la régulation de la rapamycine (mTOR)	Dépression, troubles bipolaires
FOXP2	Contrôle DISC1, CNTAP2, langage, développement neural	Dyspraxie verbale de développement
BDNF	Facteur neurotrophique, contrôle mTOR/AKT	Maladie d'Alzheimer, Maladie de Huntington
MECP2	Régulateur épigénétique	Syndrome de Rett
UBE3A	Régulateur épigénétique	Syndrome d'Angelman
NLGN3	Composant postsynaptique couplé à NRXN	Indéfini
NLG4	Composant postsynaptique couplé à NRXN	Déficience intellectuelle
NRXN1	Composant présynaptique couplé à NRXN	Phénotype Pitt-Hopkins
SHANK3	Protéine postsynaptique des neurones glutamatergiques	Syndrome de Phelan McDermid
CNTAP2	Adhésion et différenciation cellulaire	Déficience intellectuelle, Epilepsie, déficience du langage
CNTAP4		
GRIN2B	Sous-unité des récepteurs NMDA	Déficience intellectuelle, Epilepsie
NTGN1	Orientation axonale	Troubles bipolaires
GABRB3	Sous-unité des récepteurs GABA	Troubles bipolaires
GABRA5		
GAD	Conversion du glutamate en GABA	Epilepsie
CACNA1C	Sous-unité des canaux calcium voltage dépendant	Troubles bipolaires, syndromes de Brugada et Timothy
SLC25A12	Membrane mitochondriale, protéine de canal	Troubles mitochondriaux
OXTR/OXT	Récepteur ocytocine/gène ocytocine	Indéfini
ZNF804A	Régulateur de la transcription de PRSS16/COMT	Troubles bipolaires

Des polymorphismes génétiques (Copy Number Variants, CNV) de gènes impliqués dans des anomalies des circuits neuronaux des TSA et des TSS ont été décrits (41).

Tableau 4 : Copy Number variants (CNVs) impliqués dans les TSA et les TSS d'après de Lacy et King (41) et Laurent et al.(42)

Type et région	Gènes candidats	Phénotypes
1q21.1 Del	Non identifié	SCZ, TSA, DI, TDAH, Déficit en IgE, microcéphalie
1q21.1 Dup	Non identifié	TSA, DI, TDAH
2p16.3 Del	NRXN1	SCZ, TSA, DI
3q29 Del	PAK2	SCZ, DI, TDAH
3q29 Dup	Non identifié	DI
15q11.2 Del	CYF1P1	DI, RDD, SCZ, TSA, déficit en IgE, TOC, EDM
15q11-13 Dup	GABRA5, GABRB3, GABG3, et autres	SCZ, TSA, DI, Ataxie
15q13.3 Del	CHRNA7	SCZ, TSA, DI
16p11.2* Del	DOC2A, ERK1	SCZ, TSA, DI, Troubles des apprentissages, macrocéphalies
16p11.2* Dup	DOC2A, ERK1	SCZ, TSA, DI, RDD, microcéphalie
16p13.11 Del	NDE1	SCZ, TSA, DI
16p13.11 Dup	NDE1	SCZ, TSA, DI, TDAH, déficit en IgE,
17q12	Non identifié	SCZ, TSA, DI
22q11.2*	PRODH, COMT, DGCR6, TRX1	SCZ, TSA, DI, Epilepsie Appelé Syndrome de Di Georges, syndrome de Shprintzen ou syndrome Vélocardiofacial
22q11.21	PRODH, COMT, DGCR6, TRX1	DI, RDD
22q13.3	SHANK3	DI, RDD, TSA, SCZ

SCZ : schizophrénie, TSA : trouble du spectre autistique, DI : déficience intellectuelle, RDD : retard de développement, TDAH : trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, EDM : épisode dépressif majeur, TOC : trouble obsessionnel compulsif, IgE : Immunoglobuline E

**CNV les plus fréquemment associés à la schizophrénie*

Les délétions exoniques de la NRXN1 sont le seul exemple de CNV qui affecte un seul gène et montre une augmentation importante du risque pour la schizophrénie. Or les neurexines sont des protéines présynaptiques qui forment des complexes trans-synaptiques avec les neuroligines, protéines post-synaptiques. Cela participe à la régulation du développement des synapses et de la transmission synaptique (42). Des mutations ponctuelles ont été identifiées dans les neurexines dans l'autisme et la schizophrénie (43).

Des études ont montré que les deux spectres de trouble sont hautement héréditaires (44,45). Les récentes analyses génétiques ont souligné la continuité des phénotypes psychiatriques des TSA et TSS au-delà des limites des diagnostics actuels (46). La nature des influences génétiques partagées par les troubles du neurodéveloppement comme les TSA, et les maladies psychiatriques débutant à l'âge adulte, comme la schizophrénie, reste cependant moins bien comprise (47).

Les travaux récents tendent à chercher les similitudes génétiques sous un angle dimensionnel plutôt que catégoriel en comparant des échantillons cliniques à la population générale (48). Et ce sont attelés à explorer les dimensions communes aux deux spectres de troubles telles que les perturbations de communication sociale ou cognitives.

Ainsi, St Pourcain et al. (2017), se sont intéressés aux difficultés de communication sociale. Ils ont démontré que les TSA et la schizophrénie présentaient un profil développemental distinct d'une population avec des difficultés de communication sociale, issue de la population générale malgré un chevauchement génétique commun. En effet, cette grosse étude multicentrique a comparé sur le plan génétique trois groupes de sujets. Premièrement, des sujets issus d'une cohorte suivie depuis la naissance, repérés comme ayant des difficultés de communication sociale à l'aide d'une échelle la « Social communication Disorder Checklist » passée à différents âges (8, 11,14 et 17 ans). Deuxièmement, des sujets ayant des TSA, diagnostiqués par l'échelle « Autism Diagnostic Interview », issus du « Psychiatric Genomics Consortium ». Et troisièmement, des sujets avec une schizophrénie issue d'une mega-analyse du « Psychiatric Genomics Consortium ». Pour analyser la spécificité du chevauchement génétique entre les sujets avec des difficultés de communication et ceux avec une schizophrénie, les chercheurs ont aussi étudié des patients avec d'autres pathologies psychiatriques débutant à l'âge adulte, telles que la dépression et les troubles bipolaires. Cette étude a prouvé qu'il existe un chevauchement génétique commun aux difficultés de

communication sociale et aux deux troubles TSA et schizophrénie mais qu'il n'y a pas de susceptibilité génétique partagée entre ces troubles. En effet, le chevauchement génétique avec les TSA était plus fort chez les sujets présentant des difficultés de communication sociale durant la 2^{ème} enfance alors qu'il était plus fort avec la schizophrénie chez ceux présentant des difficultés de communication sociale à l'adolescence. Et ce chevauchement n'était pas retrouvé chez les sujets ayant d'autres pathologies psychiatriques que la schizophrénie. Ces résultats suggèrent que les déficiences de la communication sociale seraient une partie du phénotype des TSS génétiquement influencée, ce qui était déjà connu pour les TSA (49). Et que, le lien polygénique manifeste entre les TSA et la schizophrénie n'a cependant pas la même susceptibilité génétique entre ces deux troubles (47).

Une étude très récente, Fiksinski et al. (2017), a cherché à démontrer que les sujets porteurs du syndrome de délétion du chromosome 22q11.2 ayant un diagnostic ou des symptômes de TSA sont plus susceptibles de développer un trouble psychotique que ceux sans TSA. Ainsi, cette étude longitudinale, a évalué les diagnostics de TSA et de schizophrénie à l'âge de 14,3 ans et de 19 ans chez 89 enfants porteurs de la délétion chromosomique. Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'effet prédictif du diagnostic de TSA sur le développement d'un trouble psychotique ($p = 0,270$) chez les personnes avec le syndrome de délétion du chromosome 22q11.2. Et même, la proportion de sujets ayant développé un trouble psychotique était plus élevée dans le groupe sans TSA. Les auteurs pointent d'une part, que les TSA et les troubles psychotiques doivent être considérés comme des conséquences neuropsychiatriques du syndrome de délétion 22q11.2. relativement indépendantes et d'autre part, que les symptômes caractéristiques des TSA ne semblent pas représenter une phase prodromique de la schizophrénie (50). Cela reflète la pénétrance incomplète (tous les patients ne développent pas un trouble psychotique) et la pléiotropie (plusieurs expressions phénotypiques de l'anomalie génétique) de la délétion 22q11.2.

Parmi les hypothèses récentes cherchant à expliquer les mécanismes physiopathologiques des dimensions communes aux deux spectres que sont les troubles des relations sociales et de la cognition, deux champs nouveaux de recherches se développent : les anomalies du système excitateur/inhibiteur de l'activité corticale (40) et le rôle joué par une neuroinflammation pendant le développement cérébral (51).

Concernant, l'hypothèse du déséquilibre du système Excitateur/Inhibiteur, il s'agit notamment du système glutamatergique, le glutamate étant un neuromédiateur excitateur et le GABA un neuromédiateur inhibiteur. Ce déséquilibre pourrait être induit par des perturbations de la formation des circuits neuronaux ou des anomalies des gènes qui codent pour les protéines impliquées dans ces processus, dans les TSA et les TSS (52). Des études postmortem, ont rapporté des changements structurels des circuits des deux systèmes excitateur glutamatergique et inhibiteur GABAergique chez des patients avec un TSA associé à un TSS (53-55).

L'hypothèse inflammatoire quant à elle, expliquée dans une mini-revue de la littérature de Kanagawa Y. et Chiba K. (2016), propose un possible mécanisme pour les déficits de la cognition sociale dans les TSA et les TSS. Il serait lié à une aberration de fonctionnement de la même région du cerveau, celle qui régule les déficits de la cognition sociale, le Cortex Préfrontal Dorsolatéral. Alors même que les dysfonctionnements ne démarrent pas dans les mêmes zones du cerveau pour les TSA et les TSS ce qui pourrait expliquer le décalage de l'apparition des symptômes en fonction du neurodéveloppement dans les deux troubles. Ces aberrations de fonctionnement seraient induites par une neuroinflammation microgliale et des anomalies de l'environnement intracérébral (51).

CONCLUSION

Depuis les premières descriptions des Schizophrénies Précoces, des symptômes communs à l'autisme sont reconnus. Les nombreuses tentatives de différenciation et d'individuation de ces deux entités depuis les années 80 ont probablement permis en pratique courante de clarifier les diagnostics et de développer des prises en charge spécifiques notamment pour les TSA. En recherche et spécifiquement pour la génétique, là encore la nécessité d'affiner les descriptions phénotypiques est d'une grande importance, l'utilisation de critères des classifications internationales prend alors tout son sens. Cependant, il est admis que ces deux troubles partagent des signes cliniques soit au cours du temps (un TSA peut évoluer vers un TSS) soit dans le même temps, il s'agit alors d'une comorbidité.

Des travaux très récents questionnent encore sur les liens entre ces deux spectres de pathologies neurodéveloppementales et tentent de trouver des amorces de réponse par l'étude des dimensions partagées par les troubles plutôt que par les diagnostics eux-mêmes. Ceci rejoint l'abord dimensionnel vers lequel tend le DSM-5.

De plus, même si les progrès en génétique concernant les TSA et les TSS sont importants ces dernières années, la question d'une étiologie génétique commune aux deux spectres reste extrêmement complexe et non résolue. Pour cela il serait intéressant, d'après Laurent et al. (2013) d'étudier une population de SP, particulièrement ceux qui présentent un terrain prémorbide neurodéveloppemental, troubles du spectre autistique ou troubles développementaux qui pourrait être porteurs de mutations à plus haute pénétrance. Cela permettrait de comprendre les mécanismes qui sous-tendent la schizophrénie (42).

REFERENCES

1. Kanner L. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizophr.* 1971 Jun;1(2):119–45.
2. Coulon N. Spectre autistique et schizophrénies précoces dans la nosographie actuelle : un lien ? *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2016 Jan ;64(1):46–51.
3. Rutter M. Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Child Schizophr.* 1972 Dec;2(4):315–37.
4. Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classifications. *Br J Psychiatry.* 1971;118:381–4.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM III). 3rd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1980.
6. Takara K, Kondo T, Kuba T. How and Why is Autism Spectrum Disorder Misdiagnosed in Adult Patients? - From Diagnostic Problem to Management for Adjustment. *Ment Health Fam Med* x. 2015;11(1):73–88.
7. CIM-10 Version:2008 [En ligne]. [Consulté le 30 Avr 2017]. Disponible sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr>
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV-R). (4th ed. Revised). Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2000.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM 5). Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
agnostic_and_Statistical_Manual_of_Mental_Disorders_DSM-5_Fifth_Edition
10. Misès, et al. CFTMEA-R. 2012. Classification française des troubles mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent. Presses EHESP. Rennes; 2012. [128 p].

11. Bursztejn C, Raynaud J-P, Misés R. Autisme, psychose précoce, troubles envahissants du développement. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2011 May; 169(4):256–9.
12. Cohen DJ, Paul R, Volkmar FR. Issues in the Classification of Pervasive and Other Developmental Disorders: Toward DSM-IV. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1986 Mar 1;25(2):213–20.
13. Towbin KE, Dykens EM, Pearson G, Cohen D. Conceptualizing “Borderline Syndrome of Childhood” and “Childhood Schizophrenia” as a Developmental Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993 Jul 1;32(4):775–82.
14. Jansen LMC, Gispen-de Wied CC, Van der Gaag RJ, ten Hove F, Willemsen-Swinkels SWM, Harteveld E, et al. Unresponsiveness to psychosocial stress in a subgroup of autistic-like children, Multiple Complex Developmental Disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2000 Nov 1;25(8):753–64.
15. Sprong M, Becker HE, Schothorst PF, Swaab H, Ziermans TB, Dingemans PM, et al. Pathways to psychosis: A comparison of the pervasive developmental disorder subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the “At Risk Mental State.” *Schizophr Res.* 2008 Feb 1;99(1):38–47.
16. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013 Oct;(22(4)):539–55.
17. Dumas J. *Psychopathologie de l’enfant et de l’adolescent.* 2ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2005. 520 p. (Ouvertures Psychologiques).
18. Fourneret P, Georgieff N, Franck N. La schizophrénie infantile : données actuelles et principes de prise en charge thérapeutique. *Arch Pédiatrie* 2013 Jul; 20(7):789–99.
19. Szatmari P, Bartolucci G, Bremner R, Bond S, Rich S. A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Autism Dev Disord* 1989 Jun 1;19(2):213–25.

20. Spek AA, Wouters SGM. Autism and schizophrenia in high functioning adults: Behavioral differences and overlap. *Res Autism Spectr Disord*. 2010 Oct 1;4(4):709–17.
21. Sasson NJ, Pinkham AE, Carpenter KLH, Belger A. The benefit of directly comparing autism and schizophrenia for revealing mechanisms of social cognitive impairment. *J Neurodev Disord*. 2010 Dec 16;3(2):87.
22. Barneveld PS, Pieterse J, de Sonnevile L, van Rijn S, Lahuis B, van Engeland H, et al. Overlap of autistic and schizotypal traits in adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Schizophr Res*. 2011 Mar 1;126(1):231–6.
23. Benarous X, Raffin M, Ferrafiat V, Consoli A, Cohen D. Catatonia in children and adolescents: New perspectives. *Schizophr Res*. 2017 Jul 25.
24. Wing L, Shah A. Catatonia in autistic spectrum disorders. *Br J Psychiatry*. 2000 Apr 1; 176(4):357–62.
25. Dhossche DM. Autism as early expression of catatonia. *Med Sci Monit*. 2004 Mar 1;10(3):RA31-RA39.
26. Kakooza-Mwesige A, Wachtel LE, Dhossche DM. Catatonia in autism: implications across the life span. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Sep 1;17(6):327–35.
27. Ohta M, Kano Y, Nagai Y. Catatonia in Individuals With Autism Spectrum Disorders in Adolescence and Early Adulthood: A Long- term Prospective Study. *Int Rev Neurobiol*. 2006 Jan 1;72:41–54.
28. Taylor MA, Fink M. Catatonia in Psychiatric Classification: A Home of Its Own. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul 1; 160(7):1233–41.
29. Dhossche DM, Shah A, Wing L. Blueprints for the Assessment, Treatment, and Future Study of Catatonia in Autism Spectrum Disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2006 Jan 1;72:267–84.
30. Hommer RE, Swedo SE. Schizophrenia and Autism—Related Disorders. *Schizophr Bull*. 2015 Mar 1;41(2):313–4.

31. Cantor S, Evans J, Pearce J, Pezzot-Pearce T. Childhood schizophrenia: present but not accounted for. *Am J Psychiatry*. 1982 Jun;139(6):758–62.
32. Watkins JM, Asarnow RF, Tanguay PE. Symptom Development in Childhood Onset Schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry*. 1988 Nov 1; 29(6):865–78.
33. McKenna K, Gordon C, Lennane M, Kaysen D, Fahey K, Rapoport J. Looking for Childhood-Onset Schizophrenia: The First 71 Cases Screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Jun 1;33(5):636–44.
34. Alaghband-Rad J, McKenna K, Gordon CT, Albus KE, Hamburger SD, Rumsey JM, et al. Childhood-Onset Schizophrenia: The Severity of Premorbid Course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Oct 1;34(10):1273–83.
35. Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, Addington A, Gogtay N. Autism Spectrum Disorders and Childhood-Onset Schizophrenia: Clinical and Biological Contributions to a Relation Revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Jan 1;48(1):10–8.
36. Volkmar FR, Cohen DJ. Comorbid association of autism and schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991 Dec; 148(12):1705–7.
37. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Validity of childhood disintegrative psychosis. General findings of a long-term follow-up study. *Br J Psychiatry*. 1998 Mar 1;172(3):263–7.
38. Sporn AL, Addington AM, Gogtay N, Ordoñez AE, Gornick M, Clasen L, 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.
39. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2009 Jun 10;9:35.

40. Canitano R, Pallagrosi M. Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia Spectrum Disorders: Excitation/Inhibition Imbalance and Developmental Trajectories. *Front Psychiatry*. 2017;8:69.
41. Lacy N de, King BH. Revisiting the Relationship Between Autism and Schizophrenia: Toward an Integrated Neurobiology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9(1):555–87.
42. Laurent C, Giannitelli M, Cohen D, Levinson DF. Génétique des schizophrénies : mise en perspective des schizophrénies à début précoce et autres pathologies du développement. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2013 Aug 1;61(5):317–25.
43. Gauthier J, Siddiqui TJ, Huashan P, Yokomaku D, Hamdan FF, Champagne N, et al. Truncating mutations in NRXN2 and NRXN1 in autism spectrum disorders and schizophrenia. *Hum Genet*. 2011 Oct 1;130(4):563–73.
44. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet*. 2014 Aug;46(8):881–5.
45. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 2004 Nov 1;16(4):260–83.
46. Owen MJ. New Approaches to Psychiatric Diagnostic Classification. *Neuron*. 2014 Nov 5;84(3):564–71.
47. St Pourcain B, Robinson EB, Anttila V, Sullivan BB, Maller J, Golding J, et al. ASD and schizophrenia show distinct developmental profiles in common genetic overlap with population-based social communication difficulties. *Mol Psychiatry*. 2017 Jan 3.
48. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013 May 14;11:126.

- 49 Robinson EB, St. Pourcain B, Anttila V, Kosmicki JA, Bulik-Sullivan B, Grove J, et al. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. *Nat Genet* 2016 May;48(5):552–5.
50. Fiksinski AM, Breetvelt EJ, Duijff SN, Bassett AS, Kahn RS, Vorstman JAS. Autism Spectrum and psychosis risk in the 22q11.2 deletion syndrome. Findings from a prospective longitudinal study. *Schizophr Res.* 2017 Jan 21.
51. Nakagawa Y, Chiba K. Involvement of Neuroinflammation during Brain Development in Social Cognitive Deficits in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016 Sep;358(3):504–15.
- 52 Gao R, Penzes P. Common Mechanisms of Excitatory and Inhibitory Imbalance in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *Curr Mol Med.* 2015 Feb 1;15(2):146–67.
53. Chattopadhyaya B, Cristo GD. GABAergic Circuit Dysfunctions in Neurodevelopmental Disorders. *Front Psychiatry.* 2012 May 31;3.
54. Glausier JR, Lewis DA. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience.* 2013 Oct 22;251:90–107.
- 55 Hutsler JJ, Zhang H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2010 Jan 14; 1309:83–94.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 6

**TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE DES
SCHIZOPHRENIES PRECOCES**

INTRODUCTION

Afin de proposer la prise en charge la plus adaptée possible à l'enfant atteint de SP, il est primordial d'évaluer précisément son état clinique, cognitif, ses capacités aux relations sociales, sa scolarité, sa vie affective, ses antécédents personnels et familiaux.

Il doit être proposé à l'enfant et sa famille des mesures visant à soulager les symptômes, et un projet permettant au jeune de poursuivre au mieux son parcours de vie. Il s'agit de proposer des projets thérapeutiques globaux et pluridisciplinaires, susceptibles d'intégrer la dimension de soin psychothérapeutique et celle des apprentissages (1,2).

Cette phase est extrêmement importante car l'enfant ou l'adolescent débutant un trouble psychotique est potentiellement un patient adulte avec une maladie chronique et handicapante en devenir. La plupart des patients avec SP évoluent vers une forme chronique de la maladie (3-4). Le rapport aux soins et aux soignants que l'enfant ou l'adolescent va développer pendant cette phase de vie peut influencer sa capacité à accepter et poursuivre les soins ultérieurement et donc le pronostic de ses troubles. Une information sur la maladie et les traitements devra être délivrée et adaptée à la capacité de compréhension du patient et de son entourage, faite de façon progressive, répétée, cohérente et partagée (5).

1. Traitements médicamenteux

L'objectif est de réduire dans les meilleurs délais les hallucinations ou les idées délirantes envahissantes, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital du jeune (risque de passage à l'acte suicidaire, risque de déshydratation ou d'inanition en cas de délire d'empoisonnement par exemple...)

1.1. Prescriptions des antipsychotiques :

Selon les recommandations de bonne pratique anglaises et américaines, les antipsychotiques sont considérés comme le traitement de première intention pour les TSS chez l'enfant et l'adolescent et notamment en premier choix les antipsychotiques de deuxième génération (ADG) (6-9). Les ADG incluent plusieurs médicaments : la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine, l'aripiprazole la ziprasidone, la palipéridone sont ceux commercialisés en France. Ces médicaments sont classés comme « atypiques » par rapport aux antipsychotiques de première génération, en raison de leurs propriétés chimiques, qui incluent une dissociation rapide des récepteurs dopaminergiques de type 2 et le blocage des récepteurs sérotoninergiques de type 2A (10). Quelques études ont démontré l'efficacité de ces ADG sur les symptômes positifs de la SP (11-13) et ne trouvent pas de différence d'efficacité entre la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine (14-16). De plus, certaines études ont également montré que le traitement par les ADG au moment du premier épisode de la schizophrénie est associé à de nombreuses améliorations du fonctionnement cognitif (17). Ces résultats sont confirmés dans une revue de la littérature menée par Stip et al. (2006) et notamment pour l'attention et les fonctions exécutives qui s'améliorent avec les ADG par rapport aux médicaments neuroleptiques traditionnels chez les patients adultes avec TSS (18). Ces médicaments peuvent être donnés sous différentes galéniques (solutions buvables, comprimés à avaler, comprimés orodispersibles, injection à efficacité immédiate ou retardée). Il est préférable, chaque fois que cela est possible, de privilégier les formes orales aux formes injectables réservées à l'urgence (1).

Le choix de l'antipsychotique et sa forme d'administration font entrer en ligne de compte plusieurs paramètres : l'autorisation de mise sur le marché, le profil d'efficacité, la préférence du patient et de sa famille, le contexte de vie du patient, l'expérience du praticien (7). Avant tout démarrage d'une prescription d'ADG, les bénéfices attendus et les effets indésirables

sont expliqués au patient et sa famille ainsi que les contraintes liées à la surveillance de la tolérance des médicaments (6). Il est aussi conseillé au patient et à sa famille de suivre une bonne hygiène de vie comprenant : l'arrêt du tabac et du cannabis, un régime alimentaire équilibré (limité en graisse et sucre) et de l'exercice physique régulier (19,20).

Les doses quotidiennes jugées efficaces chez l'enfant et l'adolescent sont dépendantes du poids et de l'âge du patient (2) (12) (21). Dans tous les cas, l'objectif à atteindre est la posologie minimale efficace afin de limiter les effets indésirables (7). Les doses doivent être administrées initialement à faible quantité et augmentées progressivement.

Les réponses aux antipsychotiques sont individu-dépendantes et donc variables, si les bénéfices sont insuffisants après 6 semaines de traitement à dose adéquate, il est recommandé de changer de molécule (7). Il n'y a pas de consensus actuellement sur la durée du traitement recommandée lorsqu'il est efficace.

Il est recommandé d'associer au traitement médicamenteux des interventions psychothérapeutiques (7) et d'accompagnement pédagogique dès que l'état du patient le permet (1). La résolution de l'épisode aigu prend généralement 6 à 8 semaines (1). Si au-delà de 8 à 12 semaines, et après deux essais successifs d'ADG pris à dose adéquate l'état du patient ne s'améliore pas, on considère qu'il s'agit d'une pathologie résistante (7), ce qui est une indication de traitement par clozapine (22).

1.2 Surveillance des effets indésirables des ADG

Cependant, tous ces ADG peuvent provoquer des effets indésirables. Et il semble qu'ils soient plus intenses que chez les adultes (23). Ainsi, l'Alliance Canadienne pour la surveillance de l'efficacité et de la sécurité des antipsychotiques, « Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in children (CAMESA) » a émis en 2012 des recommandations probantes pour surveiller l'innocuité des antipsychotiques de deuxième

génération chez les enfants et les adolescents. Elles rappellent que « leurs avantages, ne sont pas sans risque: on observe à la fois des effets secondaires métaboliques et neurologiques chez les enfants traités au moyen d'ADG. Le risque de prise de poids, d'augmentation de l'indice de masse corporelle et de taux lipidiques anormaux est plus élevé à l'utilisation d'olanzapine, suivie de la clozapine et de la quéliapine. Quant au risque d'effets secondaires neurologiques des traitements, il est plus élevé à l'utilisation de rispéridone, d'olanzapine et d'aripiprazole. Des interventions de surveillance pertinentes des effets secondaires amélioreront la qualité des soins des enfants traités à l'aide de ces médicaments » (10). Ces traitements imposent une surveillance étroite de la survenue des effets indésirables et de l'efficacité du traitement. La balance bénéfice/risque doit être évaluée quotidiennement au début de la mise en route du médicament, puis à chaque consultation.

1.3 Prescription de médicaments adjuvants

Bien que la polymédication soit à éviter, la prescription de médicaments adjuvants aux ADG, se fait couramment en pratique et vise à soulager le patient de certains effets indésirables induits par les ADG et/ou des symptômes associés aux signes positifs lors de l'épisode psychotique. Il n'y a pas d'étude chez l'enfant et l'adolescent sur ces traitements associés à la prise d'ADG (7).

1.3.1 Les correcteurs des effets indésirables des ADG

Les médicaments utilisés sont les antiparkinsoniens comme correcteurs des effets extrapyramidaux des ADG, les β -bloquants comme correcteurs de l'akathisie (7).

1.3.2 Traitements des symptômes associés aux signes positifs

Les régulateurs de l'humeur peuvent être associés afin de stabiliser l'humeur du patient, d'apaiser l'impulsivité et l'agressivité. Les antidépresseurs sont aussi prescrits pour lutter contre les signes négatifs ou les symptômes de dépression qui peuvent être présents lors d'un épisode psychotique. Enfin les benzodiazépines sont parfois utilisées pour apaiser l'anxiété, l'insomnie ou l'akathisie. Elles sont aussi utilisées en première intention dans le traitement de la catatonie (7) (24,25).

2. Traitements non-médicamenteux

Toutes les recommandations s'accordent à dire que la prescription médicamenteuse seule ne suffit pas au traitement des SP (5-8). Et même si les recommandations anglaises évoquent la possibilité de proposer à l'enfant et sa famille une intervention psychologique seule (sans antipsychotique associé), il est précisé que l'information sur la potentialisation de son efficacité par la prise concomitante du médicament, doit être délivrée aux patients et aux familles (6).

Prendre en considération le niveau de développement de l'enfant ou de l'adolescent, sa maturité affective, ses capacités cognitives (dont les difficultés d'apprentissage), ou un retard de langage est un prérequis à toute intervention psychosociale (6) (8).

2.1 Interventions psychothérapeutiques

La prise en charge psychothérapeutique peut être de type psychodynamique, cognitivocomportementale ou familiale. Elle peut être réalisée soit en consultation, soit en institution et le plus souvent il s'agit d'un hôpital de jour. Elle peut impliquer les parents en fonction des difficultés relationnelles ou éducatives observées (1).

En ce qui concerne les interventions dites « psychosociales » dans la littérature internationale, une revue de 2015, incluant 4 études de psychoéducation et d'interventions familiales pour des patients avec SP (STP et SDAdo) et 4 études sur les thérapies cognitivocomportementales et la remédiation cognitive, conclut à l'efficacité des interventions psychosociales dans le traitement de ces troubles, avec des résultats encore plus probants pour la remédiation cognitive (26). Même si d'autres recherches sont justifiées pour déterminer la durabilité des gains fonctionnels (27).

2.1.1. Les Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC)

Ce sont des programmes de thérapies qui ont été validés comme efficaces dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie à partir d'essais cliniques randomisés, contrôlés chez les adultes. Ils visent à modifier les schémas de pensées dysfonctionnels. Dans la prise en charge de la schizophrénie, les TCC ont pour objectifs d'amener le patient : à établir des liens entre ses pensées, ses émotions ou ses actions et ses symptômes actuels ou passés ; à travailler sur ses perceptions et ses croyances, sur la compréhension et l'acceptation de son expérience ; à surveiller ses propres pensées, sentiments ou comportements ou la récurrence des symptômes ; à trouver d'autres façons de faire face aux symptômes (6).

2.1.2 La Remédiation Cognitive (RC)

Depuis une quinzaine d'années une nouvelle approche thérapeutique dont le postulat repose sur l'hypothèse de la plasticité cérébrale s'est développée : la remédiation cognitive (RC) (28). Des nouvelles techniques de RC se développent et ont déjà fait preuve de leur intérêt clinique dans les troubles pour lesquels une origine neurodéveloppementale est suspectée (28). Elles visent la restauration des processus cognitifs identifiés comme défectueux chez les patients schizophrènes (fonctions exécutives, attentionnelles et mnésiques) (1). Des études chez les patients adultes ont montré son efficacité significative sur le fonctionnement

neurocognitif mais aussi sur des symptômes de la maladie tels que les signes positifs, négatifs, l'anxiété, la dépression et l'estime de soi (29,30). Il manque encore des études sur le RC dans le champ des SP.

Une étude chez des adolescents avec schizophrénie ayant comparé les effets de 3 mois de thérapie par RC à un traitement habituel, a démontré une amélioration des capacités de planification et de la flexibilité mentale (31).

La remédiation cognitive consiste en différents programmes de durée variable, visant, par le biais de tâches, à améliorer et à renforcer la flexibilité mentale, la mémoire de travail ainsi que la mémoire à long terme dans le registre verbal et visuospatial (1). Elle est pratiquée sous forme d'exercices ludiques appliqués en séances individuelles ou en groupe (1). Et peut être dispensée à l'aide de l'outil informatique ou de jeux de société tous deux, forts adaptés aux enfants et adolescents. Les séances ne dépassent pas 60 mn et sont hebdomadaires voir pluri-hebdomadaires.

2.1.3 Prise en charge familiale

Elle est incontournable en pédopsychiatrie. Elle peut être de différente nature et là encore les propositions de soins se feront avec les parents eux-mêmes, en fonction du contexte de la famille et du contexte du lieu de soin.

Il peut s'agir d'une psychothérapie de soutien pour les parents qui doivent être reçus régulièrement au cours du suivi de leur enfant et prendre l'aspect d'une guidance parentale.

La psychothérapie familiale peut être proposée auprès d'équipes formées.

Issue des TCC, la psychoéducation familiale, est aussi recommandée pour améliorer la connaissance de la maladie, des options de traitement par la famille. Afin de mieux prévenir les rechutes, augmenter l'alliance thérapeutique et travailler leur comportement par rapport aux symptômes et trouver de nouvelles stratégies face à ceux-ci (7).

2.1.4 Psychothérapies d'inspiration psychanalytique

La pratique de la cure psychanalytique classique est contre-indiquée dans la SDAo (5). Cependant la prise en compte des éléments théoriques psychanalytiques est intéressante pour permettre de mieux comprendre le vécu de ces jeunes patients. Et bien que les pratiques thérapeutiques dans ce domaine manquent de données basées sur les preuves, elles sont encore le support théorique de nombreuses équipes en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Il existe un important consensus des auteurs français pour estimer que ce genre de pratiques est particulièrement bénéfique (5). Il serait nécessaire que des études dans ce domaine se développent. Il est donc recommandé, dans une optique intégrative et éclectique de les associer à d'autres techniques complémentaires (5).

2.1.5 Psychoéducation, éducation thérapeutique

Elles peuvent être proposées aux patients et aux parents : Soit en séances individuelles, soit en groupe. Pour les patients : elles permettent un travail sur la nature des troubles et leurs conséquences, sur les traitements, un entraînement aux habiletés sociales, une prévention des rechutes, un travail sur les compétences dans les actions du quotidien (toilette, hygiène de vie, présentation ...) et sur les stratégies de résolution de problèmes (7). Des conseils d'hygiène de vie sont importants à donner à l'enfant et son entourage. Ils visent à lutter contre les effets indésirables des ADG d'une part et à diminuer les sources de stress d'autre part. Aussi la pratique d'une activité physique régulière est recommandée (7). Une revue de la littérature, parue en 2016, a rapporté les résultats de trois essais, randomisés et contrôlés visant à évaluer l'impact de la pratique d'exercices d'aérobic sur les fonctions neurocognitives et les structures cérébrales de personnes adultes avec schizophrénie. Auparavant, des études préliminaires ont prouvé que l'aérobic augmente le volume de l'hippocampe et l'épaisseur du cortex en plus d'exercer un effet neuroprotecteur contre la diminution du volume de

l'hippocampe et de l'épaisseur du cortex. De plus, l'aérobic peut aussi augmenter significativement le niveau du facteur neurotrophique issu du cerveau, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), qui est impliqué dans la neurogénèse, la plasticité cérébrale et l'amélioration cognitive. Une étude a observé des augmentations durables des volumes hippocampiques des individus avec SCZ ayant pratiqué les exercices d'aérobic. Tandis qu'une autre a observé des changements temporaires du volume de matière grise qui ont disparu peu de temps après la fin de l'étude. La troisième n'a pas trouvé d'augmentation du volume de matière grise, mais a noté que les participants qui n'ont pas reçu d'intervention d'exercice d'aérobic ont affiché des diminutions de la matière grise, ce qui suggère que l'aérobic et l'amélioration de la condition physique peuvent jouer un rôle neuroprotecteur dans la schizophrénie. La majorité des études examinées ont également démontré que l'aérobic est capable d'augmenter de manière significative les taux sériques de BDNF. L'étude suggère que l'aérobic, joue un rôle significatif chez les patients avec schizophrénie en améliorant la cognition globale, la vitesse de traitement, la mémoire de travail et l'apprentissage visuel (32).

2.2 Electroconvulsivothérapie

Il n'y a pas d'étude systématique sur l'électroconvulsivothérapie (ECT) utilisée pour traiter les SP (7). Elle n'est utilisée que de façon extrêmement rare chez les patients mineurs. Elle n'est réservée qu'à de très rares cas complexes de prise en charge (cas de contre-indication (5) ou de résistance (33) aux traitements par les antipsychotiques, catatonie maligne (25)). Le praticien doit mesurer de façon précise la balance bénéfiques/risques à l'utilisation de l'ECT chez l'enfant ou l'adolescent. Même si des études récentes chez les adultes montrent une récupération des altérations cognitives induites par les ECT 3 mois après l'arrêt des séances (34), il est conseillé de faire signer aux parents un consentement éclairé incluant des

explications sur le risque potentiel du déficit cognitif qui peut suivre les séances d'ECT (7) Ces pratiques sont lourdes à mettre en application, elles nécessitent d'être effectuées par des équipes expérimentées et en milieu hospitalier. Elles peuvent être traumatiques pour le patient.

2.3 Stimulation Magnétique Transcranienne (SMT)

La Stimulation Magnétique Transcranienne est une technique de soins utilisée chez l'adulte depuis une vingtaine d'année. Son principe de fonctionnement est une induction de manière non invasive et de manière focale de courants électriques dans des régions corticales, modulant ainsi leur niveau d'activité de façon variable suivant la fréquence, le nombre d'impulsions, les intervalles et la durée de stimulation, utilisés (35). Son utilisation dans le champ des TSS s'appuie sur le plan neurophysiologique, sur le fait qu'une hypoperfusion frontale, une « hypofrontalité » chez les patients schizophrènes a été observée en neuroimagerie. Celle-ci serait corrélée aux symptômes négatifs et à des altérations de certaines fonctions cognitives comme l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives (36). Plusieurs études montrent des effets bénéfiques sur les patients schizophrènes adultes sur les symptômes négatifs et sur les hallucinations acoustico-verbales (37).

Il a été démontré que l'utilisation de la SMT chez les patients de moins de 18 ans est sans danger (38) et les recommandations françaises pour l'utilisation de la SMT ont étendu les indications thérapeutiques de celle-ci aux enfants et aux adolescents (39). Cependant il n'y a encore que peu d'études chez les jeunes patients avec SP. Ainsi Jadri et al.(2012) ont observé une amélioration des hallucinations auditives résistantes aux antipsychotiques sur une série de dix SDA do après application d'un protocole de SMT (40). Les résultats des premières études sur le sujet sont séduisants. En effet, la SMT notamment par son ciblage direct du cerveau, a probablement des effets plus immédiats que les thérapies psychosociales, semble mieux

tolérée en terme de gain de poids et de changements métaboliques que les antipsychotiques. Cependant, certains auteurs invitent à tempérer cet engouement devant des considérations éthiques, de sécurité et d'humilité pour la complexité du développement neurologique (41). D'autres travaux seront donc nécessaires dans ce domaine.

3. Modalités de prise en charge selon la phase de la maladie schizophrénique

La prise en charge thérapeutique des troubles schizophréniques de l'enfant et de l'adolescent nécessite généralement deux phases. La première concerne le traitement de la phase aiguë. Elle va imposer le recours aux antipsychotiques, et parfois à une hospitalisation en service psychiatrique spécialisé. La seconde vise à mettre en œuvre l'ensemble des mesures thérapeutiques susceptibles de « stabiliser » le processus morbide au décours de la phase aiguë, de restaurer les capacités cognitives et relationnelles (1) et de prévenir les interruptions de soins, sources de rechutes, elles-mêmes facteur de mauvais pronostic.

3.1 A la phase aiguë

Le recours à une hospitalisation en pédiatrie ou dans un service spécialisé de psychiatrie pour enfants et adolescents est parfois nécessaire afin de protéger le patient et de mieux surveiller la prescription médicamenteuse à introduire. Cependant, la prescription médicamenteuse peut être mise en place en ambulatoire à la condition d'avoir une proposition de suivi très rapproché et un engagement familial fiable avec une bonne alliance thérapeutique.

3.2 A la phase de stabilisation

Lorsqu'il n'y a plus besoin d'hospitalisation à temps plein, la poursuite des soins se fait en ambulatoire soit dans un cadre de consultations régulières, soit en hôpital de jour. La durée de prise en charge est directement liée à l'évolution clinique du patient.

C'est plutôt à cette phase que pourront être proposées des interventions non médicamenteuses.

La reprise de la scolarité doit être réfléchie et adaptée (partielle, ou dans un cadre plus protégé comme dans les hôpitaux de jour par exemple). L'école est à la fois un lieu de stimulation des capacités cognitives et de socialisation très important à prendre en considération dans le projet de l'enfant.

4. Système institutionnel français actuel de prise en charge en pédopsychiatrie

4.1 Principes généraux

En France, divers établissements sont susceptibles de recevoir des enfants ayant des troubles du neurodéveloppement, chacun d'eux comportant ses spécificités. Deux grands champs de prise en charge existent : le secteur sanitaire et le secteur médico-social. Chacun s'étant développé selon des textes de loi fondateurs définissant les populations accueillies dans chaque secteur (42-44).

4.1.1 Le secteur de psychiatrie infanto-juvénile

Ainsi, le secteur de psychiatrie infanto-juvénile vise à accompagner l'enfant et sa famille dans un projet de soins personnalisé. Pour cela, il a développé différents dispositifs de soins tels que les centres de consultations : Centre Médicopsychologique (CMP), Centre D'action Médicosociale Précoce (CAMSP), l'Hôpital De Jour (HDJ), l'hospitalisation temps plein, le Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel (CATTP). Tous les troubles psychiques susceptibles d'entraver la fréquentation scolaire et surtout l'acquisition des connaissances en même temps qu'existent des signes patents de souffrance psychique sont des indications potentielles d'hôpital de jour (45). Les modalités thérapeutiques des CATTP s'adressent à des enfants capables de suivre une scolarité normale ou quasi normale, ou qui sont intégrés dans

des classes spécialisées. L'hôpital de jour et le CATTP n'ont pas vocation à accueillir les enfants déficients intellectuels quand le retard mental est isolé.

4.1.2 Le secteur médico-social

Le secteur médico-social quant à lui, selon l'annexe XXIV au décret n° 89-798 du 27 octobre 1989 du code de l'action sociale et des familles, vise à accompagner la personne handicapée dans son projet de vie. Il est constitué de différents types de structures tels que : le Centre d'Accueil Médico-Social Précoce (CAMSP), le Centre Médico-Psycho-Pédagogique (CMPP), le Centre de Ressources, l'Institut Médico-Educatif (IME), l'Institut d'Education Motrice (IEM), l'Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés (EEAP), l'établissement pour enfants et adolescents déficients auditifs ou déficients visuels, l'Institut Thérapeutique, Educatif et Pédagogique (ITEP), le Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile (SESSAD), le Centre d'Accueil Familial Spécialisé (CAFS) (44).

Les enfants déficients intellectuels relèvent d'une orientation par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) vers des filières scolaires ou des établissements adaptés (46). Si la distinction est aisée dans les cas simples, dans bien des situations les symptômes de souffrance psychique et les signes déficitaires sont intriqués et se renforcent réciproquement (47).

4.1.3 Complémentarité des deux systèmes

Ces deux systèmes de prise en charge présentent donc bien chacun ses spécificités à la fois de populations d'accueil et de réponses données en termes de prise en charge. Le système médico-social fait partie intégrante du champ du handicap. Il est tourné vers un accompagnement éducatif, pédagogique et de soins dans lesquels sont surtout mises en œuvre des rééducations instrumentales (orthophonie, psychomotricité) et un accès moindre aux soins

psychologiques et psychiatriques. Alors que le système sanitaire est avant tout orienté vers le thérapeutique, associé au rééducatif. Ils sont donc complémentaires.

4.2 Place des SP dans le système français actuel

La difficulté de l'orientation des enfants avec SP dans ce système français est liée à la complexité du trouble et à ses différentes formes d'expression. Pour beaucoup d'enfants avec SP, les prodromes voire les premiers symptômes sont en fait des difficultés de développement et des apprentissages qui vont être mis en exergue dans le système scolaire ordinaire. En effet, ces enfants viennent souvent vers les soins par le biais de troubles du comportement, de difficultés relationnelles ou de difficultés d'apprentissage repérées dans le cadre scolaire. Et lorsque l'enfant présente des troubles du comportement et/ou des apprentissages importants, il est adressé à son secteur infanto-juvénile de rattachement qui va évaluer et proposer une prise en charge. Celle-ci peut être axée plutôt sur des soins psychiatriques (HDJ, CATTP) avec maintien partiel ou total de la scolarité en milieu ordinaire ou axée plutôt sur l'éducation spécialisée (IME, ITEP, SESSAD) avec scolarité intégrée dans l'établissement. Ce projet est dépendant de nombreux paramètres et notamment du degré de difficultés globales voire de handicap dont souffre l'enfant et de ses capacités cognitives. Certains enfants vont donc se retrouver orientés vers le secteur médico-social avant même que le diagnostic de SP n'ait été objectivable/ ou objectivé. Certains enfants entrés dans le secteur infantojuvénile par une symptomatologie florissante et très désorganisée vont progressivement se détériorer sur le plan cognitif et relèvent alors d'une prise en charge en IME par exemple.

Or, les passages d'un secteur à l'autre ne sont pas si simples. Les enfants avec SP nécessitent des prises en charge globales et multidisciplinaires qui doivent être adaptées à l'âge de l'enfant, à ses capacités de développement, et aux phases évolutives de sa pathologie. Pour les enfants avec SP, il semblerait intéressant qu'un parcours de soins avec des passages alternatifs

dans les deux secteurs ou même une double prise en charge se développent. Afin qu'ils puissent bénéficier de soins très spécifiques (surveillance et adaptation fine des traitements médicamenteux, évaluations standardisées régulières...) délivrés dans les services de psychiatrie et d'un accompagnement global dans les gestes du quotidien, les relations sociales et le comportement dans le médico-social.

CONCLUSION

La prise en charge et le traitement des SP est une entreprise complexe qui doit être durable. Bien que les neuroleptiques d'abord puis les ADG soient une énorme avancée dans ce domaine, ils ont aussi bien des limites à leur utilisation et notamment à très long terme. Beaucoup de questions sont encore à approfondir dans ce domaine de la pédopsychiatrie. Actuellement, une approche globale et multidisciplinaire est recommandée: l'approche familiale et sociale, combinée à la médication et à l'approche individuelle obtient de bien meilleurs résultats que chaque thérapeutique mise en œuvre isolément, sur la fréquence et la durée des hospitalisations, sur la prévention des rechutes, sur la satisfaction et la qualité de vie du patient et de sa famille (48).

A l'instar des études sur la possibilité d'utiliser des traitements pour la déficience intellectuelle ou l'autisme sur la base des connaissances des altérations moléculaires et cellulaires de ces maladies (48-50), beaucoup d'espoir sont fondés dans le domaine thérapeutique des troubles neurodéveloppementaux dont la SP, sur les progrès de la génétique et de l'épigénétique faisant espérer des thérapies géniques pour l'avenir.

REFERENCES

1. Fourneret P, Georgieff N, Franck N. La schizophrénie infantile : données actuelles et principes de prise en charge thérapeutique. *Arch Pédiatrie*. 2013 Jul ;20(7):789–99.
2. Young CM, Findling RL. Pharmacologic treatment of adolescent and child schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2004 Jan 1;4(1):53–60.
3. Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM, et al. Double-Blind Maintenance Safety and Effectiveness Findings From the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jun 1;49(6):583–94.
4. Maziade M, Gingras N, Rodrigue C, Bouchard S, Cardinal A, Gauthier B, et al. Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. I: nosology, sex and age of onset. *Br J Psychiatry*. 1996 Sep 1;169(3):361–70.
5. Petitjean F, Marie-Cardine M. Texte des recommandations longues élaboré par le jury de la conférence de consensus « Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques »: Organisée à Paris les 23 et 24 janvier 2003 à l’initiative de la Fédération Française de Psychiatrie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2003 May ;161(4):329–47.
6. Kendall T, Hollis C., Stafford M., Taylor C., On behalf of the Guideline, Development Group. Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013;(346:f150).
7. McClellan J, Stock S. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Sep 1;52(9):976–90.

8. National Collaborating Centre for Mental Health(uk). Psychosis And Schizophrenia In Children And Young People. Leicester (UK): British Psychological Society (NICE Clinical Guidelines, No. 155.); 2013
9. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, et al. Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Jan 1;34(1):60–71.
10. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Des recommandations probantes pour surveiller l'innocuité des antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health.* 2012 Oct 1;17(suppl_b):12B–21B.
11. Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two risperidone dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry.* 2009 Feb 1;194(2):158–64.
12. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. A Multiple-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Aripiprazole for Treatment of Adolescents With Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2008 Nov 1;165(11):1432–41.
13. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry.* 2013 Mar;26(2):219–30.
14. Swadi HS, Craig BJ, Pirwani NZ, Black VC, Buchan JC., Bobier CM. A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25:1–6.
15. Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, et al. A Comparative Pilot Study of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents with

Schizophrenia-Spectrum Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Aug 1 ;18(4):317–26.

16. Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, Baeza I, Gonzalez-Pinto A, Graell M, et al. Antipsychotic Treatment in Child and Adolescent First-Episode Psychosis: A Longitudinal Naturalistic Approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Nov 3;18(4):327–36.

17. Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of Cognitive Impairment in Early Psychosis: A Comparison of Risperidone and Haloperidol in a Large Long-Term Trial. *Am J Psychiatry*. 2005 Oct 1;162(10):1888–95.

18. Stip E. Cognition, schizophrénie et effet des antipsychotiques : le point de vue d'un laboratoire de recherche clinique. *L'Encéphale*. 2006 Jun 1; 32(3):341–50.

19. Hert MD, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry*. 2011 Aug 1;199(2):99–105.

20. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D, Correll CU, Hert MD. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med*. 2012 Jan;42(1):125–47.

21. Findling RL, McNamara NK. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents: clinical applications. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 6:30–44.

22. Bonnot O, Gollier-Briant F, Laurent C, Cohen D. Schizophrénies à début précoce. *Psychiatrie*. 2012;88–95.

23. Bonnot O, Consoli A, Cohen D. Prescriptions d'antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. *Datatraitesps37-53146*. 2011 Apr 16.

24. Madigand J, Lebain P, Callery G, Dollfus S. Catatonic syndrome: From detection to therapy. *L'Encephale*. 2016 May 20.

25. Benarous X, Raffin M, Ferrafiat V, Consoli A, Cohen D. Catatonia in children and adolescents: New perspectives. *Schizophr Res.* 2017 Jul 25.
26. Armando M, Pontillo M, Vicari S. Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy. *Curr Opin Psychiatry.* 2015 Jul;28(4):312–23.
27. Puig O, Penadés R, Baeza I, De la Serna E, Sánchez-Gistau V, Bernardo M, et al. Cognitive remediation therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Aug;53(8):859–68.
28. Doyen C, Contejean Y, Risler V, Asch M, Amado I, Launay C, et al. Thérapie par remédiation cognitive chez les enfants : données de la littérature et application clinique dans un service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. *Arch Pédiatrie.* 2015 Apr 1;22(4):418–26.
29. Penadés R, Catalán R, Salamero M, Boget T, Puig O, Guarch J, et al. Cognitive Remediation Therapy for outpatients with chronic schizophrenia: A controlled and randomized study. *Schizophr Res.* 2006 Oct 1;87(1):323–31.
30. Bark N, Revheim N, Huq F, Khaldarov V, Ganz ZW, Medalia A. The impact of cognitive remediation on psychiatric symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res [Internet].* 2003 Oct 1;63(3):229–35.
31. Wykes T, Newton E, Landau S, Rice C, Thompson N, Frangou S. Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: An exploratory randomized controlled trial. *Schizophr Res.* 2007 Aug 1;94(1):221–30.
32. Vakhrusheva J, Marino B, Stroup TS, Kimhy D. Aerobic Exercise in People with Schizophrenia: Neural and Neurocognitive Benefits. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2016 Jun 1;3(2):165–75.

33. Rayikanti R, Lentowicz I, Birur B, Li L. Combined Antipsychotics and Electroconvulsive Therapy in an Acutely Psychotic Patient with Treatment-resistant Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 2017 May 15;47(2):57–62.
34. Kumar CN, Phutane VH, Thirthalli J, Jayaram N, Kesavan M, Mehta UM, et al. Resolution of Cognitive Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy in Persons with Schizophrenia: A Prospective Study. *Indian J Psychol Med.* 2017 Aug;39(4):488–94.
35. Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience. *Rev Neurol (Paris).* 2011 Apr 1;167(4):291–316.
36. Brunelin J, Poulet E, Bor J, Rivet A, Eche J, d'Amato T, et al. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et symptômes négatifs de la schizophrénie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2010 Jul 1 ; 168(6):422–7.
37. Haesebaert F, Brunelin J, Poulet E. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et schizophrénie : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2010 Jun 1;168(5):394–8.
38. Quintana, Humberto MD. Transcranial Magnetic Stimulation in Persons Younger Than the Age of 18 : 2005 Jun;1(2):88–95.
39. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2011 Dec 1; 41(5):221–95.
40. Jardri R., Bubrovsky M., Demeulemeester M., Poulet E., Januel D., Cohen D., Lorek C., Goeb J.L., Hagnere L., Delion P. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Early-Onset Auditory Hallucinations. 2012.

41. Croarkin P.E., Daskalakis Z.J. Could Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improve Neurocognition in Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders? 2012.
42. Circulaire_15mars1960bis.pdf [En ligne]. [Consulté le 13 Mai 2017]. Disponible sur: http://www.ascodocpsy.org/wp-content/uploads/textes_officiels/Circulaire_15mars1960bis.pdf
43. Circulaire443_16mars1972.pdf [En ligne]. [Consulté le 13 Mai 2017]. Disponible sur : http://www.ascodocpsy.org/wp-content/uploads/textes_officiels/Circulaire443_16mars1972.pdf
44. Décret n°89-798 du 27 octobre 1989 remplaçant les annexes XXIV, XXIV bis et XXIV ter au décret du 9 mars 1956 modifié fixant les conditions techniques d'agrément des établissements privés de cure et de prévention pour les soins aux assurés sociaux, par trois annexes concernant, la première, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents présentant des déficiences intellectuelles ou inadaptés, la deuxième, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents présentant une déficience motrice, la troisième, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents polyhandicapés. Legifrance [En ligne]. [Consulté le 30 Avr. 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006067344>
45. Daniel Marcelli David Cohen. Enfance et psychopathologie. 10^{ème} Edition. Paris: Elsevier Masson; 2016. 824 p. (Les âges de la vie).
46. LOI n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. 2005-102 Feb 11, 2005.

47. Catheline E collaboration avec N. 27 - Sectorisation et structures de soins en psychiatrie de l'enfant. In: Marcelli D, Cohen D, editors. *Enfance et Psychopathologie* (10e édition). Paris: 2016. p. 717–31.
48. Kannas S. Thérapies familiales et schizophrénies, Abstract. *Cah Crit Thérapie Fam Prat Réseaux* 2001; 26(1):138–45.
49. Guedj F, Sébrié C, Rivals I, et al. Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PLoS One*, 2009, 4:e4606.
50. Wijetunge LS, Chattarji S, Wyllie DJA, Kind PC. Fragile X syndrome: From targets to treatments. *Neuropharmacology*. 2013 May 1;68:83–96.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

PARTIE II:

MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 7

ETUDE “EPSESS”*

***Etude de Prévalence de la Schizophrénie des Enfants en Structures de Soins**

ETUDE DE PREVALENCE DES TROUBLES DISSOCIATIFS DANS UNE POPULATION D'ENFANTS PRIS EN CHARGE DANS LE SECTEUR MEDICO-SOCIAL OU SANITAIRE EN PACA.

1. CONTEXTE DE L'ETUDE :

Comme nous l'avons abordé dans la première partie, les SP sont des troubles neurodéveloppementaux complexes et rares voire très rares pour la STP (approximativement 50 fois moins que la forme débutant à l'âge adulte) (1). Nous n'avons pas à notre connaissance, en France, d'étude récente déterminant la prévalence du trouble. Nous avons observé au sein du Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de Nice, que des adolescents pris en charge dans le secteur médico-social présentaient les symptômes cliniques de schizophrénie et certains depuis plusieurs années sans être clairement diagnostiqués.

Ainsi, cette étude épidémiologique avait pour objectifs: (a) l'évaluation du taux d'enfants et d'adolescents ayant un diagnostic de schizophrénie parmi les jeunes pris en charge dans les établissements des secteurs médico-social et sanitaire dans les Alpes Maritimes, les Bouches du Rhône et le Var; (b) la description clinique et neurocognitive des troubles schizophréniques de ces enfants.

Nous avons volontairement utilisé le terme de « trouble dissociatif » à la place du mot schizophrénie dans notre étude afin de ne pas heurter d'emblée les enfants, les familles et les partenaires (chaque document du protocole dont les consentements, commence par le titre de l'étude). Cette dénomination a suscité des interrogations qui ont permis par des réponses didactiques d'aborder la question de la SP.

2. CADRE DE L'ETUDE :

Cette étude a été menée dans le cadre d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional obtenu fin 2011 (ref.2011A00787-34, ANSM, n°B111395-70). A obtenu l'autorisation du comité d'éthique de Nice.

Le promoteur était le Centre Hospitalier Universitaire de Nice, l'investigateur coordinateur était le Professeur Florence ASKENAZY, le co-investigateur le Docteur Emmanuelle DOR, les investigateurs associés le Professeur François POINSO (Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de Marseille), le Docteur Michèle BATTISTA (Service de Psychiatrie Infanto-Juvenile-Pole Femme-Mère –Enfant de Fréjus - Saint-Raphaël), le Docteur Michel BOUBLIL (Psychiatrie Infantojuvenile d'Antibes) et madame Galina IAKIMOVA (laboratoire de psychologie cognitive et sociale) de l'université de Nice – Sophia Antipolis.

3. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT DE L'ETUDE

3.1. Objectif principal :

Estimer le pourcentage des troubles schizophréniques dans une population d'enfants pris en charge en instituts médico-éducatifs et en pédopsychiatrie dans les hôpitaux de jour et CATTP.

3.2. Objectifs secondaires :

(a) Evaluer la prévalence d'enfants positifs à la fois au diagnostic de schizophrénie et au diagnostic d'autisme.

(b) Obtenir une description clinique et neurocognitive des troubles schizophréniques :

Evaluation de l'intensité des symptômes positifs, négatifs et de psychopathologie générale.

(c) Evaluation du fonctionnement cognitif

(d) Evaluation des fonctions exécutives et attentionnelles par le test des fluences verbales et le test d'évaluation de la mémoire de travail (TMT A, TMT B).

3.3. Critères de jugement principal :

Le taux de schizophrènes diagnostiqués (Positifs à la K-SADS).

3.4. Critères de jugement secondaires:

Le taux d'enfants positifs à l'ADI-R

Le calcul des scores des 3 dimensions de la schizophrénie à la PANSS: symptômes positifs (7 items côtés de 1 à 7), symptômes négatifs (7 items côtés de 1 à 7) et psychopathologie générale (16 items côtés de 1 à 7), en fonction de ces scores le diagnostic de sous-type de schizophrénie est établi.

Le score aux subtests du WISC et QI Total

Le temps de réponse au test de fluence verbale, scores obtenus à la TMT A et TMT B.

4. METHODE ET POPULATION :

4.1. Schéma de l'étude (Figure 1):

Etude épidémiologique de prévalence, multicentrique transversale et interventionnelle en deux phases.

Phase 1: Diagnostic des troubles schizophréniques

Phase 2 : Evaluation clinique approfondie des enfants positifs à la phase 1.

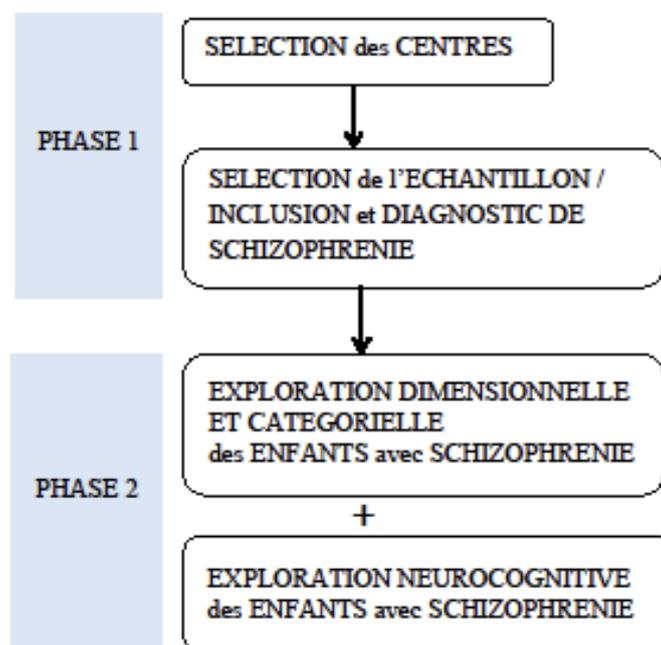


Figure 1 : Schéma de l'étude en 2 phases

4.2. Population étudiée :

Il s'agit de garçons et filles âgés de 7 à 18 ans pris en charge soit en établissements médico-sociaux soit en structures de soins pédopsychiatriques sur de longues périodes (plusieurs mois voire années) dans les départements des Alpes Maritimes, Bouches du Rhône et Var. Nous n'avons inclus que les sujets ayant un $QI > 35$. En effet, en deçà d'un certain niveau de QI il n'est pas possible d'obtenir des réponses fiables à l'échelle diagnostique K-SADS. En revanche, nous pensons qu'avec la version parent et les éléments recueillis auprès de l'éducateur référent en plus de la version enfant, il était possible d'établir un diagnostic même avec des enfants présentant un retard mental moyen. En effet, on sait que le trouble schizophrénique est lié à des atteintes des capacités cognitives allant jusqu'à une déficience parfois. Il était donc dommage d'éliminer d'emblée tous les enfants présentant une déficience légère ou moyenne.

Nous avons choisi de ne pas recruter dans les Centres Médico-Psychologique, afin d'éviter

des doublons d'enfants (évaluer une première fois dans le cadre du CMP puis retrouvé quelques temps après dans le centre de prise en charge vers lequel le CMP l'aurait orienté).

4.2.1 Description de la population

Cette population se subdivise en deux grands sous-groupes : les enfants suivis dans le champ sanitaire de pédopsychiatrie (HDJ ou CATTP) d'une part et ceux pris en charge dans le champ médico-social (IME, ITEP, SESSAD) d'autre part. Tous ces enfants présentent des troubles du développement et/ou du comportement engendrant alors des difficultés des apprentissages scolaires et/ou sociaux.

4.2.2 Population en fonction des établissements :

Les ITEP : « Les Instituts Thérapeutiques, Educatifs et Pédagogiques accueillent les enfants, les adolescents ou les jeunes adultes qui présentent des difficultés psychologiques dont l'expression, notamment l'intensité des troubles du comportement perturbe gravement la socialisation et l'accès aux apprentissages. Ces enfants, adolescents et jeunes adultes se trouvent, malgré des potentialités intellectuelles préservées, engagés dans un processus handicapant qui nécessite le recours à des actions conjuguées et à un accompagnement personnalisé tels que définis au II de l'article D.312-59-2 du code de l'action sociale et des familles » (2)

IME : les Instituts Médico-Educatifs reçoivent une population correspondant aux critères définis par l'annexe XXIV au décret n° 89-798 du 27 octobre 1989 du code de l'action sociale et des familles c'est-à-dire : « des enfants et des adolescents présentant une déficience intellectuelle et lorsque leur déficience intellectuelle s'accompagne de troubles, tels que des troubles de personnalité, des troubles comitiaux, des troubles moteurs et sensoriels et des troubles graves de communication de toutes origines, et des maladies chroniques compatibles

avec une vie collective » (3) .

SESSAD : Les Services d'Education Spéciale et de Soins à Domicile prennent en charge des enfants ou adolescents présentant des déficiences intellectuelles ou inadaptés tels que définis par les annexes XXIV au décret n°89-798 du 27 octobre 1989 (3).

Selon l'agrément de chaque établissement la tranche d'âge des enfants peut varier, mais la limite supérieure se situe à 20 ans, et selon l'amendement Creton les établissements sont tenus de garder tout sujet au-delà de 20 ans dans l'établissement dans l'attente d'une place dans une structure adulte. Les établissements accueillent une population mixte.

HDJ, CATTP : sont des structures de soins des inter-secteurs de pédopsychiatrie et accueillent une population d'enfants dont les troubles sont plus ou moins stabilisés et de ce fait nécessitent une prise en charge plus ou moins intense. L'intégration scolaire des enfants est tentée ou maintenue et fait partie du projet de soins.

4.2.3 Critères d'inclusion

Garçon ou fille, âgé de 7 à 18 ans, pris en charge dans les établissements partenaires de l'étude, ayant un $QI > 35$ sur le certificat d'orientation de la MDPH, obtention de l'accord des parents et de l'enfant.

4.2.4 Critères de non inclusion

Garçon ou fille refusant de participer, dont les parents auront exprimé leur refus à sa participation à l'étude et/ou ayant un $QI < 35$ sur le certificat du dossier d'orientation de la MDPH et/ou enfant non francophone.

4.2.5 Critères d'exclusion :

Enfant souhaitant retirer son consentement, Enfant dont les parents souhaitent retirer leur consentement.

4.2.6 Nombre de sujets nécessaires

Il était difficile d'évaluer le nombre de sujets nécessaires car nous n'avions au départ aucune connaissance de la prévalence des troubles schizophréniques dans ce type de population. Cependant lors de notre étude préliminaire effectuée dans le service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHU de Nice sur les liens entre schizophrénie infantile et TED nous avons 10 des 20 patients schizophrènes diagnostiqués qui étaient pris en charge dans une structure des Alpes Maritimes du type de celles choisies pour notre étude. De plus, nous savions que dans le département 06 nous avons ~1255 enfants suivis dans ces types de structures (toutes catégories confondues), nous pouvions donc estimer que la prévalence parmi les enfants pris en charge dans des structures médico-sociales et sanitaires des Alpes Maritimes serait supérieure à $10/1255 = 0,8\%$.

A la période de l'étude, il existait 228 structures (toutes catégories confondues) sur l'ensemble des 3 départements (06, 13, 83) accueillants environ 6000 personnes dont environ 4800 enfants entre 7 et 18 ans. En supposant que 5% de ces enfants aient un QI <35, 5% moins de 7 ans (critères de non inclusion), et en prenant une hypothèse de 20% de refus de participation à l'étude, nous pouvions inclure au maximum $70\% * 4800 = 3360$ enfants. Avec cet effectif de 3360 enfants, l'intervalle de confiance à 95% autour de 0,8% serait [0,5% ; 1,1%], nous pourrions ainsi montrer que la prévalence dans cette population est significativement plus élevée que 0,5%.

4.3. Mode et faisabilité du recrutement

Le recrutement des sujets s'est effectué dans les établissements de prise en charge des 3 départements (06, 13 et 83) ayant accepté de participer à l'étude.

Les évaluations ont été faites par 4 neuropsychologues formées aux outils choisis pour l'étude et expérimentées dans le domaine de la schizophrénie.

Les différents sites étaient attribués par secteur géographique et par effectifs à ces psychologues.

La batterie d'échelles utilisées à cette phase nécessitait 10 h d'évaluation par enfant en moyenne. Nous estimions que nous trouverions environ 30 enfants schizophrènes d'après notre expérience de service hospitalier et de travail en collaboration avec les IME et hôpitaux de jour.

4.3.1 Sélection des établissements

Tous les établissements IME, ITEP, SESSAD, HDJ ou CATTP des départements des Bouches du Rhône, du Var et des Alpes Maritimes avaient reçu un courrier explicatif de proposition de participation à l'étude.

4.3.2 Phase de mise en place de l'étude dans les établissements

Après obtention de l'accord des établissements à participer à l'étude, chaque psychologue prenait contact directement avec les directeurs des établissements dont il avait la charge pour organiser un planning d'étude pour son établissement :

- Fixer la date d'envoi de la lettre d'information aux parents,
- Organiser une information écrite et orale à l'équipe de l'établissement,
- Fixer la date de début des évaluations et donc les visites avec les parents
- Récupérer le consentement des parents

- Lire la note d'information (choisie en fonction des capacités de compréhension de l'enfant) à l'enfant et s'assurer qu'il a compris et récupérer son consentement
- Organiser les modalités pratiques avec l'établissement, notamment la mise à disposition d'un bureau, et la présence de l'enfant dans l'établissement le jour de l'évaluation.

La Phase 1 : était débutée après obtention des consentements de l'enfant et de ses parents. La recherche du diagnostic était effectuée avec la section des troubles psychotiques de la K-SADS (cf paragraphe ultérieur 4.4), par les psychologues formés à cet outil.

Dans une première étape, l'adulte (parent ou éducateur référent) répondait aux questions qui lui étaient posées concernant son enfant en l'absence de celui-ci (version parents de la K-SADS), puis l'enfant se joignait aux adultes pour répondre aux questions du psychologue (version enfant de la K-SADS).

Cette phase permettait aussi un recueil (sur le dossier de l'enfant de l'établissement et le carnet de santé) de données socio-démographiques (date de naissance, antécédents familiaux et personnels, grossesse, accouchement et développement de l'enfant) et cliniques (QI et diagnostic CIM-10).

La durée de cette phase était de 2 heures pour chaque enfant.

Lorsqu'un enfant était diagnostiqué positivement avec la section psychose de la K-SADS, la mise en place de la Phase 2 était organisée.

La Phase 2 : consistait en une évaluation clinique approfondie pour chaque sujet positif à la K-SADS par la passation de la PANSS, la SANS, l'ADI-R, le WISC IV, la fluence verbale, et le TMT A et B (cf paragraphe ultérieur « outils d'évaluation »).

La recherche des troubles psychiatriques comorbides était effectuée avec la Kiddie-SADS complète (sections non passées en 1ere phase) et l'ADI-R.

L'évaluation développementale se faisait par la recherche de l'historique du développement, les antécédents médicaux, l'historique des traitements éventuels.

Les évaluations neuro-cognitives ont été effectuées avec le: WISC IV, la fluence verbale, le TMT A et B.

Cette 2^{ème} phase d'évaluation s'effectuait dans le mois qui suivait la première et en présence d'au moins un parent de l'enfant ou de l'éducateur référent systématiquement pour la passation de la K-SADS entière et pour l'ADI-R, l'histoire du développement. Les évaluations cognitives s'effectuaient sans la présence parentale ou éducative.

Cette Phase 2 était réalisée en environ 4 séances voire plus si la fatigabilité de l'enfant l'imposait et pouvait durer en moyenne 8 H.

4.3.3 Fin de la recherche

A l'issue de cette phase, dans tous les cas, il était proposé aux parents dont l'enfant était diagnostiqué comme atteint de schizophrénie, un rendez-vous avec le médecin pédopsychiatre investigateur de l'étude (auquel le psychologue était rattaché) à l'hôpital. Ce rendez-vous avait pour objectif d'expliquer la pathologie et les traitements possibles à la famille. De plus, le pédopsychiatre investigateur rentrait en relation avec le pédopsychiatre de l'institution afin de transmettre les éléments nécessaires à la bonne poursuite de la prise en charge dans l'établissement.

4.4. Les outils d'évaluation

4.4.1 Données relevées dans le dossier médical institutionnel, le carnet de santé de l'enfant et par un entretien avec le(s) parent(s) et l'équipe de l'institution

Les renseignements sociodémographiques et cliniques : éléments biographiques (âge, sexe, situation familiale, mode de vie actuel, type d'établissement de prise en charge, fratrie) ; recherche d'antécédents médicaux et psychiatriques personnels et familiaux (parents, fratrie) ; facteurs environnementaux importants.

Les renseignements sur les acquisitions précoces et l'histoire médicale précoce.

Relevé de renseignements sur la prise en charge : rééducation orthophonique (nombre de séances/semaine), rééducation psychomotrice (nombre de séances/semaine), psychothérapie (et type de psychothérapie), traitements médicamenteux.

4.4.2 Evaluations cliniques standardisées catégorielles

La Kiddie- SADS-PL ou K-SADS-PL, Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children. Present and Lifetime version (4) : entretien diagnostique semi-structuré avec un pédopsychiatre destiné à évaluer les épisodes actuels et passés de psychopathologie chez l'enfant et l'adolescent d'après les critères du DSM IV. Elle permet le diagnostic de schizophrénie et celui de comorbidités psychiatriques (dépression, dysthymie...). Cette évaluation comprend un entretien avec les parents et un entretien avec l'enfant et permet un diagnostic vie-entière.

4.4.3 Evaluations cliniques standardisés dimensionnelles

L'ECHELLE PANSS, Positive and Negative Syndroms Scale (5), permet une évaluation psychométrique standardisée de la symptomatologie schizophrénique. Il s'agit d'une échelle d'hétéro-évaluation comprenant 30 items dont la cotation se fait en entretien semi structuré.

Cette échelle est composée de 30 items sous forme de 3 sous échelles :

- une sous échelle de 7 items évaluant l'intensité des symptômes positifs.
- une sous échelle de 7 items évaluant l'intensité des symptômes négatifs.
- une sous échelle de psychopathologie générale composée de 16 items.

Chaque item est coté de 1 (absent) à 7 (extrême), on aboutit ainsi à 3 scores qui sont :

- le score positif (A) évaluant l'intensité des symptômes positifs et variant de 7 à 49.
- le score négatif (B) évaluant l'intensité des symptômes négatifs et variant de 7 à 49.
- le score de psychopathologie générale (C) variant de 16 à 112.

L'échelle PANSS peut être utilisée dans une perspective catégorielle pour diagnostiquer des sous types de schizophrénies (négatif ou positif), c'est-à-dire la prédominance d'un syndrome par rapport à l'autre.

L'ECHELLE SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms (6), permet une évaluation des symptômes négatifs ou des symptômes déficitaires de la schizophrénie. Il s'agit d'une échelle d'hétéro évaluation comprenant 25 items sous forme de 5 sous échelles.

- une sous échelle de 8 items évaluant l'intensité du retrait ou de la pauvreté affective
- une sous échelle de 5 items évaluant l'alogie.
- une sous échelle de 4 items évaluant l'avolition et l'apathie.
- une sous échelle de 5 items évaluant l'anhédonie et le retrait social.
- une sous échelle de 3 items évaluant l'attention.

L'ADI-R, Autism Diagnostic interview (7), évaluation des critères DSM IV de TED. Cette échelle permet une évaluation clinique par un hétéro questionnaire auprès des parents afin d'évaluer les acquisitions du langage, de la communication, les comportements ou intérêts restreints ou stéréotypés et les relations sociales lors des trois premières années de vie. Il date l'apparition de la pathologie (avant ou après 3 ans).

4.4.3 Evaluation du fonctionnement global

Le C-GAS, Children-Global Assessment Scale. Cette échelle de Shaffer et al. (1983), mesure la sévérité des troubles psychiatriques observés chez l'enfant de 4 à 16 ans à une période donnée. Il permet d'attribuer une note de 0 à 100 indiquant le niveau de fonctionnement le plus bas d'un enfant dans différents domaines (école, relations familiales ou interpersonnelles). Le C-GAS est composé de plusieurs vignettes ordonnées par déciles qui décrivent le type de fonctionnement en termes de présence ou d'absence de symptômes et en fonction du degré d'atteinte des différents domaines de fonctionnement. Les scores supérieurs à 70 sont considérés comme des fonctionnements non-pathologiques (8,9).

4.4.4 Evaluations neuro-cognitives

4.4.4.1 Fonctionnement cognitif général

L'ECHELLE WISC IV, échelle de Wechsler (WISC IV) (10) utilisée en première intention dans le bilan neuropsychologique de l'enfant et de l'adolescent permet de représenter le fonctionnement cognitif par une note composite générale de QI (QIT) et de par des notes de composantes reflétant le fonctionnement cognitif dans quatre domaines spécifiques : la compréhension verbale (ICV), le raisonnement perceptif (IRP), la mémoire de travail (IMT) et la vitesse de traitement

4.4.4.2 Fonctions exécutives et attentionnelles

LA FLUENCE VERBALE : évaluation de la fluidité verbale

Dans les tests de fluence verbale, il est demandé aux sujets de produire des mots qui sont compatibles avec plusieurs exigences conceptuelles différentes.

La capacité à énoncer des mots en un temps donné constitue le principe commun à ces tests.

Il s'agit d'une épreuve chronométrée où le sujet doit pour la fluence formelle donner le maximum de mots commençant par la lettre P puis R en 2 minutes pour chaque lettre. Puis pour la fluence catégorielle le maximum de noms d'animaux puis de fruits en 2 minutes pour chaque catégorie. Ces deux conditions expérimentales font appel à la mémoire de travail et aux aires cérébrales associatives notamment par les circuits dopaminergiques (circuit limbique et hypothalamique).

LE TRAIL MAKING TEST (TMT) : évaluation de la mémoire de travail

Dans une première condition du test, le sujet doit relier dans l'ordre une série de chiffres disposée sur une page ; il doit faire de même avec une série de lettres qu'il doit relier dans l'ordre alphabétique. Dans une seconde condition le sujet doit relier en alternance des chiffres et des lettres. La partie A mesure la vitesse psychomotrice avec des exigences conceptuelles simples, tandis que la partie B mesure la capacité à alterner entre deux ensembles différents d'exigences simultanées. Ces deux tests sont chronométrés. Les scores correspondent aux temps nécessaires à la réalisation de chacune des épreuves et au nombre d'erreurs.

4.5 Durée de l'étude

La durée de la mise en place de l'étude s'est effectuée en 3 mois, celle de la phase d'inclusion en 16 mois. La durée totale de l'étude : 19 mois.

4.6 Recueil des données

La gestion des données était assurée par le data manager de la plateforme de recherche clinique du Département de Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Nice.

4.7 Analyse Statistique des données

4.7.1 Descriptif de la population d'étude :

Dans un premier temps, une analyse descriptive des principales caractéristiques cliniques des enfants inclus a été réalisée (âge, antécédents familiaux et personnels, QI, diagnostics, ...). Les variables qualitatives ont été présentées sous la forme de pourcentages (et leurs intervalles de confiance à 95%), les variables quantitatives ont été présentées sous la forme de moyennes et écart-type ou médianes et interquartiles. Ces caractéristiques ont été également décrites par secteur de centres médicosocial/sanitaire.

4.7.2 Objectif principal :

L'objectif principal était de calculer le pourcentage des troubles schizophréniques dans une population d'enfants pris en charge en instituts médico-éducatifs et en pédopsychiatrie dans les hôpitaux de jour et CATTP. Le numérateur est le nombre d'enfants positifs à la K-SADS, et le dénominateur est le nombre d'enfants inclus dans l'étude. L'intervalle de confiance à 95% de cette proportion a été calculé en utilisant l'approximation de la loi binomiale par la loi normale.

4.7.3 Objectifs secondaires :

La prévalence d'enfants positifs à la fois au diagnostic de schizophrénie et au diagnostic d'autisme a été calculée par le rapport entre le nombre d'enfants positifs à la fois à la K-

SADS et à l'ADI, et le nombre d'enfants inclus dans l'étude. L'intervalle de confiance à 95% de cette proportion a été calculé en utilisant l'approximation de la loi binomiale par la loi normale si l'effectif le permet ou directement à partir des tables de la loi binomiale le cas échéant. La prévalence des doubles diagnostics au sein patients schizophrènes a été calculée en utilisant cette fois le nombre d'enfants positifs à la K-SADS comme dénominateur.

Afin de décrire les troubles schizophréniques rencontrés dans la population de l'étude, les variables cliniques et neurocognitives définies dans le paragraphe « critères de jugement » ont été présentés au sein de la population d'enfants diagnostiqués positifs à la K-SADS. Les variables qualitatives ont été présentées sous la forme de pourcentages (et leurs intervalles de confiance à 95%), les variables quantitatives ont été présentées sous la forme de moyennes et écart-type ou médianes et interquartiles.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SAS (package version 9.1, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) par le biostatisticien du DRCI du CHU de Nice.

4.8 Financement Obtenu

Ce PHRC a obtenu un financement de 220.000 €

5. ARTICLES :

A partir des résultats de ce protocole nous avons écrit trois articles qui décrivent les résultats obtenus:

“Early onset schizophrenia diagnosed with kiddie-SADS in a paediatric population of French psychiatric and medico-social care centres” (Chapitres 9).

“Ealy-Onset schizophrenia : Studying the Links between Cognitive and Clinical Dimensions”
(Chapitre 10).

“Populations d’enfants accueillies dans les secteurs médico-social et sanitaire en France, quelle orientation pour les enfants avec schizophrénie ? » (Chapitre 11)

6. CONCLUSION

Il s’agissait d’un protocole ambitieux et original par le fait que les investigateurs se sont déplacés vers la population à inclure et à investiguer. Cela a demandé une organisation et une mise en place rigoureuse et complexe mais a rendu faisable cette étude malgré les nombreux obstacles.

Utiliser des outils standardisés impliquant (pour la K-SADS) les parents et les soignants référents de l’enfant a été faisable et informatif, permettant de poser des diagnostics de SP jusque là non énoncés.

REFERENCES

1. Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm.* 2002 Jan 1;109 (1):101–17.
2. Code de l'action sociale et des familles - Article D312-59-2. Code de l'action sociale et des familles. [En ligne] [Consulté le 21 Mai 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000034729986&idSectionTA=LEGISCTA000034729984&cidTexte=LEGITEXT000006074069&dateTexte=20170919>
3. Décret n°89-798 du 27 octobre 1989 remplaçant les annexes XXIV, XXIV bis et XXIV ter au décret du 9 mars 1956 modifié fixant les conditions techniques d'agrément des établissements privés de cure et de prévention pour les soins aux assurés sociaux, par trois annexes concernant, la première, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents présentant des déficiences intellectuelles ou inadaptés, la deuxième, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents présentant une déficience motrice, la troisième, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents polyhandicapés. Legifrance [En ligne]. [Consulté le 30 Avr 2017]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006067344>
4. Kaufman J, Birmaher B et al. Schedule for affective Disorders and Schizophrenia for school-Age Children-Present and Lifetime Version (Kiddie-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am. Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:980–8.
5. Kay, S.R., Fiszbein, A. and Opler, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987; 1987;13:261–76.

6. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Nov;(7):49–58.
7. Lord C, Rutter M, Couteur AL. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 1994 Oct ;24(5):659–85.
8. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry.* 1983 Nov 1;40(11):1228–31.
9. Cramer B, Robert-Tissot C, Serpa SR. *Du bébé au préadolescent: Une étude longitudinale.* Odile Jacob; 2002. 320 p.
10. Wechsler, D. ((2003a)). *Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition.* San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Chapitre 8

ETUDE “GénAuDiss”*

*Etude clinique et **G**énéti**q**ue des familles d'enfants atteints d'**A**utisme et de « trouble **D**issociatif »

EXPLORATION ET CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES FAMILLES DE PATIENTS ATTEINTS D'UN « TROUBLE DISSOCIATIF PRECOCE » ASSOCIE A UN TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE, ETUDE PILOTE.

1.CONTEXTE DE L'ETUDE

Plus le diagnostic des SP se fait tôt, plus la construction d'un projet de soins adapté et complet peut être proposée. Ces soins spécialisés permettent de diminuer les troubles et leurs conséquences à long terme. Le développement d'un dépistage précoce de cette population d'enfant s'appuie sur une meilleure connaissance du profil clinique et neurocognitif associée à la mise en évidence d'anomalies génétiques chez ces enfants. La caractérisation génétique de ces anomalies du neurodéveloppement est nécessaire pour : (a) Etablir un diagnostic et développer des recommandations pour un diagnostic précoce de ces enfants, ainsi qu'un conseil génétique pour les enfants, les parents et les autres membres de la famille ; (b) Obtenir une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces maladies. Cela pourrait conduire à l'identification d'un traitement spécifique et pas seulement palliatif.

Comme nous l'avons abordé dans le chapitre 5, dans la première partie, ce profil clinique complexe est sous-tendu par des anomalies génétiques et avec d'autant plus de prégnance s'il est associé à un TSA et/ou une déficience intellectuelle (1, 2). Ainsi, la première étude « EPSESS » (chapitre 7) visait à phénotyper tous les enfants avec schizophrénie précoce et à repérer parmi eux, ceux avec un diagnostic d'autisme associé. Elle a permis de diagnostiquer 7 enfants dans cette situation clinique.

Notre projet d'analyse génétique s'orientant vers la technique de séquençage de l'exome à partir d'étude de trios (l'enfant malade et ses deux parents), nous avons monté un protocole d'étude visant à caractériser précisément l'entourage familial au premier degré de ces patients, temps préliminaire fondamental à toute analyse génétique.

2. CADRE DE L'ETUDE

Le promoteur du projet (Protocole n°78112013) est la Fondation LENVAL Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHULENVAL, l'investigateur coordonnateur était le Docteur Emmanuelle DOR, le co-investigateur le Docteur Arnaud FERNANDEZ.

Ce projet a obtenu l'autorisation du comité d'éthique de Nice.

Des résultats préliminaires ont fait l'objet d'une thèse de médecine présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice Le 29 octobre 2014 par le docteur Arnaud Fernandez et que j'ai eu l'honneur de diriger (3).

3. OBJECTIFS DE L'ETUDE

3.1. Objectif principal

Caractérisation phénotypique et génétique des enfants positifs au diagnostic de SP et de TSA. Pour une simplification de la rédaction nous avons dénommé les enfants ayant la comorbidité SP et TSA « SP+TSA ».

3.2. Objectifs secondaires

Description du profil clinique et cognitif des parents et de la fratrie des enfants avec « SP+TSA » inclus

Description du profil de personnalité des parents de l'enfant avec « SP+TSA »

Description du profil génétique des parents

Description du profil génétique des enfants avec « SP+TSA » avec déficience intellectuelle

4. CRITERES DE JUGEMENT

4.1. Critères de jugement principal :

Description clinique et neurocognitive du phénotype des enfants avec « SP+TSA » par :

Evaluation de l'intensité des symptômes positifs, négatifs et de psychopathologie générale et des sous-types de schizophrénie par les échelles PANSS (4), SANS (5) par le calcul des scores des 3 dimensions de la schizophrénie à la PANSS : symptômes positifs (7 items cotés de 1 à 7), symptômes négatifs (7 items cotés de 1 à 7) et psychopathologie générale (16 items cotés de 1 à 7).

Evaluation clinique des symptômes autistiques par l'ADI-R (6)

Evaluation du fonctionnement cognitif par les scores aux subtests du WISC et le QI Total.

Evaluation des fonctions exécutives et attentionnelles par le test de fluence verbale (7) et le test d'évaluation de la mémoire de travail (TMT A, TMT B) par le temps de réponse au test de fluence verbale, scores obtenus à la TMT A et TMT B (8).

4.2. Critères de jugement secondaires :

La déficience intellectuelle sera déterminée en fonction des résultats au WISC-IV (9).

L'observation du profil clinique des personnes majeures (parents et /ou fratrie) a été effectuée à partir des diagnostics DSM IV TR (10) obtenus à l'aide du MINI (11).

L'observation du profil clinique des frères ou sœurs mineurs a été effectuée à partir des diagnostics DSM IV TR obtenus à l'aide de l'échelle Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children (K-SADS) (12).

Le fonctionnement cognitif des majeurs (parents et/ou de la fratrie) a été évalué par les scores aux subtests de la WAIS abrégée (13).

Le fonctionnement cognitif des mineurs (fratrie) a été évalué par les scores aux subtests de la WISC IV abrégée ou de la WIPPSI (selon l'âge) (14).

L'observation du profil de personnalité des parents a été effectuée à l'aide de l'auto-questionnaire TCI de Cloninger et des scores aux dimensions (15).

5. POPULATION ET METHODE

5.1. Type d'étude

Etude multicentrique transversale et interventionnelle relevant de la loi du 9 aout 2004.

Les services ayant participés à l'étude sont : les services universitaires de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de Nice (service du Professeur Askenazy), et de Marseille (Service du Professeur Poinso) ainsi que des intersecteurs de pédopsychiatrie des hôpitaux de Fréjus-Saint Raphaël (service du Dr Battista), et d'Antibes (service du Dr Boublil).

5.2. Durée de l'étude

L'étude a démarré en Avril 2014 est toujours en cours mais une première tranche d'inclusion de 6 mois a eu lieu et fait l'objet de résultats préliminaires et de l'article 4.

Fin des inclusions prévue pour Novembre 2017

Durée des inclusions :

En effet, il est nécessaire de voir les parents en plusieurs fois, d'évaluer les enfants jamais explorés auparavant en plusieurs entretiens (environ 10h pour une évaluation clinique et neurocognitive complète). La prise de rendez-vous avec les parents est parfois compliquée et toute l'organisation pour les différentes évaluations nécessite beaucoup de temps.

Durée de participation :

Pour l'enfant avec « SP+TSA », 1 jour (s'il a été exploré auparavant) sinon 2 mois.

Pour les parents, 1 jour par adulte.

Fratrie, 1 jour par enfant.

5.3. Sélection des sujets

5.3.1 Description de la population

Il s'agit d'enfants présentant un profil clinique associant un diagnostic de schizophrénie (à la K-SADS) et un diagnostic d'autisme (à l'ADI-R).

Certains d'entre eux ont déjà été repérés dans le cadre de l'étude « EPSESS » et ont donc déjà été explorés sur le plan clinique et neurocognitif et nécessitent seulement l'exploration génétique. D'autres ont été et seront nouvellement recrutés dans des services de pédopsychiatrie partenaires de l'étude et ont nécessité ou nécessiteront donc une exploration clinique, neurocognitive et génétique.

Il s'agit aussi des apparentés du premier degré de l'enfant (parents, frères et sœurs).

5.3.2 Critères d'inclusion

De l'enfant : ≥ 7 ans, < 18 ans ; Diagnostic de schizophrénie fait avec l'outil diagnostique K-SADS ; Diagnostic d'autisme fait à l'aide de l'échelle diagnostique ADI-R ; $QI \geq 50$ au WISC IV version abrégée ; Obtention de l'autorisation des titulaires de l'autorité parentale ; Affiliation à la sécurité sociale.

Des frères et sœurs : Mineurs ou majeurs de même parents biologiques ; Obtention de l'autorisation des titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs ou du consentement éclairé pour les majeurs ; Affiliation à la sécurité sociale.

Des parents : Parent biologique ; Affiliation à la sécurité sociale ; Obtention du consentement éclairé

5.3.3 Critères de non inclusion

De l'enfant : Enfant refusant de participer ; Enfant sans langage verbal.

Des frères et sœurs : Enfant refusant de participer, Les adultes protégés par la loi

Des parents : Refusant de participer, Les adultes protégés par la loi

5.3.4 Critères d'exclusion :

De l'enfant, des frères et sœurs et des parents : Retrait de consentement ; Retrait de l'autorisation des titulaires de l'autorité parentale

5.4. Balance Bénéfice/Risque

5.4.1 Bénéfices :

Bénéfices pour les sujets atteints de troubles schizophréniques :

Bénéfices individuels liés à l'exploration clinique et neurocognitive : A court terme, effectuer un repérage des troubles (le type et le degré) plus précocement. Ainsi, proposer des soins spécifiques de ces troubles (remédiation cognitive, traitement antipsychotique ...) plus précocement ce qui améliore le pronostic et tente d'enrayer le processus.

Bénéfices individuels liés à l'exploration génétique : Repérage d'un syndrome génétique, non repéré jusque-là. Diagnostic d'une anomalie génétique pouvant avoir pour conséquence d'une part une exploration clinique plus spécifique (e.g. recherche d'une anomalie cardiaque dans le syndrome de Di George.) et pouvant d'autre part donner accès aux traitements actuels ou futurs. La possibilité d'un conseil génétique pour le patient, les parents et la famille.

Bénéfices collectifs : A plus long terme, la confrontation des données cliniques et génétiques permettra peut-être de définir un ou des phénotypes de la schizophrénie très précoce. Ceci permettra de mieux orienter les explorations étiologiques et les bilans diagnostics à faire chez ces enfants. Afin d'adapter le plus précocement possible la prise en charge.

La mise en évidence d'anomalies génétiques permettra d'identifier des gènes impliqués dans la schizophrénie de l'enfant et conduira à une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie. Et des perspectives de traitement.

La caractérisation clinique, neurocognitive et génétique des phénotypes de schizophrénie chez l'enfant a permis d'objectiver la comorbidité entre la schizophrénie très précoce et l'autisme.

Cette étude en institution de prise en charge au long cours des enfants a permis une sensibilisation voire une formation des équipes du champ médico-social et sanitaire aux troubles schizophréniques de l'enfant et l'adolescent. Ceci a pu inciter les institutions à former leur personnel à la spécificité de prise en charge de ces troubles ou recruter du personnel spécialisé (neuropsychologue par exemple),

Inciter les institutions de prise en charge au long cours à relancer régulièrement les consultations en génétique pour les enfants présentant un trouble dissociatif, un autisme et/ou un retard mental.

5.4.2. Risque :

La passation des tests psychométriques ne présente aucun risque pour les enfants. Les risques, très modérés, étaient limités à ceux inhérents à la prise de sang du bilan génétique: hématome au point de ponction. Risque de la réaction à l'annonce des résultats.

La restitution des résultats de l'étude à l'enfant et ses parents, est effectuée par un des médecins investigateurs de l'étude et/ou par un médecin choisi par la famille.

Au total la balance Bénéfice/Risque est positive.

5. Nombre de sujets nécessaires :

Avant le démarrage de l'étude nous avons connaissance de 7 cas d'enfants ayant ce profil clinique « SP+TSA » ayant été explorés dans l'étude précédente « EPSESS ».

Nous espérons donc l'inclusion d'une trentaine de parents et d'une quinzaine de frères ou sœurs. Soit un total de 60 sujets.

6. DEROULEMENT DE L'ETUDE

6.1. Les évaluateurs

Un psychologue clinicien, spécialement recruté et formé à la passation des différents tests et échelles pour cette étude, effectue :

Pour les enfants non explorés dans « EPSESS »

- ✓ L'évaluation de l'intensité des symptômes positifs, négatifs et de psychopathologie générale et des sous-types de schizophrénie par les échelles PANSS, SANS (4,5)
- ✓ L'évaluation des fonctions exécutives et attentionnelles par le test de fluence verbale (7) et le test d'évaluation de la mémoire de travail (TMT A, TMT B)(8).
- ✓ L'évaluation du fonctionnement cognitif par le WISC IV (9)

Pour les frères et sœurs mineurs des enfants inclus :

- ✓ Un dépistage catégoriel des troubles psychiatriques par la K-SADS (12).
- ✓ Il donne les consignes nécessaires à la réalisation de l'auto-questionnaire de dépistage des traits autistiques, l'AQ (16) en fonction de l'âge (version parents pour les 4-11 ans, et 12-15 ans, version 16 ans et plus pour les plus de 16).
- ✓ L'évaluation du fonctionnement cognitif par la WIPPSI-R, WISC IV ou la WAIS (selon l'âge de l'enfant) (9, 13,14)

Pour les parents et frères et sœurs majeurs des enfants inclus :

- ✓ Un dépistage catégoriel des troubles psychiatriques par le M.I.N.I adulte (11).
- ✓ L'évaluation du fonctionnement cognitif par la WAIS abrégée (14).

Il donne les consignes nécessaires à la réalisation de l'auto-questionnaire de dépistage des traits autistiques, l'AQ version + de 16 ans

Les pédopsychiatres investigateurs et/ou le psychologue confirment le diagnostic de schizophrénie à l'aide de la section psychose de la K-SADS et d'autisme à l'aide de l'ADI-R lors de la visite de sélection si nécessaire.

6.2. Le Déroulement

Le recueil du consentement éclairé de l'enfant et de ses parents est nécessaire et indispensable avant la réalisation de toutes procédures spécifiques à l'étude.

6.2.1 Visite de sélection

Tout patient pris en charge dans l'un des centres investigateurs de l'étude (en séjour hospitalier ou en consultation), répondant aux critères d'inclusion, se voit proposer ainsi que ses parents et ses frères et sœurs la participation à l'étude.

Tout patient ayant participé à l'étude « EPSESS » ayant les critères d'inclusion de cette étude s'est vu proposé la participation à l'étude ainsi que ses parents et ses frères et sœurs la participation à cette étude-ci.

Le patient reçoit oralement, en présence de ses parents et de la fratrie des informations claires et exhaustives concernant les modalités de l'étude (note d'information choisie en fonction des capacités de compréhension de l'enfant).

Pour des raisons pratiques et de faisabilité, il peut être proposé des visites de sélection différentes pour les différents membres de la famille.

Un refus de participation ne modifie en rien la prise en charge ultérieure du patient.

Les parents et la fratrie peuvent accepter l'exploration génétique même s'ils refusent l'exploration clinique et neurocognitive.

En cas d'acceptation, il est demandé au patient mineur, à ses parents, et aux frères et sœurs de signer un formulaire de consentement éclairé.

Un délai de réflexion est laissé au patient et à sa famille, s'ils le souhaitent, pour signer le consentement éclairé.

La visite de sélection peut s'effectuer en deux temps si nécessaire.

En effet, un premier temps est effectué par le psychologue investigateur pour l'explication du protocole d'évaluation clinique. Pour les enfants non explorés dans « EPSESS », la passation de la section psychose de la K-SADS et l'ADI -R est effectuée pour objectiver le profil «SP+TSA». Un deuxième temps est effectué par un pédopsychiatre investigateur pour l'explication du protocole d'exploration génétique et l'obtention du consentement.

Au terme de cette visite de sélection des rendez-vous sont donnés aux différents membres de la famille ayant accepté la participation pour la visite d'inclusion.

6.2.2 Visite d'inclusion (V1)

Le psychologue investigateur récupère les consentements éclairés du patient et de ses parents le concernant et concernant sa fratrie, des parents pour eux même et de la fratrie, s'ils ne les ont pas signés lors de la visite de sélection.

Cette étape se déroule en plusieurs rendez-vous organisés avec le psychologue à l'hôpital ou au domicile (selon la convenance) afin de relever des éléments biographiques, de constituer un arbre généalogique et d'effectuer la passation des différentes échelles d'évaluation clinique et neurocognitive (cf chapitre « évaluateurs ») pour l'enfant, les 2 parents et les frères et sœurs participants à l'étude. Ces visites peuvent s'étaler sur plusieurs semaines et leur nombre dépend des capacités de concentration des sujets évalués.

6.2.3. V2 : Prélèvement sanguin

Lors de cette visite (V2) un prélèvement sanguin est effectué par une Infirmière diplômée d'Etat recrutée spécialement pour l'étude. L'IDE se déplace selon la convenance des familles (à la maison ou à l'hôpital, dans les services centres d'inclusion) pour effectuer le prélèvement de l'enfant, des frères et sœurs et des 2 parents.

Tableau 1 : Déroulement de l'étude pour l'enfant avec « SP+TSA »

Visites	Enfant ayant participé au PHRC 2011		Enfant nouveau		
	Sélection	V1 : Inclusion	Sélection	V1 : Inclusion	V2
Critères d'inclusion/non-inclusion	+	+	+		
Consentements éclairés	+	+	+		
Eléments biographiques				+	
Arbre généalogique		+		+	
CLINIQUE				+	
PANSS				+	
SANSS				+	
Section psychose kiddie-Sads			+		
K SADS complète				+	
ADI-R			+		
NEUROCOGNITION				+	
WISC IV				+	
Fluence verbale				+	
TMT A/TMT B				+	
GENETIQUE		+		+	
Prélèvement sanguin		+			+

Tableau 2 : Déroulement de l'étude pour les parents

Visites	Parents		
	Sélection	V1 : Inclusion	V2
Critères d'inclusion/non-inclusion	+	+	
Consentement éclairé	+	+	
Eléments biographiques			
CLINIQUE			
TCI		+	
AQ		+	
MINI		+	
NEUROCOGNITION		+	
WAIS abrégée		+	
GENETIQUE		+	
Prélèvement sanguin			+

Tableau 3 : Déroulement de l'étude pour les fratries

Visites	Fratrie mineure			Fratrie majeure		
	Sélection	V1 :	V2	Sélection	V1 : Inclusion	V2
Critères d'inclusion/non-	+	+		+	+	
Consentement éclairé	+	+		+	+	
CLINIQUE		+			+	
Kiddie Sads complète		+				
AQ		+			+	
MINI					+	
NEUROCOGNITION		+			+	
WPPSI-R		+				
WISC IV abrégée/WPPSI III		+			+	
WAIS abrégée					+	
GENETIQUE		+			+	
Prélèvement sanguin			+			+

Légendes : MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview, Kiddie-SADS: Schedule for Affection Disorders and Schizophrenia for School Age Children, TCI: Temperament and Character Inventory; WISC: Echelle de Wechsler enfant; WPPSI III : Echelle de Wechsler préscolaire ; WAIS: Echelle de Wechsler adulte ; AQ : Echelle de dépistage des traits autistiques

6.3. Fin de la recherche

Un rendez-vous avec un médecin investigateur est proposé pour la restitution des résultats génétiques à la famille et à l'enfant. Un compte rendu est transmis au médecin de l'institution

de prise en charge et/ou de famille avec accord parental. La participation du patient à l'essai s'arrête après la réalisation des évaluations cliniques, neuro-cognitives, et génétiques.

A la sortie d'étude, les patients sont pris en charge selon les standards habituels de leur pathologie.

7. ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

7.1. Gestion des échantillons

2 tubes de 5ml sont prélevés par sujet. Les échantillons sanguins sont recueillis dans des tambours à prélèvements stériles fournis par le laboratoire de biologie du CHU de Nice du Dr Lenoir (hôpital Lenval). Ces tambours contiennent un milieu de transport adapté, et sont conservés à + 4° C. Ces tubes sont transportés par l'IDE pour des raisons pratiques (heures tardives de prélèvements au domicile par exemple) soit directement au laboratoire d'analyse génétique de l'IPMC de Madame Bardoni à Sophia Antipolis, soit ils sont conservés à – 20 °C quelques jours dans le laboratoire de biologie du CHU de Nice à l'hôpital Lenval sous la responsabilité du Docteur Lenoir, chef de service avant d'être transportés au laboratoire de l'IPMC de Sophia Antipolis.

Conservation des échantillons sanguins en sérothèque : le laboratoire INSERM conserve en sérothèque pendant cinq ans chaque prélèvement sanguin. Chacune des parties s'est engagée à recueillir et conserver les informations permettant de retrouver l'historique du recueil, de la conservation, de l'utilisation des échantillons et d'assurer leur traçabilité conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur. La boîte de conservation des tubes est fournie par le laboratoire de biologie du CHU de Nice à Lenval.

Les prélèvements ne sont donc pas détruits après analyse (sauf en cas de retrait du consentement) mais peuvent être utilisés à d'autres fins de recherches (constitution d'une collection). A l'issue de la recherche et dans le cadre de la constitution de cette collection, le

représentant légal de l'Etablissement où se trouve la collection se chargera de la déclarer au Ministère de la recherche et à l'Agence Régionale d'Hospitalisation. La banque de cellules possède les outils informatiques et logiciels nécessaires au respect de la loi de Bioéthique. Les règles d'anonymat sont respectées.

7.2. Analyse génétique :

Des analyses sont demandées pour tous les patients n'ayant jamais fait ce type d'examen auparavant :

- Un caryotype standard à une résolution de 300 à 400 bandes par lot haploïde, est établi dans un premier temps. Il permet de diagnostiquer les anomalies de nombres et certaines anomalies de structure telles que les translocations réciproques, les inversions, les délétions de grande taille.

- Une recherche de l'expansion CGG hyperméthylée dans le 5'UTR du gène FMR1, la mutation qui cause le syndrome de l'X Fragile.

Pour ces analyses les patients sont adressés à des laboratoires spécialisés à l'hôpital ou en ville au cas par cas.

Analyse de l'exome de trio : enfant malade, père et mère. Les stratégies d'analyses ne sont pas détaillées dans cette thèse car notre travail s'arrête à la première partie clinique de ce protocole.

8. LES OUTILS D'EVALUATION CLINIQUE ET NEUROCOGNITIVE

8.1. Données diagnostiques

Pour les enfants n'ayant pas participé à « EPSESS »:

Des renseignements cliniques sont recueillis : éléments biographiques (âge, sexe, situation familiale, mode de vie actuel, type d'établissement de prise en charge, fratrie) ; recherche

d'antécédents médicaux et psychiatriques personnels et familiaux (parents, fratrie) ; facteurs environnementaux importants, la recherche de renseignements sur les acquisitions précoces et l'histoire médicale précoce.

Un arbre généalogique est effectué avec la famille.

Un relevé de renseignements sur la prise en charge est effectué : rééducation orthophonique (nombre de séances/semaine), rééducation psychomotrice (nombre de séances/semaine), psychothérapie (et type de psychothérapie), traitements médicamenteux.

Pour les enfants ayant participé à l'étude « EPSESS » : tous ces éléments sont déjà recueillis.

8.2. Evaluations cliniques standardisées catégorielles

K-SADS ou Kiddie- SADS-PL (Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children. Present and Lifetime version) (13) pour plus de détail cf chapitre 7, paragraphe 4.4.2.

MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) (12) explore de façon standardisée les principaux troubles psychiatriques de l'axe du DSM-IV-TR en population adulte. Sa passation est assurée en 20 minutes. Disponible en plusieurs langues dont le français (équipe de Lecrubier, Salpêtrière).

8.3. Evaluations cliniques standardisés dimensionnelles

PANSS (Positive and Negative Syndroms Scale) (4), **SANS** (5) (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) pour plus de détails cf chapitre 7, paragraphe 4.4.3.

ADI-R (Autism Diagnostic interview) (6) pour plus de détails cf Chapitre 7, paragraphe 4.4.3.

TCI (Temperament and Character Inventory) (16,17), la version française pour adultes du TCI, est un auto-questionnaire à choix forcé « vrai-faux », comportant 226 items. Le TCI explore les dimensions du tempérament par 107 questions ainsi réparties : recherche de

nouveauté (4 facettes) : 40 questions, évitement du danger (4 facettes) : 35 questions
dépendance à la récompense (3 facettes) : 24 questions, persistance (1 facette) : 8 questions.

Le TCI explore les dimensions de caractère par 119 questions réparties ainsi : Détermination, SD, (5 facettes) : 44 questions ; Coopération, C, (5 facettes) : 42 questions ; Transcendance, T, (3 facettes) : 33 questions.

AQ (The Autism Spectrum Quotient) (18,19) – **Adult**. Le questionnaire AQ-Adulte est un questionnaire ciblant les traits autistiques chez les adultes âgés de plus de 16 ans. Il est composé de 50 items destinés aux adultes qui répondent sur une échelle de 4 points (tout à fait d'accord, plutôt d'accord, plutôt pas d'accord ou pas du tout d'accord). La Version française a été validée. De plus, une version informatisée est utilisable.

AQ (The Autism Spectrum Quotient) – **4-11 ans** C'est un questionnaire ciblant les traits autistiques de l'enfant entre 4 et 11 ans rempli par les parents.

AQ (The Autism Spectrum Quotient) – **12-15 ans** C'est un questionnaire ciblant les traits autistiques d'adolescent rempli par les parents.

8.4. Evaluations neuro-cognitives

8.4.1 Fonctionnement cognitif général

ECHELLE WPPSI R (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence -Revised) (15)
Utilisée en première intention dans le bilan neuropsychologique des enfants entre 2 ans et 6 mois et 7 ans. La WPPSI-R est composée de 3 types de subtests principaux et de subtests supplémentaires qui permettent de réaliser des substitutions selon les besoins de l'examen. Des subtests optionnels permettent le calcul de notes additionnelles (par exemple, à partir de 4 ans : NCL, Note Composite de langage).

ECHELLE WISC IV. L'échelle de Wechsler Intelligence Scale for Children, cf Chapitre 7, paragraphe 4.4.4.1 (9,10) et **ECHELLE WISC IV** version abrégée. Version ne comprenant que 4 subtests permettant un temps de passation plus court et une idée globale de l'efficacité cognitive.

ECHELLE WAIS version abrégée. L'échelle de Wechsler pour adulte permet de représenter le fonctionnement cognitif par une note composite générale de QI (QIT) là encore sous une version plus courte (14).

8.4.2 Fonctions exécutives et attentionnelles

LA FLUENCE VERBALE : évaluation de la fluidité verbale (7)

LE TRAIL MAKING TEST (TMT) : évaluation de la mémoire de travail (8)

Cf Chapitre 7, paragraphe 4.4.4.2.

9. RECUEIL DES DONNEES

9.1 Le cahier d'observation

La collecte des données relatives à l'étude, se fait à l'aide d'un cahier d'observation (CRF).

Un contrôle qualité des données est organisé sur les cahiers d'observation par le promoteur au cours des visites de monitoring planifiées par les ARC promoteur de la DRCI.

9.2 La base de données

Une base informatique spécialement dédiée au recueil des données a été réalisée. Le neuropsychologue et les médecins investigateurs se chargent du recueil des données cliniques et neurocognitives dans le CRF. La saisie de ces données est réalisée par le neuropsychologue dédié à l'étude. Les données sont sécurisées par la création de droits d'accès spécifiques suivant le rôle des intervenants dans l'étude.

Dans cette étude les données génétiques sont directement fournies sous format informatique dans une base de données en provenance de l'IPMC (unité de recherche génétique fondamentale de Mme Bardoni). L'identifiant des sujets dans l'étude est l'identifiant utilisé lors de l'analyse génétique permettant en fin d'étude de réconcilier les 2 bases de données.

10. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

Attendu le faible effectif de patient dans cette étude et les objectifs poursuivis, il ne sera pas réalisé d'analyse statistique stricto sensu. Il s'agit plutôt de décrire les caractéristiques phénotypiques et génétiques de chaque cas en lien avec celles de sa famille.

Des regroupements pourront être réalisés, toujours de manière descriptive, selon certains critères.

10.1. Descriptif de la population d'étude :

Dans un premier temps, une analyse descriptive des principales caractéristiques cliniques des enfants inclus sera réalisée (âge, antécédents familiaux et personnels, QI, diagnostics, ...). Les variables qualitatives seront présentées sous la forme de pourcentages (et leurs intervalles de confiance à 95%), les variables quantitatives seront présentées sous la forme de moyennes et écart-type ou médianes et interquartiles.

10.2. Objectif principal

Les résultats des analyses génétiques seront présentés pour chaque cas et sa famille. On décrira les fréquences alléliques dans notre population des mutations ou SNP qui seraient mis en évidence chez plusieurs patients.

Les résultats des évaluations neurocognitives des sujets sont présentés de manière globale (moyennes et écart-type ; pourcentages et leurs intervalles de confiance à 95%) pour la population de sujets et également pour chaque sujet individuellement.

10.3. Objectifs secondaires

Les résultats de la caractérisation génétique réalisée pour l'objectif principal seront réinterprétés selon la présence d'une déficience intellectuelle des enfants « schizotistes ».

Le profil clinique des parents et de la fratrie des enfants « schizotistes » est décrit de manière globale (moyennes et écart-type ; pourcentages et leurs intervalles de confiance à 95%) et également de manière individuelle en lien avec les résultats du patient. Le fonctionnement cognitif des enfants et de la fratrie est décrit de la même manière.

Les profils de personnalité des parents sont décrits de manière globale (pourcentages et leurs intervalles de confiance à 95%) et également de manière individuelle en lien avec les résultats du patient.

13. EVENEMENT INDESIRABLE

Toute survenue d'un effet ou un événement indésirable grave, fait l'objet des mesures prévues par le protocole.

14. MODALITES ADMINISTRATIVES

L'investigateur ainsi que les investigateurs associés au projet, ont mené l'essai en totale conformité avec la déclaration d'Helsinki et la Directive Européenne et les Bonnes pratiques Cliniques (BPC).

Les consentements ont été adaptés à la compréhension du plus grand nombre et différentes formes ont été conçus en fonction de l'âge et des capacités de compréhension (cf annexes).

15. ARTICLE

A partir des résultats préliminaires concernant le phénotypage des parents et des fratries nous avons écrit l'article « Phenotypic characterization of first-degree relatives of patients with childhood-onset schizophrenia ». (Chap.12)

16. CONCLUSION

Actuellement 42 sujets sont inclus dans l'étude dont 12 enfants avec « SP et TSA », 12 mères, 9 pères et 2 frères et 7 sœurs. La partie génétique n'est pas abordée dans ce travail, elle fera l'objet d'une autre thèse.

REFERENCES

1. Sporn AL, Addington AM, Gogtay N, Ordoñez AE, Gornick M, Clasen L, 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.
2. Lacy N de, King BH. Revisiting the Relationship Between Autism and Schizophrenia: Toward an Integrated Neurobiology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9(1):555–87.
3. Fernandez A. Exploration et caractérisation phénotypique des familles de patients atteints d'un trouble dissociatif précoce associé à un trouble du spectre autistique. Etude pilote. [Nice]: Nice-Sophia-Antipolis; 2015.
4. Kay, S.R., Fiszbein, A. and Opler, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987; 1987;13:261–76.
5. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989 Nov;(7):49–58.
6. Lord C, Rutter M, Couteur AL. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994 Oct; 24(5):659–85.
7. Lussier F, Flessas J. Neuropsychologie de l'enfant : troubles développementaux et de l'apprentissage. Dunod,; 2009
8. Reitan RM. Manual for Administration of Neurocognitive Test Batteries for Adults and Children. Tuscon, AZ: Reitan Neurocognitive Laboratory; 1979.
9. Wechsler, D. Wechsler Intelligence Scale for Children—Fourth Edition. San Antonio, TX: Psychological Corporation. (2003a).
10. Wechsler, D. Wechsler abbreviated intelligence scale. San Antonio: The Psychological Corporation, 1999.

11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV-R). (4th ed. Revised). Washington, D.C: American Psychiatric Association,; 2000.
12. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Harnett Sheehan K, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997 Jan 1;12(5):224–31.
- 13 Kaufman J, Birmaher B et al. Schedule for affective Disorders and Schizophrenia for school-Age Children-Present and Lifetime Version (Kiddie-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am. Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980–8.
- 14 Grégoire, Jacques et Wierzbicki, C. Comparaison de quatre formes abrégées de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes—troisième édition (WAIS-III). *Revue Européenne de Psychologie Appliquée/European Review of Applied Psychology*, 2009, vol. 59, no 1, p. 17-24.
- 15 Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence—Revised San Antonio, TX: Psychological Corporation. (1999).
- 16 Cloninger CR. The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and use. St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University.; 1994.
- 17 Pélioso, A., Veysseyre, O., & Lépine, J. P. (1997). Validation of a computerized version of the temperament and character inventory (TCI) in psychiatric inpatients. *Psychiatry research*, 72(3), 195-199.
18. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism,

Malesand Females, Scientists and Mathematicians. *J Autism Dev Disord.* 2001 Feb 1;31(1):5–17.

19 SONIÉ, Sandrine, KASSAI, Behrouz, PIRAT, Elodie, *et al.* Version française des questionnaires de dépistage de l'autisme de haut niveau ou du syndrome d'Asperger chez l'adolescent: Quotient du spectre de l'autisme, Quotient d'empathie, et Quotient de systématisation. Protocole et traduction des questionnaires. *La Presse Médicale*, 2011, vol. 40, no 4, p. e181-e188.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

PARTIE III: ARTICLES

**EARLY-ONSET SCHIZOPHRENIA DIAGNOSED
WITH KIDDIE SADS IN A PEDIATRIC POPULATION
OF FRENCH PSYCHIATRIC AND MEDICO SOCIAL
CARE CENTRES
SCHIZOPHRENIE PRECOCE DIAGNOSTIQUEE PAR LA
KIDDIE SADS DANS UNE POPULATION PEDIATRIQUE
PRISE EN CHARGE DANS DES CENTRES DES SECTEURS
MEDICO SOCIAL ET PSYCHIATRIQUE FRANÇAIS**

SOU MIS A FRONTIERS IN PSYCHIATRY, SOUS CORRECTION

Authors :

Dr. Emmanuelle Dor-Nedonsel^{1,5} M.D., Dr. Marie-Line Menard^{1,5}, M.D., Charlotte Sakarovitch², Ph.D., Dr. Eric Fontas² M.D./Ph.D., Dr. Bertrand Olliac³, M.D./Ph.D., Dr. Xavier Salle-Collemiche⁴, M.D., Dr. François Poinso⁴, M.D./Ph.D., Anne-Lise Tosello¹, Fanny Maria¹, Valeria Manera⁵, Ph.D, Dr. Susanne Thümmel^{1,5}, M.D./Ph.D., Dr. Florence Askenazy^{1,5}, M.D./Ph.D

Affiliations: 1.University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Children's Hospitals of Nice CHU-Lenval, Nice, France. 2. Direction de la Recherche Clinique, University Hospital, Nice, France. 3. University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital of Limoges, France. 4. University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Public Assistance- Hospitals of Marseille, France. 5. University of Nice Sophia Antipolis, CoBTek laboratory, Nice, France

SCHIZOPHRENIE PRECOCE DIAGNOSTIQUEE PAR LA KIDDIE-SADS DANS UNE POPULATION PEDIATRIQUE PRISE EN CHARGE DANS DES CENTRES DES SECTEURS MEDICO-SOCIAL ET PSYCHIATRIQUE FRANÇAIS.

RESUME

Contexte: Poser le diagnostic de Schizophrénie Précoce (SP) avant l'âge de 18 ans reste complexe, d'autant plus que l'enfant est très jeune. En France, il n'existe pas de données épidémiologiques récentes et fiables sur la prévalence de la SP. Nous évaluons le taux de SP dans une population cible d'enfants et d'adolescents dans les centres de soins psychiatriques et médico-sociaux du Sud-Est de la France.

Méthode: Tous les centres éligibles de la zone géographique ont été contactés et après que les centres ont accepté de participer à l'étude, les patients éligibles correspondant aux critères d'inclusion ont été choisis à partir de leurs dossiers médicaux (âge : 7 à 18 ans, langue maternelle française, $QI > 35$). Les patients ont été évalués par la section Kiddie-SADS-Présent et Vie-entière pour obtenir un diagnostic catégoriel de SP.

Résultats: 37 centres ont participé et 302 sujets ont été inclus dans l'étude. Le résultat principal a été le diagnostic catégoriel de SP chez 27 sujets, ce qui correspond à un taux de 8,9% dans la population étudiée, alors que seulement 2,3% avaient un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie noté dans leur dossier au début de l'étude.

Conclusions: Cette étude souligne l'importance d'améliorer, en France, le diagnostic de SP chez les enfants présentant des troubles du développement précoce. En utilisant des outils de diagnostic standardisés impliquant l'enfant, les parents et l'équipe de soutien, il est tout à fait possible d'évaluer le diagnostic dans tous les types d'établissements de soins. Ceci est très important pour offrir l'orientation et les traitements spécifiques les plus appropriés dans n'importe quelle structure de soins.

ARTICLE 1. EARLY-ONSET SCHIZOPHRENIA DIAGNOSED WITH KIDDIE-SADS IN A PAEDIATRIC POPULATION OF FRENCH PSYCHIATRIC AND MEDICO-SOCIAL CARE CENTRES.

ABSTRACT

Background: Making the diagnosis of Early-Onset Schizophrenia (EOS) before 18 years of age remains complex, especially as the child is very young. In France, there is no recent reliable epidemiological data about the prevalence of EOS. We evaluate the rate of EOS in a target population of children and adolescents in psychiatric and medico-social care centres in the South-East of France.

Method: All eligible centres of the geographical area were contacted, and after the centres agreed to participate in the study, eligible patients corresponding to inclusion criteria were selected based on patient's medical records (age 7 to 18 years old, French native language, IQ>35). Patients were assessed by Kiddie-SADS Present and Lifetime psychosis section to obtain an EOS categorical diagnosis.

Results: 37 centres participated and 302 subjects were included in the study. The main result was the categorical diagnosis of 27 EOS, corresponding to a rate of 8.9% in the study population, while only 2.3% had a Spectrum Schizophrenia Diagnosis noted in their record at baseline study.

Conclusions: This study highlights the importance to improve, in France, the diagnosis of EOS in children's population with early developmental disorders. Using standardised diagnostic tools involving the child, parents and support team, quite attainable for the diagnostic evaluation in all type of care institutions. This is very important to offer the most appropriate guidance and specific treatment in any type of care structure.

KEYWORDS: Early Onset-Schizophrenia, Prevalence, French Child and Adolescent Psychiatric Care System, Neurodevelopment disorders, Underdiagnosed EOS.

1. INTRODUCTION

Making a diagnosis of schizophrenia before 18 years remains very complex, and there are no specific criteria for Early Onset Schizophrenia (EOS) in standard classifications such as the ICD-10 (1), the DSM IV-TR (2) or the DSM-5 (3) different from those of the adult schizophrenia. To date, the prevalence of EOS has not been clearly identified. There is only a very limited number of epidemiological studies. Incidence data with diagnoses based on standardised clinical assessments such as the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children (Kiddie-SADS-PL), are still rare in the paediatric population (4)(5). Very Early Onset Schizophrenia (VEOS), with onset before 13 years, is very rare with an incidence of less than 0.04% based on observations from the National Institute of Mental Health cohort (6) and a prevalence of less than one child in 10,000 children between 2 and 12 years of age (7). Other studies revealed that EOS represents less than 4 % of all the schizophrenia diagnoses (5).

In France, two main fields of care are likely to receive children and adolescents with neurodevelopment disorders and thus EOS. The first one, based on educational support, is the medico-social sector (MSS); the second focused on psychiatric cares is the child psychiatric health sector (PHS). Various types of institutions funded by the Social Security (government subsidies), have been developed in the two fields according to founding legal texts defining the populations to be accommodated.

For guidance towards the MSS, the law for Equality of Rights and Chances, has planned an establishment for disabled persons per sub-region (8). **It** directs the people to adapted structures based on detailed files including clinical, social and psychological and intellectual

abilities assessment. Three main types of structures for children exist proposing educative, educational and therapeutic axis of work for the users, specifically Medico Educational Institutes (IME), Educational and Therapeutic Pedagogical Institutes (ITEP), Specialised Home Education and Healthcare Service (SESSAD). The institutions are composed of multidisciplinary teams; a psychiatrist is only present a few hours per week. IME structures integrate persons until 20 years with intellectual disabilities and disorders such as personality disorders, epilepsy, sensory, motor and/or serious communication disorders (9). ITEP treat subjects when they present no or minimal intellectual deficiency and disorders of personality and behaviour, language and/or psychiatric disorders. SESSAD follow up population with difficulties in learning and or social integration, either entirely or partially schooled in the classical school system (9).

The structures of PHS belong to hospital-based child and adolescent psychiatric departments such as Day Hospitals (DH) and Part-Time Therapy Centres (CATTP). Day hospitals offer a program which includes evaluation, diagnosis, treatment and schooling of outpatients presenting a psychiatric disorder. Children are admitted by the child and adolescent psychiatrists and followed up for several months to several years until 18 years. CATTP proposes therapeutic activities in half-day intervals, according to the therapeutic project defined with the child and parents.

To guide children towards MSS or PHS, French law does not impose a standardized diagnosis, and orientation is based on the clinical judgment of the reference psychiatrist according to ICD 10 (without any specification of standard assessment instrument or scale). Thus, we have currently no real benchmark of the rate of EOS in France.

According to our clinical experience, we hypothesised that EOS (according DSM IV-TR criteria) is under-diagnosed or withheld in current practice in France among the population of children and adolescents integrated in the above described centres. The aim of this study was

to estimate the rate of EOS in the paediatric population integrated in medico-social centres (IME, ITEP, SESSAD) or in psychiatric outpatient care (DH, CATTP) in the South East of France using a standardized instrument, the Kiddie-SADS-PL. In addition, the study aimed at characterising the clinical and neurocognitive profile of patients diagnosed with EOS.

2. METHODS

The study has been approved by the Ethic Committee “Sud Méditerranée V” (ref.2011-A00787-34) and the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM, n°B111395-70). The study has been registered on ClinicalTrials.gov (NCT01512641).

2.1 Design of the study

The study was aimed at exploring the rate of the categorical diagnosis of EOS using the psychosis section of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (Kiddie-SADS-PL) (10), and was part of a broader study investigating dimensional EOS diagnosis and neurocognitive exploration of subjects fulfilling the DSM-IV-TR diagnostic criteria for schizophrenia.

2.2 Selection of Centres (Figure 1)

We analysed three out of the five French sub-regions constituting the South of France region (Provence Alpes Côte d’Azur/PACA) which, taken together, represent more than 4/5 of the population of PACA.

In 2012 they represented a total population of respectively ~ 2, 015, 000, ~ 1,040,000 and ~1,098,000 persons (11). All centres from the official list referred by the Regional Agency of Health (ARS) of the PACA Region were contacted. The total number of subjects attending

these centres was approximately 6160 (12). We contacted all the eligible centres by addressing a letter which explained the study, and asking for their agreement to participate.

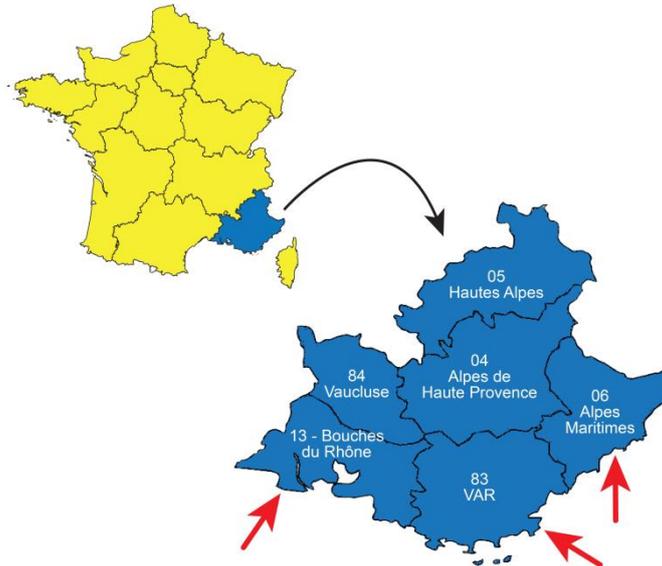


Figure 1: The three French sub-regions involved in the study.

2.3 Sample Selection and Inclusion of the Study Population

The investigators were four trained neuropsychologists specialised in child schizophrenic disorders. Upon agreement of the eligible structures, they visited the centres in order to propose the study to all children and adolescents fulfilling inclusion criteria based on their medical records. Inclusion criteria were: age between 7 and 18 years; French speaking; IQ > 35 Wechsler Intelligence scale III or IV (WISC III or IV) (13)(14); and/or diagnosis of mild (F70) and moderate (F71) intellectual disability according to the CIM-10 (1).

After obtaining informed written consent of both the children and the parents, inclusion visits were scheduled. Socio-demographic characteristics, pregnancy and birth parameters were collected based on medical records and parent interviews. ICD-10 diagnoses were collected based on medical records. All subjects were included between February, 2012 and May, 2013.

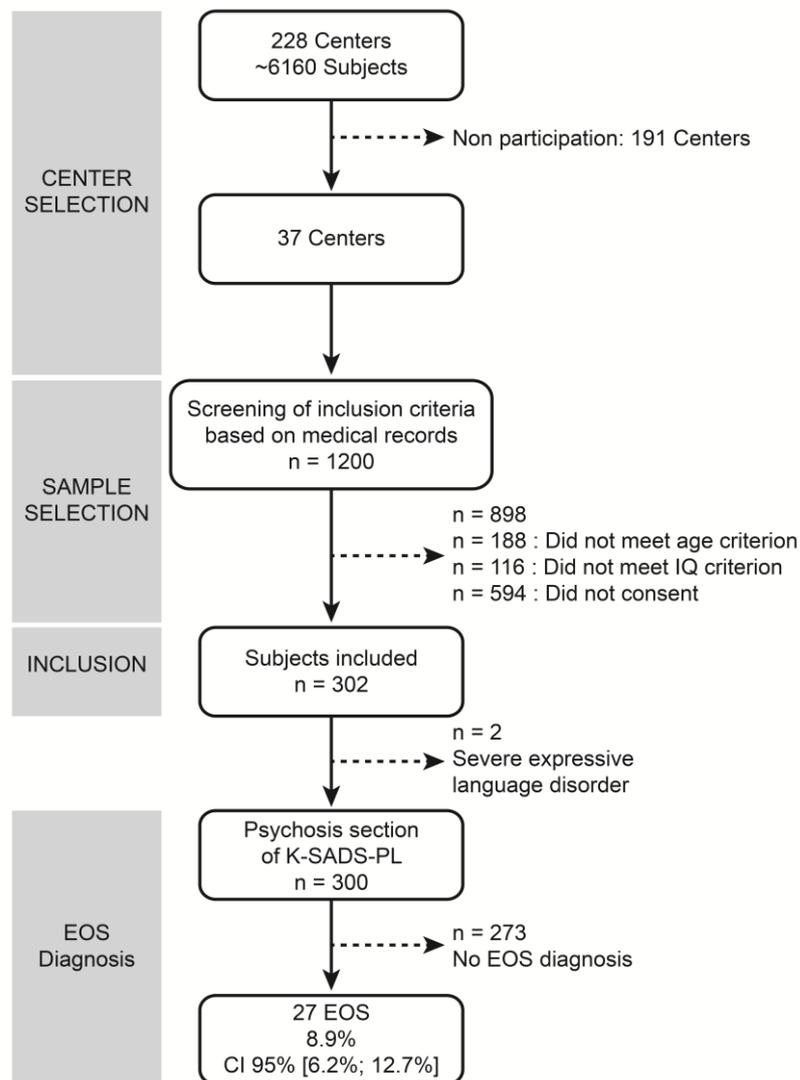


Figure 2: Flow chart of the study

2.4 Data collection

We recorded socio demographic, neonatal, ICD diagnoses, Intellectual Abilities, IQ, therapeutic care, rehabilitation, socio-educational activities and pharmacological treatment interviewing parents and watching the child's file of the institution.

2.5 Categorical Diagnosis of EOS

Assessment of categorical DSM-IV-TR diagnosis of schizophrenia was undertaken using the psychosis section of Kiddie-SADS-PL. The Kiddie-SADS-PL is a semi-structured diagnostic

interview to assess current and past episodes of psychopathology in children and adolescents according to DSM IV-TR criteria. It consists of a first part allowing detecting psychiatric disorders (one session per disorder) and other supplement sessions that confirm the diagnosis. This instrument is constituted by 2 interviews, firstly, the parent (s) or the care-giver, and second, the child or adolescent, followed by an evaluation synthetic including all sources of information. When there is no symptom the administration of the first part takes 20mn. The duration of the appointment increases according to the number of disorders diagnosed, and can last up to two hours for the child and then with the adult.

2.6 Statistical Analysis

Qualitative variables are presented as percentages with their 95% confidence intervals using binomial approximation of the normal distribution. Quantitative variables are presented as mean and standard deviation or median and interquartile range. Comparisons between the EOS versus non EOS, were performed using χ^2 (or Fisher exact test) for qualitative variables, and Student test (or Mann-Whitney non parametric) for quantitative variables. The analysis was performed using SAS software (Version 9.3 package, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

3. RESULTS

3.1 Participation of Centres and Inclusion of Subjects

Of the 228 structures qualified on the official list referred by the Regional Health Agency, 37 (16.2%) accepted to participate in the study. Of the total number of 1200 subjects followed up in the 37 participating centres, 302 were included in the study (25.7%). The flow chart of the study is presented in the Figure 2.

3.2 Analyses on the Total Sample

3.2.1 Socio Demographic Characteristics (Table 1)

Of the 302 included children, 228 (75.5%) were followed up in MSS, and 74 (24.5%) in the PHS. The mean age was 11.90 years ($SD = 2.8$) with a sex ratio male/female of 222 males and 80 females. Of the 302 children, 157 (52%) lived in a nuclear family setting, 78 (25.8%) in a single parent family, 49 (16.2%) in a recomposed family, 15 (5%) were foster kids.

3.2.2 Neonatal data

Concerning the pregnancy background, among the 278 mothers who answered the question regarding medication or toxin intake during pregnancy, 97/278 (34.9%) declared they took something: 69/278 (24.8%) tobacco; 7/278 (2.5%) alcohol 5/278 (1.8%) drugs and 5/278 (1.8%) psychotropic.

Birth parameters were within the normal range. The average term of pregnancy was 37.8 weeks ($SD = 2.7$), the average birth weight was 3086 g ($SD = 606$), the average birth size was 49 cm ($SD = 3$), and the average head circumference was 34 cm ($SD = 2.21$).

3.2.3 Rate of EOS in the Sample

After inclusion, two children were excluded from the study because of severe language disorders not permitting assessment by K-SADS.

300 participants constituted the final sample. 27 upon 300 had a diagnosis of EOS according to the K-SADS psychosis section criteria, corresponding to 8.9% CI 95%: [6.2%; 12.7%] of the sample.

3.2.4 Intellectual Ability (Tables 1 and 2)

For the majority of participants 214/302 (70.9%), an encrypted Full Scale Intellectual Quotient (WISC III or IV) was recorded. For the other 69/302 children (22.8%), a mental retardation information was recorded based on ICD-10 classification, without any formal test result. For the remaining 19/302 (6.3%) children, only some WISC subtests were available, but no Full Scale Intellectual Quotient (FSIQ). In total, 151/302 (50.0%) had mental retardation (details in table 1) and the average of the FSIQ was 66.3 (SD: 20,4) (table 2). The average FSIQ among males was slightly higher than among females but not significantly ($p = 0.01$).

Table 1. Description of the Total sample and the EOS sub-sample

	Total Sample N = 302		EOS Sample N = 27	
	n	%	n	%
Type of centres				
HEALTH SECTOR (DH, CATTP)	74	24.5	14	51.8
DH	66	21.8	13	48.1
CATTP	8	2.6	1	3.7
MEDICO-SOCIAL SECTOR (IME, ITEP, SESSAD)	228	75.5	13	48.1
IME	108	35.8	6	22.2
Inpatient	48			
Outpatient	60			
ITEP	66	21.8	5	18.5
SESSAD	54	17.9	2	7.4
Sex				
Female	80	26.5	11	40.7
Male	222	73.5	16	59.3
Household composition				
Nuclear family	157	52.0	14	51.8
Single-parent	78	25.8	6	22.2
Recomposed family	49	16.2	2	7.4
Placement – Host family	10	3.3	2	7.4
Placement – Foster Home	5	1.7	2	7.4
Other	3	1.0	1	3.7
Intellectual Ability				
No Mental Retardation ($IQ \geq 70$)	132	43.7	17	63.0
Mild Mental Retardation ($50 > IQ > 69$)	75	24.8	4	14.8
Moderate Mental Retardation ($35 > IQ > 49$)	76	25.2	4	14.8
Global IQ lacking/heterogeneity	19	6.3	2	7.4

Table 2: Mean age and mean FSIQ of the total sample and Mean FSIQ by sex

		N	Mean	SD	Median	P25	P75	Min	Max
Mean Age (ys)	Total sample	302	11.90	2.85	12.00	10.00	14.00	7.00	18.00
Mean FSIQ* :	Girls	57	60.26	18.14	55.00	46.00	73.00	38.00	110.00
WISC III, IV	Boys	157	68.43	20.79	68.00	51.00	84.00	36.00	137.00
or IV abbreviated	Total	214	66.25	20.40	64.00	49.00	80.00	36.00	137.00

*FSIQ: Full Scale Intellectual Quotient

3.2.5 ICD-10 Diagnosis (Table 3)

Main reported ICD-10 psychiatric diagnoses notified in the medical records were: F84- Pervasive Developmental Disorders 67/302 (22.2%); F71 & F79- Mental Retardation 69/302 (21.9%); F91-Conduct Disorder; F81-Specific Developmental Disorders of scholastic skills 44/302 (14.6%) each; F60-Specific Personality Disorders 29/302 (9.6%); Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders 9/302 (4.3%) and F20-Schizophrenia had been notified in 7/302 (2.3%).

214/302 (70.9%) had at least one disease referenced, 69/302 (22.8%) at least two, and 30/302 (9.9%) at least three. Excluding intellectual deficiencies, 88/302 (29.1%) had no encrypted diagnosis in the record.

Table 3: ICD-10 diagnoses notified in the subjects' files of the Total Sample and of EOS Sample

ICD-10 DIAGNOSIS	ICD-10 Code	Total Sample N=302		EOS Sample N=27	
		N	%	N	%
Disorders of psychological development	(F80-F89)	105	32.9	16	59.2
Pervasive Development Disorder	F84	67	22.2	13	48.1
Specific Developmental Disorder of Scholastic Skills	F81	44	14.6	1	3.7
Mental retardation	(F70-F79)	69	21.6	1	3.7
Unspecified Mental Retardation	F79	37	12.2	1	3.1
Moderate Mental Retardation	F71	21	6.9	0	0
Behavioural and emotional disorders with onset usually occurring in childhood and adolescence	(F90-F98)	57	17.9	5	18.5
Conduct Disorder	F91	44	14.6	4	14.8
Disorders of adult personality and behaviour	(F60-F69)	32	10.0	4	14.8
Specific Personality Disorders	F60	29	9.6	3	11.1
Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders	(F20-F29)	15	4.3	9	33.3
Schizophrenia	F20	7	2.3	6	22.2
Neurotic, stress related and somatoform disorders	(F40-F48)	11	3.4	3	11.1
Mood [affective] disorders	(F30-F39)	9	2.8	3	11.1
Diseases of the nervous system	(G00-G99)	6	1.9	0	0
Congenital malformations and chromosomal abnormalities	(Q00-Q99)	4	1.6	0	0

3.2.6 Therapeutic Care, Rehabilitation, Socio-Educational Activities and

Pharmacological Treatment (table 4 and 5)

182/302 (60%) participants followed an individual psychotherapy, 144/302 (47.7%) a speech therapy, and 109/302 (31.5%) a psychomotor, educational or physical therapy. At inclusion, 112/302 (37%) of the participants were treated with at least one medical drug, 42/112 (37.5%) took at least two, and 11/112 (9.8%) three or more.

Table 4: Medicinal products by medical specialty taken by the total sample

Medicinal drugs	N taken*	%*	N patients	%
Allergology	6	3.45	5	3.85
Anti-inflammatory	6	3.45	5	3.85
Antibiotic	1	0.57	1	0.77
Cardiology	1	0.57	1	0.77
Endocrinology	4	2.30	4	3.08
Gastrology	2	1.15	2	1.54
Neurology	15	8.62	12	9.23
Pneumology	6	3.45	6	4.62
Psychiatry	127	72.99	90	69.23
Homeopathy	2	1.15	1	0.77
Metabolism-Nutrition	4	2.30	3	2.31
Psychotropic drugs				
Antipsychotics	79	55.63	68	53.13
Psychostimulants	15	10.56	15	11.72
Antiepileptics	13	9.15	10	7.81
Anxiolytics	12	8.45	12	9.38
Mood regulators	9	6.34	9	7.03
Antidepressants	6	4.23	6	4.69
Hypnotics	6	4.23	6	4.69
Antiparkinsonians	2	1.41	2	1.56

* Size and percentage brought back to all the taken medicine, a child can participate more of several times or not at all.

3.3 Analyses on the EOS Sub-sample

3.3.1 Socio-Demographic Characteristics (table 1)

The majority of children with EOS were boys (59.3%). The mean age of this subgroup was 12.4 years, median 12, (SD= 3.25). Fourteen were under 13 years old, presented a Very Early-Onset Schizophrenia form.

Fourteen out of 27 (51.8%) participants lived in a nuclear family, 6/27 (22.2%) in single-parent family, 3/27 (11.1%) in recomposed family, 2/27 (7.4%) in host family and 2/27 (7.4%) in foster care.

3.3.2 Neonatal data

Concerning the pregnancy background, 12/27 (44.4%) mothers said they had taken medication or toxins. Mothers also cited traumatic events that occurred during pregnancy in 3/27 (10.3%) of cases. Concerning birth parameters, the average term of pregnancy was 38 (SD= 2.4) weeks. The average birth weight was 3291 grams (SD= 593.3), the average birth size was 49.72 cm (SD= 3.65), the average size of head circumference was 34.11 cm (SD= 2.2).

3.3.3 Intellectual Ability and ICD-10 diagnosis of EOS sample upon inclusion

The majority of the 27 children with EOS had no mental retardation 19/27 (70.4%), 4/27 (14.8%) presented mild and moderate mental retardation. The mean of the Full Scale Intellectual Quotient (FSIQ) was 72.5 (SD= 21.4).

For four files we did not find any additional diagnosis, for twelve there was at least one additional diagnosis, for ten at least two and for seven at least three additional diagnosis in the medical file.

Reported ICD-10 psychiatric diagnoses at inclusion are described in the table 3.

3.3.4 Therapeutic Care, Rehabilitation, Socio-Educational Activities and Pharmacological Treatment (Table 4 and 5)

20/27 (74%) participants followed an individual psychotherapy, 5/27 (18.5%) received a speech therapy, 3/27 (11.1%) had a psychomotor re-education and 8/27 (29.6%) participated in socio-educational activities.

Concerning the use of psychiatric medication, 14 children have already received psychiatric treatment before inclusion. One child received several types of drugs.

Before inclusion, neuroleptics represented 51.5%, antiepileptics 15.1%, psychostimulant drugs 12.1%, and benzodiazepines 6% of psychotropic prescriptions. Antiepileptics were used to treat convulsions and/or epilepsy (n=2) or as a mood regulator (n=6); and benzodiazepines as anxiolytic drugs. Upon inclusion, 21/27 (77.8%) took at least one psychotropic, and 7/27 at least 2; 20/27(74%) at least one neuroleptic and 1/27 a psychostimulant. And six had no medication at all.

Table 5. Therapies, Rehabilitations and Socio-Educational Activities of the Total Samples and of the EOS sub-sample

	Total Sample		EOS Sample	
	N = 302	%	N = 27	%
Individual Psychotherapy	182	60	20	74
Therapy (group or individual)	51	16.9	4	14.8
Musicotherapy	3			
Art therapy	3		1	3.7
Psycho-education	3			
Cognitive remediation	7			
Social abilities	7			
Others	29		3	11.1
Rehabilitations	253	83.8	8	29.6
Speech therapy	144	47.7	5	18.5
Psychomotor therapy	95	59	3	11.1
Physical therapy	10	3.3		
Occupational therapy	4	1.3		
Socio-Educational Activities	178	59	8	29.6

Possibility to cumulate several therapies and /or rehabilitations

4. DISCUSSION

The originality of this study is the use of a standardized diagnostic interview based on DSM-IV in order to diagnose EOS in a large sample of children and adolescents followed up either in PHS or in MSS, in France.

4.1 Analyses on the Total Sample

4.1.1 Rate of EOS diagnosis

This study found a rate of 8.9% (CI 95%: [6.2%; 12.7%]) EOS diagnosis in this sample of children and adolescents aged 7-18 years and integrated in the above mentioned partner structures. This rate is higher compared to the 0.2% found in a retrospective cohort issue from the South Carolina medical services claims database in 2016 (15). The gap between our findings and this study may be due to differences in the diagnostic method, as the previous retrospective cohort was composed by cases referred by primary care physicians, nurse practitioners or family members, whereas our cohort was a prospective one with cases diagnosed with a standardized instrument by trained investigators.

This result indicates that in the paediatric population with developmental disorders cared into medico-social or mental health structures in France the EOS is under-diagnosed. Indeed, the rate of EOS notified in the records was 2.3%, while we diagnosed 8.9%. However, this rate is much higher than the VEOS prevalence rate of 0,0019% (16), than the VEOS incidence of 0.04 % (6) or even the Adolescence Onset Schizophrenia prevalence of 0,23 % (16) in the general paediatric population .

4.1.2 Socio demographic data

4.1.2.1 Mean Age

The mean age of our sample was one year lower than the mean age of the population of the centres for disabled children and adolescents found in the survey in establishments and services for disabled children and adolescents conducted in 2006 by the DRASS (Regional Directorate of Health and Social Affairs) of Provence Alpes Côte d'Azur [18]. In France, nearly half of institutionalised, disabled children and adolescents are between the ages of 15 and 19, and four in ten are between 10 to 14 years old [22]. The integration in medico-social

structures is infrequent for young children representing less than 9% before age 10 [22]. In our sample, children from the health field are younger (10.6, years SD= 2.8) than those of the medico social sector (12.3 years, SD= 2, 73) and this contributed to the decrease of the mean age.

4.1.2.2 Sex ratio

The sex ratio of the sample was in favour of boys (2.8/1), accordingly to what found in the population of MSS and PHS (11). The sex ratio was higher in our sample than the 1.8 found by the survey in establishments for disabled children and adults conducted in 2006 by the PACA Sub region (11). Moreover, the population of ITEP had strong male predominance, up to 91% according to the DRASS study. This difference can be explained by the overrepresentation of children from ITEP (29%, 66 /228) in our sample compared to the DRASS study on all institutions of medico-social sector (9.3%, 647 / 6958). This is in line with what found by Ravaud and Ville, who suggested that the population of institutions for disabled children is predominantly male (64 %), the proportion of male increased with age to a peak of 70% in adolescence (17). In Taiwan, using the data from 2004 to 2010, Lai et col calculated the prevalence of intellectual disability in children by gender, in each year there were more boy than girl cases, and the boy-to-girl ratio generally decreased with age (18).

4.1.2.3 Toxic consumption during pregnancy

Our sample reported more tobacco consumption and less alcohol use during pregnancy than the rates found in the national perinatal survey conducted in the general French population (19). The value of the face-to-face declaration of alcohol consumption can be questioned while many prevention campaigns on the dangers of alcohol during pregnancy have been carried out in France for 10 years.

The birth parameters in children's health cards are in the standard of the French population.

4.1.2.4 Household composition

In regards to the household breakdown, nuclear families are dominant, followed by single parents then recomposed families, as in the French population in the same period (20). Only 55.6% of the children included lived in a nuclear family while this rate is 70% of the general population according to the survey « Famille et logements » conducted in 2011, by the French National Institute of Statistic (20). The percentage of children living in a single parent household is higher in the sample compared to the same survey which described 18% of children living with a single parent (21). The rate of children living in recomposed families is similar to that of the French general population in this period 11% (22). In our sample, the rate of children placed is 20 times higher than that resulting from the investigation conducted by the DRESS (Research Studies Branch, evaluation and statistics) in the general population in France, 50,000 children were placed in collective structures or host families out of ~16 million , or about 0.3% of minors living in France (17) (21). These results raise the question of the impact of a child with neurodevelopmental disorder on a parental couple.

4.1.3 Intellectual ability

The average IQ of the sample lies in the mild mental retardation, this is not surprising as 35.8% of children in this sample are from IME and therefore all have an intellectual disability (criterion guidance towards IME). The IQ of boys is higher in our sample, but this can be partly explained by the fact that ~23% of children are from ITEP, and therefore are mostly boys without intellectual disabilities (Criterion for guidance ITEP).

4.1.4 ICD-10 Diagnosis

The ICD-10 diagnosis notified in the children's records was present in the vast majority of cases, but for almost 30% we did not find any clear information concerning the absence of disorder. This could be due to cases of mental retardation without associated psychiatric disorder (we found only the notification of mental retardation) or an omission in the record. The majority diagnose is the Pervasive Development Disorders (PDD). Schizophrenia was notified in 2, 3% of files, which is far below the 8, 9 % diagnosed with the K-SADS-PL in the study. This can be explained by the difficulty to diagnose the disorder comorbid of mental retardation and / or ASD and by the possible reluctance of clinicians to code a schizophrenia spectrum diagnosis in children in France. Our figures are difficult to compare because there are no recent epidemiologic studies and when there are, they do not necessarily use the ICD-10 diagnosis as reference. Indeed, two studies conducted in two French sub regions in 2009 and 2012 among MSS, using the CFTMEA (French classification of psychiatric disease of child and adolescent) as reference found 9.7% and 16% of autism and other PDDs, 13% and 12% of infantile psychosis and 26,3% and 22% of other pathology (20)(23). If we consider that autism and infantile psychosis of the CFTMEA cover the ICD-10 chapter of PDD (F.84), the rate is then 22.7% and 28% respectively. And, the rate of PDD in our sample of 22.2% is very close.

According with our results, Cases and Salines described in 2004 that the rate of psychotic disorders appeared higher in psychiatric structures and found 61% of psychoses and 27% of personality disorders (24). The non-harmonisation of diagnostic reference systems creates confusion and makes comparisons unreliable.

4.1.5 Therapeutic Care, Rehabilitation, Socio-Educational Activities and Pharmacological Treatment

The majority of the group's children received re-education, and a large part followed an individual psychotherapy. However, the type of psychotherapy was not identified. Almost 2/3 of children attended social and educational activities. Indeed, they are the main centres of expertise of the MSS. Very few children received cognitive remediation or workshops of social abilities. More than a third of children took drugs, specifically psychotropic drugs of which over half are neuroleptics.

4.2 Analyses on the EOS Sample

About the children with EOS, not surprisingly, their percentage was higher in the subgroup from the PHS. In France, EOS is one of the most serious psychiatric disorders supported in child and adolescent day hospitals.

4.2.1 Socio demographic data

4.2.1.1 Mean age

The mean age of the children with EOS was under 13 (12.37 years, median 12, SD= 3.25), which means that for 50% of them at least it is a VEOS form.

4.2.1.2 Sex ratio

The sex ratio in the EOS sample was 1.4 males for 1 female. This result is in line with those mentioned by Mc Grath and colleagues in 2008, who found the same sex ratio for lifetime incidence of schizophrenia (25). On the other hand, Stentbjerg-Olensen and colleagues described, in their systematic review, a preponderance of males (62%) which is slightly higher than in our sample (26).

4.2.1.3 Household composition

The household composition of the EOS was not different from that of the global sample.

4.2.2 Intellectual ability

Concerning the intellectual ability, among the children with EOS, we found lower intellectual deficiency compared to the rest of the sample. This is probably linked to the presence of only 6 (6/27, 22.2%) children with EOS from IME, so with proven deficiency, compared to 35.8% of the total sample.

4.2.3 ICD-10 Diagnosis

Concerning the ICD-diagnosis recorded in the medical folder of the 27 children with EOS, the PDD was 1.2 times more frequent than in the rest of the sample. Interestingly, only 3% (9/302) of the patients had been diagnosed with schizophrenia-related disorders before this study.

Children with EOS received psychotherapy more often than the total sample but much less rehabilitation and socio-educational activities. They were prescribed more often psychotropic and much more neuroleptic medications. The two points above may be due to the fact that majority of them are cared in the PHS.

4.3 Limitations

We encountered a high rate of nonparticipation of centres (83.7%). Several reasons have to be discussed. Firstly, some French psychiatrists might oppose to standardized diagnosis criteria based on atheoretical classifications. Secondly, some physicians might have been worried by the families' reaction of upon the announcement of the EOS diagnosis revealed by the study. Thirdly, some directors of the MSS might have been apprehensive with regards to the staff's reactions upon a diagnosis of schizophrenia.

Compared to the literature, we found a rate of nonparticipation of families superior to fifty per cent (66.3%) many parents were themselves in precarious social situations and reluctant to devote time to this study.

In France, Lépine and colleagues, found in 2000, from a prevalence of psychiatric disorders and comorbidities study in the French general population, the ESEMED study, a nonparticipation rate of 64% (27). In 2005, Morton and colleagues, found the reporting of participation varied significantly by type of epidemiologic studies, and the participation information was not provided in any of the retrospective cohort studies (28). In 2007, Galea and Tracy observed that the participation rates for epidemiologic studies had been in a steady decline over the past 30 years (29). Thus, they showed that in ten years the participation rate reported in the epidemiological studies of prevalence of psychiatric disorders the National Comorbidity Survey (NCS) and NCS-replication decreased from 82.4% to 70.9%. In 2015, Ercan and colleagues obtained an outstanding total response rate of 99.5% in a prevalence study of psychiatric disorders among Turkish children in Izmir. But, this survey was conducted in the general population (30).

This study highlights the importance to improve, in France, the diagnosis of EOS in children's population with early developmental disorders. Using standardised diagnostic tools involving the child, parents and support team, quite attainable for the diagnostic evaluation in all type of care institutions. This is very important to offer the most appropriate guidance and specific treatment in any type of care structure.

FUNDING: The research was funded by the French Health Ministry. It is a Programme Hospitalier de Recherche Clinique, PHRC-I 2011.

ACKNOWLEDGMENTS:

We acknowledge the “Direction de la Recherche Clinique” of the Nice University Hospital, CoBTek laboratory and all Medico-Social and Child Psychiatric Care Centres partners of the study.

REFERENCES

1. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV-R). (4th ed. Revised). Washington, D.C: American Psychiatric Association,; 2000.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM 5). Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
4. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):3–10.
5. Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;245(2):80–92.
6. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013 Oct;(22(4)):539–55.
7. Burd L., Kerbeshian J. A North Dakota Prevalence Study of Schizophrenia Presenting in Childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1987 May 1;26(3):347–50.
8. LOI n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. 2005-102 Feb 11, 2005.
9. Décret n°89-798 du 27 octobre 1989 remplaçant les annexes XXIV, XXIV bis et XXIV ter au décret du 9 mars 1956 modifié fixant les conditions techniques d'agrément des établissements privés de cure et de prévention pour les soins aux assurés sociaux, par trois annexes concernant, la première, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents présentant des déficiences intellectuelles ou inadaptés, la deuxième, les conditions techniques d'autorisation des

établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents présentant une déficience motrice, la troisième, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents polyhandicapés. | Legifrance [Internet]. [cited 2017 Avr. 30]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006067344>

10. Kaufman J, Birmaher B et al. Schedule for affective Disorders and Schizophrenia for school-Age Children-Present and Lifetime Version (Kiddie-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am. Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980–8.

11. Artaud D., Laffond D. Bilan démographique - La croissance démographique portée par les naissances | Insee [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 16]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1285635>

12. ARS PACA. 8 100 places dans les établissements et services pour enfants et adolescents handicapés de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur en 2006. *InfoStat* [Internet]. 2009 Février;(8):1–8. Available from: <http://dress.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Infostat8>

13. Prifitera A, Saklofske DH. *WISC-III Clinical Use and Interpretation: Scientist-Practitioner Perspectives*. Elsevier; 1998. 354 p.

14. Flanagan DP, Kaufman AS. *Essentials of WISC-IV Assessment*. John Wiley & Sons; 2004. 389 p.

15. Jerrell JM, McIntyre RS. Factors Differentiating Childhood-Onset and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Claims Database Study. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016 Mar 3;18(2).

16. Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):63–9.

17. Ravaud J.F., Ville I. Les disparités de genre dans le repérage et la prise en charge des situations de handicap. *Rev Fr Aff Soc* [Internet]. 2003 [cited 2016 Jun 20];(1–2):225–53. Available from: http://www.cairn.info/resume.php?ID_ARTICLE=RFAS_031_0225
18. Lai D-C, Tseng Y-C, Hou Y-M, Guo H-R. Gender and geographic differences in the prevalence of intellectual disability in children: analysis of data from the national disability registry of Taiwan. *Res Dev Disabil*. 2012 Dec;33(6):2301–7.
19. Blondel B, Kermarrec M. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. *Enquête nationale Périnatale 2010*. [Internet]. 2011. Available from: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf
20. Peintre C, Bouquet-Ysos C. Les enfants et adolescents pris en charge dans les établissements et services en faveur des personnes handicapées en Ile-de-France (ES2006) [Internet]. Ile de France; 2009. Available from: drees.social-sante.gouv.fr/
21. Pla A, Beaumel C. Bilan démographique 2011 La fécondité reste élevée. *INSEE Prem* [Internet]. 2012 Jan;(1385). Available from: <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1385/ip1385.pdf>
22. Lapinte A. Un enfant sur dix vit dans une famille recomposée. *INSEE Prem*. 2013 Oct;(1470).
23. Marabet B. Les IME : Qui sont-ils ? Où vont-ils ? [Internet]. CREAHI AQUITAINE; 2012. Available from: www.creai-aquitaine.org
24. Cases C, Salines C. Statistiques en psychiatrie en France : données de cadrage. *Rev Fr Aff Soc*. 2004;1((1)):181–204.
25. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67–76.
26. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Correll CU, Jeppesen P. Clinical Characteristics and Predictors of Outcome of Schizophrenia-Spectrum Psychosis in Children

and Adolescents: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Jun;26(5):410–27.

27. Lépine J.P., Gasquet I., Kovess V., Arbabzadeh-Bouchez S., Nègre-Pagès L., Nachbaur G., et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française: résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). 2005 Apr;Vol 31(N° 2):P. 182-94.

28. Morton LM, Cahill J, Hartge P. Reporting Participation in Epidemiologic Studies: A Survey of Practice. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2006 Feb 1;163(3):197–203. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/163/3/197/59773/Reporting-Participation-in-Epidemiologic-Studies-A>

29. Galea S, Tracy M. Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol*. 2007 Sep;17(9):643–53.

30. Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özaslan T, Akyol Ardic U. Prevalence of Psychiatric Disorders Among Turkish Children: The Effects of Impairment and Sociodemographic Correlates. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016 Feb;47(1):35–42.

**EARLY ONSET SCHIZOPHRENIA: STUDYING THE
LINKS BETWEEN COGNITIVE AND CLINICAL
DIMENSIONS**

**SCHIZOPHRENIE PRECOCE : ETUDE DE LIENS ENTRE LES
DIMENSIONS COGNITIVES ET CLINIQUES**

SOU MIS À EUROPEAN PSYCHIATRY (SEPTEMBRE/2017)

Authors :Emmanuelle Dor-Nedonsel^{1,2*}, Arnaud Fernandez^{1,2}, Susanne Thümmmler^{1,2}, Valeria Manera², Fanny Maria¹, Annelise Tosello¹, Andreia Santos¹, Marie Line Menard^{1,2}, Florence Askenazy^{1,2}

Affiliations :

1.University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Children's Hospitals of Nice
CHU-Lenval, Nice, France.

2.University of Nice Sophia Antipolis, CoBTek laboratory, Nice, Franc

ARTICLE 2. SCHIZOPHRENIE PRECOCE : ETUDE DES LIENS ENTRE DES DIMENSIONS COGNITIVES ET CLINIQUES

RESUME:

Objectif: Les déficits cognitifs sont fréquents chez les patients avec Schizophrénie Précoce (SP). Ces patients sont caractérisés par une déficience cognitive réelle et par un important degré de symptômes cliniques. Cependant, les liens entre les symptômes schizophréniques et les capacités cognitives ne sont pas clairs. L'objectif de cette étude était de décrire le profil clinique et neurocognitif d'une cohorte d'enfants avec SP.

Méthodes: 27 enfants avec une SP diagnostiquée avec la K-SADS-PL, étaient évalués à l'aide des instruments suivants : l'échelle pour enfant d'évaluation du fonctionnement global (Children's Global Assessment Scale, C-GAS), évaluant le fonctionnement global; l'échelle des symptômes positifs et négatifs (the Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) et l'échelle pour l'évaluation des symptômes négatifs (the Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) pour les dimensions de la schizophrénie enfin l'entretien pour le diagnostic d'autisme (the Autism Diagnostic Interview Revised, ADI-R), pour le diagnostic de trouble autistique selon les critères DSM-IV. Les fonctions neurocognitives étaient évaluées par l'échelle d'intelligence de Wechsler (the Wechsler Intelligence Scale for Children IV, WISC IV), les tâches de fluences verbales (Lettres P, R et noms d'animaux et de fruits) et le Trail Making Test A et B (TMT).

Résultats: L'échantillon d'enfants avec SP, était constitué majoritairement de garçons de 12,4 ans en moyenne. Ils avaient reçu leurs premiers soins psychiatriques et des médicaments psychotropes à l'âge de 9.1 en moyenne. 74% des participants étaient traités par des antipsychotiques au démarrage de l'étude. Cliniquement, ils présentaient des hallucinations (82.8%), des symptômes négatifs (70%), des idées délirantes (58.6%) et des comorbidités

(80.9%) telles que des troubles anxieux (42.9%), des troubles du spectre autistique (41.2%) et des troubles de l'attention avec hyperactivité (33.3%). L'efficienne intellectuelle moyenne était une intelligence normale basse (QI Total moyen au WISC-IV: 72.5 ET = 4.7), avec des scores bas au subtest mémoire de travail (73.1, ET = 18.3).

Un résultat important est que le score global et les quatre subtests du WISC-IV étaient corrélés positivement à l'âge de la prise du premier traitement antipsychotique et aux symptômes positifs et négativement à l'attention (item de la SANS).

Conclusion: Des corrélations positives ont été trouvées entre la symptomatologie positive, les capacités cognitives et l'âge de la première prise de traitement antipsychotique chez les enfants avec SP. Les résultats suggèrent que la préservation des capacités cognitives peut représenter un facteur protecteur contre le développement de symptômes cliniques précoces et peut contribuer au développement de nouvelles interventions cognitives spécifiques pour la SP.

EARLY ONSET SCHIZOPHRENIA: STUDYING THE LINKS BETWEEN COGNITIVE AND CLINICAL DIMENSIONS

ABSTRACT:

Objective: Cognitive deficits are prevalent in patients with Early Onset Schizophrenia (EOS). EOS patients are characterized by substantial cognitive impairment and by important levels of clinical symptoms. However, links between symptoms of schizophrenia and cognitive abilities are not clear. The aim of the present study was to describe the clinical and neurocognitive profiles of a cohort of EOS children.

Methods: 27 EOS children diagnosed with K-SADS-PL were assessed with the following clinical instruments: the Children's Global Assessment Scale, assessing global functioning;

the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) for the dimensions of schizophrenia and the Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R), diagnosing DSM-IV Autism Disorder. Neurocognitive functions were assessed by the Wechsler Intelligence Scale for Children IV (WISC IV), the tasks of Verbal Fluency (Letters P, R, animals and fruit words) and the Trail Making Test A and B (TMT).

Results: The EOS sample consisted predominantly of males, with a mean age of 12.4 years. They had received psychiatric treatments and medication from the age of 9.1 in average. 74% of participants were treated with antipsychotics at study baseline. Clinically, they presented hallucinations (82.8%), negative symptoms (70%), delusion (58.6%) and comorbidities (80.9%) such as anxiety disorders (42.9%), autism spectrum disorders (41.2%) and attention deficit hyperactivity disorder (33.3%). The average intellectual efficiency was low normal intelligence (Mean Full Scale Intelligence Quotient-WISC-IV: 72.5, SD = 4.7), with low performances in working memory subtest (73.1, SD = 18.3).

Given the goal of the study, the important result is that the global score and the four subscales of the WISC-IV were positively correlated with the age of the first psychotropic treatment and with positive symptoms (PANSS), and negatively correlated with attention (SANS item).

Conclusion: Positive correlations were found between positive symptomatology, cognitive abilities and age of first introduction of psychotropic treatment in these EOS children. Results suggest that preserved cognitive abilities may represent a protective factor against the development of early clinical symptoms and may contribute to the development of new specific cognitive based EOS interventions.

1.INTRODUCTION

Early-Onset Schizophrenia (EOS), onset before 18 years of age is a neurodevelopmental psychiatric disorder with important individual, family and societal consequences (1), which is difficult to characterize. Evidence regarding sensitive descriptions of EOS developmental symptomatology and its clinical characteristics is limited (2).

Furthermore, cognitive deficits are prevalent in patients with EOS (3,4). Neuropsychological EOS studies found impairments in all neurocognitive domains when compared to healthy controls or norms (5,6). According to a selective review of cognitive function in EOS focusing on four key aspects of cognition (general intellectual ability, attention, executive functions and memory), Frangou (2010) suggested that (a) EOS patients are impaired in all four domains (b) the degree of impairment in all four domains is comparable to that seen in Adult Onset Schizophrenia patients, with the possible exception of working memory, while EOS patients may be more impaired (7). Holmen et al. (2010), reported that EOS were significantly more impaired than healthy control subjects on speed processing, attention/vigilance, working memory, verbal learning, visual learning, reasoning and problem solving, social cognition, intelligence with the exception of social cognition, with greater differences on verbal learning, visual learning and working memory (8). In a meta-analysis Nieto et al. (2011) found that patients with EOS showed statistically significant impairments in nearly all cognitive domains (e.g. general cognitive ability, attention, working memory, visuospatial skills, verbal fluency, verbal learning and memory, processing speed or executive control) compared to controls. Motor skills were the only domain in which EOS did not significantly differ from healthy control children (9).

However, some schizophrenic adult patients do not show clinically relevant cognitive deficits. Based on Holthausen et al., the question remains whether this suggests the existence of etiologically different subgroups depending on the age of onset, a general effect of disease

severity or whether their cognitive deficits do not reach a clinical threshold due to a greater cognitive compensation ('brain reserve') capacity (10). Several surveys found that patients with a normal cognitive capacity had more paranoid symptoms than patients with cognitive deficits (11, 12). Moreover, other studies have highlighted that patients had fewer negative symptoms than patients with impaired cognitive capacity (13, 14). To our knowledge, few studies had to investigate the link between the level of psychopathology and neurocognitive functions in EOS. Kumra et al. (2000) did not find the association mentioned above, and suggested that there is little evidence that acute effects of clinical symptomatology affected neuropsychological test scores (15).

Between February 2012 and May 2013, we conducted an EOS Prevalence Study (EOS-PS), in a pediatric population in psychiatric and medico-social care centres in the South East of France. The objectives were both (a) to evaluate the prevalence of EOS in this population, as diagnosed with the psychosis section of the K-SADS, and (b) to explore the psychopathology (positive symptoms, negative symptoms, thoughts and language disorganization, comorbidities) and the neuropsychological performance (Intellectual Quotient, Memory, Verbal Fluency) of children diagnosed as EOS. The aim of this original article is (1) to describe the clinical and neurocognitive profiles of these EOS children, and (2) to explore the correlations between the Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ), the subscales of the WISC-IV and dimensional scales of schizophrenia. Based on the literature and clinical practice, we hypothesized that the cognitive impairment of EOS children could be linked to the severity of the disorder.

2. METHODS

Twenty seven EOS children were included, recruited and diagnosed during the first phase of an EOS-PS (Early-Onset Schizophrenia Diagnosed With Kiddie-Sads In A Pædiatric Population Of French Psychiatric And Medico-Social Care Centres; Dor-Nedonsel et al.

submitted in 2017,). Out of 27 children diagnosed with EOS in the first phase of the EOS-Prevalence Study, three dropped out before the second phase of the study, and six patients dropped out during the assessment phase (3 moved away and 3 withdrew their consents). They were assessed at a second phase by trained neuropsychologists specialized in EOS disorders in their partner centres. The exploration at this stage consisted in: (a) recording the medical, surgical and psychiatric history of the EOS child and his family; the traumatic events during childhood; school curriculum, behavior at school, at home and social relationships, by interviewing parents and educators with a questionnaire created for the study; (b) performing clinical evaluations included the Children's Global Assessment Scale (C-GAS) (16); the Assessment of Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) (17), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (18); all sections non administered during phase one of the K-SADS-PL and Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R) (19) for psychiatric comorbidities; (c) evaluating neurocognition with instruments administrated by neuropsychologists: the French edition of the Wechsler Intelligence Scale for Children IV (WISC IV) (20); the Verbal Fluency task (Letter P, letter R and Categorical fluency: animal names and fruits) for the evaluation of executive and attentional functions (21); the Trail Making Test A and B (TMT) (22) for the evaluation of attention and working memory.

The total time for clinical and neurocognitive testing was approximately 8 hours per child including breaks, requiring an average of four visits.

The study was approved by the ethical committee "Sud Méditerranée V" (ref.2011-A00787-34) and the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM, n°B111395-70). The study is registered on Clinical Trials.gov (NCT01512641). All children and parents signed a consent before the participation.

3. STATISTICAL ANALYSES

The number of subjects who underwent the evaluations is detailed in tables 2 and 3. Thus, collected during phase 1, the data concerning sociodemographic, neonatal and pregnancy features, current care and treatment, psychosis section of K-SADS and ICD diagnosis of Intellectual Deficiency refer to the total sample of 27 participants. Data collected in phase 2 concerning personal and family history, traumatic events history, school curriculum; behavior and global assessment refer to 24 participants. Qualitative variables are presented as percentages with their 95% confidence intervals using binomial approximation of the normal distribution. Quantitative variables are presented as mean and standard deviation or median and interquartile range. Responses from the Trail Making Test and the Fluency tests were transformed into standard scores based on normative data. In a descriptive approach, a score greater than 1.96 was considered above the norm (and, reciprocally, lower than -1.96: below the norm). Those scores were then used in the analysis as quantitative variables for hypotheses testing. Spearman's correlation test was used to investigate the association between quantitative variables, and Wilcoxon's rank sum test was used for group comparisons. Finally, a linear regression was conducted to investigate the association between "CGAS and PANS/SANS" while adjusting for IQ. The analysis was achieved using SAS software (Version 9.3package, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)

4. RESULTS

4.1 Sociodemographic, neonatal characteristics and history of EOS children (table 1):

The majority of children were males (59.3%). The mean age of the sample was 12.4 years (SD = 3.2). 14/27 (51.8%) were under 13 years of age at the inclusion. 85.1% lived with their own family, and 14.8 % were placed in either a host family or a foster home.

Concerning the history of pregnancy, 12/27 (44.4%) mothers said they had taken toxic substances or medications and 8/27 (29.6%) were smokers. None of them reported drug consumption during pregnancy. The average age of the parents at birth was 29.6 years for mothers (SD = 5.4) and 34.6 years for fathers (SD = 10.1). Birth parameters were within the norms.

Twenty children 20/24 (83.3%) declared having a personal somatic history, 11/24 (45.8%) a medical and 6/24 (25%) a surgical history. Concerning the personal psychiatric history, 14/27(51.8%) had already received psychiatric treatment (table 1). The average age of the first psychiatric drug was 9.1 years (SD = 4.70). 12/27 (44.4%) patients had already been hospitalized in a child psychiatry unit, at an average age of 11.25 years (SD = 4.41).

For 9/24 (37.5%) a traumatic event was reported. The most common event was a relative's death 7/9 (77.8%) and for 7/9 the traumatic event occurred before the age of 6 years.

Out of twenty four patients, 10 (41.7%) evoked a family somatic history and 5 (20.8%) had multiple medical histories. Regarding the family psychiatric history, 14/24 (58.3%) had at least one history of mental disorder.

4.2 School curriculum and behavior at school and at home

13/24 (54.2%) presented difficulties at school: 6/24 (25%) were oriented to specialized schools, 5/24 (20.8%) had periods of lack of schooling, and 3/24 (12.5%) repeated classes. Concerning the behavior at school 12/24 (50%) had attention disorders, 10/24 (41.7%) had inhibition/withdrawal, and 9/24 (37.5%) presented susceptibility to criticism. Fifteen out of 24 (62.5%) children liked school and 7/24 (29.2%) did not. 15/24 (62.5%) liked playing with others, 7/24 (29.2%) did not. As to behavior at home, 15/24 (62.5%) had attention disorders, and 15/24 (62.5%) presented intolerance to frustration, 13/24 (54.2%) presented susceptibility to criticism, 13/24 (54.2%) had problems with discipline.

Table 1: Sociodemographic characteristics, personal and familial history

	N =	%
Type of centres		
Health Sector	14	51.8
Medico-Social Sector	13	48.1
Sex		
Female	11	40.7
Male	16	59.3
Household composition		
Nuclear family	14	51.8
Single-parent	6	22.2
Recomposed family	2	7.4
Placement – Host family	2	7.4
Placement – Foster Home	2	7.4
Other	1	3.7
Child History		
	N =	%
Personal somatic History		
Medical history	11	45.8
Surgical history	6	25
Drug Allergy	2	8.3
Traumatic events	9	37.5
Familial Somatic History		
Diabetes	6	31.6
Hypercholesterolemia	4	21
Arterial hypertension	3	15.8
Cancer	4	21
Asthma	2	10.5
Heart Failure	1	5.3
Familial Psychiatric History (1st and 2nd degree members)		
Schizophrenia	5	20.8
Bipolar disorders	4	16.7
Depression	3	15.8
Suicide	1	4.2
Autistic spectrum disorder	1	4.2
Global development delay	1	4.2
Language delay	1	4.2
Others	6	31.6

4.3 Current care and treatment

20/27 (74%) participants followed an individual psychotherapy, 5/27 (18.5%) needed speech therapy, 3/27 (11.1%) had psychomotor re-education, and 8/27 (29.6%) participated in socio-educational activities. Concerning psychiatric medication intake, 14 children had already received psychiatric treatment before inclusion. One child received several types of drugs. Before inclusion, neuroleptics represented 51.5% of psychotropic, antiepileptics 15.1%, psycho stimulants 12.1%, and benzodiazepine 6%. Antiepileptics were used to treat convulsions and/or epilepsy, or as a mood regulator and benzodiazepine as anxiolytic drugs. Upon inclusion, 21/27 (77.8%) took at least one psychotropic drug, and 7/27 at least 2, 20/27(74%) at least one antipsychotic and 1/27 a psycho stimulant. Six participants had no medication.

4.4 Clinical Evaluation of EOS children (table 2)

The most frequently recorded psychotic symptoms of criteria A of schizophrenia were hallucinations 24/27(82.8%), followed by negative symptoms 20/27(70%), delusion 17/27(58.6%), disorganized speech 14/27(48.3%), and disorganized behavior or catatonia 10/27 (34.5%).

Mean PANSS total score was 71.2 (SD = 15.5) and mean SANS total score was 43.8 (SD = 23.8).

Twenty one children completed the entire K-SADS interview. Concerning comorbidities: 17/21 (80.9%) had at least one, 8/21 (28%) two and 9/21 (42.8%) at least three. The comorbidities list is presented in the table 4.

Out of 17 EOS children assessed with the ADI-R, 7/17 (41.2%) were positive in all three dimensions: qualitative abnormalities in reciprocal social interaction, qualitative

abnormalities in communication and a pattern of repetitive, stereotyped behaviors and activities.

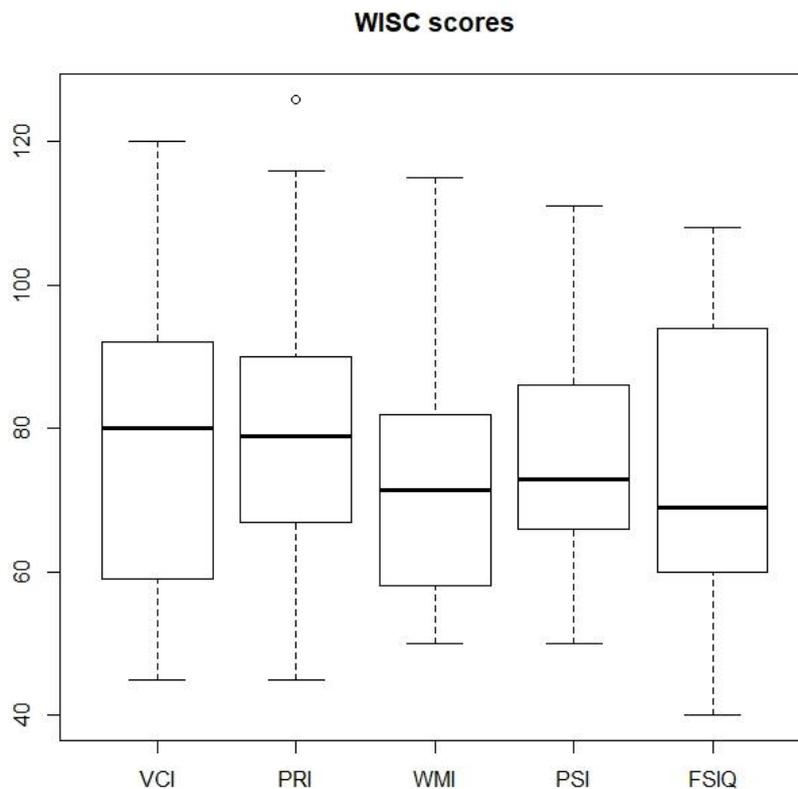
The mean C-GAS score was 42.2 (SD = 9.4).

Table 2: Clinical characteristics

	N	Mean	SD
Age (y) at Testing	27	12.4	0.3
Children Global Assessment Score (CGAS)	24	42.6	9.4
PANSS Score			
Positive Scale	19	17.2	5.2
Negative scale	19	19.7	7.9
General Psychopathology scale	19	34.3	6.9
Total score	19	71.2	15.5
Disorganisation scale	19	9.2	3.5
SANS Score			
Affective Flattening or Blunting	19	13.7	9.7
Alogia	19	4.4	3.8
Avolition – Apathy	19	3.4	3.3
Anhedonia – Asociality	19	8.6	3.7
Attention	19	3.6	2.7
Total Score	19	43.8	23.8
Sum of sub-scores	19	33.7	18.9
Sum of overall assessments	19	10.1	5.0
ADI-R (current behavior) :			
Qualitative abnormalities in reciprocal social interaction	17	7.0	6.2
Qualitative abnormalities in communication	17	3.4	4.7
Patterns of Restrained, Repetitive, and Stereotyped Behaviors	17	1.9	2.7
ADI-R (diagnostic) :			
Qualitative abnormalities in reciprocal social interaction	17	10.8	9.6
Qualitative abnormalities in communication	17	6.1	6.2
Patterns of Restrained, Repetitive, and Stereotyped Behaviors	17	2.2	3.2
Development anomalies evident at or before 36 months	17	1.5	1.8
CIM-10 DIAGNOSES OF MENTAL RETARDATION			
	N= 27	%	
No Mental Retardation (IQ ≥ 70)	19	70.4	
Mild Mental Retardation (50 > IQ > 69)	6	22.3	
Moderate Mental Retardation (35 > IQ > 49)	2	7.4	
CRITERIA A of SCZ (Psychosis section of Kiddie-SADS-PL)			
Hallucinations	24	82.8	
Negative symptoms	20	70	
Delusions	17	58.6	
Disorganized speech	14	48.3	
Overall disorganized behavior or catatonic	10	34.5	

4.5 Neurocognitive exploration of EOS children

The mean of the Full Scale Intellectual Quotient (FSIQ) was 72.5 (SD= 21.4 max= 120 min= 40). The means of four subscales of the WISC-IV were: Verbal Comprehension Index (VCI) 77.2 (SD =21.1, max = 120, min = 45), Perceptual Reasoning Index (PRI) 81.3 (SD = 21.5, max =126, min = 45), Working Memory Index (WMI) 73.1 (SD = 18.3, max = 115, min = 50) and Processing Speed Index (PSI) 77.4 (DS = 17.8, max = 111, min = 50).



VCI: Verbal Comprehension Index, PRI: Perceptual Reasoning Scale,
WMI: Working Memory Index, PSI: Processing Speed Index,
FSIQ: Full Scale Intelligence Quotient

Figure 1: WISC-IV scores

The mean time TMT A was 29.8 (SD = 18.7) seconds, the mean time TMT B was 54.9 (SD = 28.6) seconds.

Concerning the phonemic verbal fluency, letter P task average was 10.8 (SD = 5.9) words, letter R average was 8.5 (SD = 5.7), for the semantic verbal fluency, Animals task average was 18.9 (SD =6.2) words and Fruit task average was 11.7 (SD =3.9). Z-scores are presented in table 3.

Table 3: Neurocognitive Tests of EOS children assessed during the study

NEUROCOGNITIVE TESTS	N	Mean	SD
WISC-IV			
Full-Scale IQ	18	72.5	21.4
Verbal Comprehension Index	18	77.6	21.1
Perceptual Reasoning Index	18	81.3	21.5
Working Memory Index	18	73.4	18.3
Processing Speed Index	18	77.4	17.8
VERBAL FLUENCY			
Letter P number of words	21	0.2	1.6
Letter R number of words	21		
Animals (number of words)	21	0.5	1.5
Fruit (number of words)	21	-0.9	0.9
Z SCORES			
Letter p	21	0,21	1,61
Animals	21	0,54	1,47
Fruit	21	-0,91	0,88
TMT A	20	2,05	3,07
TMT B	18	1,26	1,79

4.6 Correlations between FSIQ/subtests of WISC-IV and PANSS, SANS dimensions and DSM-IV Schizophrenia Criteria

The FSIQ was significantly positively correlated with the age of the first psychiatric treatment ($r=0.78$, $p=0.013$), the delusion item of the K-SADS -PL ($w= 0$, $p=0.038$), and the positive symptoms score of the PANSS ($r=0.51$, $p=0.041$). It was negatively correlated with the score of the attention subscale of the SANS ($r=-0.61$, $p=0.012$).

The Verbal Comprehension Index (VCI) was positively correlated with the age of the first psychiatric treatment ($r=0.69$, $p=0.026$), the positive symptoms score of the PANSS ($r=0.54$, $p=0.024$).

The Perceptual Reasoning Index (PRI) was positively correlated with the age of the first psychiatric treatment ($r=0.68$, $p=0.029$), the age of the first hospitalization for psychiatric reason ($r=0.9$, $p=0.002$), and the delusion item of the K-SADS lifetime ($w=0$, $p=0.016$). The PRI was negatively correlated with the Attention item of the SANS ($r=-0.63$, $p=0.007$).

The Working Memory Index (WMI) was positively correlated with the age of the first psychiatric treatment ($r=0.73$, $p=0.017$) and the delusion item of the K-SADS –PL ($w=1$, $p=0.032$), and negatively with the Alogia ($r=-0.51$, $p=0.038$) and the Attention items of the SANS ($r=-0.73$, $p=0.001$).

The Processing Speed Index (PSI) was positively correlated with the age of the first psychiatric treatment ($r=0.9$, $p=0.0001$), and the age of the first hospitalization for a psychiatric reason ($r=0.73$, $p=0.038$); it was negatively correlated with Attention item of the SANS ($r=-0.55$, $p=0.022$).

4.7 Correlations between the z-scores of verbal fluency tasks, TMT A, B and PANSS, SANS dimensions

The z-score of the verbal fluency task Animals was negatively correlated with the negative symptoms item of the PANSS ($r = -0.54$, $p = 0.017$). The z-score of TMT A was positively correlated with the attention item of the SANS ($r=0.51$, $p= 0.03$).

4.8 Correlations between C-GAS and PANSS, SANS dimensions

Negative correlations were found between the negative symptoms item of the PANSS ($r = -0.01$, $P= 0.04$); the total score of the PANSS ($r=-0.51$, $p=0.02$); the Alogia item of the SANS

($r = -0.5$, $p = 0.03$) and the total score of SANS ($r = -0.47$, $p = 0.04$). Regarding the correlations between C-GAS and PANSS and SANS considering the FSIQ, no significant correlation was found. No other correlation reached statistical significance.

5. DISCUSSION

5.1 Clinical characteristics of EOS patients

The clinical and neurocognitive investigation of 27 children with EOS cohort diagnosed with K-SADS revealed a relevant clinical and neurocognitive profile.

Participants (males aged 12.4 years), clinically presented with (a) hallucinations (82.8%), (b) negative symptoms (70%) and (c) delusion (58.6%), and (d) main comorbidities (80.9%) with anxiety disorders (42.9%), autism spectrum disorders (41.2%) and ADHD (33.3%).

Cognitively, they were on average at the limit of impairment (Mean FSIQ: 72.5 SD= 21.4), particularly for the working memory. This result is in concordance with most studies which found mean FSIQ in children with EOS being between 1, 1.5 or 2 standard deviation below the general population norm, (15), (23, 24). According to a meta- analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia, an IQ deficit of around 0.4 standard deviations has been revealed among young people who will later develop schizophrenia. This suggests higher IQ may be a protective factor in schizophrenia, perhaps by increasing active cognitive reserve (25). One important result underlines that global functioning and the four WISC-IV subtests were positively correlated with the age of the first treatment (9.1 ys SD = 4.7) and with positive symptoms. This result is coherent with the early age of the first treatment indicated by the presence of positive symptoms. Furthermore, the global functioning of the WISC IV is negatively correlated with the SANS item measuring attention deficit in schizophrenia.

These results are in line with the alteration of working memory in schizophrenia and EOS (9) (7) (4) and the association of this deficit with the severity of negative symptoms and impairments in social and occupational functioning (26).

As expected, an impact of global functioning (C-GAS) was found. Indeed more than half of the sample (54.2%) presented difficulties during schooling and 25% of them needed special orientation. This rate is close to the 30.6% described by Nicolson and colleagues, in a study looking for premorbid neurodevelopmental impairments in Childhood Onset Schizophrenia (27).

This result is in line with studies on EOS and the review study of Stentebergjerg-Olesen. Regarding specific schizophrenia symptoms, our population presented a frequency of hallucinations, negative symptoms and delusion similar to previously published studies on EOS (28-30).

5.2 Links between neurocognitive ability and severity of clinical symptomatology of EOS

The FSIQ and each subtest of the WISC-IV were positively correlated with the age of the first psychiatric treatment. This means that the later the disease appears, the better the cognitive function (reflected by the FSIQ).

Moreover, three items (VCI, PRI, and WMI) scores were positively correlated with the presence of positive symptoms of PANSS and delusions DSM-IV criteria. Children who had a higher level of language comprehension, perceptual reasoning and working memory were more likely to express delusions, hallucinations and inattention. Our original result would have two avenues of potential explanations: (a) positive versus negative symptoms onset: if the positive symptoms of EOS appear later compared to negative and disorganization symptoms, the cognitive capacity could be a mechanism of protection against the course of the disease; (b) chronology in the emergence of EOS symptoms depending on

neurodevelopment: firstly negative symptoms, secondly disorganization, thirdly positive symptoms with language development.

Our results concerning the link between global functioning (C-GAS score) and EOS symptoms confirm that the severity of EOS symptoms induces functioning impairment. In addition, the influence of the FSIQ on this link is not traced.

The results of the study suggest that dimensional clinical criteria play a major role in EOS and must be considered along with cognitive aspects of EOS.

6. LIMITATIONS

In the present study, a characterization of an EOS clinical profile has emerged and interesting correlations between cognitive abilities and clinical symptoms of schizophrenia have been demonstrated. However, a number of limitations should be noted. Firstly, there was no control group in our study. The majority of patients were treated with psychotropics and with antipsychotics for 74%. We chose to explore clinically stabilized patients, because we recruited them in their care center and not during an acute phase of the disease. Treatments decreased the intensity of the schizophrenia symptomatology and influenced the results of the neuropsychological evaluation tests.

Moreover, the size of the sample limits the statistic power of the linear regression test and does not allow eliminating the impact of the IQ as a protective role.

However, our results showed a clinically significant alteration in a specific subgroup of EOS for which assessment was highly complex.

7. CONCLUSION

This study clearly underlines the importance of the link between psychiatric dimensions and cognitive functioning in EOS.

The link is not always considered in practice, it should be searched and measured in preclinical stages of the disease. The investigation of early markers of neurodevelopmental disorders is a topic of major interest in the field. The association of cognitive measures to clinical standardized assessment could contribute to improve early diagnosis; fine-grained criteria and more specific treatment options.

FUNDING: The research was funded by the French Health Ministry. It is a Programme Hospitalier de Recherche Clinique, PHRC-I 2011.

ACKNOWLEDGMENTS:

We acknowledge the “Direction de la Recherche Clinique” of the Nice University Hospital, and CoBTek laboratory. As well the Marseille University Hospital Center, Professor François Poinso and Doctor Xavier Salle-Collemiche, the Regional Hospital Center of Fréjus-Saint Raphaël, Dr. Michèle Battista, the Regional Hospital Center of Antibes, Dr. Michel Boublil and all the medico-social and sanitary centers, partners of the study.

CONFLICT OF INTEREST: All authors declare no conflict of interest

REFERENCES:

1. Nicolson R, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia: rare but not worth studying. *Biol Psychiatry*. 1999;(46):1418–28.
2. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Correll CU, Jeppesen P. Clinical Characteristics and Predictors of Outcome of Schizophrenia-Spectrum Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Jun;26(5):410–27.
3. Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. The Maudsley Early-Onset Schizophrenia Study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 Dec 15;65(2–3):95–103.
4. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. The Maudsley Early Onset Schizophrenia Study: Cognitive Function Over a 4-Year Follow-Up Period. *Schizophr Bull*. 2008 Jan 1;34(1):52–9.
5. Juuhl-Langseth M, Holmén A, Thormodsen R, Øie M, Rund BR. Relative stability of neurocognitive deficits in early onset schizophrenia spectrum patients. *Schizophr Res*. 2014 Jul 1;156(2):241–7.
6. Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T, Nuechterlein KH, et al. A Prospective Study of Childhood Neurocognitive Functioning in Schizophrenic Patients and Their Siblings. *Am J Psychiatry*. 2003 Nov 1;160(11):2060–2.
7. Frangou S. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Front Hum Neurosci*. 2010;3:79.
8. Holmén A, Juuhl-Langseth M, Thormodsen R, Melle I, Rund BR. Neuropsychological Profile in Early-Onset Schizophrenia-Spectrum Disorders: Measured With the MATRICS Battery. *Schizophr Bull*. 2010 Jul 1;36(4):852–9.
9. Nieto RG, Castellanos FX. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *J Clin Child Adolesc*

Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc Div 53. 2011;40(2):266–80.

10. Holthausen EAE, Wiersma D, Sitskoorn MM, Hijman R, Dingemans PM, Schene AH, et al. Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Res.* 2002 Sep 15;112(1):1–11.

11. Silverstein, M.L., Zerwic, M.J.,. Clinical psychopathologic symptoms in neuropsychologically impaired and intact schizophrenics. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1985;53:267–268.

12. Kremen WS, Seidman LJ, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT, Faraone SV. Neuropsychological Risk Indicators for Schizophrenia: A Review of Family Studies. *Schizophr Bull.* 1994 Jan 1;20(1):103–19.

13. Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., Zisook, S., Jeste, D.V.,. Is it possible to be schizophrenic yet neuro-psychologically normal? *Neuropsychology.* 1997;11:437–446.

14. Torrey, E.F., Bowler, A.E., Taylor, E.H., Gottesman, I.I. Schizophrenia and Manic-depressive Disorder. New York.: Basic Books,; 1994.

15. Kumra S, Wiggs E, Bedwell J, Smith AK, Arling E, Albus K, 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.

16. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry.* 1983 Nov 1

17. Kay, S.R., Fiszbein, A. and Opler, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987; 1987;13:261–76.

18. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Nov;(7):49–58.

19. Lord C, Rutter M, Couteur AL. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994 Oct;24(5):659–85.
20. Wechsler, D. Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition. San Antonio, TX: Psychological Corporation.; (2003a).
21. Lussier F, Flessas J. Neuropsychologie de l'enfant : troubles développementaux et de l'apprentissage. Dunod.; 2009
22. Reitan RM. Manual for Administration of Neurocognitive Test Batteries for Adults and Children. Tuscon, AZ: Reitan Neurocognitive Laboratory; 1979.
23. Fagerlund B, Pagsberg AK, Hemmingsen RP. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2006 Jul 1;85(1):30–9.
24. White T, Ho B-C, Ward J, O'Leary D, Andreasen NC. Neuropsychological Performance in First-Episode Adolescents with Schizophrenia: A Comparison with First-Episode Adults and Adolescent Control Subjects. *Biol Psychiatry*. 2006 Sep 1;60(5):463–71.
25. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015 Mar 1;2(3):258–70.
26. Potkin SG, Turner JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, et al. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: The FBIRN study. *Schizophr Bull*. 2009 Jan 1;35(1):19–31.
27. Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, al et. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: Association with risk factors. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):794–800.

28. Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classifications. *Br J Psychiatry*. 1971;118:381–4.
29. Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994;20(4):631–46.
30. Green W, Padron-Gayol M, Hardesty AS, Bassiri M. Schizophrenia with Childhood Onset: A Phenomenological Study of 38 Cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992 Sep;31(5):968–76.

**POPULATIONS D'ENFANTS ACCUEILLIES DANS
LES SECTEURS MEDICO-SOCIAL ET SANITAIRE EN
FRANCE, QUELLE ORIENTATION POUR LES
ENFANTS AVEC SCHIZOPHRENIE ?**

TRAVAUX EN COURS

Auteurs :

Emmanuelle Dor-Nedonsel^{1,2}, Susanne Thümmel^{1,2}, Charlotte Sakarovitch³, Anne-Lise Tosello¹, Fanny Maria¹, Marie-Line Menard^{1,2}, Florence Askenazy^{1,2}.

Affiliations :

1. Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Pédiatriques de Nice, CHU-Lenval
2. Université de Nice Sophia-Antipolis, Laboratoire CoBTek
3. Direction de la Recherche Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nice

ARTICLE 3 : POPULATIONS D'ENFANTS ACCUEILLIES DANS LES SECTEURS MEDICO-SOCIAL ET SANITAIRE EN FRANCE, QUELLE ORIENTATION POUR LES ENFANTS AVEC SCHIZOPHRENIE ?

RÉSUMÉ :

Objectifs : La schizophrénie à début précoce (avant 18 ans) est un trouble neurodéveloppemental complexe soulevant différents questionnements : difficultés diagnostiques, prises en charge et traitements, adaptation scolaire. En France, deux secteurs de prise en charge existent pour les enfants avec troubles neurodéveloppementaux : un secteur sanitaire pédopsychiatrique et un secteur médico-social d'éducation spéciale. Se pose alors la question de l'orientation des enfants avec schizophrénie. L'objectif principal de cette étude est de comparer les éléments sociodémographiques, cliniques catégoriels et cognitifs d'un échantillon de 302 enfants des structures des secteurs médico-social et sanitaire en fonction de leur secteur de prise en charge, et de définir la proportion d'enfants avec schizophrénie dans chacun des deux secteurs.

Méthodes : Des comparaisons des 2 groupes ont été effectuées à l'aide des tests de Fisher et de Student sur les caractéristiques sociodémographiques et les diagnostics CIM-10 collectés dans le dossier de l'enfant, l'efficienne intellectuelle évaluée par le WISC et le nombre de diagnostics de schizophrénie portés avec la section psychose de la Kiddie-Sads PL

Résultats : Des différences statistiquement significatives apparaissent entre les 228 enfants du secteur médicosocial et les 74 du sanitaire. Dans le secteur médicosocial, on observe une moyenne d'âge plus élevée (12,3 ans), les mères ou les pères biologiques sont plus souvent absents du foyer, le QI Total moyen est plus bas et se situe dans le retard mental léger selon

les critères CIM-10. Dans le secteur sanitaire, des diagnostics CIM-10 psychiatriques (hormis le retard mental) sont plus fréquents. Les résultats à la Kiddie Sads indiquent également que 5,7% des enfants issus du médico-social ont un diagnostic de schizophrénie contre 19,4% dans le sanitaire.

Conclusions : Poser le diagnostic de schizophrénie précoce, évaluer précisément son retentissement clinique et cognitif devrait permettre de proposer une orientation mieux ciblée dans un parcours de soins modulaire, capable de combiner plusieurs types de prises en charge spécialisées et personnalisées selon les phases de la maladie et le degré de handicap social.

Mots clés: Pédopsychiatrie, Schizophrénie Précoce, Secteur médico-social, Secteur sanitaire, Prise en charge, Education spécialisée, Hôpital de jour, IME.

ABSTRACT:

Objectives: Early onset schizophrenia (before 18 years of age) is a complex neurodevelopmental disorder that raises various questions: diagnostic difficulties, management and treatment, and special education. In France, two areas of care for children with neurodevelopmental disorders: the child psychiatric health sector and the medico-social sector exist. The question then arises of the orientation of children with schizophrenia. The main objective of this study is to compare the socio-demographic, categorical and cognitive characteristics of a sample of 302 children in the medico social and healthcare structures according to their sector of care and to define the proportion of children with schizophrenia in each of the two sectors.

Methods: Comparisons of the two groups were made using the Fisher and Student tests on the ICD-10 socio-demographic characteristics and diagnoses collected in the child's file,

intellectual efficiency assessed by WISC and number of schizophrenia diagnosis carried with the psychosis section of the Kiddie-Sads PL. RESULTS: There were statistically significant differences between the 228 children in the medical and social sector and the 74 in the health sector. In the medico-social sector, a higher average age is observed (12.3 years), mothers or biological fathers are more often absent from the household, the mean total IQ is lower and is in mild mental retardation according to the ICD-10 criteria. In the health sector, psychiatric ICD-10 diagnoses (apart from mental retardation) are more frequent. The results at the Kiddie Sads also indicate that 5.7% of children from the medico-social have a diagnosis of schizophrenia against 19.4% in the sanitary.

Conclusions: Diagnosing early onset-schizophrenia, accurately assessing its clinical and cognitive repercussions should provide a better-targeted orientation in a modular care pathway, capable of combining several types of specialized and personalized care according to the phases of the disease and the degree of social disability.

1.INTRODUCTION :

La schizophrénie à début précoce est un trouble neurodéveloppemental complexe entraînant de sévères conséquences individuelles, familiales et sociales débutant avant 18 ans (1). Selon Driver et al. (2013), 67% des enfants ayant un diagnostic de schizophrénie très précoce (avant 12 ans) ont des perturbations prémorbides dans différents domaines et notamment des troubles des apprentissages (2). Nicolson et al. (2000) trouvent dans une cohorte de 49 enfants avec schizophrénie à début précoce (avant 18 ans), 49% d'entrée à l'école retardée et de redoublement et 30,6% d'orientation vers l'éducation spécialisée avant même le début de la maladie (3). De plus, des études ont montré que les enfants avec schizophrénie à début précoce présentent un déficit neurocognitif global lorsqu'ils sont évalués par des batteries de tests (4) (5) et que ce profil déficitaire reste stable à l'adolescence (6). Ainsi la scolarité

classique des enfants atteints de schizophrénie est souvent compromise et selon les phases de la maladie les apprentissages scolaires sont entravés. Se pose alors la question de leur prise en charge globale et du type de structure adéquate lorsqu'ils sont trop en difficulté dans le système scolaire classique.

En France, deux grands champs de prise en charge sont susceptibles de recevoir des enfants ayant des troubles du neurodéveloppement: le secteur sanitaire pédopsychiatrique (SSP) et le secteur médico-social (SMS) dit aussi de l'Education Spécialisée. Dans ces deux secteurs, divers types d'établissements se sont développés selon des textes de loi fondateurs définissant les populations à accueillir (7-9).

Ainsi, le SSP vise à accompagner l'enfant et sa famille dans un projet de soins personnalisé (10). Pour cela, il a développé différents dispositifs de soins dont, le Centre Médico-Psychologique (CMP), l'hôpital de jour (HDJ), l'hospitalisation temps plein, le centre d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP). Le CMP a pour mission de diagnostiquer les troubles et évaluer chaque situation dans sa globalité afin de préconiser et d'organiser les soins adaptés. Ainsi, certains enfants sont à la fois suivis en CMP et pris en charge en HDJ ou en CATTP. Comme le rappelle Nicole Catheline (10): tous les troubles psychiques susceptibles d'entraver la fréquentation scolaire et surtout l'acquisition des connaissances en même temps qu'existent des signes patents de souffrance psychique sont des indications potentielles d'hôpital de jour. Les modalités thérapeutiques des CATTP s'adressent à des enfants capables de suivre une scolarité normale ou quasi normale, ou intégrés dans des classes spécialisées. L'hôpital de jour et le CATTP n'ont pas vocation à accueillir les enfants déficients intellectuels quand la déficience intellectuelle est isolée.

Le SMS quant à lui, selon l'annexe XXIV au décret n° 89-798 du 27 octobre 1989 du code de l'action sociale et des familles, vise à accompagner la personne handicapée dans son projet de vie. Il propose différents types de structures dont l'institut médico-éducatif (IME), l'institut

thérapeutique, éducatif et pédagogique (ITEP), le service d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD). (11).

Les enfants déficients intellectuels relèvent d'une orientation par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) pour la constitution d'un Projet Individualisé de Scolarisation vers des filières scolaires et/ou des établissements adaptés (12). Si la distinction est aisée dans les cas simples, dans bien des situations les symptômes de souffrance psychique et les signes déficitaires sont intriqués et se renforcent réciproquement (10). Ainsi les enfants avec schizophrénie précoce ou très précoce présentent des difficultés d'adaptation au système scolaire classique de par leurs symptômes psychotiques envahissant et leurs difficultés cognitives. Une orientation vers les structures médico-sociales est proposée pour certains. Il est probable que ce soit le degré de déficience intellectuelle et de handicap de l'enfant qui fasse proposer cette orientation plutôt que vers une structure du secteur sanitaire.

Lorsque les enfants sont pris en charge dans le SMS, leur suivi dans le SSP s'interrompt, hormis les situations d'urgence où l'enfant peut nécessiter une hospitalisation pour décompensation.

Partant du constat de terrain que des enfants pris en charge dans le SMS, hospitalisés pour des décompensations psychiatriques, répondaient au diagnostic de schizophrénie à début précoce nous nous sommes interrogés sur : (a) la prévalence de la schizophrénie dans ces populations d'enfants pris en charge dans le SMS et le SSP et la proportion d'enfants avec schizophrénie dans les deux secteurs ; (b) l'existence de différences sociodémographiques, diagnostiques psychiatriques et neurocognitives entre les populations d'enfants selon le type de secteur. L'hypothèse de la présente étude est que des enfants avec schizophrénie précoce seraient orientés vers le SMS, soit du fait d'une orientation survenue avant que le diagnostic ne soit objectivable, soit par erreur diagnostique.

A partir d'un échantillon de 302 enfants pris en charge dans des structures des deux secteurs, cet article a pour objectifs : de comparer (1) les caractéristiques sociodémographiques, cliniques catégorielles (DSM-IV-TR et CIM 10) et neurocognitives de ces enfants entre les deux sous-groupes selon leur appartenance à un secteur, (2) évaluer la proportion d'enfants ayant un diagnostic de schizophrénie dans chaque secteur et les modalités de leurs prises en charge.

Le but de cet article est de mieux cerner les différences notamment diagnostiques et de prise en charge entre les populations des deux secteurs afin d'améliorer les critères d'orientation des enfants avec SP vers l'un ou l'autre des secteurs.

2. MÉTHODES :

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique "Sud Méditerranée V" (ref.2011-A00787-34) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM, n°B111395-70). L'étude a été enregistrée sur ClinicalTrials.gov (NCT01512641).

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle d'un échantillon de population d'enfants pris en charge en instituts médico-social (IME, ITEP et SESSAD) et en secteur sanitaire de pédopsychiatrie (HDJ et CATTP) dans le Sud-Est de la France.

Les inclusions n'ont eu lieu qu'après obtention des consentements de l'enfant et de ses parents.

2.1 Participants à l'étude

2.1.1 Sélection des Centres

La zone de l'étude comprend 3 départements de la région Provence Alpes Côte d'Azur/ (PACA) qui représentent plus de 4/5ème de la population de la région, Figure 1. A partir de la liste des centres du médico-social et du sanitaire de l'Agence Régionale de Santé, tous les centres ont été contactés. Parmi les 228 centres, 183 étaient des structures du secteur médico-

social : 75 IME, 23 ITEP, 85 SESSAD; et 45 étaient des structures sanitaires: 28 HDJ and 17 CATTP. Le nombre total de sujets fréquentant ces centres étaient de 6160 (13). Nous avons contacté tous les centres de façon systématique par un courrier expliquant l'étude et leur demandant leur consentement pour participer à l'étude. 37 centres ont accepté de participer, soit 1200 sujets dont 896 pouvaient potentiellement participer. Nous avons choisi d'exclure les CMP pour éviter les risques de doublons d'enfants suivis dans le cadre du CMP et sur une structure autre du secteur sanitaire.

2.1.2 Sélection de l'échantillon de la population d'étude

Les investigateurs étaient quatre neuropsychologues formés à la clinique des troubles du spectre de la schizophrénie chez l'enfant. Lorsque le centre donnait son accord pour participer, ils se déplaçaient dans l'établissement pour proposer l'étude à tous les enfants et adolescents remplissant les critères d'inclusion relevés au préalable à partir du dossier de l'enfant. Après obtention du consentement écrit des parents et de l'enfant, la visite d'inclusion était programmée.

2.1.3 Critères d'inclusion

Tous les sujets de 7 à 18 ans; parlant français, ayant un Quotient Intellectuel (QI) > 35 au WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) III ou IV (14,15) et/ou un diagnostic de retard mental léger (F70) ou moyen (F71) selon les critères de la CIM-10 (16), pris en charge dans les établissements sélectionnés pour l'étude.

2.2 Relevé des données et Evaluations

Les données sociodémographiques, les diagnostics catégoriels CIM-10, les données neurocognitives et les données concernant la prise en charge (traitement médicamenteux,

psychothérapies, rééducations) ont été relevées dans le dossier médical de l'institution de l'enfant et complétées par un entretien avec les parents, mené par les psychologues investigateurs.

Le diagnostic catégoriel DSM-IV-TR de schizophrénie a été établi lors de la passation de la section psychose de l'échelle des troubles affectifs et de la schizophrénie pour les enfants d'âge scolaire-actuelle et vie-entière (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime, Kiddie-SADS-PL). La Kiddie-SADS-PL est un questionnaire d'évaluation diagnostique semi-structuré pour évaluer les épisodes en cours ou passé des troubles psychopathologiques de l'enfant et de l'adolescent selon les critères DSM IV-TR. Il est constitué d'une première partie de dépistage des troubles psychiatriques (une section par trouble) et de suppléments de section pour confirmer le diagnostic. Cet instrument comprend 2 versions, premièrement celle pour le (s) parent (s) ou le soignant/éducateur, et deuxièmement, la version pour l'enfant ou l'adolescent, suivi d'une évaluation synthétique incluant toutes les sources d'information. Quand il n'y a aucun trouble la passation prend 20mn. La durée augmente selon le nombre de troubles dépistés puis diagnostiqués et peut aller jusqu'à deux heures avec l'enfant puis avec l'adulte.

2.3 Design de l'étude

Les investigateurs se déplaçaient dans les établissements des enfants pour le relevé des données et la passation de la kiddie-SADS. La visite d'inclusion comprenait un temps de relevé des données de deux heures et un temps de passation de la version parent ou éducateur de la kiddie-SADS qui pouvait aller de 20 mn à deux heures et un temps équivalent avec l'enfant.

2.4. Analyse Statistique:

Les variables qualitatives sont présentées sous forme de pourcentages avec leurs intervalles de confiance de 95% en utilisant une approximation binomiale de la distribution normale. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et d'écart-type ou de la médiane et de la fourchette interquartile. Les comparaisons entre le type de centres ont été effectuées à l'aide de χ^2 (ou test exact de Fisher) pour les variables qualitatives et de Student (ou Mann-Whitney non paramétrique) pour les variables quantitatives. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel SAS (version 9.3 paquet, SAS Institute, Cary, Caroline du Nord, États-Unis).

3. RÉSULTATS:

3.1 Secteurs de prise en charge et Caractéristiques Socio Démographiques des enfants inclus

Parmi les 302 enfants inclus, 74 (24,5%) étaient suivis dans le secteur sanitaire (HDJ et CATTP), et 228 (75,5%) dans le secteur médico-social (IME, ITEP, SESSAD).

L'âge des enfants inclus est différent selon le type d'établissement ($p < 0.001$, test de Student) en effet, la moyenne d'âge est plus élevée dans le groupe du secteur médico-social 12,3 (ET = 2,7) contre 10,6 ans (ET = 2,8) pour le sanitaire.

La composition du foyer est significativement différente selon le type d'établissement : 15,8% des enfants dans une structure médico-sociale n'ont pas leur mère biologique au foyer contre 4% dans les structures sanitaires ($\chi^2=6.8$, $p < 0.01$). De même pour la présence du père biologique avec 47,8% d'absence au foyer dans les structures médico-sociales contre 31% dans les structures sanitaires ($\chi^2=6.3$, $p < 0,05$).

3.2 Efficience intellectuelle

Le Quotient Intellectuel Total (QIT) des enfants inclus est différent selon le type d'établissement ($p < 0,0001$; test de Student). Le QIT moyen des enfants du médico-social est de 60,9 (ET : 17) alors que celui des enfants du sanitaire est de 87,6 (ET : 18,9). Le retard mental présenté en classe selon les critères CIM-10 montre la même tendance que le QIT chiffré avec une différence statistiquement significative en fonction du type de centre ($p < 0,0001$) dans le sens d'un QIT plus bas dans les structures médico-sociales. Il faut noter cependant qu'il y a beaucoup plus de cas de QI hétérogènes ne permettant pas de prendre en considération le QIT parmi les enfants des structures sanitaires (20,3% vs 1,7%). Le tableau 1 présente la moyenne d'âge et le QIT en fonction du secteur de prise en charge.

Tableau 1: Moyenne d'âge et QI en fonction du secteur de prise en charge

		N	Moyenne	Ecart-Type	Médiane	P25	P75	Min	Max
Age (ans)	Médico-social	228	12.33	2.73	12.00	10.00	14.00	7.00	18.00
	Sanitaire	74	10.57	2.80	10.00	8.00	12.00	7.00	17.00
	Total	302	11.90	2.85	12.00	10.00	14.00	7.00	18.00
QIT	Médico-social	171	60.89	17.00	56.00	47.00	73.00	36.00	113.00
	Sanitaire	43	87.58	18.89	87.00	75.00	102.00	48.00	137.00
	Total	214	66.25	20.40	64.00	49.00	80.00	36.00	137.00

3.3 Diagnostics catégoriels CIM-10 relevés dans le dossier de l'enfant

Dans les dossiers du secteur médico-social en dehors du diagnostic de retard mental, 127 diagnostics psychiatriques ont été trouvés contre 93 pour les dossiers du secteur sanitaire.

Les diagnostics de schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants (F20-F29) ont été relevés dans 7/228 (3%) dossiers du médicosocial contre 8/74 (10,8%) du sanitaire. Pour les autres diagnostics les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Diagnostics CIM-10 en fonction du secteur de prise en charge relevés dans les dossiers (un dossier peut présenter plusieurs diagnostics)

Code	Diagnostic	Médico-social		Sanitaire		Total	
		N	%	N	%	N	%
CIM-10							
F20	Schizophrénie	2	0,6	5	1,7	7	2,2
F21	Trouble schizotypique	.	.	1	0,3	1	0,3
F23	Troubles psychotiques aigus et transitoires	.	.	1	0,3	1	0,3
F25	Troubles schizo-affectifs	.	.	1	0,3	1	0,3
F29	Psychose non organique	5	1,6	.	.	5	1,6
F31	Trouble affectif bipolaire	.	.	1	0,3	1	0,3
F32	Episodes dépressifs	1	0,3	2	0,6	3	0,9
F34	Troubles de l'humeur [affectifs] persistants	.	.	1	0,3	1	0,3
F39	Troubles de l'humeur [affectif], sans précision	.	.	1	0,3	1	0,3
F40	Troubles anxieux phobiques	.	.	3	0,9	3	0,9
F41	Autres troubles anxieux	2	0,6	1	0,3	3	0,9
F43	Réaction à un facteur de stress important et tr de l'adaptation	.	.	1	0,3	1	0,3
F44	Trouble dissociatif	.	.	1	0,3	1	0,3
F48	Autre trouble névrotique	1	0,3	.	.	1	0,3
F60	Trouble spécifique de la personnalité	26	8,1	3	0,9	29	9,1
F65	Trouble de la préférence sexuelle	.	.	1	0,3	1	0,3
F66	Problèmes psychologiques et comportementaux associés au développement sexuel et à l'orientation sexuelle	.	.	1	0,3	1	0,3
F68	Autres troubles de la personnalité	.	.	1	0,3	1	0,3
F70	Retard mental léger	7	2,2	4	1,2	11	3,4
F71	Retard mental moyen	21	6,6	.	.	21	6,7
F79	Retard mental sans précision	36	11,3	1	0,3	37	11,6
F80	Troubles spécifiques de la parole et du langage	4	1,2	3	0,9	7	2,2
F81	Troubles spécifiques des acquisitions scolaires	13	4,1	9	2,8	22	6,9
F82	Troubles spécifiques du développement moteur	2	0,6	2	0,6	4	1,2
F83	Troubles spécifiques mixtes du développement	1	0,3	1	0,3	2	0,6
F84	Troubles envahissant du développement	31	9,7	36	11,3	67	21
F88	Autres troubles du développement psychologique	1	0,3	.	.	1	0,3
F89	Trouble du développement psychologique sans précision	1	0,3	1	0,3	2	0,6
F90	Troubles hyperkinétiques	7	2,2	6	1,9	13	4,1
F91	Troubles des conduites	19	5,6	3	0,9	22	6,9
F92	Troubles mixtes des conduites et des émotions	6	1,9	1	0,3	7	2,2
F93	Troubles émotionnels débutant spécifiquement dans l'enfance	1	0,3	3	0,9	4	1,2
F94	Troubles du fonctionnement social débutant spécifiquement dans l'enfance ou à l'adolescence	4	1,2	2	0,6	6	1,9

Code	Diagnostic	Médico-social		Sanitaire		Total	
		N	%	N	%	N	%
CIM-10							
F98	Autres troubles du comportement et autres troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance ou à l'adolescence	4	1,2	1	0,3	5	1,6
E06	Thyroïdite	1	0,3	.	.	1	0,3
E25	Anomalies génito-surréaliennes	1	0,3	.	.	1	0,3
Q04	Autres malformations congénitales de l'encéphale	1	0,3	.	.	1	0,3
Q87	Autres syndromes congénitaux malformatifs précisés atteignant plusieurs systèmes	3	0,9	.	.	3	0,9
Q90	Syndrome de down	4	1,2	.	.	4	1,2
Q99	Autres anomalies des chromosomes, non classées ailleurs	.	.	1	0,3	1	0,3
R45	Symptômes et signes relatifs à l'humeur	1	0,3	.	.	1	0,3
R48	Dyslexie et autres troubles de la fonction symbolique, non classés ailleurs	.	.	1	0,3	1	0,3
Z55	Difficultés liées à l'éducation et l'alphabetisation	.	.	1	0,3	1	0,3
Z63	Autres difficultés liées à l'entourage immédiat y compris la situation familial	.	.	1	0,3	1	0,3

3.4 Taux d'enfants présentant un diagnostic DSM-IV-TR de schizophrénie après passation de la Kiddie-Sads, en fonction du secteur.

Treize sur 228 enfants pris en charge dans une structure médico-sociale (5,7%, Intervalle de confiance à 95% : [3,4%-9,5%]) et 14/ 72 enfants pris en charge dans une structure sanitaire (19,4%, IC95% = [11,9%-30%]) ont un diagnostic de schizophrénie posé à partir de la Kiddie-SADS. Cette différence est statistiquement significative (p=0,0004).

Les enfants pris en charge dans les structures sanitaires ont plus fréquemment des idées délirantes (19,4% vs 3,1%, p<0,0001), des hallucinations (27,8% vs 14,5%, p=0,01) et des symptômes négatifs (34,7% vs 17,5%, p=0,002) que ceux pris en charge dans le secteur médico-social (Tableau 3).

Tableau 3 : Symptômes du critère A du diagnostic DSM-IV-TR de la schizophrénie en fonction du secteur de prise en charge des enfants

Critère A du DSM-IV-TR	Médico-social		Sanitaire		Total		p (*<0.05)
	N=228	%	N=72	%	N=300	%	
Idées délirantes	7	3.1	14	19.4	21	7.0	<0.0001*
Hallucinations	33	14.5	20	27.8	53	17.7	0.01*
Discours désorganisé	19	8.3	7	9.7	26	8.7	0.71
Comportement globalement désorganisé ou catatonique	13	5.7	8	11.1	21	7.0	0.12
Symptômes négatifs	40	17.5	25	34.7	65	21.7	0.002*

3.5 Prise en charge thérapeutique

Les prises en charge thérapeutique selon le type d'établissement sont décrites dans le tableau 4. Les enfants ont plus d'« autres thérapies de groupe ou individuelle » dans les structures sanitaires que dans les structures médico-sociales (29,7% vs 12,7%, χ^2 p=0.0007), en particulier les thérapies « d'habilités sociales ». A l'inverse, plus d'enfants bénéficient de séances de psychomotricité dans les structures médico-sociales que dans les structures sanitaires (36% vs 17,6%, χ^2 p=0.003). Enfin, les activités socio-éducatives sont plus fréquentes dans les structures médico-sociales que dans les structures sanitaires (68,4% vs 29,7%, χ^2 p<0.0001).

Concernant la prise de médicament, les traitements médicamenteux sont la plupart du temps des psychotropes dans les structures sanitaires alors qu'ils le sont moins systématiquement dans les structures médico-sociales (91,3% vs 66,4%, p=0.0011).

Tableau 4 : Prises en charge thérapeutiques : thérapies, rééducations et médicaments en fonction du secteur de prise en charge

	Médico-social		Sanitaire		Total		P (*<0.05)
	N	%	N	%	N	%	
Psychothérapie individuelle	135	59.2	47	63.51	182	60.3	0.51
Autres Thérapies de groupe ou individuelle	29	12.7	22	29.73	51	16.9	0.0007*
Musicothérapie	2	0.9	1	1.35	3	1.0	0.57
Art-thérapie	1	0.4	2	2.70	3	1.0	0.15
Psycho-éducation	3	1.3	0	0	3	1.0	1.0
Remédiation cognitive	4	1.7	3	4.05	7	2.3	0.37
Habilités sociales	1	0.4	6	8.11	7	2.3	0.001*
Rééducations	208	91,2	45	60,8	253	83,8	
Psychomotricité	82	36.0	13	17.57	95	31.5	0.003*
Orthophonie	113	49.6	31	41.89	144	47.7	0.25
Kinésithérapie	10	4.4	0	0	10	3.3	0.13
Ergothérapie	3	1.3	1	1.35	4	1.3	1.0
Activités socio-éducatives	156	68.4	22	29.73	178	58.9	<0.0001*
Prise de traitements pour troubles psychiatriques/somatiques	80	35.1	32	43.24	112	37.1	0.21

4. DISCUSSION :

A partir d'un échantillon de 302 enfants inclus lors d'une étude de prévalence de la schizophrénie dans 37 centres médico-sociaux et sanitaires dans le Sud-Est de la France, des différences statistiquement significatives apparaissent entre les groupes d'enfants selon leur appartenance à un secteur de prise en charge. Notamment, la déficience intellectuelle est plus présente dans le groupe du secteur médico-social. En effet, l'orientation vers ce secteur nécessite la présence d'une déficience intellectuelle (hormis pour les ITEP) selon les critères de l'annexe XXIV au décret n° 89-798 du 27 octobre 1989 du code de l'action sociale et des familles qui définissent le profil d'enfants pris en charge dans les établissements médico-sociaux et notamment les IME : « des enfants et des adolescents présentant une déficience intellectuelle et lorsque leur déficience intellectuelle s'accompagne de troubles, tels que des

troubles de personnalité, des troubles comitiaux, des troubles moteurs et sensoriels et des troubles graves de communication de toutes origines, et des maladies chroniques compatibles avec une vie collective » (11). Or, les enfants issus des IME sont majoritaires dans cet échantillon. Les enfants avec SP, peuvent présenter une efficience limite ou normale inférieure alors qu'ils sont extrêmement inadaptés dans leur comportement et entravés dans leurs apprentissages scolaires rendant difficile leur maintien à l'école ordinaire. Leur handicap social pousse alors à une orientation dans le secteur médico-social qui par ailleurs n'est pas forcément spécifique pour stimuler ces enfants sur le plan cognitif. Le critère de QI ne semble pas très pertinent pour l'orientation de ces enfants.

Les différences de prise en charge rééducatives et thérapeutiques, sont probablement liées aux missions de chaque secteur et à l'obligation des moyens à mettre en œuvre dans le secteur médico-social définis par la loi (11). En effet, le secteur psychiatrique propose des soins à visée thérapeutique, alors que le secteur médicosocial est davantage axé sur l'éducation et la rééducation. Les IME, ITEP et SESSAD sont tenus d'avoir des psychomotriciens et des éducateurs ainsi le groupe de ce secteur bénéficie de plus de rééducations psychomotrices et d'activités socioéducatives. La loi est moins précise pour le secteur sanitaire, chaque service construit le projet médical de ses structures et propose donc plus de soins psychiatriques spécifiques à visée thérapeutique.

Concernant les diagnostics psychiatriques, le taux de 9,6% de TED relevés dans le secteur médico-social est proche des 9,7% d'autisme et autres TED trouvés en 2009, par le Centre Régional d'Etudes et d'Animation sur le Handicap et l'Insertion (CREAHI) de la région Ile de France dans une enquête auprès des institutions médico-sociales (IME, ITEP, SESSAD) et plus bas que les 16% d'Autisme / TED de l'enquête du CREAHI en région Aquitaine réalisée en 2012 auprès de 55 IME (19,20). Cependant ces études sont difficilement comparables, d'une part car elles ont été faites avec des grilles construites par le CREAHI dans laquelle on

trouve le diagnostic de psychose infantile et une catégorie « autres pathologies ou pathologies inconnues » Or, la catégorie psychose infantile, qui n'est pas reconnue dans la CIM 10 est source de confusion, elle recouvre en effet une partie des publics autistes, ceux pour lesquels un diagnostic d'autisme atypique est porté. En revanche, le diagnostic de TED (selon le DSM-IV-TR) concerne presque 50% des enfants du secteur sanitaire. Le diagnostic de schizophrénie à début précoce n'a été relevé dans les dossiers des deux secteurs que 7 fois alors que le diagnostic a été porté chez 27 enfants après passation de la section psychose de la Kiddie-SADS-PL. Il semble que les diagnostics portés manquent de précision et celui de la schizophrénie est sous-représenté. En effet, le taux de diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie était noté dans 2,3% des cas alors que nous avons diagnostiqué 8,9% de cas de schizophrénie de cet échantillon. Ce diagnostic est plus fréquent dans le groupe du secteur sanitaire comme on pouvait s'y attendre.

Selon le rapport de la Fédération des associations de protection de l'enfant (Mai 2016) concernant l'évolution des établissements médico-sociaux accueillant des enfants handicapés « la fermeture des lits de pédopsychiatrie, concrétisation du mouvement de désinstitutionalisation engagé depuis les années 70 ainsi que la baisse des moyens ont eu pour conséquence l'accueil d'enfants qui relevaient de l'hôpital ». Il précise encore que « les agréments des IME concernaient, à l'origine, les enfants présentant une déficience légère à grave. Aujourd'hui, ce sont souvent des enfants avec des déficiences graves qui y sont accueillis. S'ajoutent des troubles du comportement et des difficultés d'apprentissage ou même des pathologies psychiatriques » (21).

L'organisation de la prise en charge des enfants avec des troubles neurodéveloppementaux varie dans les différents pays dans le monde. Ces différences rendent compliquées les études comparatives dans ce domaine.

Limites de l'étude

Un taux de participation très faible des institutions et notamment du secteur sanitaire est à noter. Avoir recours à la méthode du tirage au sort des institutions par secteur afin de limiter dès le départ le nombre d'institution à inclure a été discuté. Cependant, la littérature internationale concernant les taux de prévalence de la schizophrénie précoce en population générale trouve des taux très faibles (1/10.000) (1), (22-24) et très peu de données de ces taux dans des populations ciblées comparables à la nôtre, la méthode d'inclusion des centres à partir de la liste exhaustive des structures de la région a donc été retenue.

Les nombreux refus de participation pourraient s'expliquer par l'objectif principal de l'étude qui était l'évaluation de la prévalence de la schizophrénie. En effet, certains psychiatres français sont encore réticents à l'utilisation des critères diagnostiques standardisés des classifications non basées sur des théories, selon le courant de formation qu'ils ont reçu ; certains ont peut-être redouté la réaction des familles des enfants à l'annonce du diagnostic de schizophrénie révélé par l'étude. De plus, certains directeurs des structures médico-sociales ont pu appréhender les réactions du personnel devant le diagnostic de schizophrénie. Enfin, les centres concernés (hormis les 2 services universitaires de Nice et Marseille) par notre étude n'avaient pas ou très peu l'expérience des participations à des protocoles de recherche. Le protocole de l'évaluation était long pour les enfants handicapés et a découragé certaines familles et/ou certains jeunes.

De plus, il s'agit d'une étude observationnelle ayant relevé des données dans des dossiers non harmonisés de diverses institutions. Et même si, dans les dossiers du secteur médico-social le certificat adressé à la MDPH pour l'orientation est standardisé et demande un diagnostic CIM-10, celui-ci n'était pas toujours rempli selon ce référentiel. Certains diagnostics relevés posent question notamment celui du trouble de la personnalité qui selon la CIM-10 concerne les adultes. Il se peut que cela provienne d'une confusion de référentiel. En effet, en France la

Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent propose les troubles de la personnalité dans les pathologies limites (25).

En outre, le petit nombre d'enfants avec un diagnostic de schizophrénie dans chaque secteur de prise en charge (14 pour le sanitaire et 13 pour le médicosocial) ne nous a pas permis sur le plan statistique de comparer les deux groupes notamment pour le QI et les prises en charge thérapeutiques.

Enfin, il faut préciser que les structures du sanitaire concernées par cette étude (HDJ, CATTP) ne représentent qu'une petite partie des enfants suivis sur l'ensemble du secteur sanitaire, les CMP ayant été exclus pour éviter les doublons, les résultats de cette étude ne concernent donc qu'un sous-groupe d'enfants pris en charge dans le sanitaire. En effet, seuls 10 % des enfants suivis en SSP sont pris en charge à temps partiel ou temps complet (Drees, 2017).

De plus, les critères d'inclusion d'âge, de QI et de francophonie, ont entraîné l'exclusion de certains sujets poussant à prendre avec précautions les comparaisons des résultats de l'étude avec ceux des études ciblées sur les populations du champ médico-social.

5.CONCLUSION :

Cette étude souligne la nécessité d'améliorer, en France, le diagnostic des troubles psychiatriques en population pédiatrique et notamment chez les enfants présentant des troubles du neurodéveloppement qui nécessitent des prises en charge en institution spécialisée sanitaire ou médico-sociale. Et l'intérêt de l'utilisation d'outils diagnostiques standardisés pour cela. Poser le diagnostic des troubles du spectre de la schizophrénie chez l'enfant, et en évaluer précisément le retentissement clinique et cognitif est un enjeu de santé publique important qui devrait permettre de proposer des prises en charge ciblées. Celles-ci relevant tantôt des compétences du secteur pédopsychiatrique, tantôt de celles du secteur

médicosocial. Il serait donc intéressant pour la prise en charge des enfants avec SP d'avoir des possibilités de double prise en charge dans les deux secteurs en fonction du projet de l'enfant. De plus, cette étude montre que les enfants pris en charge dans le secteur médico-social présentent eux aussi des comorbidités psychiatriques. Comme il est précisé dans la publication de l'ANAP de juillet 2013 (26) « une bonne articulation des deux secteurs médico-social et sanitaire est plus que jamais une nécessité pour bien conjuguer projet de vie et projet de soins ».

Enfin, selon les recommandations du rapport Piveteau, « l'offre sanitaire, médico-sociale et sociale doit se réorganiser pour ne plus simplement proposer des « places » mais des « réponses ». (...). La réponse est un dispositif modulaire, capable de combiner plusieurs prises en charge médico-sociales, sanitaires, éducatives, et d'épouser les situations complexes et évolutives » (27).

REMERCIEMENTS

Nous remercions la Direction de La Recherche Clinique du CHU de Nice qui a soutenu la recherche. Ainsi que le Centre Hospitalier Universitaire de Marseille, le Professeur François Poinso et le Docteur Xavier Salle-Collemiche, le Centre Hospitalier Régional de Fréjus-Saint Raphaël, le Docteur Michèle Battista, le Centre Hospitalier Régional d'Antibes, le docteur Michel Boubilil et tous les centres partenaires du secteur médico-social. Nous remercions le laboratoire CobTek ainsi que madame Morgane Gindt.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Au nom de tous les auteurs, l'auteur correspondant confirme qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt.

FINANCEMENTS

L'étude a été financée par le Ministère Français de la Santé dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional, PHRC-I 2011

RÉFÉRENCES

1. Nicolson R, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia: rare but not worth studying. *Biol Psychiatry*. 1999;(46):1418-28.
2. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. oct 2013;22(4):539-55.
3. Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, al et. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: Association with risk factors. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):794-800.
4. Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. The Maudsley Early-Onset Schizophrenia Study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 15 déc 2003;65(2–3):95-103.
5. Holmén A, Juuhl-Langseth M, Thormodsen R, Melle I, Rund BR. Neuropsychological Profile in Early-Onset Schizophrenia-Spectrum Disorders: Measured With the MATRICS Battery. *Schizophr Bull*. 1 juill 2010;36(4):852-9.
6. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. The Maudsley Early Onset Schizophrenia Study: Cognitive Function Over a 4-Year Follow-Up Period. *Schizophr Bull*. 1 janv 2008;34(1):52-9.
7. Circulaire443_16mars1972. En ligne sur: http://www.ascodocpsy.org/wp-content/uploads/textes_officiels/Circulaire443_16mars1972.pdf, consulté le 13 Mai 2017.
8. Circulaire_15mars1960bis. En ligne sur: http://www.ascodocpsy.org/wp-content/uploads/textes_officiels/Circulaire_15mars1960bis.pdf, Consulté le 13 Mai 2017.

9. Didier-Courbin P, Gilbert P. Éléments d'information sur la législation en faveur des personnes handicapées en France : de la loi de 1975 à celle de 2005 . Rev Fr Aff Soc. (2):207-27. En ligne sur <http://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2005-2-page-207.htm>
10. Catheline N. Sectorisation et structures de soins en psychiatrie de l'enfant. Dans: Marcelli D, Cohen D, Enfance et Psychopathologie (10e édition), Paris, éditeurs:Elsevier Masson, les âges de la vie, ;: 2016.(27)p. 717-31. En ligne sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294751271000278>, consulté le 26 mars 2017.
11. Décret n°89-798 du 27 octobre 1989 remplaçant les annexes XXIV, XXIV bis et XXIV ter au décret du 9 mars 1956 modifié fixant les conditions techniques d'agrément des établissements privés de cure et de prévention pour les soins aux assurés sociaux, par trois annexes concernant, la première, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents présentant des déficiences intellectuelles ou inadaptés, la deuxième, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents présentant une déficience motrice, la troisième, les conditions techniques d'autorisation des établissements et des services prenant en charge des enfants ou adolescents polyhandicapés. En ligne sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/=LEGITEXT000006067344>, consulté le 30 avril 2017
12. LOI n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. 2005-102 février, 2005. En ligne sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2005/2/11/2005-102/jo/texte>
13. ARS PACA. 8 100 places dans les établissements et services pour enfants et adolescents handicapés de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur en 2006. InfoStat. Février

- 2009;(8):1-8. En ligne sur:http://dress.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Infostat_8.pdf, consulté le 15 Janvier 2017.
14. Prifitera A, Saklofske DH. WISC-III Clinical Use and Interpretation: Scientist-Practitioner Perspectives. Elsevier; 1998. 354 p.
 15. Flanagan DP, Kaufman AS. Essentials of WISC-IV Assessment. John Wiley & Sons; 2004. 389 p.
 16. CIM-10 Version:2008 . En ligne sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr>, consulté le 30 Avril 2017.
 17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV-R). (4th ed. Revised) American Psychiatric Association, Washington, D.C (2000).
 18. Kaufman J, Birmaher B et al. Schedule for affective Disorders and Schizophrenia for school-Age Children-Present and Lifetime Version (Kiddie-SADS-PL): initial reliability and validity data. J Am. Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36:980-8.
 - 19 Peintre, C., Bouquet-Ysos, C. 2009."Les enfants et adolescents pris en charge dans les établissements et services en faveur des personnes handicapées en Ile-de-France" (ES2006) CREAHI Ile de France; 2009. En ligne: http://www.creai-idf.org/sites/cedias.org/files/es06_enfants_drassif.pdf .
 20. Marabet B. Les IME : Qui sont-ils ? Où vont-ils ? . CREAHI AQUITAINE; 2012. En ligne sur: www.creai-aquitaine.org, consulté le 30 Janvier 2017.
 21. CNAPE. L'évolution des établissements médico-sociaux accueillant des enfants handicapés. Pour la mise en œuvre du parcours des enfants handicapés. Contribution de la CNAPE . En ligne <http://www.cnape.fr/files/rapports/609.pdf> consulté le 17 Mars 2017

22. Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2002;109(1):101-17.
23. Burd L, Kerbeshian J. A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. 1987;26:347-350.
24. Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;245(2):80-92.
25. Misès R, Quemada N, Botbol M, Bursztejn C, Durand B, Garrabé J, et al. Une nouvelle édition de la classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent : la CFTMEA R-2000. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. juin 2002;50(4):233-61.
26. ANAP, Agence Nationale d'Appui à la Performance, des établissements de santé et médico-sociaux. Le secteur médico-social Comprendre pour agir mieux. 2013 Jul. En ligne <http://www.cnsa.fr/documentation/guide-secteur-ms-web.pdf>
27. Piveteau D. « Zéro sans solution » : Le devoir collectif de permettre un parcours de vie sans rupture, pour les personnes en situation de handicap et pour leurs proches. Paris, France; 2014 Jun.

**PHENOTYPIC CHARACTERIZATION OF
FIRST-DEGREE RELATIVES OF PATIENTS
WITH CHILDHOOD-ONSET SCHIZOPHRENIA.**

CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES APPARENTES DU PREMIER DEGRE DE
PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE TRES PRECOCE .

WORK IN PROGRESS/TRAVAUX EN COURS

Authors: Dor E.^{1,2}, Fernandez A.^{1,2,3}, Thümmler S.^{1,2}, Menard M.L.^{1,2}, Askenazy F.^{1,2}

Affiliations :

1: University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Children's Hospitals of NICE
CHU-Lenval, NICE, France

2: Université Côte d'Azur, CoBTek, France

3: CNRS UMR 7275, Institute of Molecular and Cellular Pharmacology, Valbonne Sophia-
Antipolis, France.

ARTICLE 4. CARACTERISATION PHENOTYIQUE DES APPARENTES DE PREMIER DEGRE DE PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE TRES PRECOCE

RESUME

Contexte : La schizophrénie très précoce (STP), un état rare et sévère, défini par un début de symptômes positifs avant 13 ans. Un taux plus élevé d'anomalies du développement neurologique est observé chez les STP par rapport à la schizophrénie débutant chez l'adulte et les patients présentent généralement des troubles intellectuels, d'apprentissage, de communication ou un déficit de l'attention/hyperactivité (DAH) ou un trouble du spectre autistique (TSA). Des anomalies cytogénétiques ont été décrites chez de nombreux patients atteints de STP suggérant que nous pouvons considérer cette maladie comme un trouble du développement neurologique. Cependant, malgré des progrès considérables dans la génétique, l'étiopathogénie de ce trouble reste inconnue. Dans ce contexte, l'objectif de notre étude auxiliaire était de déterminer le phénotype clinique des familles de ces patients avant d'effectuer une analyse génomique (AG) pour identifier de nouveaux gènes nocifs.

Méthodes

Dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique interrégional 2011-2013, le Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de Nice a identifié des patients présentant un phénotype rare et complexe caractérisé par une schizophrénie précoce (<18 ans) associée à des troubles du spectre autistique et à d'autres anomalies du développement. Nous avons effectué des évaluations neuropsychologiques (QI de Wechsler), une évaluation psychiatrique standardisée (MINI), un test de personnalité dimensionnelle

(TCI) et un quotient d'autisme (QA) pour les parents de premier degré (parents, frères et sœurs) de ces enfants. Le Test t de Student a été effectué pour comparer les moyens des QI.

Résultats

Nous avons inclus 43 individus (12 sujets atteints de STP et 31/35 de leurs apparentés de premier degré), dont 10 pères, 12 mères, 2 frères et 7 sœurs pleines.

Le QI moyen des mères (91,9; ET=16,8) se situe un écart-type en dessous du QI moyen des pères (111,4; ET=10,02) ($p = 0,009$).

Sur 16/32 évaluations diagnostiques DSM-IV-TR effectuées avec le MINI (7 pères, 7 mères et 2 sœurs), 9/16 (56,3%) ont révélé au moins un trouble psychiatrique comprenant 4 troubles psychotiques (2 mères, 1 sœur, 1 père).

Parmi les 14/22 questionnaires TCI remplis, 3 mères étaient positives pour un trouble de la personnalité du groupe C (anxieux).

Sur 23/35 questionnaires de Quotient d'Autisme, le score était plus élevé pour les mères (moyenne = 24,3/ 50 ; ET=8) et plus élevé pour les femmes que pour les hommes. Deux femmes (1 mère, 1 sœur) étaient positives ($> 32/50$) suggérant des traits autistiques.

Les évaluations psychiatriques ont suggéré plus de troubles psychiatriques (y compris les psychoses) associés à des traits autistiques et à des problèmes de personnalité (Cluster C) chez les femmes que chez les hommes.

Conclusion

Pour considérer ces traits comme un marqueur d'un composant génétique dans la pathophysiologie du STP, la validation de cette tendance est nécessaire dans un échantillon plus vaste. Ce protocole d'évaluation clinique et les approches complémentaires (génétique, biologie moléculaire et cellulaire) sont actuellement en cours dans une étude principale « GenAuDiss ».

ABSTRACT

Background

Childhood-onset Schizophrenia (COS), a rare and severe condition, is defined by an onset of positive schizophrenia symptoms before 13 years of age. A higher rate of neurodevelopmental abnormalities is observed in COS compared to adult onset schizophrenia. Patients typically present intellectual, learning, communication or motor impairments associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) or Autism Spectrum Disorder (ASD). Cytogenetics abnormalities have been described in many patients affected by COS suggesting that it can also be considered as a neurodevelopmental disorder. However, despite considerable advances in genetics, the etiopathogenesis of this disorder remains unknown. In this context, the aim of our ancillary study was to determine the clinical phenotype of the families of these patients before performing genomic analysis to identify novel gene abnormalities.

Methods

As part of the 2011-2013 Interregional Hospital Clinical Research Program, the University Department of Child and Adolescent Psychiatry of Nice identified patients with a rare and complex phenotype characterized by an early (<18 years) onset schizophrenia associated with autism spectrum disorders and other developmental disabilities. We performed neuropsychological evaluations (Wechsler's IQ), standardized psychiatric assessment (MINI), dimensional personality test (TCI) and autism quotient (AQ) on their first-degree relatives (parents, full siblings). Student's t-Test was performed to compare IQ means.

Results

We included 40 individuals (12 subjects with COS and 30/35 of their first-degree relatives) including 9 fathers, 12 mothers, 2 brothers and 7 sisters.

On 30/35 IQs, mothers presented an average mean score of 91.91 +/- 16.81 (n=12) 1 SD lower than fathers (n=9, mean=111 +/- 10.02) (p=0.016).

On 16/32 MINI's assessments (7 males, 9 females), 8 (61.5%) revealed at least one psychiatric disorder including 4 psychotic disorders (2 mothers, 1 sister, 1 father).

On 14/22 TCI, 3 mothers were positive on cluster C (anxious) personality disorder.

On 23/35 AQ, 2 women (one mother, one sister) were positive (>32/50) suggesting autistic traits and mothers had the highest AQ scores (mean=24.3/50 +/- 8) and women's scores were higher than men's.

Discussion

Neuropsychological assessments showed that mothers had a lower IQ than fathers. Psychiatric assessments only suggested more psychiatric disorders (including psychoses) associated with more autistic traits and personality disorders (cluster C) in women than in men. However, validation of these trends is needed in a larger sample in order to consider these traits as a marker of a genetic component in COS pathophysiology.. This clinical evaluation protocol and complementary approaches (genetics, molecular and cellular biology) are currently in progress in the *GenAuDiss* main study.

1.INTRODUCTION

Current international studies aim to determine the clinical, neurocognitive, neurobiological and neurogenetic specificity of Childhood-Onset Schizophrenia (COS) and Autism Spectrum Disorder (ASD) and the characteristics that both diseases have in common.

COS is defined by positive signs such as delirium and hallucinations before the age of 13. It is also associated with disorganized thinking, speaking and behavior patterns and neurocognitive disorders.

ASD is defined as an early onset disorder (before 3 years of age), associating social communication (verbal and non-verbal) impairment with limited and stereotyped activities.

The links between ASD and COS have not been well defined yet. However, a high risk of evolution from ASD to COS (2) and epidemiological and clinical overlaps (28% of in-patients with ASD in an American COS cohort) are described(3).

Certain symptom patterns found in schizophrenia and autistic spectrums could determine a new complex clinical phenotype.

In this context, international classifications (DSM-5) (4) describe ASD as including autism, Asperger syndrome and non specified developmental disorders. Two particularities are noteworthy. Firstly, ASD integrates the new neurodevelopmental disorder family which includes ADHD and all learning, communication, motor and intellectual impairments frequently associated. Secondly, schizophrenia diagnosis may be associated to a ASD diagnosis if the patient presents with delirium or hallucinations, a negative symptomatology during at least one month while having an ASD or any other communication disorder history (5).

In addition to the epidemiological and clinical analysis, research has demonstrated similar genetic abnormalities in ASD and schizophrenia. These early-stage development abnormalities are considered as early onset dysfunction markers of the nervous system's maturation or of

the synaptic plasticity caused by genetic mutations (6). Genetic vulnerability within the scope of neurodevelopmental abnormalities appears to be the most relevant among recent hypotheses.

A subgroup of patients diagnosed as COS and ASD was constituted in the course of an epidemiological and clinical EOS study, “EPSESS” (Early-Onset Schizophrenia Diagnosed with Kiddie-SADS in a Pædiatric Population of French Psychiatric and Medico-Social Care Centres; Dor-Nedonsel et al., submitted in correction, 2017).

« COS+ASD » children raise new questions. Are there any similarities in their developmental history? Are there any psychiatric pathologies, cognitive disorders or precursory symptoms (autistic traits and/or pathological personalities) among their first-degree relatives? Do they present with specific genetic disorders?

The aim of this study was to explore from a clinical, psychiatric and neurocognitive standpoint complex (COS+ASD) phenotypic children’s family members (parents and siblings). It is part of clinical genetic research conducted aiming at better understanding and improving care of children presenting with schizophrenia and neurodevelopmental pathologies.

2. METHODS

This multi-centre prospective cross-sectional study was performed from April to September 2014 was authorized by the Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) and the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes) SUD-Méditerranée V (2013-A01699-36) and was included in the « GenAuDiss » main study.

2.1 Population

This study includes first-degree relatives (parents and siblings) of children diagnosed with COS according DSM-IV-TER criteria (associated to an ASD diagnosis (Autism Diagnostic Interview Revised,ADI-R).

All patients, with the exception of four who were part of the on-going « GenAuDiss » study, were part of "EPSESS" study. :

Inclusion criteria of first-degree relatives (brothers and sisters) were : having the same biological parents ; if under 18, parental/legal guardian consent was obtained ; had social security coverage and underwent a clinical examination. Inclusion criteria for the parents were : had to be biological parents ; had to be consenting ; had to have social security coverage and undergo a clinical examination.

The non-inclusion criteria were sibling's and parental refusal to participate and being over 18 years old and protected by law.

2.2 Study design

All patients, including their parents and siblings, taken care of at one of the participating research centers, either as in or out-patients, were proposed to participate in this study after receiving clear and exhaustive explanations of the procedures.

Patients were visited at their homes during the pre-selection and inclusion stages. After several appointments at their homes written consent was obtained from the patient or his/her legal representative prior to any examination. At the end of the study, another appointment was systematically proposed in order to return the results to the family or the child.

The child psychiatrist collected sociodemographic data, medical history (pre and perinatal, developmental), biographical information, made a family tree and clinical diagnosis assessments. Neurocognitive assessments were performed by a qualified neuropsychologist.

2.3 Assessment tools

A family tree respecting the international methodology conventions (7) was systematically established with the family.

MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) explores the main psychiatric disorders of DSM-IV-TR axe I among adults (8, 9). It is available in different languages including French (Lecrubier, Salpêtrière, Paris). MINI 5.0.0 life-time vie entière allowing for diagnosis of 20 pathology families was used.

The TCI (Temperament and Character Inventory) (10), which resumes to a True/False self-administered questionnaire in French has 226 items. It explores the four dimensions of temperament traits(Harm Avoidance, Novelty Seeking, Reward Dependence and Persistence)with 107 questions

The TCI also explores the three dimensions (Self Directedness (DS), Cooperativeness (C), Self -Transcendence (ST)) of character traits with 119 questions.. Temperament is an inherited component (genetic support) related to neurobiological factors. Character (acquired side) is conscient and evolutive (epigenetic factors) which underlies maturing and adaptation to the environment and learning influences. A digital data collection version was used for this study (11).

The AQ (The Autism Spectrum Quotient) – adult version (12) is a self-administered questionnaire targeting autistic traits. It exists in three versions according to age (4-11 / 12-15 and >16 years old) and is validated in French (13). There are 50 items or questions with four possible answers (« fully agree », « rather agree », «rather not agree », « do not agree at all »). The test's positive threshold 26 or 32/50 has been determined by users according to the studies, taking into account that the higher the score, the more pronounced the autistic traits.

WISC IV, (The Wechsler Intelligence Scale for Children) is primarily used in the neurobiological assessment of the child or teenager and it represents the cognitive function by

means of an Intelligence Quotient (IQ) grade called Full Scale IQ (FSIQ) and by subscores reflecting the cognitive function in four specific areas : Verbal Comprehension Index (VCI), Perceptive Reasoning Index (PRI), Working Memory Index (WMI) and the Processing Speed Index (PSI). A shorter validated version proposes only 4 subtests (similarities, symbols, matrices, and letter/number sequences. This more time-efficient version gives a general idea of cognitive efficiency.

The abbreviated adult WAIS III (Wechsler Adult Intelligence Scale) version allows representing cognitive function with a composite general FSIQ score. There are several abbreviated versions of this scale, among which the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (14) was chosen, with 4 subtests (similarities, vocabulary, cubes and matrices). The general composite score is called IQfa.

3. STATISTICAL ANALYSIS

A descriptive analysis of the main clinical characteristics (age, family history, personal history, IQ...) was performed. Qualitative variables were represented as percentages and quantitative variables were represented as means and standard deviations. Clinical and neurocognitive assessment results were presented for the population and for each patient individually (means and standard deviations or percentages depending on the nature of data). Analysis was performed after the database was locked, in agreement with the principal investigator. A Student t-Test was used to compare the IQ means (distributed variables according to a normal law) and AQs. The software used was Microsoft Excel 2017.

4. RESULTS

31/35 subjects were included in 12 families. Out of the first-degree relatives of 12 patients presenting a clinical phenotype associating COS and ASD, 10 were fathers, 12 mothers, 2

brothers and 7 sisters. The sociodemographic characteristics (gender, age, marital status, and education level, rural or urban way of life) of the parents is represented on Table 1. Inclusion criteria (S1), clinical phenotype (S2) and family trees (S3) for each family and for each patient are available as a supplement.

Table 1: Sociodemographic characteristics of parents

	Fathers N=10	Mothers N=12	Parents N=22
Age (mean, SD)	54.8 +/- 9.2	47.7 +/- 3.8	50.9 +/- 7.5
Marital status			
Single	0	0	0
In union	7	7	14
Divorced/Separated	3	4	7
Widower/widow	0	1	1
Education level			
No or primary	5	7	12
Secondary	2	3	5
Higher	3	2	5
Residence			
Urban	8	9	17
Rural	2	3	5

Neurocognitive assessments

41/47 neuropsychological assessments were performed among 12 families, that is 11/12 patients (IQ_t = 68.9 +/- 16.8) and 30/35 family members distributed as follows : 9 fathers (FSIQ = 111,4; SD=9.3) ; 12 mothers (FSIQ = 91.9 ; SD=16.8) ; 7 sisters (FSIQ = 89.7 ; SD=10.1); 2 brothers (FSIQ = 99; SD=24).

The cognitive test mean results of patients and their families compared to the general population as per the Wechsler classification are described in table 2.

Table 2: The Wechsler IQ of family members compared to the general population

IQ Range	population rate (%)	Families members	Classification
>128	2,2		Very superior
120 – 127	6,7		Superior
111 - 119	16,2	Fathers (n=8 / IQ=111.38)	Bright normal
91 – 110	50	Brothers (n=2 / IQ=99) Mothers (n=11 / IQ=91.91)	Average
80 - 90	16,2	Sisters (n=7 / IQ=89.71)	Dull normal
66 - 89	6,7	Patients (n=11 / IQ=68.27)	Borderline
<66	2,2		Defective

The IQ mean difference between fathers and mothers was 19.09, that is more than a standard deviation (15) and is statistically significant ($p=0.009$).

The average results obtained by the parents on WAIS 3 (similarities, matrices, cubes, vocabulary) were homogenous.

Clinical psychiatric assessments (MINI): table 3

16 MINI/32 were performed on 8/12 families (7 fathers, 7 mothers and 2 sisters)

8 subjects out of 5 families presented at least one psychiatric pathology: 5 mothers, 2 sisters and 1 father.

4 subjects, 2 of which were mothers, 1 sister, 1 father presented with a psychotic disorder.

Table 3: Psychiatric assessments of families' members (MINI)

DIAGNOSTICS	Pères (N=7)	Mères (N=7)	Frères (N=0)	Sœurs (N=2)
Major Depressive Episode	1	3		
Dysthymic disorder				
Suicidal Risk				
Mild				
Moderate	1	3		
High		1		
Hypomaniac Episode				
Maniac Episode		1		
Panic Disorder	1	2		
Agoraphobia	1	1		
Social Phobia	1			2
Obsessive Compulsive Disorder				
Post traumatic syndrom disorder		1		
Alcohol (dependance/abuse)	1			
Drug (dependance/abuse)				
Tobacco	1			1
Pathological Gambling				
Video Games				1
Psychotis syndrome	1	2		1
Anorexia Nervosa				
Bulimia		2		
Generalized Anxiety Disorder	1	1		
Antisocial Personality Disorder		1		

Autism-spectrum quotient (AQ): table 3

23/35 AQ were performed (8 fathers, 8 mothers, 7 sisters) and distributed among 9 families.

2 females (1 mother and 1 sister from 2 different families) were above the the test positivity threshold (32/50) and the family category « mother » had the highest mean score of 24.3/50 (SD = 7.9). The attention switching subscore was the most impaired.

Table 3: AQ scores of families' members

	SOCIAL	ATTENTION SWITCHING	ATTENTION TO DETAIL	COMMUNICATION	IMAGINATION	TOTAL
	/10	/10	/10	/10	/10	/50
Fathers (n=7)						
score	4,00	4,67	4,50	3,67	2,50	19,43
SD	2,19	3,39	2,66	2,66	1,64	8,28
Mothers (n=8)						
score	4,25	5,38	4,88	4,88	5,00	24,38
SD	2,25	2,07	2,42	1,64	2,14	8,00
Sisters (n=7)						
score	4,43	4,14	5,71	2,43	3,71	20,43
SD	1,72	2,61	1,60	2,23	2,06	6,85

Temperament and Character Inventory (TCI) : table 4

14/22 TCI performed on 8 families (6 fathers and 8 mothers), 3 mothers presented with a pathological personality (-2.4, -2.6 DS and -2.9 DS to be determined).

DISCUSSION

Clinical studies of COS patients' families are rare and concern mainly adult onset cases. The literature approaches the parent as a caregiver and studies the parent-medical staff impact on the evolution of the disease. Other studies focus on the negative psychological impact on parents of children seriously and chronically ill (15, 16).

Asarnow et al. demonstrated that first-degree relatives of COS children develop more frequently adult schizophrenia or premorbid schizotypal personality or paranoia, suggesting a continuum between adult onset schizophrenia and childhood onset schizophrenia (17). Cognitive function damage in parents and siblings of COS children are reported in the

literature (18), although results can be contradictory. Remberk et al. could not clearly determine a significant cognitive disorder in 38 parents of schizophrenic children included in their study (19). Gogtay et al. described a grey matter loss in cortical, prefrontal and temporal regions in siblings of COS children (20). This loss appeared early but was reversible.

The study of associations of psychiatric disorder in parents and ASD among the descendants demonstrates that isolated paternal or maternal psychiatric disorders have a similar effect on ASD risk. However, if both parents are affected, the ASD risk is tripled, the risk of infantile autism and Asperger syndrome are doubled and the TED-NOS is increased by more than 4 (21). Jokiranta et al. have demonstrated that schizophrenic spectrum disorders were more frequent among mothers of TED-NOS children than mothers of infantile autism children ($p < 0.01$) or Asperger syndrome children ($p < 0.01$) (21).

Furthermore, clinical studies of ASD patients' families analysis mainly their executive functions. It has been shown that parents' planning abilities and attentional flexibility were altered. However, Hughes et al. cannot prove whether it is an inherited family trait or simply a disorder due to the difficult task of rearing an autistic child (22). Wong et al. have recently demonstrated that the ASD family circle is not responsible for specific deficiencies in either executive functions as suggested in the literature (23).

Therefore, the patients' families are only partially studied in the autistic and schizophrenic fields, and the real psychiatric and global cognitive function cannot be determined.

In this study, family history showed that 8/12 children with COS+TSA had a history of psychiatric disorders in first-degree relatives and concerned the maternal family lane, either direct or indirect (maternal grandmother, maternal aunt, maternal cousins). It must be noted that family history information were mainly obtained from mothers, it is possible that maternal branches of family trees included more information than the paternal branches, and therefore did not reflect reality.

Concerning the neuropsychological aspect, family assessment was performed with WAIS 3: abbreviated form (patients over 16 years) is particularly well adapted to clinical research since it is more time-efficient and highly reliable (26). There is a good correlation of .92 ($p < .001$) between both IQs (IQt and IQfa) according to Grégoire et al. However, differences can be observed between the complete and the abbreviated forms which might be well adapted to research but not to clinical use. Among the family members, only one mother was mentally retarded (IQfa < 70), and the mean of this family category is 91.91 (+/- 16.81).

The other family categories (siblings, mothers and fathers) are within the normal limits (110 > IQa > 90), that is, the category where 50% of the normal population is found. However, fathers obtained a mean score of 111 with a weak dispersion of 10.02 SD and are classified in the « normal-strong » category as well as 16.2% of the population with one subject obtaining an IQa > 122.

Considering that COS children get an average « borderline » IQT with half of the subjects having a moderate to mild deficiency (OMS classification 40 to 70), it is legitimate to try to establish a link between the mother and the heredity of intellectual function. It must be noted that patients presenting with severe and deep mental retardation were not included in the study because of feasibility reasons (non adapted diagnostic scales).

We can conclude that there is a difference between the mean score of 68.8 (+/- 17.73) in 11/12 patients and the rest of their family (n=30/35, mean=96.81 SD=16) with a -2 SD ($p = 2,7 \times 10^{-5}$).

Concerning psychiatric assessments: family members assessed by MINI, presented with at least one psychiatric diagnosis in almost 2/3 of cases (9/16) and were mostly women. Furthermore, all diagnoses are not equivalent in terms of severity, evolution and prognosis. Despite the fact that it is impossible to extrapolate or to reproduce such a small sample,

results reflect a predominance of women with mood disorders, anxiety and psychotic disorders among COS patients' parents.

Concerning the Cloninger TCI, out of 14 analysed parents, 3 mothers had a personality disorder with a low score in Self Directedness (SD) and/or Cooperativeness (C), referring respectively to intellectual maturity and social maturity. Dimension/personality categories (24) correlations can be established. A high score in Harm Avoidance leads us to DSM5 cluster C (anxious personality). One out of three mothers also had low scores in *Novelty Seeking* and *Reward Dependence*. This association is described as being characteristic of ASD patients (25) and therefore suggests this mother as having an autistic trait (AQ = 30/50; IQ = 108; Psychotic disorder MINI).

Concerning AQ, it should be noted that the average score obtained by mothers (score = 24.3 +/- 7.9) was the highest in family categories and was located in intermediate zone, presenting with an autistic trait, whereas in the general population ASD subjects are mostly males (Sex-ratio : 3-4). In this study, men had a lower average score (19.4/50 +/- 8.1). The absence of assessment of brothers represents a lack of significant clinical data.

In this study, more female subjects presented with psychiatric disorders (DSM diagnosis, autistic traits, personality cluster C) associated to a lower overall intellectual function. This result could suggest a prevalent hereditary linkage to « X », as in autism, a syndrome with the most frequent monogenic genetic cause being a weak « X ». Nevertheless, other factors may be accounted for, such as the environment. For example, the burden of caring for a sick child within a family and the unequal distribution of household tasks that it entails, which is usually assumed by the mother, could eventually have a significant and durable impact on the mothers' psychic state and therefore their clinical assessment.

The genetic analysis that we will perform entails exome sequencing (all genome exomes), of trios (Father-Mother-Child), in order to differentiate between inherited and acquired putative mutations.

CONCLUSION

This study is important in order to give a precise psychiatric diagnosis to these patients and their families. Psychiatric and neuropsychological assessments suggested that females (mothers and sisters) had more psychiatric disorders (even psychotic disorders), more autistic traits and personality disorders (cluster C) than men, as well as a lower IQ ($p=0.016$).

However, to consider these maternal traits as early onset markers of a genetic component in the COS physiopathology requires validation of clinical results in a larger population. These results imply genomic mutations inherited from the mother at the origin of these neurodevelopmental disorders. Other complementary approaches (genetic, molecular and cellular biology) are currently underway in the GenAuDiss study.

This project is an important public health issue since these disorders have a severe impact on patients, their families and society and since given the current knowledge that we have, we can only measure and treat symptoms.

CONFLICT OF INTEREST

None

ACKNOWLEDGEMENTS

MONAA

Neuropsychologists: Mrs Perrier, Maria, Tosello, Laure

REFERENCES

- 1 De Lacy, Nina et King, Bryan H. Revisiting the relationship between autism and schizophrenia: toward an integrated neurobiology. *Annual review of clinical psychology*, 2013, vol. 9, p. 555-587.
- 2 Petty, Leonora K., Ornitz, Edward M., Michelman, John D., et al. Autistic children who become schizophrenic. *Archives of General Psychiatry*, 1984, vol. 41, no 2, p. 129-135.
- 3 Rapoport, Judith, Chavez, Alex, Greenstein, Deanna, et al. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2009, vol. 48, no 1, p. 10-18.
- 4 American Psychiatric Association, et al. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub, 2013.
- 5 Tandon, Rajiv. Schizophrenia and other psychotic disorders in DSM-5: clinical implications of revisions from DSM-IV. *Clinical schizophrenia & related psychoses*, 2013, vol. 7, no 1, p. 16-19.
- 6 Rapoport, j. L., Giedd, j. N., et Gogtay, N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular psychiatry*, 2012, vol. 17, no 12, p. 1228.
- 7 Bennett, Robin L., Steinhaus, Kathryn A., Uhrich, Stefanie B., et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Journal of Genetic Counseling*, 1995, vol. 4, no 4, p. 267-279.
- 8 Lecrubier, Yves, Sheehan, David V., Weiller, Emmanuelle, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European psychiatry*, 1997, vol. 12, no 5, p. 224-231.

- 9 Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European psychiatry*, 1997, vol. 12, no 5, p. 224-231.
- 10 Cloninger, C. Robert, Thomas R., Przybeck, et Dragan M., Svrakic. *The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use*. 1994.
- 11 Péliissolo, A., Veysseyre, O., & Lépine, J. P. (1997). Validation of a computerized version of the temperament and character inventory (TCI) in psychiatric inpatients. *Psychiatry research*, 72(3), 195-199.
- 12 Baron-Cohen, Simon, Wheelwright, Sally, Skinner, Richard, et al. The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of autism and developmental disorders*, 2001, vol. 31, no 1, p. 5-17.
- 13 Sonié, Sandrine, Kassai, Behrouz, Pirat, Elodie, et al. Version française des questionnaires de dépistage de l'autisme de haut niveau ou du syndrome d'Asperger chez l'adolescent: Quotient du spectre de l'autisme, Quotient d'empathie, et Quotient de systématisation. Protocole et traduction des questionnaires. *La Presse Médicale*, 2011, vol. 40, no 4, p. e181-e188.
- 14 Wechsler, D. *Wechsler abbreviated intelligence scale*. San Antonio: The Psychological Corporation, 1999.
- 15 Mitsonis, Charalampos, Voussoura, Eleni, Dimopoulos, Nikolaos, et al. Factors associated with caregiver psychological distress in chronic schizophrenia. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2012, vol. 47, no 2, p. 331-337.
- 16 Shah, Syed Tahir H., Sultan, Syed Mohammad, Faisal, Mohammad, et al. Psychological distress among caregivers of patients with schizophrenia. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 2013, vol. 25, no 3-4, p. 27-30.

- 17 Asarnow, Robert F., Nuechterlein, Keith H., Fogelson, David, et al. Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study. *Archives of General Psychiatry*, 2001, vol. 58, no 6, p. 581-588.
- 18 Gochman, Peter A., Greenstein, Deanna, Sporn, Alexandra, et al. Childhood onset schizophrenia: familial neurocognitive measures. *Schizophrenia research*, 2004, vol. 71, no 1, p. 43-47.
- 19 Remberk, Barbara, Namysłowska, Irena, et Rybakowski, Filip. Cognitive impairment and formal thought disorders in parents of early-onset schizophrenia patients. *Neuropsychobiology*, 2012, vol. 65, no 4, p. 206-215.
- 20 Gogtay, Nitin, Greenstein, Deanna, Lenane, Marge, et al. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 2007, vol. 64, no 7, p. 772-780.
- 21 Jokiranta, Elina, Brown, Alan S., Heinimaa, Markus, et al. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry research*, 2013, vol. 207, no 3, p. 203-211.
- 22 Hughes, Claire, Leboyer, M., et Bouvard, M. Executive function in parents of children with autism. *Psychological medicine*, 1997, vol. 27, no 1, p. 209-220.
- 23 Wong, D., Maybery, M., Bishop, D. V. M., et al. Profiles of executive function in parents and siblings of individuals with autism spectrum disorders. *Genes, Brain and Behavior*, 2006, vol. 5, no 8, p. 561-576.
- 24 Bricaud, M., Calvet, Benjamin, Vieban, F., et al. PerCaDim study: relationship between categorical and dimensional approaches of personality. *L'Encephale*, 2012, vol. 38, no 4, p. 288-295.

- 25 Anckarsäter, Henrik, Stahlberg, Ola, Larson, Tomas, et al. The impact of ADHD and autism spectrum disorders on temperament, character, and personality development. *American Journal of Psychiatry*, 2006, vol. 163, no 7, p. 1239-1244.
- 26 Grégoire, Jacques et Wierzbicki, C. Comparaison de quatre formes abrégées de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes-troisième édition (WAIS-III). *Revue Européenne de Psychologie Appliquée/European Review of Applied Psychology*, 2009, vol. 59, no 1, p. 17-24.
- 27 Kidd, Sharon A., Lachiewicz, Ave, Barbouth, Deborah, et al. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics*, 2014, vol. 134, no 5, p. 995-1005.

Supplement 1: Criteria Inclusion of Children with COS+ASD

- ≥ 7 years, ≤ 22 years at inclusion
- ≥ 7 year, < 18 years at the onset of the disorder
- Diagnosis of schizophrenia done with Kiddie SADS-PL (DSM IV ou 5)
- IQ ≥ 40 WISC IV abbreviated version
- Obtaining the authorization of the holders of parental authority
- Affiliation to Social Security
- Physical examination

Supplement 2 : Phenotype of COS+ASD patients

	age	sex	onset	IQ	ASD	ADHD
Family 1	22	F	17	96*	++++	
Family 2	22	F	16	Na		
Family 3	13	F	5	64*	++++	
Family 4	19	M	13	94*		+
Family 5	13	M	6	60*	++++	+
Family 6	17	M	6	84*	++++	+
Family 7	22	M	14	40		
Family 8	15	F	8	73*		+
Family 9	16	F	6	69*	++++	
Family 10	20	M	10	47	+	
Family 11	17	M	13	90*	++++	
Family 12	17	F	12	74*	+++	

ASD : Autism Spectrum Disorder

IQ : Intellectual Quotient (WISC IV)

Onset : year of onset of schizophrenia's positive signs

*heterogeneous IQ

na : not available

+, ++, +++, +++++ means 1, 2, 3 or 4 positive eras to ADI-R

Supplément 3: Family Trees

- : Male
- : Female
- ? : unknown
- ◻ ◯ : deceased
- ◻ ◯ : propositus affected by COS or EOS

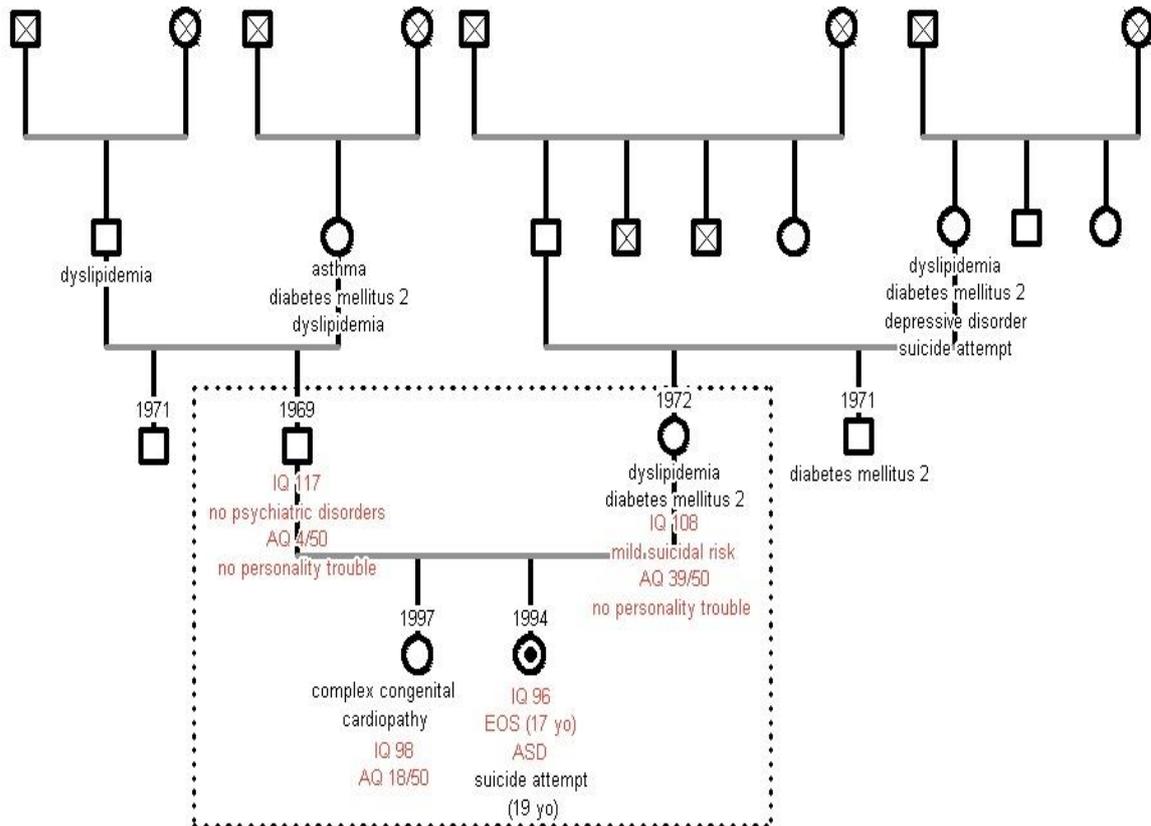
Box (dotted line): the first-degree relatives

Black text: medical history (questioning)

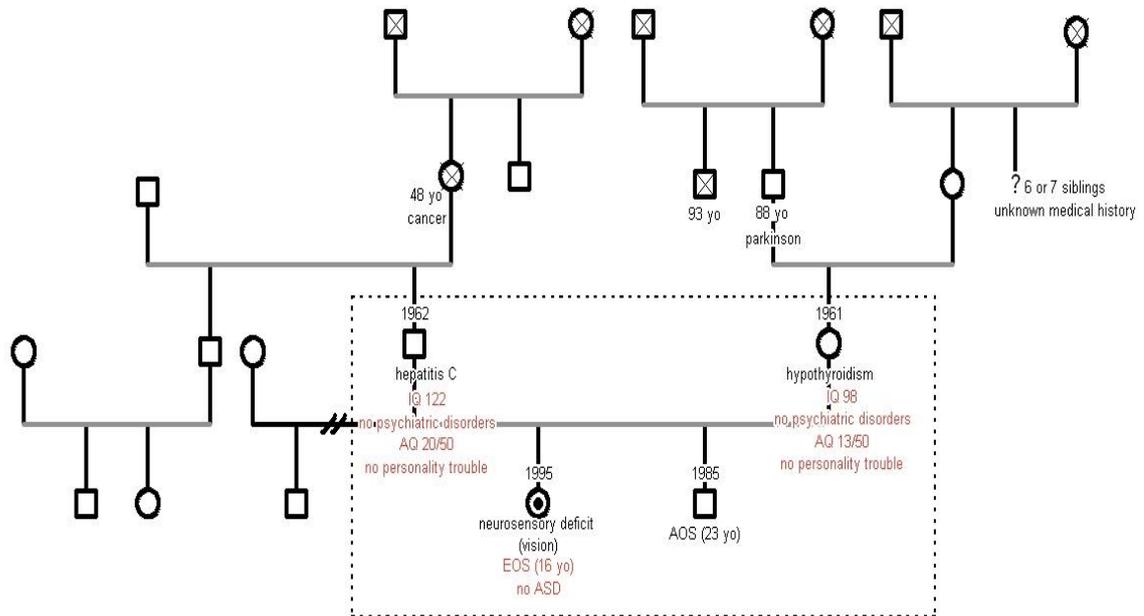
Red text: Clinical assessments (psychiatrist and neuropsychologist)

- ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder
- AQ: Autism Quotient
- COS: Childhood Onset Schizophrenia
- EOS: Early Onset Schizophrenia
- HBP : High Blood Pressure
- IQ: Intellectual Quotient
- MDD: Mood Depressive Disorder
- OCD: Obsessive Compulsive Disorder
- ODD: Oppositional Defiant Disorder
- PTSD: Posttraumatic Stress Disorder
- YO: Years Old

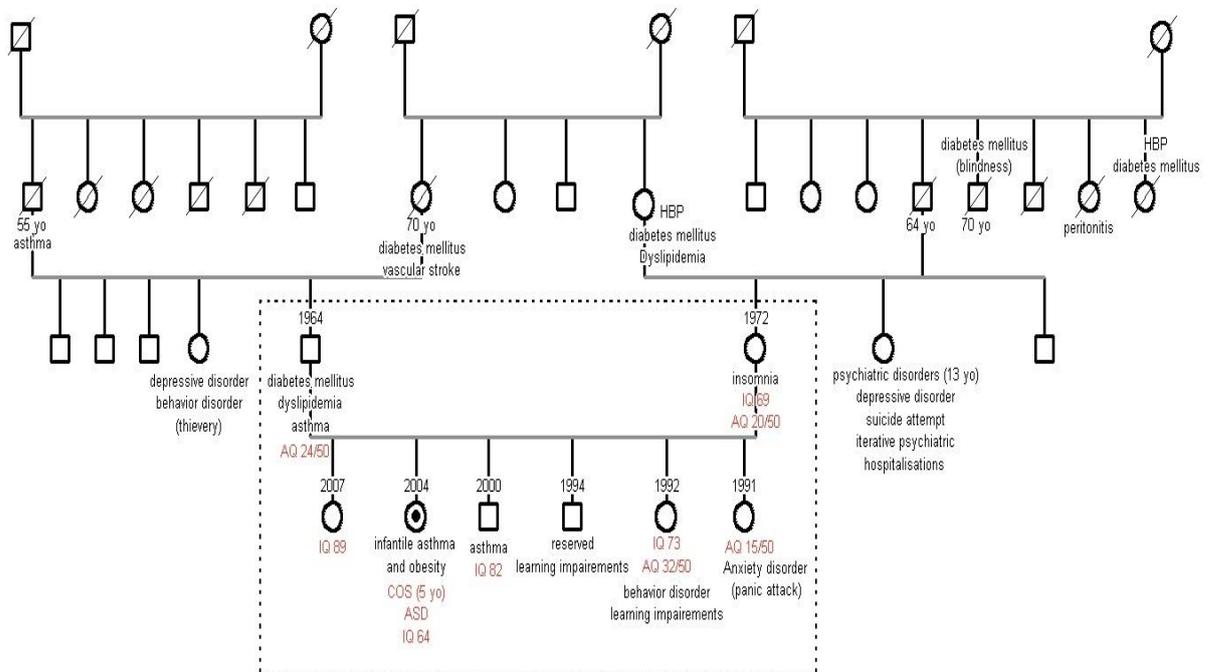
Family 1



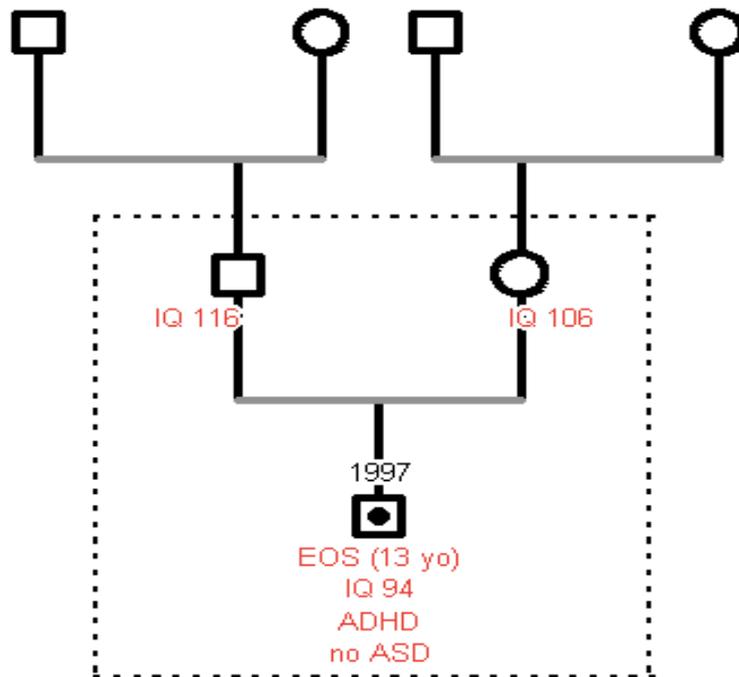
Family 2



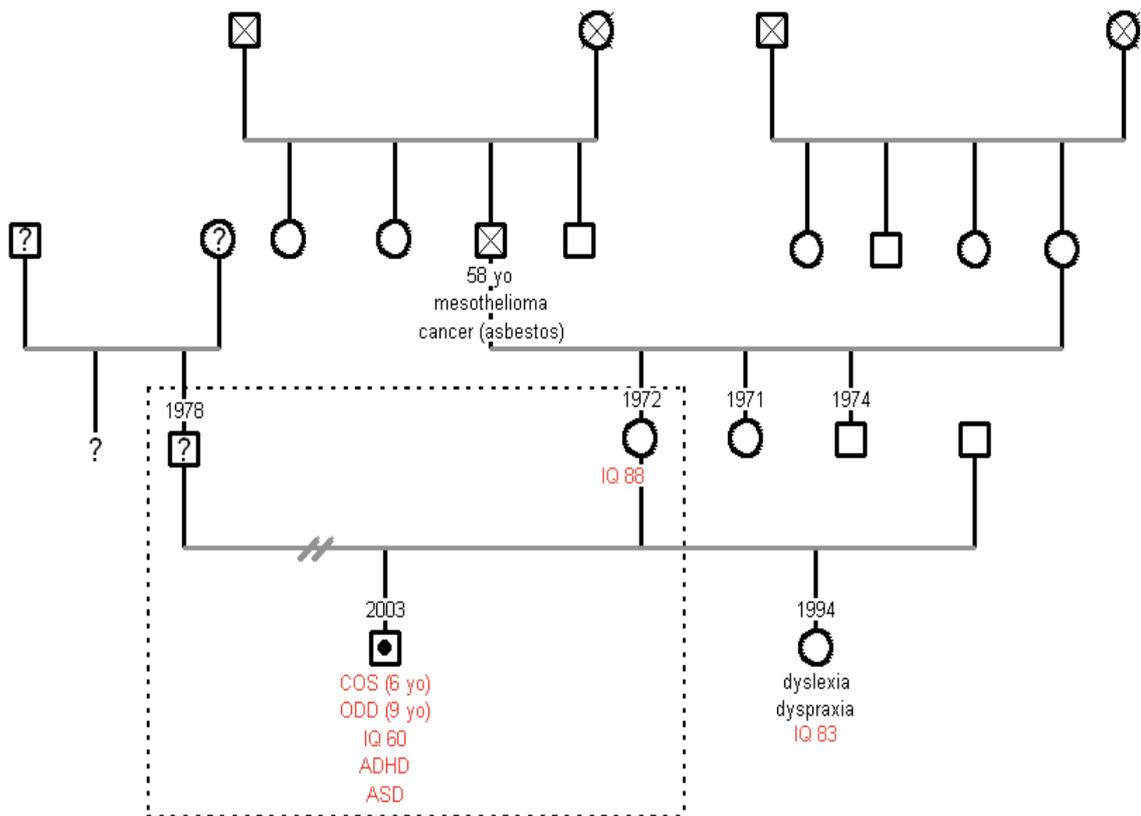
Family 3



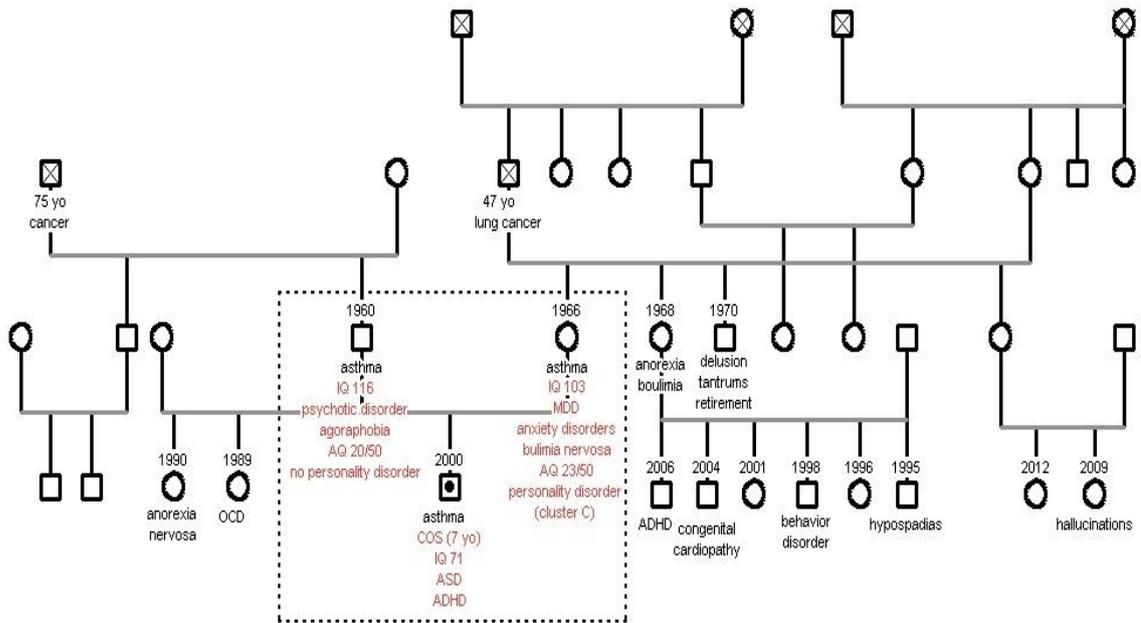
Family 4



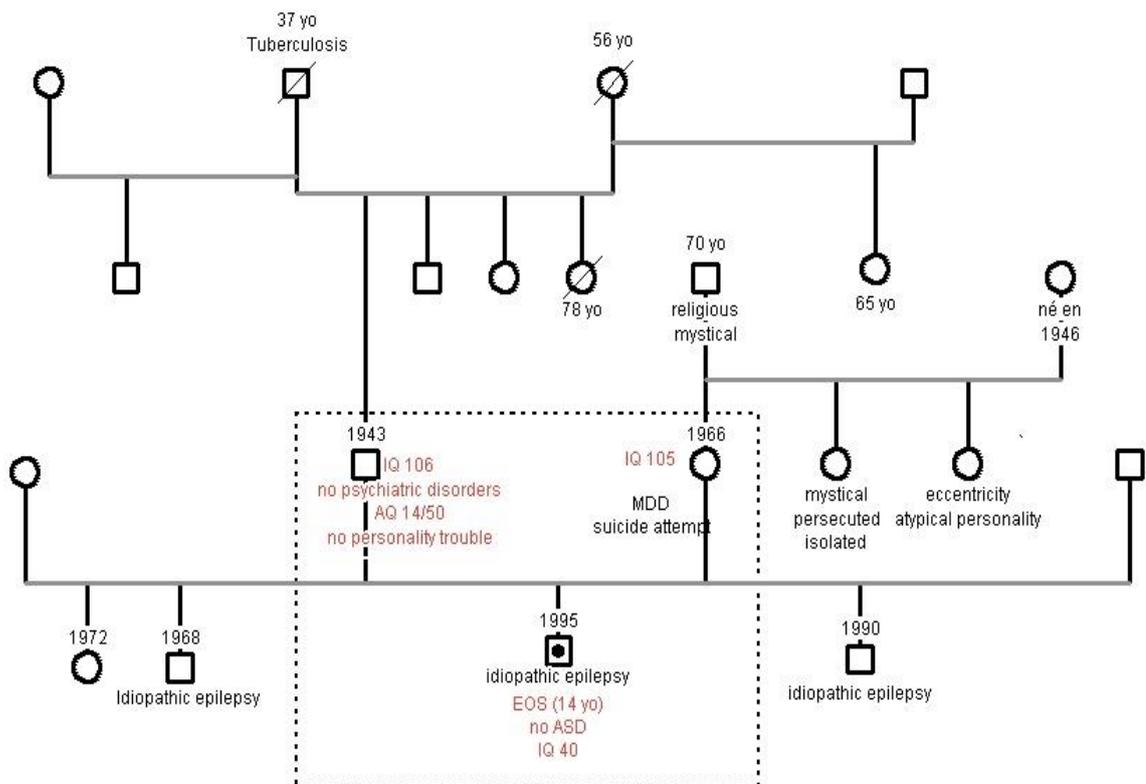
Family 5



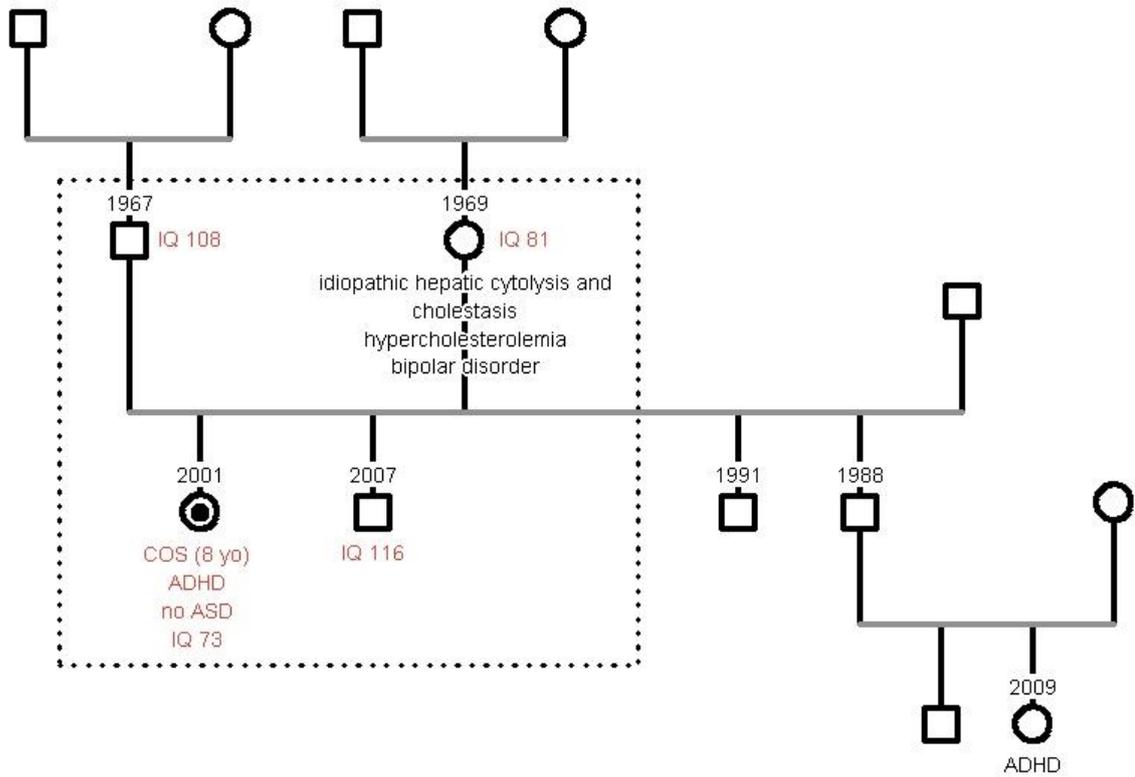
Family 6



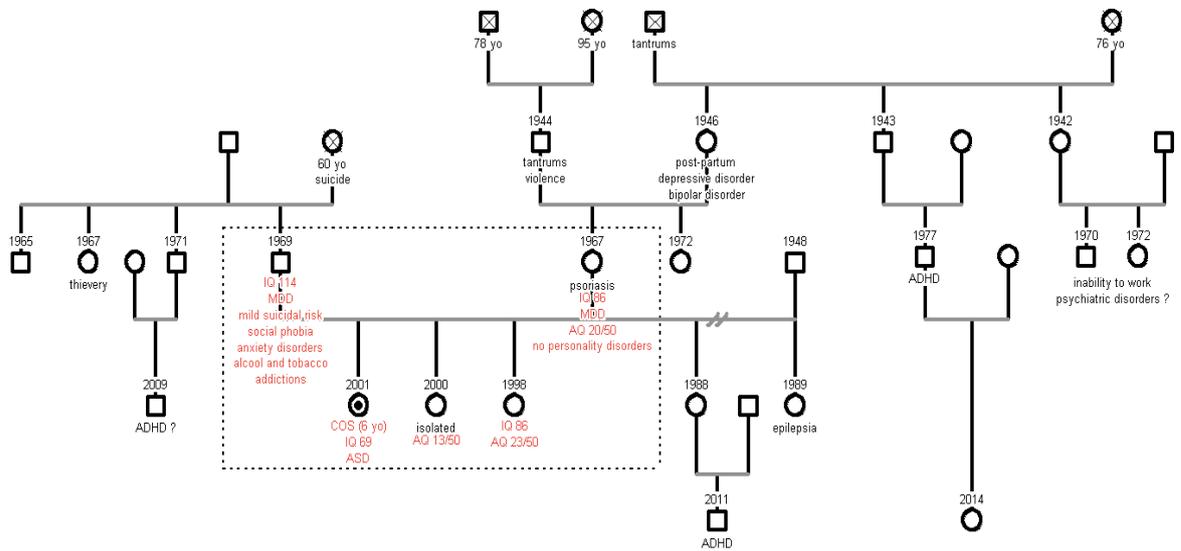
Family 7



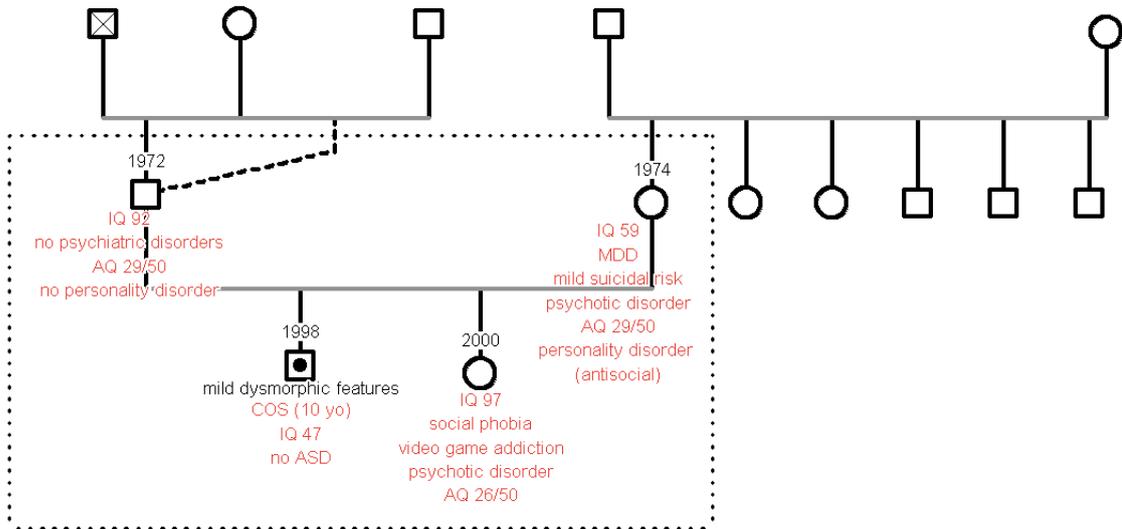
Family 8



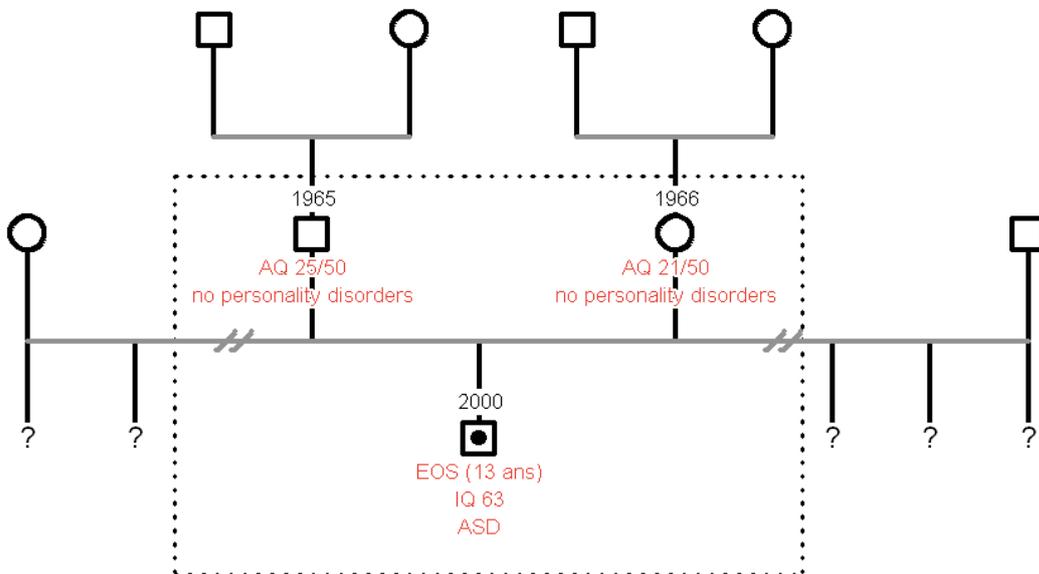
Family 9



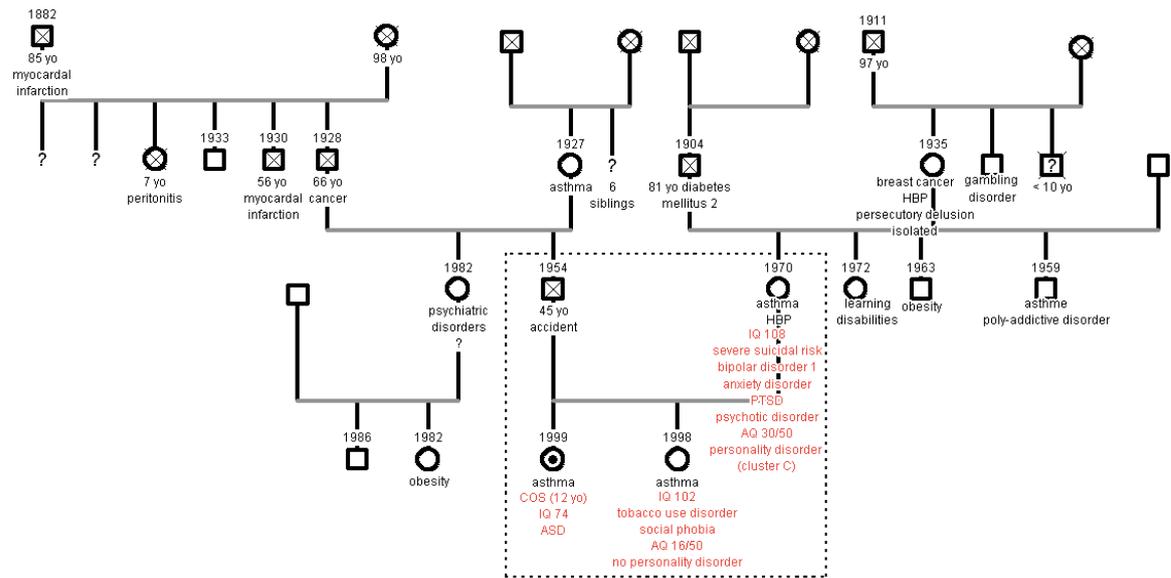
Family 10



Family 11



Famille 12



UNIVERSITE COTE D'AZUR

PARTIE IV :

DISCUSSION GENERALE,

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 13

DISCUSSION GENERALE

INTRODUCTION

A partir des deux études « **Etude de prévalence des troubles dissociatifs dans une population d'enfants pris en charge dans le Secteur Médico-Social ou Sanitaire en PACA** » (« **EPSESS** ») et « **Exploration et caractérisation phénotypique des familles de patients atteints d'un « trouble dissociatif précoce** » associé à un trouble du spectre autistique » (« **GénAuDiss** »), nous discutons les résultats et les méthodes.

DISCUSSION DES RESULTATS

1. Résultats de l'étude « EPSESS »

1.1 Description de l'échantillon d'étude de 302 enfants

1.1.1 Description sociodémographique

L' échantillon inclus est constitué d'enfants dont la moyenne d'âge (11,9 ans, ET=2,8) est d'un an en dessous de celui d'une étude menée dans les établissements médico-sociaux par l'Agence Régionale de Santé de la région Provence Alpes Côte d'Azur (ARS PACA) (1), et dont le sexe ratio est encore plus en faveur des garçons (2,8/1) que dans cette même étude de l'ARS PACA. Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que le critère d'inclusion d'âge de l'étude (≥ 7 ans et < 18 ans) a éliminé une frange des populations des institutions du secteur médico-social (SMS) qui accueillent des sujets entre 6 et 20 ans voire au-delà. Cela peut expliquer que notre échantillon soit un peu plus jeune. Dans notre échantillon, une surreprésentation des inclus issus des ITEP par rapport à l'étude de ARS PACA, a probablement favorisé l'augmentation du sexe ratio en faveur des garçons. En effet, les populations d'ITEP sont à forte dominance masculine.

De plus, les enfants de l'échantillon vivent plus souvent en famille monoparentale que la moyenne des enfants de la population française (2).

1.1.2 Efficience intellectuelle

Cet échantillon se situe dans la déficience intellectuelle moyenne (QIT moyen=66,3, ET=20,4) ce qui n'est pas étonnant puisque 35,8% de l'échantillon est issu des IME dont un des critères d'orientation spécifique est la déficience intellectuelle.

1.1.3 Diagnostics CIM-10 relevés dans les dossiers des enfants

Dans 70,9 % des dossiers au moins un diagnostic CIM-10 était notifié, dont 32,9% de trouble du développement psychologique avec des troubles envahissant du développement (22,2%) et des troubles spécifiques des acquisitions scolaires (14,6%). Le retard mental était notifié pour 21,6 % de l'échantillon, les troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance ou à l'adolescence pour 17,9 %, la schizophrénie, le trouble schizotypique et les troubles délirants pour 4,3 %.

Il est à noter que pour 29,1% des dossiers, la donnée diagnostique est manquante, elle n'a pas été trouvée dans le dossier médical de l'institution de l'enfant. S'agit-il d'enfant sans comorbidité associée au retard mental (pour les dossiers du Secteur Médico-Social (SMS)) ?

Certaines instances tutélaires (ARS-PACA et des Centres inter- Régionaux d'Etude, d'Action et d'Information pour le handicap (CREAI)) ont mené des enquêtes sur les institutions, mais celles-ci ne sont ciblées que sur les populations du SMS. En outre, les référentiels utilisés pour les diagnostics ne sont pas reconnus sur le plan international, limitant l'interprétation de ces résultats et la comparaison avec notre échantillon. Ainsi, en 2009, le CREAI d'Ile de France a relevé les taux de pathologies psychiatriques à partir des données des IME, ITEP et SESSAD et a trouvé 9,7% d'autisme et autres TED, 13% de psychose infantile et 26,3% d'autres pathologies ou pathologie inconnue (3). L'enquête du CREAI d'Aquitaine réalisée en 2012 auprès de 55 IME sur une grille construite par le CREAI a décrit 16% d'Autisme/TED, 12% de psychose infantile, 1% d'autres psychoses, 22% d'autres pathologies et 25% de

pathologies inconnues (4). Le diagnostic de psychose infantile est source de confusion puisqu'il peut recouvrir les troubles envahissant du développement notamment dans l'ancienne classification française (5) et une partie probablement des SP.

Le manque d'harmonisation des dossiers et des choix de référentiels diagnostiques sont très dommageables pour les études de ce type.

1.1.4 Prise en charge et traitements médicamenteux des enfants de l'échantillon

La majorité des enfants bénéficie de rééducations (Rééducation du langage, de la motricité, thérapies corporelles) et 76,9% suivent une thérapie (individuelle ou de groupe).

Le type de psychothérapie n'est pas précisé. 2/3 des enfants accèdent à des activités éducatives et de socialisation, ce qui s'explique par le fait que ce type de prise en charge est spécifique aux établissements du SMS. Plus d'un tiers de l'échantillon est sous traitement médicamenteux. La majorité (73%) des traitements pris sont des psychotropes dont 55,6% sont des antipsychotiques. Ce résultat rejoint les données d'une méta-analyse de 14 essais contrôlés randomisés sur les prescriptions pharmacologiques pour comportement difficile chez les enfants ayant une déficience intellectuelle (6).

1.2 Taux d'enfants avec un diagnostic de schizophrénie

L'étude a permis de révéler un taux de 8.9% (IC 95%: [6,2% ; 12,7%]) d'enfants avec SP dans l'échantillon inclus. Ce taux est un taux 10 fois plus élevé que celui que nous avons estimé à minima de 0.8% (10/1255, cf Chapitre 7, paragraphe 4.2.6).

Ce taux est élevé comparé à celui de 0,2% issu d'une étude rétrospective à partir d'une base de données de Medicaid (assurance maladie réservée aux individus et aux familles à faible revenu et ressource) en Caroline du Sud sur une période de 15 ans (du 1er janvier 1999 au 31 décembre 2013) qui a relevé parmi les sujets de moins de 17 ans inscrits dans le système

Medicaid depuis au moins 9 mois, et ayant eu au moins recours à un service, le nombre de diagnostic CIM-9 (295) de schizophrénie (7). Les limites de la comparaison de notre résultat avec d'autres études résident dans des différences méthodologiques et probablement dans la nature de l'échantillon recruté dans notre étude. En effet, notre échantillon est une population clinique d'enfants avec des troubles du neurodéveloppement et/ou des pathologies psychiatriques. Les recrutements faits dans d'autres études sont soit en population générale, soit en population psychiatrique plus générale que dans notre étude (7). Cet échantillon n'est pas représentatif de la population générale ni même de la population clinique pédopsychiatrique générale. Il n'est donc pas surprenant d'avoir un taux élevé de SP dans cet échantillon.

Par ailleurs, en France à notre connaissance, il n'y a pas d'étude récente sur le taux de la SP en population générale ou clinique. Comme nous l'avons vu, nous n'avons pas non plus le taux de SP dans les études des CREAI par exemple. Il est regrettable que les catégories diagnostiques relevées dans ces enquêtes ne suivent pas les références diagnostiques internationales notamment CIM-10.

Notre résultat n'est donc pas généralisable à la population pédopsychiatrique dans sa globalité, ni même à celle de l'ensemble des populations pédiatriques du secteur médico-social. La réplication de ce type d'étude dans d'autres régions de France serait nécessaire pour corroborer ou nuancer nos résultats.

Cependant ce taux est une donnée unique, élevée et donc à prendre en considération. Il serait intéressant de le confirmer par d'autres travaux.

1.3 Description du sous-groupe des 27 enfants avec SP

1.3.2 Description sociodémographique

La moyenne d'âge de ce sous-groupe est de 12,37 ans (ET=3,25) et la moitié d'entre eux avait moins de 13 ans donc présentait des formes très précoces de schizophrénie. La moyenne d'âge de début de mise sous traitement psychotrope de ces enfants était de 9 ans ce qui est très jeune. Cela fait supposer que les troubles ont débuté tôt dans ce sous-groupe de SP.

Le sexe ratio est légèrement en faveur des garçons (1,4/1). Ce résultat est en concordance avec de nombreuses études de cohortes d'enfants schizophrènes dans lesquelles le sexe ratio est en faveur des garçons et d'autant plus qu'ils sont jeunes, la différence s'estompe avec l'âge (8-11).

La composition du foyer familial de ces enfants est similaire à celle de l'ensemble de l'échantillon c'est-à-dire une prépondérance des familles monoparentales. Il est possible que la difficulté importante que représente la gestion de la maladie chronique d'un enfant avec handicap puisse jouer un rôle destructurant de l'union parentale.

1.3.3 Description clinique

En ce qui concerne les symptômes schizophréniques du critère A du DSM-IV-TR, les hallucinations sont le symptôme le plus fréquent pour une forte majorité (82,8%), suivies par les symptômes négatifs (70%), les idées délirantes (58,6%), le discours désorganisé (48,3%) et le comportement désorganisé ou catatonique (34,5%). La fréquence des hallucinations, des symptômes négatifs et des idées délirantes est similaire à certaines études décrivant la symptomatologie des SP (19). En revanche, par comparaison à une revue systématique de la littérature menée par Stentebergjerg-Olesen et al. (2016) sur les caractéristiques cliniques et prédictives du devenir des TSS chez l'enfant et l'adolescent à partir de 35 études, notre échantillon présente une plus forte fréquence d'hallucinations, de symptômes négatifs et de

discours désorganisé et une moindre fréquence d'idées délirantes (11). On peut supposer que cette différence tient à l'écart de moyenne d'âge entre les études de cette revue de littérature qui concernent en majorité des SDAdo. Alors que les études plus anciennes de Kolvin et al., Russel et al. et Green et al. décrivent des enfants avec STP, plus proches de notre sous-groupe (19). De plus, les études de cette même revue de littérature concernent les TSS dans lesquels le trouble délirant est englobé ce qui a peut-être favorisé la fréquence des idées délirantes au détriment des autres symptômes par rapport à notre échantillon.

L'évaluation du fonctionnement global de l'échantillon de SP par la C-GAS situe le groupe en moyenne dans un degré modéré d'interférence avec le fonctionnement dans la plupart des domaines ou une altération sévère du fonctionnement dans un domaine mais tout juste au-dessus (à 2 points de plus) du dysfonctionnement majeur dans la plupart des domaines. Cependant, cet échantillon se situe dans la catégorie de fonctionnement juste au-dessus de la moyenne calculée dans la revue systématique de Stentebergjerg-Olesen et al. (11).

Les évaluations dimensionnelles des symptômes schizophréniques (signes positifs, signes négatifs et la psychopathologie générale à l'échelle PANSS) révèlent des scores moyens moins élevés que ceux rapportés dans cette même revue de la littérature de Stentebergjerg-Olesen et al. (2016). Les scores à l'échelle SANS ne sont pas explorés dans cette étude de revue de la littérature. Le score total moyen à cette échelle (SANS) de notre échantillon est très proche de celui d'une cohorte de 12 STP du NIMH, sous traitement neuroleptique (20). Mais il est bien plus élevé que celui d'une étude de Kumra et al.(2008) visant à prouver l'amélioration du score total à l'échelle SANS des enfants traités par clozapine par comparaison à ceux traités par olanzapine (21). Deux hypothèses peuvent être évoquées pour expliciter cette différence. Premièrement, dans l'étude de Kumra et al., le niveau de $QI > 70$ comme critère de recrutement, engendre un meilleur niveau de QI de ces enfants, comparé à notre échantillon. Or, les symptômes négatifs sont liés à des niveaux faibles de QI (22) et

favoriseraient même de façon importante la baisse des fonctions cognitives (23). Deuxièmement, le groupe de l'étude de Kumra et al. est un groupe d'enfants résistants aux traitements neuroleptiques, beaucoup plus atteints dans leur fonctionnement global à la C-GAS. Et, leur symptomatologie psychiatrique est plus importante à la Brief Psychiatric Rating Scale, (équivalent à un score de 95 à la PANSS) comparé au score de notre échantillon (PANSS Total=71,1 ; ET=15,5). Il est donc probable que le groupe de cette étude présente une prédominance des symptômes positifs sur les signes négatifs.

1.3.4 Description du fonctionnement cognitif global et des fonctions exécutives, de l'attention et de la mémoire de travail

Le sous-groupe se situe dans un fonctionnement intellectuel dans la norme inférieure avec un QI total moyen de 72,5 (ET =21,4) soit environ -2 déviations standard de la moyenne de la population générale, comme décrit dans la littérature concernant les cohortes d'enfants avec SP (12). Les scores aux subtests sont chutés et homogènes, avec une légère préservation de l'Indice de Raisonnement Perceptif (81,3 ET = 21,5) et une chute de l'Indice de Mémoire de Travail (73,4 ET =18,3). Ces résultats sont en accord avec des études antérieures dans lesquelles toutes les dimensions cognitives sont chutées chez les enfants avec SP par rapports aux scores moyens normaux chez les enfants sains (13). L'altération prédominante de la mémoire de travail est aussi un résultat démontré dans de nombreux travaux sur la cognition et la schizophrénie tant chez les adultes que chez les enfants (14).

Pour les épreuves de fluence verbale, et formelle, les résultats de l'échantillon sont dans la norme pour 76% des enfants pour les épreuves sémantiques (animaux) et 90 % (fruits), pour les épreuves du TMT A et B, 65% étaient dans la norme et 35% étaient au-dessus (c'est-à-dire plus lents) que les normes pour leur âge chez l'enfant sain. Ces résultats sont plutôt en accord avec la littérature qui décrit des épreuves de fluence et de TMT altérées dans la SP (15), (16),

(17). On peut s'interroger sur la part bénéfique des traitements psychotropes dans cet échantillon, en effet 7/18 (38,9%) étaient sous antipsychotiques, 3/18 (16,7%) sous méthylphénidate. Améliorent-ils les performances cognitives? Cette question reste délicate. En effet, certaines études vont dans le sens d'une amélioration des performances neurocognitives grâce aux traitements antipsychotiques chez les patients adultes (24-26) et chez l'enfant (15) mais des biais méthodologiques rendent difficile l'affirmation de ces résultats (18). Pour d'autres, l'impact sédatif des antipsychotiques sur les capacités cognitives comme l'attention et la vitesse de traitement est incriminé (15) mais peu évoqué dans la littérature sur le sujet.

On peut aussi émettre l'hypothèse que ce groupe jeune n'a pas encore d'atteinte majeure de ses capacités attentionnelles, de flexibilité mentale et de vitesse motrice d'exécution.

En résumé, le profil cognitif de notre cohorte de patients avec SP est en accord avec celui décrit par Frangrou S. (2010) dans une revue sélective de la littérature: un profil consistant des patients avec SP comparés aux sujets sains avec des déficiences des 4 domaines étudiés (capacités intellectuelles générales, attention, fonctions exécutives et mémoire), le degré de déficience dans les domaines est comparable à celui de la SDAd. hormis la mémoire de travail qui semble plus altérée dans la SP (14).

1.3.5 Corrélations entre le QIT, les subtests du WISC-IV et les symptômes schizophréniques

Le QIT et les quatre subtests du WISC-IV étaient corrélés positivement à l'âge du premier traitement psychotrope. L'âge de l'instauration du premier traitement psychotrope a été utilisé pour repérer dans le temps, en rétrospectif, la présence des symptômes suffisamment importants pour nécessiter un traitement. Cette corrélation signifie donc que plus le niveau cognitif était élevé plus la maladie se manifestait tard. Ce résultat est en accord avec les

données d'une méta-analyse de Rajji et al. (2009) portant sur 109 études publiées entre 1980 et 2008. Le fonctionnement cognitif et le QI des patients schizophrènes avec un début précoce (avant l'âge de 19 ans) et des patients avec un premier épisode schizophrénique ayant un début plus tardif (après l'âge de 40 ans) y sont étudiés. Un début précoce est associé aux troubles cognitifs plus sévères, notamment en ce qui concerne le QI total, le fonctionnement verbal, la vitesse de traitement, les épreuves d'arithmétique, le fonctionnement exécutif et attentionnel (TMT A et B) (27). D'autres travaux évoquent le rôle de facteur protecteur joué par un QI élevé dans la schizophrénie en lien avec l'hypothèse de la réserve cognitive (28). En effet, selon cette théorie la réserve cognitive serait la capacité à optimiser la performance à travers le recrutement de différents réseaux cérébraux qui pourrait refléter l'utilisation de stratégies cognitives alternatives (29).

Nos résultats rejoignent l'observation faite par Remschmidt H. (2002) (22) : les patients avec un QIT plus élevé seraient plus enclin à exprimer des idées délirantes, reflet d'un dysfonctionnement de certains circuits neuronaux. Les patients avec un QI plus faible exprimeraient probablement moins la maladie par le discours délirant mais par des signes négatifs comme l'alogie.

1.3.6 Corrélations entre l'échelle C-GAS et les dimensions schizophréniques (PANSS et SANS)

Nos résultats montrent de façon significative que moins les symptômes schizophréniques (PANSS score total et SANS score total) sont intenses plus le fonctionnement global est préservé, ce résultat est aussi retrouvé dans des travaux précédents (21) . De plus, ce résultat n'est pas influencé par le QIT (faiblesse de l'effectif de l'étude limite la puissance du test de régression linéaire).

1.3.7 Comportement à l'école et à la maison

Les difficultés scolaires rencontrées par la grande majorité (95,8%) du groupe des enfants avec SP (nécessité d'orientation vers l'éducation spécialisée pour 54,2%, le redoublement, les périodes d'absence scolaire) sont classiquement décrites dans la SP (30). A partir d'un questionnaire sur le comportement de l'enfant à l'école et à la maison constitué pour l'étude et rempli par les parents, des difficultés attentionnelles, une inhibition voire un retrait et une susceptibilité aux critiques étaient relevés pour le comportement à l'école. A la maison, par ordre décroissant de fréquence les difficultés attentionnelles étaient rapportées, suivies d'intolérance à la frustration et d'une susceptibilité aux critiques.

1.4 Différences significatives entre l'échantillon et le sous-groupe des SP

Les enfants avec SP sont répartis à presque 50% dans les deux secteurs de prise en charge alors qu'on pouvait s'attendre à une plus forte orientation dans le secteur sanitaire. Le sous-groupe d'enfants avec SP se situe dans l'efficiences normale inférieure alors que l'ensemble de l'échantillon se situe dans le retard mental léger selon les critères CIM-10.

Finalement, l'orientation vers le secteur médico-social est probablement à mettre plus en lien avec le degré de fonctionnement global de ces enfants et leur inadaptation à l'école ordinaire qu'avec le degré de déficience intellectuelle. Le critère de QI ne semble pas très pertinent pour l'orientation vers les structures de prise en charge, des enfants avec SP.

1.5 Différences entre les groupes d'enfants en fonction du secteur de prise en charge : secteur médico-social (SMS)/ secteur sanitaire (SS)

La composition des foyers est un peu différente. En effet, les mères et les pères biologiques sont significativement moins présents pour les enfants du secteur médicosocial que pour ceux du secteur sanitaire. On peut discuter l'absence de ces parents et l'impact sur le

développement des enfants. Ont-ils étaient moins stimulés dans leur développement, quelle est la part de carence affective ou de négligence dans le retard de développement de ces enfants. Ces parents absents sont-ils eux-mêmes malades ou déficients ?

La comparaison des profils des enfants et de leur prise en charge en fonction de leur secteur de prise en charge met en lumière que les enfants du SMS : (a) ont plus de diagnostic CIM-10 écrits dans leurs dossiers. Il est à noter que beaucoup de données sont manquantes, dans les dossiers du secteur médico-social, peu de diagnostics CIM-10 étaient clairement notés, limitant le recueil de données et leur interprétation ; (b) l'âge moyen des enfants inclus est significativement plus bas (10.6, ET=2.8 vs 12.33, ET=2.7 ; $p < 0.0001$) ; (c) le QIT moyen est significativement plus élevé dans le secteur sanitaire (87.6, ET=18.9 vs 60.9, ET=17 ; $p < 0.0001$), (d) les enfants ont plus de symptômes psychotiques et de diagnostic de SP dans le secteur sanitaire.

En effet, concernant les symptômes du critère A de la schizophrénie du DSM-IV-TR (passation de la section psychose de la K-SADS pour le dépistage et de diagnostic de la SCZ à tout l'échantillon), les enfants en soins dans les structures sanitaires ont plus fréquemment des idées délirantes (19.4% vs 3.1%, $p < 0.0001$), des hallucinations (27.8% vs 14.5%, $p = 0.01$) et des symptômes négatifs (34.7% vs 17.5%, $p = 0.002$). Même si au total peu ont l'ensemble des critères permettant de poser le diagnostic : 13 des 228 enfants prise en charge dans une structure médico-sociale (5.7%, 95%IC=[3.4%-9.5%]) et 14 des 72 enfants pris en charge dans une structure sanitaire (19.4%, IC95%=[11.9%-30.0%]) étaient positif au diagnostic de schizophrénie posé à partir de la Kiddie-SADS. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0.0004$).

Pour les soins, un peu plus de la moitié des enfants de chaque secteur bénéficie de psychothérapie individuelle de soutien (Secteur Médico-social : 59,5% ; Secteur Sanitaire : 63,5%, pas de différence significative) , cependant les enfants du secteur sanitaire sont

soignés significativement plus que ceux du secteur médico-social par d'autres thérapies individuelles ou de groupe très variées (remédiation cognitive, habiletés sociales, musicothérapie, art-thérapie, ateliers de psychoéducation...) (29,7% vs 12,7%, χ^2 p=0.0007). En revanche, dans le secteur médicosocial, les enfants sont significativement plus souvent pris en charge en rééducation psychomotrice (36% vs 17,6%, χ^2 p=0.003), et en activités socio-éducatives (68,4% vs 29,7%, χ^2 p<0.0001).

Concernant la prise de traitements médicamenteux par les enfants, la prépondérance des psychotropes est significative dans le secteur sanitaire comparé au médico-social (91.3% vs 66.4%, p=0.001).

En résumé, de façon significative, les enfants du secteur sanitaire présentent un profil de maladies psychiatriques : plus de symptômes cliniques psychiatriques de nature psychotique, plus de traitements psychotropes, plus de thérapies. Alors que le groupe du secteur médico-social présente une déficience intellectuelle avec des troubles psychiatriques associés (moins fréquents). Ceci correspond donc bien aux indications définies par les textes de loi fondateurs des deux secteurs (31,32). Aussi, les moyens à mettre en œuvre selon ces textes favorisent des différences de proposition de prise en charge.

Il est important de remarquer que le diagnostic de schizophrénie à début précoce n'a été relevé dans les dossiers des deux secteurs que 7 fois alors qu'il a été porté chez 27 enfants après passation de la section psychose de la K-SADS-PL. En effet, le taux de diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie était noté dans 2,3% des cas alors que nous avons diagnostiqué 8,9% de cas de schizophrénie dans cet échantillon. Ce diagnostic est plus fréquent dans le groupe du secteur sanitaire comme on pouvait s'y attendre a priori.

La question du défaut de diagnostic de la SP, nous incite donc à souligner tout l'intérêt de l'utilisation d'échelles diagnostiques adaptées aux populations pédiatriques, impliquant les parents et l'entourage éducatif pour poser un diagnostic de SP.

Enfin la question de l'orientation des enfants avec SP, est soulevée, il semble que selon la phase du trouble et le degré de dysfonctionnement global, ces enfants auraient tantôt besoin de l'expertise du secteur sanitaire pédopsychiatrique, tantôt de celle du secteur médico-social. Les prises en charge de ces enfants doivent tendre vers des parcours de soins articulés entre les deux secteurs, comme recommandé par le rapport Piveteau « l'offre sanitaire, médico-sociale et sociale doit se réorganiser pour ne plus simplement proposer des « places » mais des « réponses ». (...). La réponse est un dispositif modulaire, capable de combiner plusieurs prises en charge médico-sociales, sanitaires, éducatives, et d'épouser les situations complexes et évolutives » (33).

1.6 Taux de participation

1.6.1 Taux de participation des institutions

Le taux de participation des centres est de 16,3 %. Nous avons donc rencontré un taux élevé de refus de participation et ce probablement pour plusieurs raisons. Nous n'avons pas listé de façon standardisée les raisons du refus mais au moins trois raisons sont revenues de façon régulière. Premièrement, certains psychiatres et/ou directeurs de centre, exerçant aux seins des institutions conviées à participer ont exprimé des réticences à l'idée que le diagnostic des enfants soient éventuellement remis en question, et ce de surcroît avec un outil de diagnostic standardisé. Deuxièmement, certaines institutions, redoutaient la réaction des familles à l'annonce d'un tel diagnostic pour leur enfant (jusque-là non énoncé). Troisièmement, certaines équipes de direction du secteur médico-social ont pu craindre les réactions du personnel éducatif face à un tel diagnostic. En effet, les équipes du secteur médico-social ne se sentent pas formées à la prise en charge de certaines pathologies psychiatriques.

De plus, la majorité des centres n'avaient aucune expérience dans la participation à des protocoles de recherche. Cette étude pointe donc la nécessité de modifier la culture des

praticiens de terrain vis-à-vis de la recherche clinique. On peut s'interroger sur trois axes : (1) privilégier des centres experts universitaires mais cela peut engendrer des biais de représentativité des échantillons ; (2) intégrer une formation à la recherche clinique pour les psychiatres et le personnel para-médical de terrain ; (3) développer des partenariats entre des équipes de terrain et des équipes universitaires afin de cerner ensemble des axes de recherche, de favoriser la faisabilité des projets et de partager les retombées des résultats des travaux.

La proportion de participation des institutions en fonction de secteur de prise en charge est en faveur des institutions du secteur médico-social (86,5% vs 13,5 %) proportionnellement à la répartition de ces institutions sur les 3 départements. En effet, sur l'ensemble des 3 départements de PACA concernées par l'étude, 80,3% sont des institutions du secteur médico-social. Il est intéressant de voir que ce secteur a été intéressé par la question du diagnostic de la SP. Ce qui rejoint le rapport de la Fédération des Associations de Protection de l'Enfant (Mai 2016) concernant l'évolution des établissements médico-sociaux accueillant des enfants handicapés qui précise que « les agréments des IME concernaient, à l'origine, les enfants présentant une déficience légère à grave. Aujourd'hui, ce sont souvent des enfants avec des déficiences graves qui y sont accueillis. S'ajoutent des troubles du comportement et des difficultés d'apprentissage ou même des pathologies psychiatriques », qui interpellent et déstabilisent les acteurs de terrain en quête de soutien du secteur sanitaire (34). Faut-il repenser les missions du secteur sanitaire ?

1.6.2 Taux de participation des enfants

Comparativement à la littérature dans le domaine, le taux de participation des familles est inférieur à 50% (33,7%). Beaucoup de parents étaient en situation de précarité sociale et en difficulté pour consacrer du temps pour l'étude. Le protocole d'évaluation était long et a découragé certaines familles. Cependant, selon la littérature concernant les études

épidémiologiques et notamment en psychiatrie, une tendance à la baisse des taux de participation est relevée. Ainsi, en France, Lépine et al. (2000), ont obtenu, lors d'une étude de prévalence des pathologies psychiatriques et des comorbidités en population générale française adulte (étude ESEMed), un taux de participation de 46% (35). Morton et al. (2005), en Angleterre, ont rapporté que le taux de participation varie significativement selon le type d'étude épidémiologique, et que l'information sur la participation n'est pas souvent donnée dans les études de cohorte rétrospectives (36). Galea and Tracy (2007), aux Etats-Unis ont constaté, que les taux de participation dans les études épidémiologiques étaient en constant déclin depuis 30 ans. Ils ont montré qu'en 10 ans ce taux dans les études épidémiologiques de prévalence des maladies mentales de l'enquête nationale des comorbidités (National Comorbidity Survey) a chuté de 82.4% à 70.9% (37).

Malgré ces taux bas de participation, nous avons pu inclure 302 enfants dans cette étude.

2. Résultats Etude « GénAuDiss »

Dans les études familiales d'enfants avec SP comme avec TSA, les parents comme les fratries ne sont explorés que partiellement. Tantôt sous l'angle du trouble psychiatrique (SCZ ou TSA) (38,39) ou de certaines fonctions cognitives (40) tantôt par l'imagerie cérébrale (41) ce qui ne permet pas de les caractériser et de se rendre compte de leur profil psychiatrique ou de personnalité et de leur fonctionnement cognitif global.

L'étude « GénAuDiss » a consisté à effectuer une évaluation neurocognitive et des évaluations diagnostiques catégorielles, de profil de personnalité et de quotient d'autisme de 31 sujets apparentés au premier degré de 12 enfants positifs à la fois au diagnostic de schizophrénie et d'autisme.

2.1 Données sociodémographiques des familles

Sur 12 familles seulement 7 présentent les deux parents biologiques en couple alors qu'au niveau national en 1999 parmi les personnes ayant été en couple dans leur vie, 75% le sont encore avec leur premier conjoint (Insee 1999). On peut s'interroger sur la difficulté importante que représente la gestion de la maladie chronique d'un enfant atteint de STP et sa part dans la déstructuration de l'union parentale.

De plus, 12/22 parents n'ont pas fait d'études secondaires ou supérieures, il est difficile d'interpréter ce résultat puisque de nombreux biais peuvent interférer et que l'effectif est faible. Cependant, même s'il est parfois réducteur d'associer un faible niveau d'éducation à un niveau socioéconomique pauvre, ce résultat pourrait rejoindre ceux d'une étude américaine récente portant sur le rôle joué par le statut socioéconomique comme facteur de risque de SP. Les auteurs ont démontré que le statut socio-économique pauvre, seul, n'augmente pas la probabilité de SP, mais il amplifie l'effet délétère des symptômes négatifs sur la SP (42).

2.2 Les antécédents psychiatriques familiaux

Dans notre étude, l'histoire familiale recueillie par entretien a permis de noter que 8 familles sur 12 présentaient des antécédents psychiatriques, dont 6/8 au premier degré (parents ou fratrie). Dans 5 familles sur 8, ces antécédents concernent la lignée maternelle de manière directe c'est à dire la mère ou de manière indirecte par la grand-mère maternelle, tante maternelle, cousins germains du côté maternel. Ce résultat pourrait suggérer une prédominance de l'hérédité liée au chromosome X, comme dans le syndrome de l'X fragile (cause d'autisme monogénique la plus fréquente (43)) ou dans l'autisme (44).

2.3 Evaluation cognitive globale

Le QIT moyen des familles se situait dans la norme (QIT moyen= 96,81 ET=16), ainsi que chaque catégorie d'apparentés : les sœurs avaient un QIT moyen= 89,71; ET=10,09, les frères un QIT moyen= 99; ET=24,04; les mères QIT moyen= 91,91; ET=16.81 enfin le QIT moyen des pères = 111, ET= 10,02. Il est à souligner que seule 1 mère présentait une déficience intellectuelle. On note que les pères étaient classés dans la catégorie de QI« normal fort » de même que 16.2 % de la population générale. Les pères et les mères présentaient une différence significative des moyennes de QIT=19,09 ($p=0,009$) c'est-à-dire supérieure à une déviation standard en faveur des pères. Ces résultats sont partiellement en désaccord avec la littérature. En effet, des travaux donnent des descriptions d'atteinte des fonctions cognitives des parents ou des fratries d'enfants atteints de STP (45) mais avec des résultats contradictoires comme pour Remberk et al. où une différence significative en terme de trouble cognitif n'a pas pu être mise en évidence sur les 38 parents d'enfants schizophrènes inclus dans son étude (46). Gogtay et al. ont décrit une perte en substance grise corticale préfrontale et temporale précoce mais réversible dans la fratrie d'enfant atteints de STP (40).

De plus, les patients avec « SP+TSA » se situaient dans la déficience légère avec un QIT moyen = 68,8 ; ET=17.73 avec une différence significative de -2 déviation standard avec le reste de leur famille (QIT moyen =96,81 ET=16) ($p=2,7 \times 10^{-5}$).

Ce résultat est en accord avec les études qui rapportent qu'environ 1/3 des enfants avec SP ont un QIT en dessous de 70 (45), ce qui les classe, selon la CIM-10, dans la déficience intellectuelle. Ils rejoignent aussi les résultats de l'échantillon des 27 enfants de l'étude « EPSESS ».

Devant les résultats de cet échantillon, il est légitime de s'interroger sur une hérédité du fonctionnement intellectuel liée à la mère.

Il faut toutefois noter que les patients ayant une déficience mentale sévère et profonde (QI < 40) n'ont pas été inclus dans l'étude pour des raisons de faisabilité (échelles diagnostiques non adaptées).

2.4 Evaluations psychiatriques, profil de personnalité et Quotient d'Autisme (QA)

Parmi les membres des familles évalués par le MINI (16/31), 9/16 issus de 5 familles différentes présentaient au moins un diagnostic psychiatrique passé ou actuel avec une majorité de femmes (5 mères et 2 sœurs). Parmi ces 9 sujets, 4 (2 mères, 1 sœur, 1 père) répondaient à un diagnostic de trouble psychotique. Ces résultats rejoignent ceux des études épidémiologiques qui montrent une concentration familiale de la schizophrénie. En effet, le risque morbide est augmenté chez les apparentés de premier degré, il est d'environ de 6 % chez les parents de schizophrènes, 10 % pour les frères et sœurs et 13 % pour les enfants (47). Asarnow et al. ont montré que les apparentés au premier degré d'enfants atteints de STP développent plus souvent une schizophrénie à l'âge adulte ou une personnalité prémorbide schizotypique ou paranoïaque suggérant ainsi un continuum entre schizophrénie adulte et schizophrénie de l'enfant (38).

L'étude des associations entre trouble psychiatrique chez les parents et TSA chez les descendants montrent que les troubles psychiatriques paternels isolés ou maternels isolés ont un effet similaire sur le risque de TSA mais qu'en revanche, si les deux parents sont touchés, le risque de TSA est alors triplé, le risque d'autisme infantile et de syndrome d'Asperger est doublé et le risque de TED-NOS est plus de quatre fois supérieur. En ce sens, Jokiranta et al. ont montré que les troubles du spectre schizophrénique étaient plus fréquents chez les mères d'un enfant TED-NOS que chez les mères d'un enfant atteint d'autisme infantile ($p < 0.01$) ou de syndrome d'Asperger ($p < 0.01$) (39).

Bien qu'il soit impossible d'extrapoler et d'envisager une reproductibilité pour un échantillon si faible, ces résultats sont en faveur d'une prédominance de femmes atteintes de trouble de l'humeur, de trouble anxieux et de troubles psychotiques.

Concernant le profil de personnalité évalué par le TCI de Cloninger, sur 14 parents analysés, 3 mères présentaient un trouble de personnalité défini par un score bas aux dimensions de *Détermination* (SD) et/ou de *Coopération* (C) (qui renvoient respectivement à la maturité intellectuelle et la maturité sociale). Il est possible d'établir des corrélations dimensions/catégories de personnalité (50) et un score élevé à l' *Evitement du danger* nous oriente vers le cluster C (personnalité anxieuse) du DSM-5. Une des 3 mères présentait également des scores faibles en *Recherche de nouveauté* et en *Dépendance à la récompense*. Cette association est décrite comme étant caractéristique des patients TSA (50) et suggère donc un trait autistique chez cette mère (QA = 30/50 ; QI = 108 ; Trouble psychotique au MINI).

Concernant le QA, il est intéressant de noter que le score moyen obtenu par les mères (score = 24.3 +/- 7.9) était le plus élevé des catégories familiales et se situait en zone intermédiaire, c'est-à-dire présentant un trait autistique, à l'inverse de la population générale où les sujets atteints de TSA sont en majorité de sexe masculin (Sex-ratio : 3-4). Ici, les hommes de l'étude avaient un score moyen plus faible (19,4/50 +/- 8,1).

Dans cette étude, une prépondérance de sujets de sexe féminin étaient donc atteints de troubles psychiatriques (diagnostics DSM-IV-TER, traits autistiques, personnalité cluster C) associés à un fonctionnement intellectuel global inférieur. Ce résultat pourrait suggérer une prédominance de l'hérédité liée à l'X, comme dans l'autisme et le syndrome de l'X fragile. L'imputabilité d'autres facteurs n'est cependant pas exclue, comme le rôle de l'environnement ou l'âge élevé des pères à la période de conception. Ou encore, le « fardeau » que représente la présence d'un enfant malade dans la famille avec l'inégalité de répartition

de la charge de travail entre les pères et les mères, aux dépens des mères, pourrait impacter durablement et de manière significative leur état psychique et donc leurs évaluations cliniques.

Ainsi, l'analyse génétique qui sera réalisée à la suite de ces travaux, comprendra le séquençage de l'exome (ensemble des exons du génome) des Trios (père-mère-enfant) afin de distinguer, parmi les mutations putatives, celles qui sont héritées de celles qui sont acquises de novo.

DISCUSSION METHODE/ LIMITES ET FORCES

1. Forces et Limites de l'étude « EPSESS »

1.1 Les Forces :

L'objectif principal de l'étude « *Estimer le pourcentage des troubles schizophréniques dans une population d'enfants pris en charge en instituts médico-éducatifs et en pédopsychiatrie dans les hôpitaux de jour et CATTP.* » a été atteint. Il met en avant un taux important d'enfants avec un diagnostic de SP dans cet échantillon.

Le repérage de ces enfants nous a permis de démarrer la constitution d'une cohorte de 27 enfants. Ce chiffre peut paraître faible mais dans de nombreuses études sur la SP les cohortes ne sont pas à fort effectif allant d'une vingtaine de patients à une centaine (11), ceci s'explique par la rareté de la maladie. Seule l'équipe du National Institute of Mental Health, de J.Rapoport à New-york, semble avoir une cohorte constituée depuis plus de 30 ans, d'environ 200 patients mais il s'agit d'une cohorte constituée à partir d'un recrutement national aux Etats-Unis d'Amérique (30).

L'originalité de ce travail réside aussi dans le choix méthodologique de mobiliser les

investigateurs vers la population concernée sur leur site habituel de prise en charge et au domicile parental parfois (pour les entretiens avec les parents). Cette mobilité des investigateurs a probablement favorisé la faisabilité de l'étude.

Le choix d'un outil diagnostique standardisé semi-structuré avec version parentale et version pour le personnel éducatif en plus de la version pour l'enfant pour le diagnostic de schizophrénie s'est avéré judicieux et performant dans cette population.

1.2 Les Limites de l'étude :

Le choix de partir de la liste exhaustive des centres des 3 départements était une stratégie classique et légitime en épidémiologie pour obtenir un échantillon représentatif de cette population d'enfants. Cependant, le grand nombre de centres était ambitieux et une technique d'échantillonnage aléatoire (avec nouveau tirage au sort si refus) eut été peut-être plus efficace pour diminuer le taux élevé de refus de participation des centres (frein majeur à l'accession aux familles). De plus, un échantillonnage stratifié eut été peut-être plus précis en maintenant la proportion des différents types de centre afin d'obtenir une meilleure représentativité de l'échantillon. Comme Falissard et al. dans une étude de prévalence des maladies mentales dans la population carcérale française, ont tiré au sort à partir de la liste exhaustive des prisons françaises un nombre prédéfini d'établissements pénitentiaires par type de prison (maisons d'arrêts/ centrales /maison de détention) (49).

Une autre limite est liée à la longueur du protocole d'évaluation notamment pour les enfants positifs au diagnostic de schizophrénie. Ces enfants ayant des troubles importants de l'attention et de la concentration inhérents à la SP ont eu du mal à aller jusqu'au bout du protocole. Cependant ce protocole avait pour objectif une exploration approfondie des enfants, primordiale pour affiner un phénotype.

Enfin, on peut déplorer le petit effectif d'enfants limitant parfois la puissance des tests statistiques.

Dans ce contexte, l'absence d'évaluation des frères représente un manque de données cliniques significatif.

2. Forces et limites de l'Etude GénAuDiss

2.1 Les Forces :

Des résultats de cette deuxième étude, nous voyons se profiler une description neurocognitive et clinique des membres de familles d'enfants avec STP et TSA, ce qui était un des objectifs secondaires de l'étude. En effet, les familles sont en moyenne dans une efficience intellectuelle normale, des antécédents psychiatriques semblent retrouvés fréquemment. Les mères se situent en moyenne dans l'efficience « normale faible » alors que les pères, eux, sont en moyenne dans l'efficience « normale forte ». Elles seraient plus sujettes aux troubles de l'humeur, troubles anxieux et troubles psychotiques et auraient des traits autistiques.

Or, les études cliniques des familles de patients atteints de STP sont assez rares et concernent surtout des formes débutant à l'âge adulte. La littérature aborde surtout le parent comme un *caregiver* et étudie l'impact du parent-soignant sur l'évolution de la maladie de l'enfant. D'autres études, au contraire, étudient l'impact psychologique négatif sur les parents de ces enfants porteurs d'une maladie grave et chronique (50,51).

Par ailleurs, les études cliniques des familles de patients TSA sont principalement conçues pour analyser leurs fonctions exécutives. Ainsi, même s'ils ont montré une altération des compétences de planification et de flexibilité attentionnelle chez les parents, Hughes et al. ne peuvent conclure entre un trait familial inhérent ou un trouble simplement réactionnel au fait d'élever un enfant autiste avec les difficultés que cela implique (52). Plus récemment d'autres auteurs, comme Wong et al, ne mettent pas en évidence dans l'entourage familial d'enfant

TSA de déficit spécifique dans ces deux domaines des fonctions exécutives comme cela est suggéré dans la littérature (53).

Ainsi que ce soit dans le domaine du spectre autistique ou du spectre schizophrénique nous pouvons constater que les familles de ces patients ne sont que partiellement étudiées ce qui ne permet pas de les caractériser et de se rendre compte réellement de leurs pathologies psychiatriques et de leur fonctionnement cognitif global.

De plus, l'objectif principal qui était la « *Caractérisation phénotypique et génétique des enfants positifs au diagnostic de SP+TSA* » n'est pas encore atteint puisqu'une partie de l'étude de recherche se poursuit et les résultats concernant le profil génétique des enfants avec STP et TSA feront l'objet de travaux ultérieurs.

En outre, il est à noter un taux élevé de participation (31/35), cela vient en partie du fait que cette étude fait suite directement à la première étude et que les parents dont l'enfant a été inclus dans l'étude « EPSESS » avaient été actifs et impliqués lors des évaluations de leur enfant. Ils avaient compris les enjeux de la recherche et ont aussi admis tout l'intérêt des investigations génétiques à venir.

Le fait de proposer des entretiens à domicile a favorisé la faisabilité de ces longues évaluations et l'accession à plusieurs membres d'une même famille.

Concernant le choix des outils d'évaluation, l'évaluation des familles a été effectuée avec la WAIS 3 : forme abrégée (patients de plus de 16 ans), c'est une forme particulièrement adaptée à la recherche clinique avec un temps de passation plus court tout en conservant une fiabilité élevée. Le WISC- IV (forme abrégée) a été utilisé pour les mineurs de moins de 16 ans. Là encore, il existe une bonne corrélation entre les deux QI (QIT et QI famille) de .92 ($p < .001$) selon Grégoire et al. néanmoins des différences peuvent être parfois observées entre les formes complètes et abrégées et ces versions qui, si elles apparaissent particulièrement adaptées en recherche, ne conviendraient pas à un usage clinique (52).

2.2 Les Limites

Cette étude est une étude pilote et son effectif nécessite donc d'être accru. Ces résultats doivent être considérés comme préliminaires. Et bien que le taux de participation soit favorable, nous avons été confrontés à beaucoup de données manquantes. Nous avons observé que les parents acceptaient facilement l'évaluation cognitive initiale mais finalement beaucoup moins l'évaluation diagnostique psychiatrique secondaire. On peut s'interroger alors sur l'inquiétude de ces parents quant à leur potentielle imputabilité dans la transmission d'une pathologie psychiatrique que pourraient révéler les analyses génétiques à venir. En effet, des travaux ont objectivé du stress, de la peur et de l'anxiété chez des parents d'enfants pour lesquels un diagnostic génétique a été proposé. L'attente des résultats était la plus grande source de stress (55). Nous avons donc modifié le déroulé des évaluations et nous démarrons désormais par les évaluations cliniques avant les évaluations cognitives. Cela est plus probant. De plus, il est à noter que ce sont plus souvent les mères qui ont répondu à la question des antécédents familiaux, les pères étaient plus difficiles à confronter à cette partie de test. Il se peut donc que la branche maternelle des antécédents contienne plus d'informations, et donc d'antécédents médicaux notamment et soit donc « surreprésentée » au détriment de la branche paternelle. On touche là, aux limites des études rétrospectives à partir d'interrogatoires, faisant appel à la mémoire.

Il n'y a pas de groupe contrôle dans cette étude, cependant pour les tests cognitifs (QI) la comparaison à la population générale dont les moyennes sont connues est toujours possible.

Enfin, la longueur des auto-questionnaires (QA et TCI) a visiblement découragé certains membres de familles et limité donc le nombre de questionnaire complet récupéré.

De plus, pour affiner le phénotypage familial une exploration neurocognitive plus fine et plus complète serait nécessaire (avec tous les subscores de la WAIS, une évaluation des fonctions exécutives et d'attention). On touche là aux limites de la recherche clinique en psychiatrie

c'est-à-dire concevoir des protocoles d'évaluations précis, complets et rigoureux sans risquer de les rendre infaisables pour des patients avec des difficultés cognitives d'attention, de planification, de mémoire notamment.

REFERENCES

1. ARS PACA. 8 100 places dans les établissements et services pour enfants et adolescents handicapés de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur en 2006. InfoStat [En ligne]. 2009 Février [Consulté le 3 Mars 2017] ;(8):1–8. Disponible sur: <http://dress.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Infostat8>
2. Lapinte A. Un enfant sur dix vit dans une famille recomposée. INSEE Prem. 2013 Oct;(1470).
3. Peintre C, Bouquet-Ysos C. Les enfants et adolescents pris en charge dans les établissements et services en faveur des personnes handicapées en Ile-de-France (ES2006) [En ligne]. Ile de France; 2009 [Consulté le 3 Mars 2017]. Disponible sur: drees.social-sante.gouv.fr/
4. Marabet B. Les IME : Qui sont-ils ? Où vont-ils ? [En ligne]. CREAHI AQUITAINE; 2012.[Consulté le 3 Mars 2017]. Disponible sur : www.creai-aquitaine.org
5. Mises R, Quemada N, Botbol M, Burzsteijn C, Garrabe J, Golse B, et al. French classification for child and adolescent mental disorders. *Psychopathology*. 2002 Jun;35(2–3):176–80.
6. McQuire C, Hassiotis A, Harrison B, Pilling S. Pharmacological interventions for challenging behaviour in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2015 Nov 26;15.
7. Jerrell JM, McIntyre RS. Factors Differentiating Childhood-Onset and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Claims Database Study. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016 Mar 3;18(2).
8. Okkels N, Vernal DL, Jensen SOW, McGrath JJ, Nielsen RE. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Jan 1;127(1):62–8.

9. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1993 Jan 1;162(1):80–6.
10. Galdos PM, van Os JJ, Murray RM. Puberty and the onset of psychosis. *Schizophr Res*. 1993 Jun 1;10(1):7–14.
11. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Correll CU, Jeppesen P. Clinical Characteristics and Predictors of Outcome of Schizophrenia-Spectrum Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Jun;26(5):410–27.
12. Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classifications. *Br J Psychiatry*. 1971;118:381–4.
13. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*. 2001 Sep 25;98(20):11650–5.
14. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and “High-Dose” Olanzapine in Refractory Early-Onset Schizophrenia: A 12-Week Randomized and Double-Blind Comparison. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 1;63(5):524–9.
15. Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm*. 2002 Jan 1;109(1):101–17.
16. Cao Y, Kang CY, Wan S, Du M-M, Ding JK, Li XR. Relationship between clinical features and cognitive function in patients with childhood and adolescenc-onset schizophrenia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* =Chinese journal of Comtemporary Pediatrics. 2015;17(4):379–83.

17. Kumra S, Wiggs E, Bedwell J, Smith AK, Arling E, Albus K, 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.
18. Juuhl-Langseth M, Holmén A, Thormodsen R, Øie M, Rund BR. Relative stability of neurocognitive deficits in early onset schizophrenia spectrum patients. *Schizophr Res* 2014. Jul 1; 156(2):241–7.
19. Frangou S. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Front Hum Neurosci.* 2010;3:79.
20. Rhinewine JP, Lencz T, Thaden EP, Cervellione KL, Burdick KE, Henderson I, et al. Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol Psychiatry.* 2005 Nov 1;58(9):705–12.
21. Mahurin RK, Velligan DI, Hazleton B, Davis JM, Eckert S, Miller AL. Trail Making Test Errors and Executive Function in Schizophrenia and Depression. *Clin Neuropsychol.* 2006 Jul 1;20(2):271–88.
22. Periañez JA, Ríos-Lago M, Rodríguez-Sánchez JM, Adrover-Roig D, Sánchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B, et al. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007 May 1; 22(4):433–47.
23. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med.* 2013;64:393–406.
24. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006 Sep 1;86(1):138–46.

25. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, et al. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharm* 8:457–72. 2005;8:457–72.
26. Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of Cognitive Impairment in Early Psychosis: A Comparison of Risperidone and Haloperidol in a Large Long-Term Trial. *Am J Psychiatry*. 2005 Oct 1;162(10):1888–95.
27. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Oct 1;195(4):286–93.
28. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Nov 1; 132(2):220–7.
29. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Mar ;8(3):448–60.
30. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013 Oct;(22(4)):539–55.
31. Circulaire_15mars1960bis.pdf [En ligne]. [Consulté le 13 Mai 2017]. Disponible sur: http://www.ascodocpsy.org/wp-content/uploads/textes_officiels/Circulaire_15mars1960bis.pdf
32. Circulaire443_16mars1972.pdf [En ligne]. [Consulté le 13 Mai 2017]. Disponible sur: http://www.ascodocpsy.org/wp-content/uploads/textes_officiels/Circulaire443_16mars1972.pdf
33. Piveteau D. « Zéro sans solution » :Le devoir collectif de permettre un parcours de vie sans rupture, pour les personnes en situation de handicap et pour leurs proches. Paris, France; 2014 Jun.

34. CNAPE,. L'évolution des établissements médico-sociaux accueillant des enfants handicapés. Pour la mise en œuvre du parcours des enfants handicapés. [En ligne]. 2016 May. Disponible sur: <http://www.cnape.fr/files/rapports/609.pdf>
35. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale*. 2005 Apr 1;31(2):182–94.
36. Morton LM, Cahill J, Hartge P. Reporting Participation in Epidemiologic Studies: A Survey of Practice. *Am J Epidemiol* 2006 Feb 1;163(3):197–203.
37. Galea S, Tracy M. Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol*. 2007 Sep;17(9):643–53.
38. Asarnow RF, Nuechterlein KH, Fogelson D, et al.. Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58 581-588):581–8.
39. Jokiranta E, Brown AS, Heinimaa M, Cheslack-Postava K, Suominen A, Sourander A. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2013 May 30; 207(3):203–11.
40. Gochman PA, Greenstein D, Sporn A, Gogtay N, Nicolson R, Keller A, et al. Childhood onset schizophrenia: familial neurocognitive measures. *Schizophr Res*. 2004 Nov 1;71(1):43–7.
41. Gogtay N. Cortical Brain Development in Schizophrenia: Insights From Neuroimaging Studies in Childhood-Onset Schizophrenia. *Schizophr Bull* . 2008 Jan; 34(1):30–6.
42. Gallagher BJ, Jones BJ. Early-onset schizophrenia: Symptoms and social class of origin. *Int J Soc Psychiatry*. 2017 Jul; 63

- 43 Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, et al. Fragile X Syndrome: A Review of Associated Medical Problems. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Nov 1;134(5):995–1005.
44. Comprehensive genetic variation detection to assess the role of the X chromosome in autism [En ligne]. SFARI. 2011 [Consulté le 14 Sep 2017]. Disponible sur: <https://www.sfari.org/funded-project/comprehensive-genetic-variation-detection-to-assess-the-role-of-the-x-chromosome-in-autism/>
45. Hollis C. Adolescent schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat*. 2000 Mar 1;6(2):83–92.
46. Remberk B, Namysłowska I, Rybakowski F. Cognitive Impairment and Formal Thought Disorders in Parents of Early-Onset Schizophrenia Patients. *Neuropsychobiology* 2012;65(4):206–15.
- 47 Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer’s Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Oct;46(10):867–72.
48. Anckarsäter H, Stahlberg O, Larson T, Hakansson C, Jutblad S-B, Niklasson L, et al. The Impact of ADHD and Autism Spectrum Disorders on Temperament, Character, and Personality Development. *Am J Psychiatry*. 2006 Jul 1;163(7):1239–44.
49. Falissard B, Loze J-Y, Gasquet I, Duburc A, de Beaurepaire C, Fagnani F, et al. Prevalence of mental disorders in French prisons for men. *BMC Psychiatry* [En ligne]. 2006 Aug 21 [Consulté le 2 Sep. 2017];6:33. Disponible sur : <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-33>
50. Mitsonis C, Voussoura E, Dimopoulos N, Psarra V, Kararizou E, Latzouraki E, et al. Factors associated with caregiver psychological distress in chronic schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012 Feb 1; 47(2):331–7.

51. Shah STH, Sultan SM, Faisal M, Faisal M, Irfan M. Psychological distress among caregivers of patients with schizophrenia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013 Jul 1;25(3–4):27–30.
52. Hughes C, Leboyer M, Bouvard M. Executive function in parents of children with autism. *Psychol Med*. 1997 Jan;27(1):209–20.
- 53 Wong D, Maybery M, Bishop DVM, Maley A, Hallmayer J. Profiles of executive function in parents and siblings of individuals with autism spectrum disorders. *Genes Brain Behav*. 2006 Nov 1;5(8):561–76. t
- 54 Grégoire J, Wierzbicki C. Comparaison de quatre formes abrégées de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes – troisième édition (WAIS-III). *Rev Eur Psychol Appliquée* *European Rev Appl Psychol*. 2009 Jan 1;59(1):17–24.
- 55 Skirton H. Parental Experience of a Pediatric Genetic Referral. *MCN Am J Matern Nurs* . 2006 Jun ;31(3):178–184.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 14

CONCLUSION

Les deux études, la première portant sur l'estimation de la prévalence de la SP dans une population ciblée d'enfants avec troubles neurodéveloppementaux et la seconde sur la description des caractéristiques cliniques et neurocognitives des familles d'enfants avec SP, amènent à plusieurs éléments de conclusions.

1. CONCLUSION de l'« Etude de prévalence des troubles dissociatifs dans une population d'enfants pris en charge dans le Secteur Médico-Social ou Sanitaire en PACA »,

Tout d'abord, 27 enfants sur 302 enfants suivis, soit dans les structures du secteur médico-social (IME, ITEP et SESSAD) soit dans celles du secteur pédopsychiatrique (HDJ et CATTP) des Alpes Maritimes, Bouches du Rhône et Var ont été diagnostiqués comme présentant une SP. Cela représente un taux de 8,9 % (IC 95%: [6,2% ; 12,7%]), première donnée dans le domaine en France.

De plus, cette étude a permis d'objectiver un défaut de diagnostic de la SP dans cet échantillon d'enfants. Effectivement, ce diagnostic reste extrêmement délicat à poser chez l'enfant et d'autant plus qu'il est jeune et ce pour plusieurs raisons. La clinique de cette pathologie est complexe, associant souvent des comorbidités dont parfois une déficience intellectuelle. Ce trouble neurodéveloppemental semble combiner des déficits de tous les axes du neurodéveloppement (structurel, fonctionnel et connectivité) provoquant des tableaux cliniques riches qui peuvent chevaucher d'autres pathologies du neurodéveloppement. Par ailleurs, actuellement, aucun examen paraclinique (imagerie, génétique, biologie ou tests neurocognitifs) n'est totalement contributif au diagnostic. Enfin, énoncer un tel diagnostic à un enfant et sa famille n'est pas sans conséquence et peut être redouté par les professionnels.

En outre, il ressort de ce travail un profil phénotypique des enfants de l'échantillon:

- (a) Il s'agit majoritairement de garçons, dont les troubles ont démarré en majorité avant la puberté, ayant eu recours à des premiers soins psychiatriques et des prises de traitements psychotropes vers 9 ans ;
- (b) Présentant des symptômes positifs (surtout des hallucinations 82,8%, et des idées délirantes 58,6%) et des symptômes négatifs de schizophrénie ; des comorbidités telles que des troubles anxieux (42,9%), des TSA (41,2%) et des déficits de l'attention/hyperactivité (33,3%) ;
- (c) Ayant un QIT moyen de 72,5 (ET : 21,4), associé à une altération de la mémoire de travail (Moyenne de l'Indice de Mémoire de Travail =73, ET=18,3). Un peu moins d'1/4 (24%) présente une atteinte des fonctions exécutives (aux épreuves de Fluences verbales) et un peu plus d'1/3 (35%) un déficit de l'attention (épreuves de TMT) ;
- (d) Présentant une altération de leur fonctionnement global au quotidien ;
- (e) Traités par antipsychotiques pour les 3/4 d'entre eux.

Enfin, la question de la prise en charge (à court, moyen et long terme) de ces enfants futurs adultes en difficultés dans la société, n'est pas encore suffisamment développée de façon spécifique en France actuellement.

2. CONCLUSION de l'Etude « Exploration et caractérisation phénotypique des familles de patients atteints d'un « trouble dissociatif précoce » associé à un trouble du spectre autistique »

Cette étude pilote a permis l'exploration et la caractérisation phénotypique de 31 sujets membres familiaux du premier degré de 12 enfants avec SP. Elle a montré que les familles de patients présentant un TSA associé à une SP ne semblent pas présenter plus de pathologies psychiatriques que la population générale.

De même, leur fonctionnement cognitif global moyen se situe dans la norme.

Il ressort de cette étude pilote, une prépondérance de sujets de sexe féminin atteints de morbidités psychiatriques associées à un fonctionnement cognitif global diminué. En excluant les facteurs environnementaux, cela pourrait suggérer une possible hérédité liée au chromosome X. L'objectif principal de l'étude « GénAuDiss » c'est-à-dire l'analyse génétique de ces patients avec SP+TSA et de leurs parents devrait aider à tester ces hypothèses.

3. CONCLUSION GENERALE

Ce travail de thèse qui a émergé à partir d'observations cliniques de terrain a permis de développer et d'intriquer deux axes importants de notre travail d'équipe de Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent : la recherche et les soins.

En effet, la constitution de cette cohorte est une amorce, le recrutement et l'exploration clinique et neurocognitive d'enfants avec un diagnostic de SP se poursuit dans notre service faisant croître le groupe phénotypé. De plus, cette cohorte d'enfants avec SP a incité le développement d'autres axes de recherche dans notre équipe visant à améliorer à moyen termes les prescriptions médicamenteuses.

Ainsi, les travaux du Docteur M.L. Ménard sur les effets indésirables des antipsychotiques chez l'enfant naïf (1-4) et ceux du Docteur Susanne Thümmler (5) sur la médecine personnalisée et la pharmacogénétique «Médecine personnalisée : Recherche d'anomalie pharmacogénétique chez l'enfant et adolescent avec pharmaco-résistance aux psychotropes» (actuellement en cours) sont en lien avec les observations sur les effets indésirables et les résistances des antipsychotiques sur ces enfants avec SP.

De plus, ces deux études permettent de souligner la nécessité absolue pour les services universitaires :

- (a) de développer des projets de recherche au sein des unités d'hospitalisation des services pouvant déboucher sur le développement de soins spécifiques
- (b) de sensibiliser des partenaires de terrain (hors CHU) à ce type de travaux pour développer des collaborations et améliorer ainsi la faisabilité des études et l'augmentation des cohortes
- (c) d'être un maillon actif entre les patients et les équipes de recherche (non clinique) dans le cadre de travaux translationnels

REFERENCES:

1. Menard M-L, Thümmler S, Giannitelli M, Olliac B, Bonnot O, Cohen D, et al. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open* [En ligne]. 2016 Apr 1;6(4):e011020. Disponible sur: <http://bmjopen.bmj.com/content/6/4/e011020>
2. Menard M-L, Thümmler S, Auby P, Askenazy F. Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naive children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* [En ligne]. 2014 Jun 13 [Consulté le 3 Sep 2017];8:18. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1753-2000-8-18>
3. Menard M-L, Yagoubi F, Drici M, Lavrut T, Askenazy F. Suivi thérapeutique d'un adolescent de 16ans souffrant de schizophrénie précoce avec symptômes catatoniques. *L'Encéphale* 2013 May 1; 39:S29–35.
4. Menard ML, Askenazy F. Évaluation de l'incidence des événements indésirables sous antipsychotique en population pédiatrique naïve (Étude ETAPE: étude de la tolérance des antipsychotiques chez l'enfant). *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2013;61(2):131–2.
5. Thümmler, S., Dor, E., David, R., Leali, G., Battista, M., Askenazy, F., & Verstuyft, C. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: high prevalence of functional abnormalities of Cytochrome P450 2D6. Preliminary data and ongoing study protocol. 31 :45-46. *Fundamental & Clinical Pharmacology*.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

Chapitre 15

PERSPECTIVES

Des perspectives font suite à ce travail dans notre équipe là aussi dans le domaine de la recherche et dans celui de la clinique.

1. PERSPECTIVES DE RECHERCHE

La caractérisation et l'exploration clinique et neurocognitive d'enfants et d'adolescents avec SP ainsi que les membres du premier degré de leurs familles ont été envisagées dans une perspective d'exploration génétique et de définition d'un phénotype. Ainsi, nous n'avons étudié dans ce travail de thèse que la première phase du projet de recherche « GénAuDiss » : la phase clinique. Ce projet est toujours en cours, et fait l'objet d'un autre sujet de thèse (Docteur A. Fernandez), il consiste en une exploration génétique. En effet, cette étude génétique comprend la recherche de remaniements chromosomiques majeurs au caryotype et la recherche du syndrome de l'X fragile. En cas de négativité, l'extraction d'ADN avec séquençage de l'exome (ensemble des exons du génome) du jeune patient et de ses deux parents biologiques est réalisée. Cela nous permettra peut-être d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans ces maladies neuro-développementales rares mais graves.

2. RETOMBEES DES RESULTATS DE LA RECHERCHE POUR LES PATIENTS

Définir de façon plus personnalisée un projet de soins et des propositions thérapeutiques adaptées et spécifiques à partir d'une systématisation des explorations chez les enfants avec SP est une perspective pratique qui apparaît indispensable à l'issue de ce travail de recherche. Ainsi, des programmes de remédiations cognitives, d'habiletés sociales et d'éducatifs thérapeutiques adaptés aux enfants et aux adolescents avec schizophrénie sont encore à développer et à diffuser.

Développer des « Centres de compétence SP », remplissant des missions d'évaluations et de soutien à la prise en charge spécialisée des équipes de terrain (notamment les secteurs

pédopsychiatriques et/ou médico-sociaux) est une perspective passionnante qui permettra à la fois l'amélioration des soins pour ces pathologies rares, chroniques et très invalidantes et la poursuite de travaux de recherche indispensable dans le domaine. Ces centres pourront travailler en lien avec l'unique Centre référent 'Maladies rares à expression psychiatrique et schizophrénies à début précoce' de France, coordonné par le Professeur David Cohen à l'hôpital de la pitié Salpêtrière, à Paris. En effet, des collaborations cliniques et de recherche entre les équipes des centres de compétences et le centre référent enrichiront les connaissances dans le domaine de la SP. Ainsi, le Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de Nice a pour mission de créer un tel centre de compétence SP.

De plus, il serait intéressant de développer une base de données nationale sur les SP et les pathologies apparentées. Elle permettrait le suivi longitudinal d'échantillons importants de pathologies neurodéveloppementales précoces de l'enfant (non du champ strict de l'autisme) telles que les SP et apparentés, les pathologies rares à expression psychiatriques.

Enfin, cette étude est une première étape pour intégrer ces travaux dans le cadre du projet Médecine Numérique Cerveau, Cognition, Comportement « MNC3 ». Ce projet soutenu par l'Idex de l'Université Côte d'Azur, et porté par Nicolas Ayache (INRIA, Sophia-Antipolis) et le Professeur Philippe Robert (CRMM, laboratoire CoBTeK, laboratoire de rattachement de l'équipe du Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de Nice) est un projet d'excellence en médecine numérique pour les maladies neurologiques et psychiatriques. Il permettrait d'analyser conjointement les données de neuro-imagerie, de comportement/cognition et de biologie/génomique pour un diagnostic et une prise en charge plus efficace des patients.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

RESUME/ABSTRACT

RESUME

La schizophrénie précoce (SP), trouble rare (~0,01%) du neurodéveloppement est décrite sous deux formes: la schizophrénie très précoce, avant 13 ans et celle de l'adolescence entre 13 et 18 ans. Le diagnostic complexe à poser et les méconnaissances de la SP font supposer qu'elle est sous diagnostiquée et que les propositions thérapeutiques et de prise en charge sont encore peu spécifiques.

Nous avons mené une première étude épidémiologique de prévalence pour: (1) évaluer le taux de sujets répondant au diagnostic de SP dans un échantillon de 302 enfants issus des structures médico-sociales et sanitaires en région PACA; (2) caractériser sur le plan clinique et neurocognitif les enfants avec SP; (3) évaluer le taux d'enfants répondant à la fois aux diagnostics de SP et de Troubles du Spectre Autistique (TSA). Puis, une deuxième étude, du sous-groupe d'enfants ayant une comorbidité SP et TSA, a exploré la psychopathologie, la personnalité et les capacités cognitives des membres du 1^{er} degré des familles de ces enfants.

Les résultats sont: un taux de 8,9% de patients avec SP, dont 59,3% de garçons âgés de 12,4 ans en moyenne (ET=3,2), avec un Quotient Intellectuel moyen de 72,5 (ET=21,4), des hallucinations (82,8%), des symptômes négatifs (70%), une comorbidité avec un TSA (41,2%) et des traitements neuroleptiques (51,5%). L'étude des familles a montré que les mères ont plus de troubles de la personnalité, de traits autistiques, de pathologies psychiatriques et un QI moyen plus faible.

La constitution et le phénotypage de cette cohorte a permis dans les suites de ce travail, de lancer une étude génétique familiale avec séquençage d'exome des parents et des enfants avec SP.

ABSTRACT

Early Onset Schizophrenia (EOS), rare neurodevelopmental disorder ($\approx 0.01\%$) is categorized into two types: Very Early Onset Schizophrenia, before age 13 and Adolescent Schizophrenia between ages 13 and 18. This diagnosis is a difficult one to make and considering the lack of knowledge on EOS, we can presume that it is in fact under-diagnosed and that our treatment and management options are still not very specific.

We conducted a first epidemiological prevalence study consisted in evaluating: (1) the rate of subjects with EOS diagnostic criteria among 302 children who receive care in psychosocial and sanitary care facilities in the PACA region; (2) the clinical and neurocognitive

characteristics of those children with EOS; (3) the rate of children with both EOS and ASD criteria within the same sample. In a second study, focusing on a subgroup of children with comorbid EOS and ASD, we analyzed first-degree relatives from a psychopathological, personality and cognitive viewpoint.

The results are: a high rate of patients (8.9%) with an EOS diagnosis, a male gender majority (59.3%), an average age of 12.4 (SD=3.2), an average intelligence quotient of 72.5 (SD=21.4), a rate of 82.8% of subjects with hallucinations, 70% with EOS negative symptoms, 41.2% with comorbid autism, and 51.5% with antipsychotic medications. The study of family members shows that mothers have a higher rate of personality disorders, autistic traits and psychiatric disorders, as well as a lower average IQ.

The creation and the characterization of a phenotype of this cohort have led to a family-genetic analysis based on exome sequencing in the parents and children with EOS following this study.

MOTS CLES:

Schizophrénie Précoce, Schizophrénie Très Précoce, Neurodéveloppement, Prévalence, Phénotype, Trouble du Spectre Autistique, Evaluation Familiale.

KEYWORDS

Early-Onset Schizophrenia, Very-Early-Onset Schizophrenia, Neurodevelopment, Prevalence, Phenotype, Autism Spectrum Disorder, Family Assessment.