



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2015

N°

**THÈSE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Charlotte CHAMAGNE et Marie DUMAS

le 26 juin 2015

**Approche interactionniste des symptômes précurseurs de la schizophrénie :  
identification et comparaison de deux types de symptomatologie prodromique**

Etude rétrospective de 124 cas

Examineurs :

B. KABUTH

Professeur

Président

R. SCHWAN

Professeur

Juge

E. RAFFO

Professeur

Juge

F. LIGIER

Docteur

Directrice



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY**

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

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

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume GAUCHOTTE

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Universitarisation des professions paramédicales :* Pr Annick BARBAUD

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

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

Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de

LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN

- Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -

Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert

UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT -

=====

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

---

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

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

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

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

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

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

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

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

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

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

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

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

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

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

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

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

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

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

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

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

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

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

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

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

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

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

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

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

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

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

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

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

Professeur Thierry FOLLIGUET

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

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

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

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

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

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

Professeur Walter BLONDEL

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

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

### **PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

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

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

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

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

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

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

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

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (stagiaire)

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

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

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

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

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))**

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

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

Docteure Lina BOLOTINE

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

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

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

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

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

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

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

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

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

Docteure Laure JOLY

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

### **5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

### **19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

### **60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK

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

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

### **65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

### **66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

### **Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

## **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982) *Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

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

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

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

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

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

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

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

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

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

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

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

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

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



### **Remerciements de Charlotte Chamagne**

A l'ensemble de notre jury de thèse, à mes Maîtres, qui sont pour moi des exemples et des références.

**A notre Maître et Président de thèse, Monsieur le Professeur Bernard Kabuth, Professeur de Pédiopsychiatrie et Docteur en psychologie,**

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie de savoir transmettre cette finesse sémiologique qui fait la beauté et la richesse de la pédopsychiatrie. Votre approche passionnée et bienveillante des patients vous honore et a attisé mon envie de travailler dans cette spécialité.

C'est une chance et une fierté de travailler à vos côtés ces deux prochaines années.

Dans l'espoir que cet humble travail de thèse vous conviendra, je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de toute mon admiration.

**A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Raymund Schwan, Professeur de Psychiatrie de l'Adulte,**

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de cette thèse et vous remercie pour la qualité de vos enseignements tout au long de ces années d'internat.

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

**A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Emmanuel Raffo, Professeur de Neurologie Pédiatrique,**

Vous me faites le grand honneur et la gentillesse de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé l'été dernier lors de mon stage dans votre service, et pour l'accès au D.I.U. de Neurologie Pédiatrique que vous m'avez donné. Vos enseignements ont précieusement influencé ma pratique quotidienne, ce travail en témoignera

probablement. Vos qualités professionnelles sont pour moi des exemples à suivre et j'espère que notre compagnonnage perdurera dans le temps.

Veuillez trouver dans cet écrit l'expression de ma profonde considération.

**A notre Directrice de thèse et Juge, Madame le Docteur Fabienne Ligier, Docteur en Pédopsychiatrie,**

Tu nous as fait l'honneur et la joie de diriger ce travail qui est aussi le tien, tu as su te rendre disponible malgré tes nombreuses obligations. Je te suis reconnaissante pour ton inépuisable implication, ton soutien indéfectible et la justesse de tes corrections.

Je te remercie pour ta bienveillance et ta patience et me réjouis d'avance de pouvoir travailler à tes côtés ces prochaines années.

Je te prie de recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de toute mon admiration.

**A mes Maîtres de stage qui m'ont appris la psychiatrie et donné du sens à ma pratique.**

Au Docteur Maxime Lamourette,

Au Docteur Philippe Aïm,

Au Docteur Nelly Le Duigou,

Au Docteur Festus Body Lawson,

Au Docteur Valérie Donnais,

**A Marie**, ce travail est le fruit de notre collaboration, il clôt ces années d'études riches de témoignages d'amitié et de soutien,

**A toute l'équipe de pédopsychiatrie de l'hôpital d'enfants qui rend ce lieu de stage attachant**, et plus spécialement à Marie Chantal, Pascal et Loïc.

**A l'équipe de pédopsychiatrie des Glacis,**

**A Jean Charles**, pour ton amour et ton don d'embellir mon quotidien. Merci pour le bonheur que tu sais m'apporter.

**A mes parents**, vous m'avez tant donné, tant appris, tant aimée. Merci pour les sacrifices que vous avez faits sans hésiter pour vos enfants.

**A mes grands parents**, Madeleine et Raymond, pour votre infini soutien et votre tendre dévouement. Merci de toujours être présents et aimants.

A Colette et Jean, vous êtes dans mes pensées.

**A mon frère Matthieu**, tu sais rester discret mais toujours attentif depuis mes premiers pas.

**A Maëlle**,

**A mes beaux parents**, Nicole et Jean-Marie,

**A Louise et Jean-Lou**, pour les doux moments passés ensemble et pour votre relecture attentive de ce travail.

**A mes amis**,

Sarah Lopparelli, complice de tous les meilleurs moments,

Amandine, Romain, Pauline, Idalie,

Zoé, Sarah, Cyrielle, Aline, nos chemins se sont croisés en première année de médecine, depuis vous êtes toujours présentes, je vous en remercie.

Marilou, Sarah, Benjamin, Eve, Marion, Nathalie, Mathilde, vous êtes des co-internes au top, merci pour tous ces précieux souvenirs,

Elsa, Marie, Julie, les psy-girls !

## **Remerciements de Marie Dumas**

**A notre Maître et Président de thèse, Monsieur le Professeur Bernard Kabuth, Professeur de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent,**

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider notre jury.

Nous vous adressons notre sincère reconnaissance pour votre implication dans ce travail, votre disponibilité et votre bienveillance à notre égard.

Nous tenons à vous remercier pour l'expérience qui est vôtre et que vous vous appliquez à nous transmettre par la grande qualité de votre enseignement pendant notre internat.

C'est avec un profond respect que nous vous adressons ces remerciements.

**A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Raymund Schwan, Professeur de Psychiatrie de l'adulte,**

Nous sommes sensibles à l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Nous vous sommes reconnaissantes pour tout ce que nous avons appris à vos côtés lors de notre internat.

Soyez assuré de notre respect et de notre gratitude.

**A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Emmanuel Raffo, Professeur de Pédiatrie,**

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail.

Veuillez recevoir l'expression de notre respect et de notre considération.

**A notre Juge et Directrice de thèse, Madame le Docteur Fabienne Ligier, Docteur en Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent,**

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant ce travail et fait l'honneur d'en accepter la direction et c'est avec grand plaisir que nous l'avons réalisé.

Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité qui nous ont accompagnées tout au long de cette expérience.

Nous vous remercions également pour votre savoir et votre rigueur qui nous ont guidées et qui continueront à influencer notre pratique.

Que ce travail soit la sincère marque de notre respect et de notre reconnaissance.

**A Charlotte,** pour avoir partagé ce travail qui conclut un internat passionnant. J'ai eu plaisir à traverser cette période avec toi.

**A Richard,** pour ton amour indéfectible, ta présence à mes côtés, pour m'avoir soutenue sans faillir toutes ces années. Et merci pour le bonheur à venir dans quelques mois.

**A mes parents,** pour m'avoir appris à aimer et respecter la vie, pour votre confiance, pour votre amour, merci.

**A Amélie,** pour ces 26 ans de « vie commune » pendant lesquelles tu as été un véritable rayon de soleil.

**A mes beaux-parents, tous mes grands-parents, mes oncles, tantes, cousins, cousines et Yann** pour notre belle famille si unie.

**A Patricia Princet, à Pascal Poivey**, je suis sincèrement reconnaissante pour toutes les notions médicales, humaines et culinaires que vous m'avez transmises et qui m'ont fait tant aimer ce métier.

**A mes amies Anaïs, Audrey, Justine, Julie et Elsa** qui m'ont toujours soutenue et qui ont fait de ces années des moments de bonheur, de joie et de fou rire.

A mes collègues internes qui ont ensoleillé ces années en Lorraine.

A toutes les équipes médicales et paramédicales de Bar le Duc, Briey et Mont Saint Martin qui m'ont chacune apporté leur expérience et guidé sur ce chemin initiatique de l'internat.

# Serment

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Table des matières

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .....                                                                                | 17 |
| MATERIEL ET METHODE .....                                                                         | 20 |
| Données étudiées .....                                                                            | 23 |
| Aspects réglementaires et éthiques .....                                                          | 27 |
| Analyses statistiques utilisées .....                                                             | 28 |
| Définition de différents types de symptomatologie prodromique .....                               | 29 |
| RESULTATS .....                                                                                   | 30 |
| Caractéristiques générales, données socio-démographiques et de prise en charge .....              | 30 |
| Données démographiques .....                                                                      | 32 |
| Description de la clinique des phases prodromiques .....                                          | 40 |
| Dans l'Enfance .....                                                                              | 40 |
| Dans l'Adolescence .....                                                                          | 43 |
| Description clinique en fonction du type de symptomatologie prodromique .....                     | 46 |
| Différences d'âge diagnostique et de prise en charge selon le type de prodrome .....              | 47 |
| Différences entre les centres d'inclusion .....                                                   | 49 |
| Le continuum enfance adolescence .....                                                            | 50 |
| DISCUSSION .....                                                                                  | 52 |
| Aux origines de la schizophrénie : interaction de différents facteurs avec le développement ..... | 52 |
| La théorie dégénérative de la schizophrénie .....                                                 | 54 |
| Définition de deux grands types de symptomatologie prodromique .....                              | 56 |
| L'hypothèse dopaminergique mésolimbique des symptômes psychotiques positifs .....                 | 56 |
| L'hypothèse dopaminergique mésocorticale des symptômes cognitifs, affectifs et négatifs .....     | 57 |



|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Justification de l'élaboration de deux types de symptomatologie prodromique.....                                         | 59 |
| Différence significative d'âge diagnostic et de prise en charge entre les deux types de symptomatologie prodromique..... | 60 |
| Limites de l'étude .....                                                                                                 | 61 |
| CONCLUSION .....                                                                                                         | 62 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                                      | 63 |
| ANNEXES .....                                                                                                            | 66 |
| Annexe 1 : Grille de recueil des symptômes en pédopsychiatrie .....                                                      | 66 |
| Annexe 2 : Note d'information pour les patients inclus dans l'étude .....                                                | 80 |
| Annexe 3 : Tableaux de résultats pour la période de l'enfance des patients étudiés. ....                                 | 81 |
| Annexe 4 : Tableaux de résultats pour la période de l'adolescence des patients étudiés .....                             | 83 |

## **INTRODUCTION**

C'est au début du vingtième siècle que la schizophrénie est individualisée par Eugen Bleuler parmi les maladies mentales (1). Cette pathologie a auparavant connu différentes appellations, notamment celle de « démence précoce » (Morel, 1857), en référence à l'aspect déficitaire qu'elle induit chez les sujets qui en sont atteints. La notion de prodromes de la schizophrénie a quant à elle été introduite dès 1938 par Cameron (2), ouvrant la possibilité d'un diagnostic plus précoce. Rappelons que ces symptômes précurseurs s'inscrivent dans le processus évolutif de la maladie, ils font suite à une première phase prémorbide où le patient ne présente encore aucun symptôme. Après la phase prodromique apparaît la phase active; puis, vient la phase de rémission qui comprend fréquemment des symptômes négatifs invalidants.

Les modèles neuro-développementaux récents soulignent l'intérêt du repérage et des soins précoces des prodromes de la maladie, avec à la clé une amélioration du pronostic de ces patients (3). En effet, leur qualité de vie se voit dégradée par leurs symptômes et l'évolution de la maladie, mais aussi par le caractère stigmatisant de cette pathologie (4). Aujourd'hui, 65% des Français pensent que les patients schizophrènes sont un danger pour les autres (5).

La schizophrénie représente 2,5% des dépenses totales de santé en France pour 1% de la population touchée (6). Par ailleurs, la désinsertion socio-professionnelle des personnes qui en sont atteintes reste importante puisqu'elle atteint 10% de la population en incapacité totale permanente (7). La prise en charge de cette affection chronique reste donc un enjeu majeur de santé publique. Dans ce sens, de nombreuses études ont tenté d'identifier les facteurs étiologiques et les modèles développementaux de la schizophrénie, avec l'espoir de mieux

comprendre et peut-être mieux maîtriser les symptômes pour améliorer le quotidien de ces patients. Des études rétrospectives ont répertorié les manifestations prémorbides et prodromiques tandis que des études prospectives ont permis de suivre le parcours de patients « à haut risque psychotique » et développant une schizophrénie par la suite (8). Une quinzaine d'études de ce type ont été menées depuis 1996, avec Yung et Mc Gorry (9) comme précurseurs; elles ont fait l'objet de deux revues analytiques qui concluaient à une faible valeur prédictive des prodromes, s'ils étaient étudiés de manière isolée.

Actuellement, la recherche de marqueurs biologiques est une des voies d'approche d'une meilleure compréhension de l'étiologie de cette pathologie. Les études orientées au départ vers la mesure de différentes substances dans les compartiments biologiques se sont enrichies des progrès en neuro-imagerie. De nombreux travaux corroborent l'hypothèse d'un dysfonctionnement dopaminergique qui reste au cœur des hypothèses biologiques actuelles (10), bien que l'implication d'autres neurotransmetteurs fait l'objet d'études complémentaires (11). Des symptômes subtils tels que l'anhédonie, l'inhibition relationnelle ou la dégradation cognitive progressive apparaissent durant la phase prodromique de la maladie avant l'apparition de la phase active, et pourraient être expliqués par l'hypothèse de dysrégulation dopaminergique (12). C'est ce que nous avons cherché à mettre en évidence et à quantifier en réalisant ce travail descriptif du parcours clinique de patients recevant le diagnostic de schizophrénie à l'âge adulte, en nous inscrivant dans la démarche de l'étude EDIPHAS (Étude Dimensionnelle des PHases prodromiques des troubles Affectifs et de la Schizophrénie).

Cinq voies dopaminergiques cérébrales sont décrites : la voie nigrostriée, la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie tubéro-infundibulaire et une cinquième voie thalamique, moins connue. Le dysfonctionnement de la voie mésolimbique donnerait une explication à l'apparition de symptômes psychotiques. L'hyperactivité des neurones dopaminergiques mésolimbiques serait à l'origine de symptômes positifs et jouerait également

un rôle dans les symptômes agressifs et hostiles de la schizophrénie (13), surtout chez les patients présentant un déficit de maîtrise de l'impulsivité (14). A l'inverse, leur hypoactivité entraînerait des symptômes négatifs et une altération des mécanismes de récompense (15). Selon ce principe, nous avons défini deux types de symptomatologie prodromique de schizophrénie, et nous verrons qu'ils s'associent à d'importantes disparités de diagnostic et de prise en charge.

Nous verrons enfin que la détermination du type d'entrée dans la maladie pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients. Le fait que la cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (D.S.M. V) ait supprimé les différents sous-types de schizophrénie soutient l'idée d'une approche développementale de la maladie (16). En effet, ces derniers ne reflétaient la symptomatologie qu'à un moment ponctuel de son évolution (17). La notion de « syndrome de risque psychotique », faisant référence aux phases prémorbides et prodromiques, a quant à elle été intégrée dans la section des entités nécessitant des recherches supplémentaires (18).

## ***MATERIEL ET METHODE***

### **1. Type d'étude**

Cette étude était épidémiologique, rétrospective, multicentrique et descriptive. Elle s'inscrivait dans la lignée des travaux EDIPHAS (19).

### **2. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal était de mettre en évidence des trajectoires différentes d'entrée en schizophrénie. Pour ce faire, nous avons déterminé deux types de symptomatologie prodromique qui s'appuient sur l'hypothèse de dysrégulation du système dopaminergique faisant l'objet de nombreuses études actuelles.

L'objectif secondaire de cette étude était de décrire les signes cliniques que l'adulte schizophrène présentait dans l'enfance et dans l'adolescence avant que le diagnostic ne soit posé. Nous avons souhaité étudier leur nature, leurs associations, leur fréquence et l'instauration de différents moyens thérapeutiques.

### **3. Population étudiée**

Les critères d'inclusion des patients étudiés étaient les suivants :

- **Age des patients au moment de l'inclusion**

Il était compris entre 18 et 30 ans entre 2006 et 2014.

- **Diagnostic posé**

Schizophrénie, quel que soit son type (tous les patients diagnostiqués F20 et apparentés selon les critères C.I.M. 10 ont été inclus).

- **Suivi**

Pédopsychiatrique ou psychologique dans l'enfance et/ou l'adolescence, hospitalier et/ou en ambulatoire.

- **Centres d'inclusion**

Centre Psychothérapique de Nancy (C.P.N.)

Centre Hospitalier Maillot de Briey

Centre Hospitalier Bel Air de Thionville

Centre Hospitalier Ravenel de Mirecourt.

#### **4. Modalités de recueil des données**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers pédopsychiatriques. Concernant les patients des Centres Hospitaliers de Nancy et Mirecourt, leurs dossiers étaient informatisés, et la collecte des données s'est faite grâce au logiciel CIMAISE®. Pour les patients des Centres Hospitaliers de Thionville et Briey, leurs dossiers ont été consultés dans les centres médico-psychologiques (C.M.P.) des secteurs de psychiatrie adulte ou infanto-juvénile où ils étaient suivis.

Certains patients ne bénéficiaient plus d'un suivi dans l'établissement concerné au moment du recueil, leurs dossiers ont alors été consultés dans les Départements d'Information Médicale (D.I.M.), où ils étaient archivés.

La consultation des dossiers psychiatriques d'adultes a permis de retrouver le diagnostic posé, et l'âge auquel les patients l'avaient reçu.

Les symptômes recueillis étaient uniquement ceux présentés dans l'enfance et l'adolescence jusqu'à l'âge de 18 ans si le diagnostic avait été posé à l'âge adulte. Lorsque le diagnostic de schizophrénie avait été posé avant 18 ans, le recueil de données s'est fait jusqu'à la date de diagnostic.

La collecte des données a été réalisée à l'aide d'une grille de recueil, instrument dimensionnel permettant de quantifier la symptomatologie présentée par les patients pendant la phase prodromique de la maladie (cf. Annexe 1). Cette grille a été remplie de manière indépendante pour chaque dossier par deux « juges » différents, qui étaient deux internes en psychiatrie, Charlotte Chamagne et Marie Dumas.

Cette grille avait précédemment été utilisée pour d'autres travaux de thèse, et travaillée jusqu'à ce qu'elle présente une fidélité inter-juges satisfaisante, avec une concordance brute calculée

révélant des pourcentages d'accord entre juges tous supérieurs à 70% sur les différents items de la grille.

Nous avons réalisé des séances d'entraînement au remplissage de cette grille, par la cotation collective de dossiers, en présence du Docteur Fabienne Ligier. Le calcul du coefficient kappa pour chaque item a révélé un accord fort entre les deux juges de cette étude puisque le kappa était supérieur ou égal à 0,79 pour 98% des sujets dans l'adolescence et pour tous les patients dans l'enfance.

Cinquante de nos dossiers avaient été cotés en aveugle par deux autres juges lors d'une précédente phase de l'étude EDIPHAS, le calcul du coefficient kappa entre les deux temps de recueil a révélé un accord fort entre ces deux cotations ( $\kappa > 0,80$ ).

## **Données étudiées**

La période de l'enfance était définie de la naissance à l'âge de 11 ans + 364 jours et celle de l'adolescence de l'âge de 12 ans à 17 ans + 364 jours.

### **1. Démographiques**

- Date de naissance
- Sexe
- Saison de naissance.

### **2. Socio-familiales**

- Rang dans la fratrie : aîné, benjamin, médian, jumeau, unique



- Scolarisation : scolarité normale avec ou sans retard, établissement spécialisé, classe spécialisée, déscolarisation avant 16 ans.

### **3. Caractéristiques psychosociales selon la C.I.M. 10**

- Z 61.1 Départ du foyer pendant l'enfance
- Z 61.2 Éducation dans une institution
- Z 63.5 Dislocation de la famille par séparation ou divorce
- Z 61.6 Possibles sévices physiques infligés à un enfant
- Z 61.4 et 61.5 Possibles sévices sexuels infligés à un enfant
- Z 63.8 Communication inadéquate au sein de la famille, discorde, réaction émotionnelle très vive à l'intérieur de la famille
- Z 62.4 Négligence affective, manque d'empathie, froideur.

Ces caractéristiques psychosociales étaient le plus souvent rapportées et cotées comme telles dans les dossiers par les cliniciens en charge du suivi des patients. Si elles n'étaient pas cotées et que l'étude du dossier lors du recueil de données évoquait l'influence d'un de ces facteurs sur la symptomatologie de l'enfant, elles étaient tout de même comptabilisées dans notre recueil. D'autre part, il était fait référence dans les dossiers pédopsychiatriques antérieurs à 2006 à des classifications diagnostiques différentes de la C.I.M. 10 (Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent ou C.F.T.M.E.A. jusqu'en 2002 et Situations Cliniques S.C. de 2002 à 2006), des équivalences de diagnostics et de cotations ont donc été réalisées au moment du recueil de données.

## **4. Consommation de toxiques**

La consommation répétée de toxiques a été recherchée dans la période adolescente des patients. La prise itérative d'alcool, de cannabis, ou de toutes autres substances psycho-actives dans l'adolescence aboutissait à coter leur présence dans la grille de recueil. Toute suspicion mentionnée mais non confirmée était cotée comme une absence déduite par le juge étudiant le dossier. Une unique prise de toxiques aboutissait à coter une absence déduite.

## **5. Antécédents**

### **Antécédents obstétricaux :**

Souffrance foetale ou néonatale, naissance par césarienne, naissance prématurée, représentaient les antécédents retrouvés dans notre population.

### **Antécédents familiaux psychiatriques :**

Lorsque l'existence d'antécédents familiaux n'était pas consignée dans les dossiers pédopsychiatriques, ils ont été recherchés dans les dossiers adultes. S'ils n'étaient pas évoqués dans ces dossiers, les patients concernés ont été classés dans la catégorie « non renseignée ». Les antécédents du premier et du deuxième degré ont été différenciés, n'apportant pas la même valeur théorique.

## **6. Données concernant le diagnostic de schizophrénie**

Nous avons recueilli le premier diagnostic posé de schizophrénie, c'est-à-dire le type de schizophrénie diagnostiqué en premier lieu et l'âge auquel les patients ont reçu ce diagnostic.

Les patients de cette étude ont reçu les diagnostics suivants :

- F2000 et apparentés (schizophrénie paranoïde)
- F2010 et apparentés (schizophrénie hébéphrénique)
- F2020 et apparentés (schizophrénie catatonique)
- F2030 (schizophrénie indifférenciée)
- F2050 (schizophrénie résiduelle)
- F2060 (schizophrénie simple)
- F2080 (autres formes de schizophrénies)
- F2090 (schizophrénie sans précision).

## **7. Chimiothérapie**

Nous avons recueilli les prescriptions médicamenteuses de psychotropes dont les patients avaient pu bénéficier avant l'âge de 18 ans ou avant que le diagnostic de schizophrénie ne soit posé si l'âge de diagnostic précédait les 18 ans du sujet.

*L'âge de la première prescription médicamenteuse et sa nature* (neuroleptique classique sédatif, neuroleptique classique incisif, antipsychotique atypique, anxiolytique, thymorégulateur, antidépresseur, psychostimulants, ou association de classes médicamenteuses), l'âge de la première prescription d'un antidépresseur et l'âge de la première prescription d'un antipsychotique atypique ou neuroleptique classique ont également été recueillis.

## **8. Prise en charge**

Dans la grille de recueil de données :

- L'âge du premier contact avec la pédopsychiatrie libérale ou publique
- L'âge de début de suivi en psychiatrie publique
- Les modalités de prise en charge dans l'enfance et dans l'adolescence

ont été recueillis.

Les différentes modalités de prise en charge étaient :

- Ambulatoire : orthophoniste, psychomotricien, psychologue, infirmière, pédopsychiatre, absence de suivi
- Hospitalisation de jour
- Hospitalisation à temps complet.

## **Aspects réglementaires et éthiques**

L'étude EDIPHAS a reçu un avis favorable du CCTIRS et de la CNIL, décision DR-2013-042.

Pour notre étude, nous avons demandé une extension d'autorisation pour les centres hospitaliers de Briey, Thionville et Ravenel.

L'ensemble des patients dont le dossier pédopsychiatrique répondait aux critères d'inclusion de l'étude a bénéficié d'une information claire et appropriée par le biais d'une lettre d'information (cf. Annexe 2).

Toutefois, les patients étudiés présentant une fragilité, nous avons souhaité éviter de prendre le risque de les déstabiliser. Les psychiatres référents de chaque patient ont donc été contactés

pour connaître leur avis : le courrier d'information pouvait-il être envoyé directement à leurs patients, ou était-il préférable de délivrer cette information dans le cadre d'une consultation ?

Certains patients n'étaient plus suivis par les psychiatres ayant débuté la prise en charge (relais en libéral ou rupture de soins). Dans ce cas, la lettre d'information leur a été envoyée à la dernière adresse renseignée dans leur dossier adulte. Chaque patient pouvait obtenir un complément d'informations en nous contactant par téléphone, ou refuser l'examen et l'inclusion de son dossier dans notre étude.

## **Analyses statistiques utilisées**

Les données étudiées ont été informatisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel®. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS 9.3 par le Docteur Fabienne Ligier.

Pour les analyses descriptives, les variables qualitatives étaient représentées en effectifs et en pourcentage de la population. Les variables quantitatives ont été décrites en moyenne et en écart-type.

Pour les analyses comparatives, les tests du Chi-2 pour les variables qualitatives et le test T de Student pour les variables quantitatives ont été utilisés en vérifiant leurs règles d'application. Si ces dernières n'étaient pas respectées, des tests non paramétriques étaient utilisés. La valeur du  $p < 0,05$  a été retenue comme significative.

## **Définition des différents types de symptomatologie**

### **prodromique**

En s'appuyant sur les principes de l'hypothèse dopaminergique mésolimbique, nous avons établi deux types de symptomatologie prodromique présentés par les patients, définis par différentes associations de symptômes: les types positif et négatif.

#### **Le type de symptomatologie prodromique positif était défini par :**

- Présence d'au moins un item parmi HALLUCINATIONS (auditives, visuelles ou cénesthésiques) ou IDEE DELIRANTE (persécution ou autres idées délirantes) ;
- L'un de ces deux symptômes devait être associé à au moins un item parmi COMPORTEMENTS DYSSOCIAUX et IMPULSIVITE.

#### **Le type de symptomatologie prodromique négatif était défini par :**

- Présence d'au moins un item parmi FROIDEUR et RETRAIT ;
- L'un de ces deux symptômes devait être associé à au moins un item parmi DISCOURS PAUVRE, BAISSSE DES RESULTATS SCOLAIRES, ANHEDONIE et APRAGMATISME.

Si la symptomatologie présentée par le patient réunissait les critères d'un type positif de symptomatologie prodromique, mais que des symptômes négatifs y étaient associés, le patient était considéré comme présentant un type positif de prodromes.

Le choix de définition de ces différents types de symptomatologie prodromique sera justifié dans la partie Discussion.

## **RESULTATS**

### **Caractéristiques générales, données socio-démographiques et de prise en charge**

#### **Effectifs**

Un total de 129 patients répondaient aux critères d'inclusion, deux dossiers ont été retirés à la demande du patient concerné, un dossier pédopsychiatrique ne couvrait que des informations recueillies après l'âge du diagnostic de schizophrénie et deux dossiers ne contenaient pas suffisamment d'informations pour être traités.

**L'effectif total de notre étude était donc de 124 patients** dont 90 patients de Nancy, 23 patients de Mirecourt, 7 patients de Briey et 4 patients de Thionville.

#### **Suivi des patients étudiés**

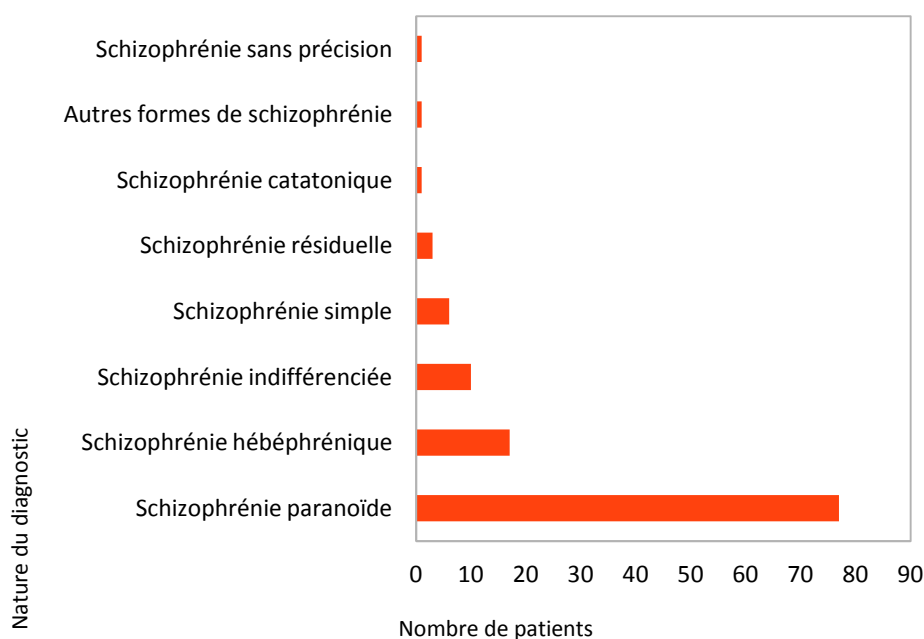
Les différentes modalités de suivi des patients allaient d'une unique consultation pédopsychiatrique ou auprès d'un psychologue dans l'enfance ou l'adolescence à des suivis multidisciplinaires plus conséquents et étendus sur plusieurs années, comprenant parfois plusieurs hospitalisations à temps plein et/ou de jour.

## Diagnostics posés

Le premier diagnostic posé de schizophrénie recueilli pour chaque patient retrouvait **77 patients ayant reçu le diagnostic de schizophrénie paranoïde**. 17 patients ont reçu un diagnostic de schizophrénie hébéphrénique.

Les autres patients ont reçu des diagnostics de schizophrénie dont les symptômes prédominants sont surtout cognitifs et négatifs, d'après leur définition du DSM IV.

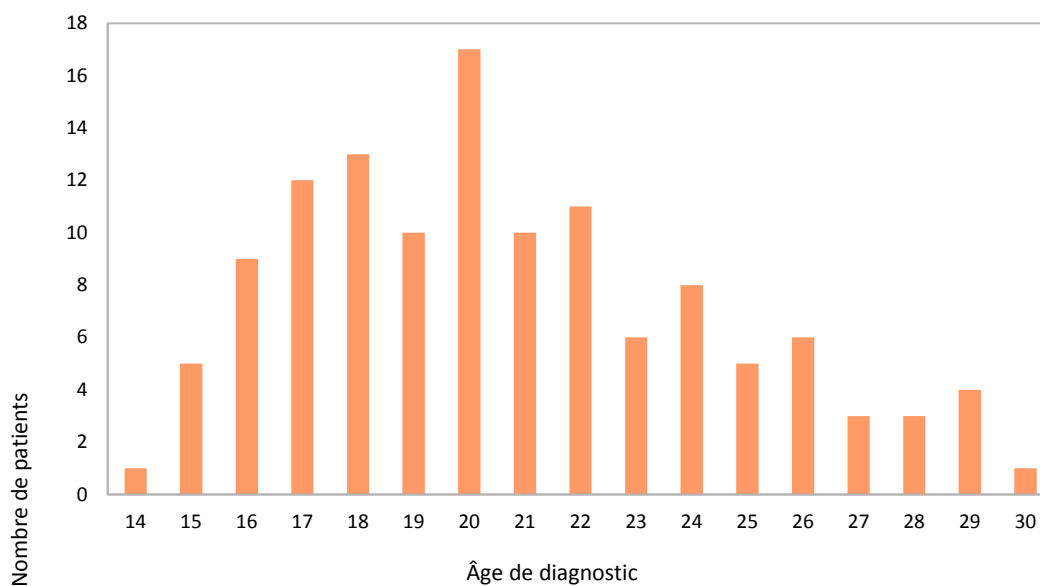
### Premier diagnostic de schizophrénie posé





La moyenne des âges auxquels les patients ont reçu le diagnostic de schizophrénie était à 20,86 ans (ET=3,66) dans notre population .

Distribution des âges de diagnostic de schizophrénie



## Données démographiques

### Sexe

Dans notre étude, nous avons constaté une nette prédominance de patients de sexe masculin, puisqu'il y avait **85 garçons dans notre échantillon, soit 70% des patients**, contre 39 filles soit 30% des patients.

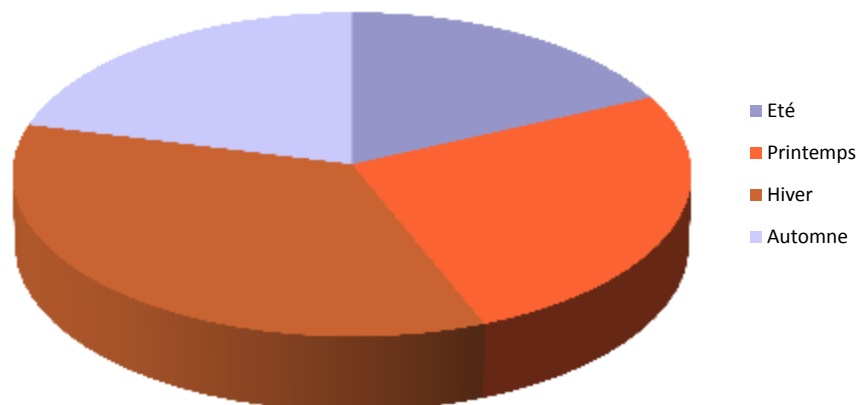
### Répartition par sexe



### Saison de naissance

Nous avons constaté une **majorité de naissances en hiver et au printemps**, ce qui représente 57% de notre population.

### Saison de naissance de patients schizophrènes

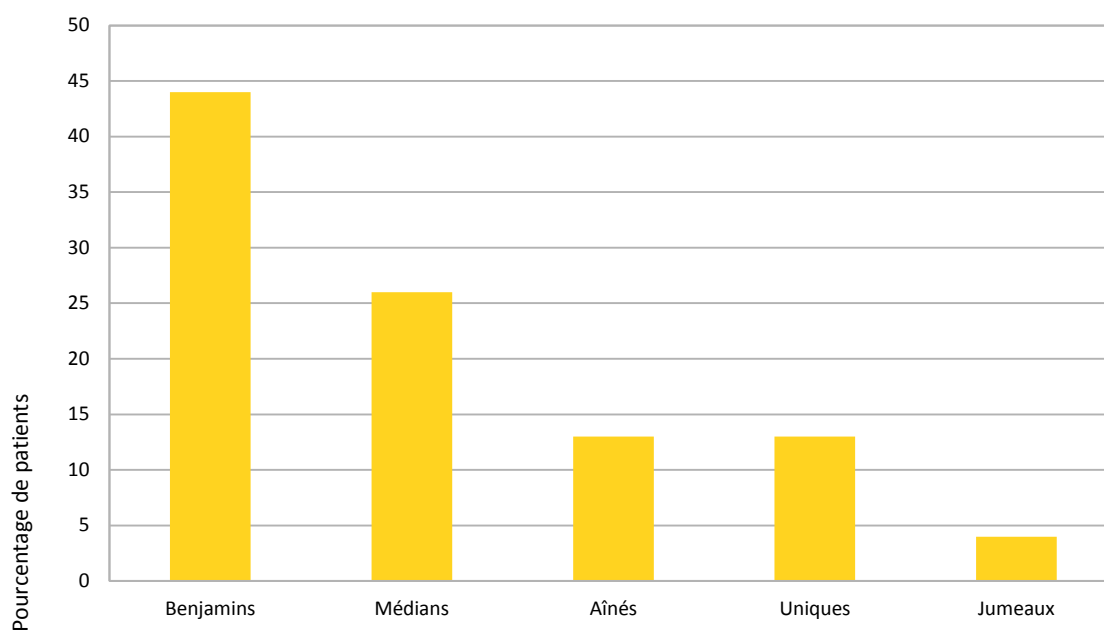


## Rang dans la fratrie

**Les benjamins de leur fratrie représentaient 44% des patients étudiés**, 26% avaient un rang médian dans leur fratrie, 13% étaient aînés, 13% des patients étaient enfants uniques, 4% étaient des jumeaux.

Pour un patient de cette étude, les éléments à notre disposition dans le dossier pédopsychiatrique et psychiatrique adulte ne nous permettaient pas de définir le rang du patient dans sa fratrie.

### Rang dans la fratrie de futurs schizophrènes



## Scolarité

Il y avait 45% des sujets de cette étude qui ont bénéficié d'une scolarité en milieu ordinaire.

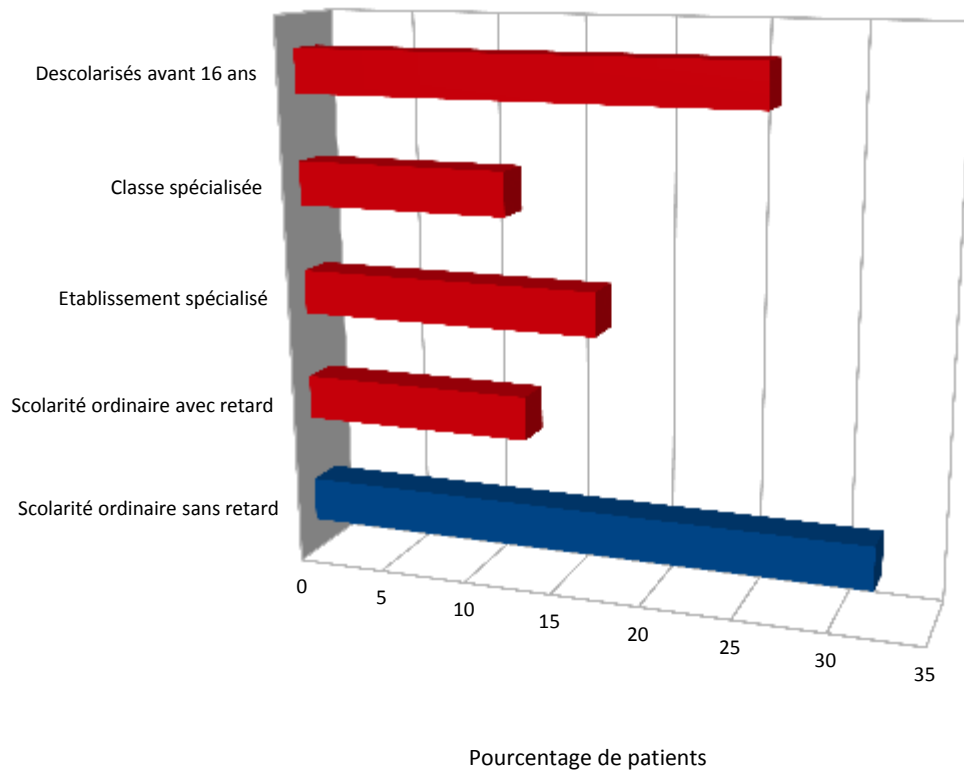
Parmi eux, 32% n'avaient aucun retard scolaire et 13% ont redoublé une année ou plus.

D'autres enfants et adolescents ont bénéficié d'une scolarité adaptée. Cette partie de l'échantillon représentait 29% de nos patients, dont 17% en établissement spécialisé (Institut Médico Educatif) et 12% en classe spécialisée (Classe d'Intégration Scolaire, Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté).

Enfin, 26% des patients ont été déscolarisés avant l'âge de 16 ans.

Au total, seulement 32% des patients inclus dans cette étude ont pu bénéficier d'une scolarité ordinaire sans retard. **68% des patients avaient au moins un retard scolaire, sinon une scolarité nécessitant l'intégration d'un milieu adapté ou spécialisé.**

### Scolarité de futurs schizophrènes



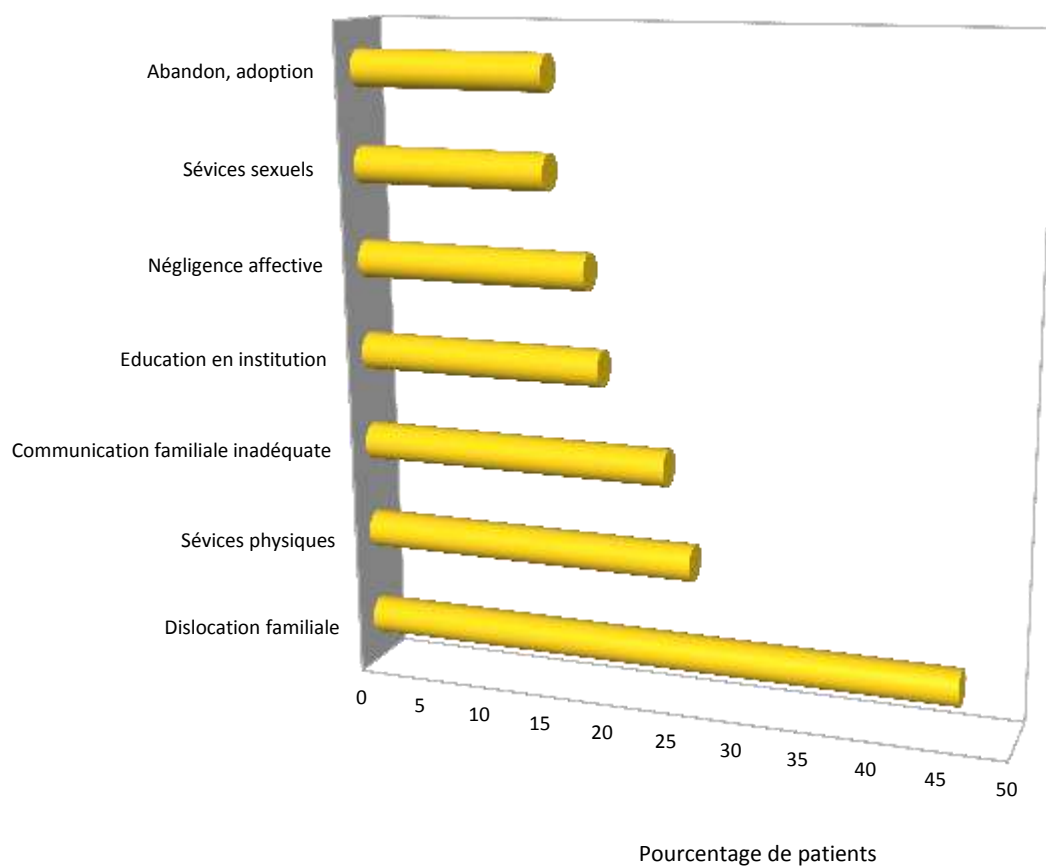
### Caractéristiques psychosociales

Elles ont été recensées pour 95 patients, soit **76% de la population étudiée**. Seulement 13 patients ne présentaient aucune des caractéristiques psychosociales recherchées. Pour 16 patients, le dossier pédopsychiatrique ne contenait pas cette information.

La répartition des facteurs environnementaux est représentée sur le diagramme ci dessous.

De nombreux patients (49% de notre échantillon) présentaient en réalité des associations de deux à six facteurs environnementaux.

### Caractéristiques psychosociales de futurs schizophrènes



### Antécédents familiaux psychiatriques

Dans notre population, 20 patients (15,87%) présentaient des antécédents familiaux de psychose au premier degré, 7 patients (5,55%) avaient des antécédents familiaux de psychose au deuxième degré.

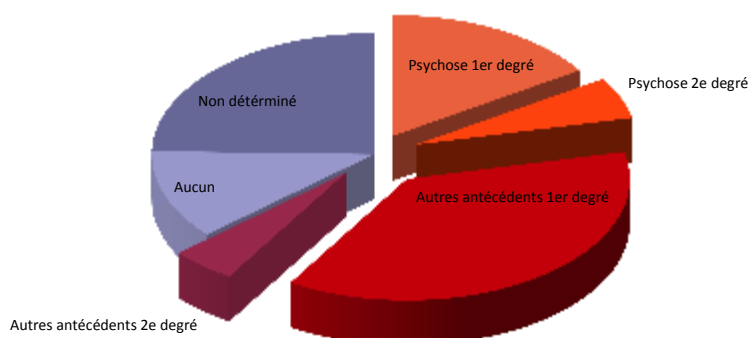
Au total, **21,42% des patients présentaient des antécédents de psychose dans leur famille, toutes générations confondues.**

Concernant les autres antécédents psychiatriques familiaux, soit autisme, épisodes dépressifs, pathologies addictives, trouble bipolaire, troubles de personnalité, tentatives de suicide sans diagnostic psychiatrique rapporté, 37,30% de nos patients en présentaient au premier degré, et 4,76% en présentaient au deuxième degré, soit un total de 42,06% de patients présentant des antécédents psychiatriques familiaux non psychotiques, toutes générations confondues.

**La présence d'antécédents psychiatriques familiaux a donc été retrouvée chez 63,49% de nos patients, tous diagnostics et générations confondus.**

Enfin, pour 24,6% des patients, les antécédents psychiatriques familiaux n'étaient pas renseignés.

#### Antécédents familiaux de futurs patients schizophrènes



## Antécédents obstétricaux

Ils n'étaient renseignés dans les dossiers que pour 23,04% des patients; parmi eux, 46% des patients présentaient des facteurs de souffrance fœtale ou néonatale renseignés.

Il y avait un grand nombre de sujets dont les antécédents obstétricaux n'avaient pas été renseignés (76,98%).



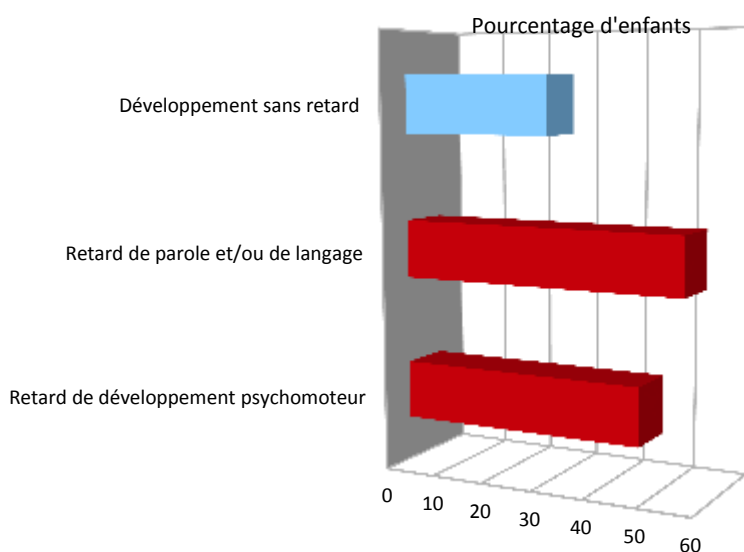
## Description de la clinique des phases prodromiques

### Dans l'enfance

**Un tiers des patients de cette étude (38 patients)** avait consulté dans l'enfance.

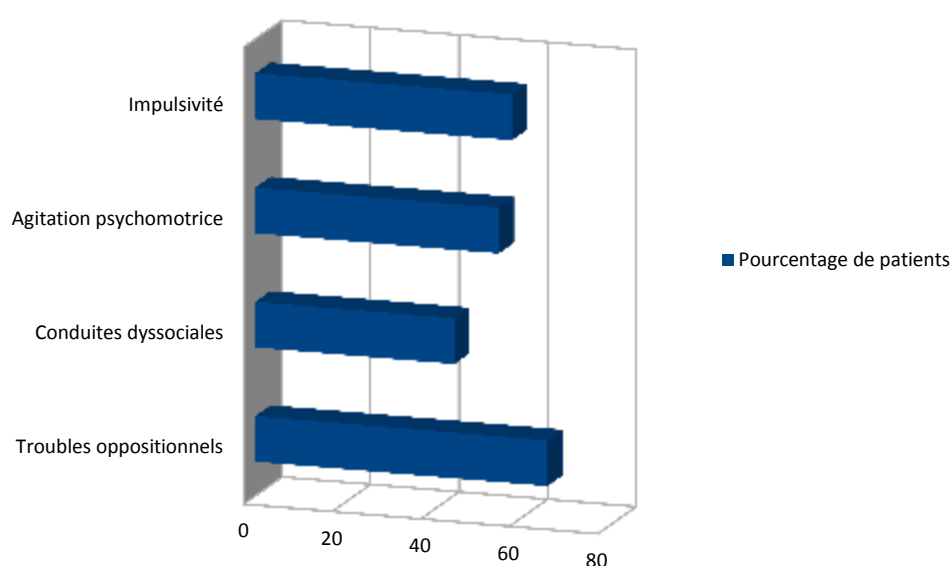
Parmi les patients ayant bénéficié de consultations dans l'enfance, nous avons constaté qu'**un retard de développement psychomoteur était souvent repéré**. Le développement du langage était particulièrement altéré, puisque 55% de ces patients présentaient un retard dans son acquisition.

Développement des enfants présentant des prodromes de la maladie schizophrénique



Les patients présentant des symptômes dans l'enfance avaient fréquemment des symptômes comportementaux, tels que des conduites oppositionnelles et dyssociales, une agitation psychomotrice, des manifestations de leur impulsivité.

Dimension comportementale des patients présentant des prodromes de schizophrénie dans l'enfance



Parmi les patients présentant des prodromes dans l'enfance, **63% d'entre eux souffraient de manifestations anxieuses invalidantes avant l'âge de 12 ans.**

Sur le plan fonctionnel, 34% d'entre eux présentaient une énurésie.

Sur le plan cognitif, 37% d'entre eux présentaient un quotient intellectuel bas, c'est-à-dire inférieur à 70. Les troubles de l'attention affectaient quant à eux 29% de ces patients.

**Les patients concernés souffraient également fréquemment de difficultés relationnelles, avec un retrait pour 58% d'entre eux et une inhibition relationnelle pour 66%.**

Parmi les symptômes thymiques, il est à noter qu'un quart de ces patients présentaient une tristesse de l'humeur pathologique.

**Les symptômes qui caractérisaient l'enfance de ces futurs schizophrènes étaient donc représentés majoritairement par un retard de développement, des manifestations anxieuses invalidantes, des symptômes comportementaux et des difficultés relationnelles.**

## **Dans l'Adolescence**

**Dans notre étude, huit patients sur dix (98 sujets) ont consulté en pédopsychiatrie pendant leur adolescence.** La majorité des enfants (74%) ayant consulté dans l'enfance avait continué ou renouvelé sa prise en charge à l'adolescence.

Les symptômes de la dimension comportementale étaient très représentés dans notre population.

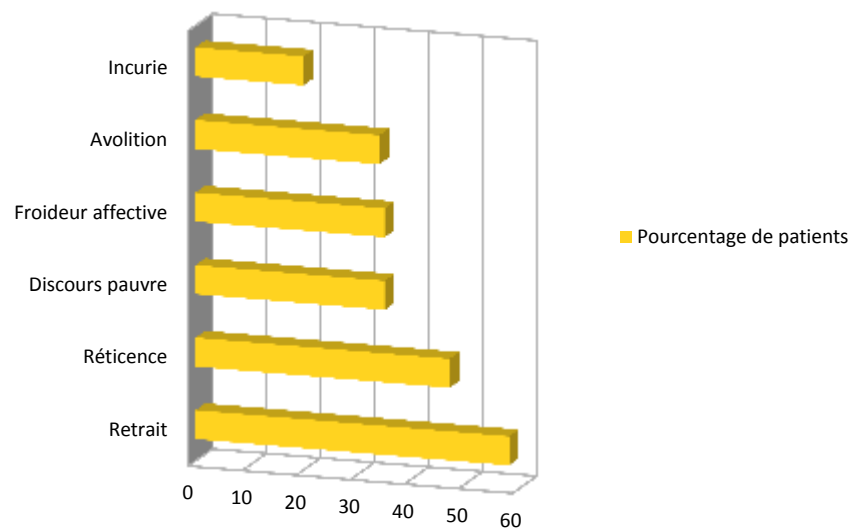
Parmi ces patients suivis dans l'adolescence, **un quart d'entre eux a présenté au minimum un passage à l'acte avec intentionnalité suicidaire.**

**Un tiers a présenté des passages à l'acte auto-agressifs sans intentionnalité suicidaire.**

**Les deux tiers de nos patients présentaient des conduites oppositionnelles et des manifestations impulsives à l'adolescence.**

Les symptômes négatifs ont été retrouvés chez 71% des adolescents de cette étude, avec un retrait dans 58% cas, une réticence dans 46% des cas. L'avolition et la froideur affective touchaient quant à elles un tiers de notre échantillon.

### Symptômes négatifs chez des adolescents qui vont développer une schizophrénie



Les comorbidités addictives observées étaient importantes puisqu'**un quart des patients ayant présenté des symptômes pendant la période de l'adolescence fumait régulièrement du tabac**, tandis que **38% d'entre eux consommaient de façon répétée des toxiques** (alcool et cannabis principalement).

**Une anxiété invalidante touchait 73% des adolescents de cette étude.**

Concernant la dimension thymique, **plus de la moitié (53%) de ces adolescents présentaient une tristesse de l'humeur pathologique**. Les idées suicidaires étaient fréquentes (40%), et l'image qu'ils avaient d'eux-mêmes était dégradée dans un tiers des cas. L'anhédonie concernait 22% de ces adolescents.

Sur le plan cognitif, ces adolescents présentaient une **baisse des résultats scolaires dans 79% des cas**, avec des troubles de l'attention dans 40% des cas. Des troubles spécifiques de l'apprentissage avaient été diagnostiqués chez 10% de nos sujets.

Enfin, un quotient intellectuel bas (strictement inférieur à 70) a été retrouvé chez 31% des patients.

La dimension fonctionnelle retrouvait de façon prédominante un tiers de patients présentant une anorexie, et 48% avec des troubles de l'endormissement.

## **Description clinique en fonction du type de symptomatologie prodromique**

Dans cette étude, 74 patients présentaient une symptomatologie prodromique positive, et 50 faisaient partie des patients dont la symptomatologie prodromique était négative.

**Les variables ayant permis de définir le type de prodromes présenté pour chaque patient sont précisées dans la partie méthodologique. En dehors de ces variables clefs, les symptômes recueillis isolément ne prévalaient pas d'un type de symptomatologie prodromique. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux types de symptomatologie concernant les autres signes cliniques considérés isolément.**

### **Sexe**

**Les garçons présentaient plus souvent un profil de symptomatologie positif avec un risque relatif calculé à 1,14 (IC=1,1-1,9 avec  $p=0,02$ ).**

### **Antécédents obstétricaux**

Parmi les sujets présentant des antécédents obstétricaux, un tiers d'entre eux avait une symptomatologie prodromique positive.

## Scolarité

**Les patients présentant une symptomatologie prodromique négative bénéficiaient moins souvent d'une scolarité normale sans retard.**

**Ces mêmes sujets étaient deux fois plus nombreux que les autres en établissements spécialisés. Ils étaient également deux fois plus nombreux à présenter un retard en milieu scolaire ordinaire. La déscolarisation avant l'âge de 16 ans était constatée aussi souvent dans les deux types de symptomatologie.**

## Antécédents familiaux

Parmi les patients à symptomatologie prodromique positive, 54% présentaient des antécédents familiaux de psychose contre 31% parmi ceux qui présentaient un type négatif de prodromes.

## **Différence d'âge diagnostique et de prise en charge selon le type de prodromes**

**La moyenne d'âge diagnostic pour les patients à prodromes négatifs était de 22,07 ans (ET=3,69) contre 19,71 ans (ET=3,55) pour les patients à prodromes positifs ( $p=0,0005$ ).**

**L'âge de première prescription médicamenteuse était plus tardif chez les patients présentant des prodromes de type négatif (19,74 ans, ET=4,79) que chez les patients à symptomatologie prodromique positive (16,97 ans, ET=4,34) ( $p=0,001$ ).**



**L'introduction d'une pharmacothérapie par neuroleptiques était la plupart du temps postérieure à une hospitalisation en pédopsychiatrie.** Les patients à symptomatologie prodromique positive bénéficiaient pour la première fois de ce type de prescription après leur première hospitalisation dans 78,5% des cas. Chez les patients à symptomatologie négative, l'introduction de neuroleptiques suivait la première hospitalisation dans 83,3% des cas.

Dans notre population, **il n'y avait pas de différence significative entre les deux types de prodromes concernant l'âge du premier contact avec la psychiatrie:** 14,14 ans (ET=4,66) pour les types positifs contre 14,00 ans (ET=6,14) pour les types négatifs ( $p=0,0325$ ).

L'âge de première hospitalisation pour les patients à prodromes positifs était de 14,46 ans (ET=3,09) contre 15,5 ans (ET=2,04) pour les patients à symptomatologie prodromique négative ( $p=0,035$ ).

La symptomatologie prodromique négative supposait donc dans cette population un diagnostic de schizophrénie plus tardif et une prise en charge médicamenteuse plus tardive. En revanche, les âges de premier contact avec la psychiatrie étaient sensiblement identiques pour l'ensemble des patients étudiés.

## **Différences entre les centres d'inclusion**

Parmi les 90 patients nancéiens, 45 présentaient une symptomatologie prodromique positive et 45 étaient sur un versant négatif. Parmi les 34 patients des autres centres d'inclusion, 25 avaient une symptomatologie prodromique positive contre 9 avec un tableau de symptômes négatifs.

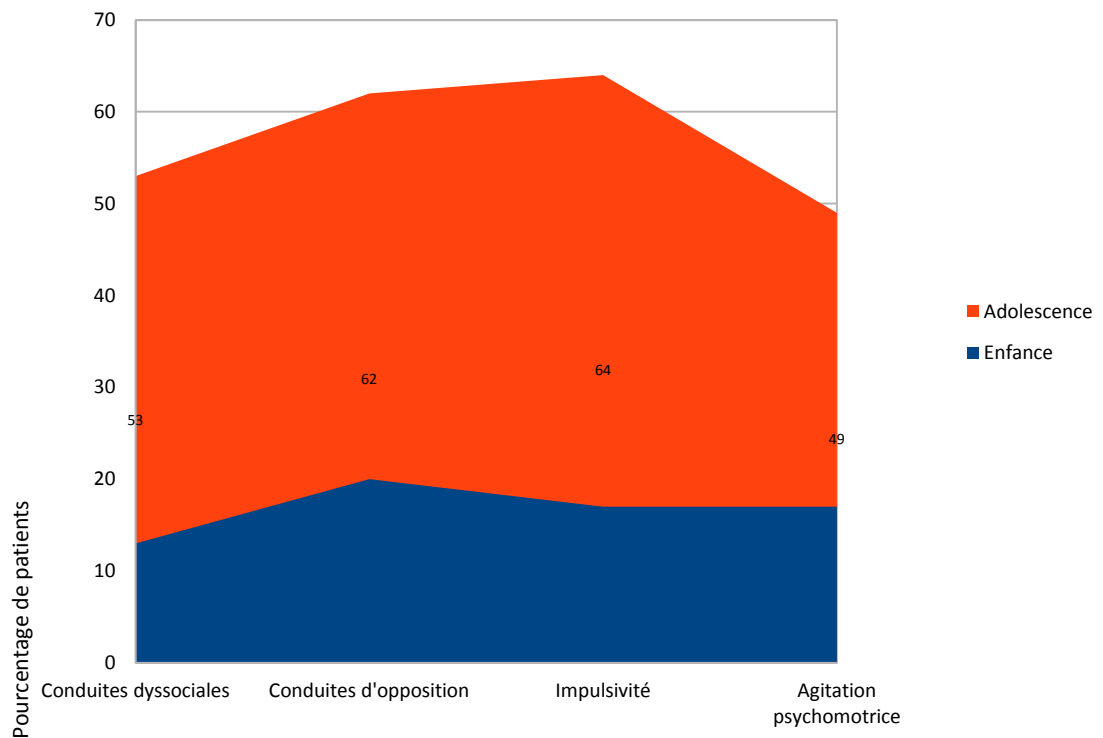
L'âge auquel le premier diagnostic de schizophrénie a été posé était à 21,15 ans (ET=3,46) pour les patients de Nancy contre 19,64 ans (ET=2,43) pour les patients des autres centres d'inclusion ( $p=0,0474$ ).

**Il n'y avait pas de différence significative entre les différents centres concernant l'âge d'instauration du premier traitement neuroleptique et l'âge de première hospitalisation en psychiatrie.**

## Le continuum enfance adolescence

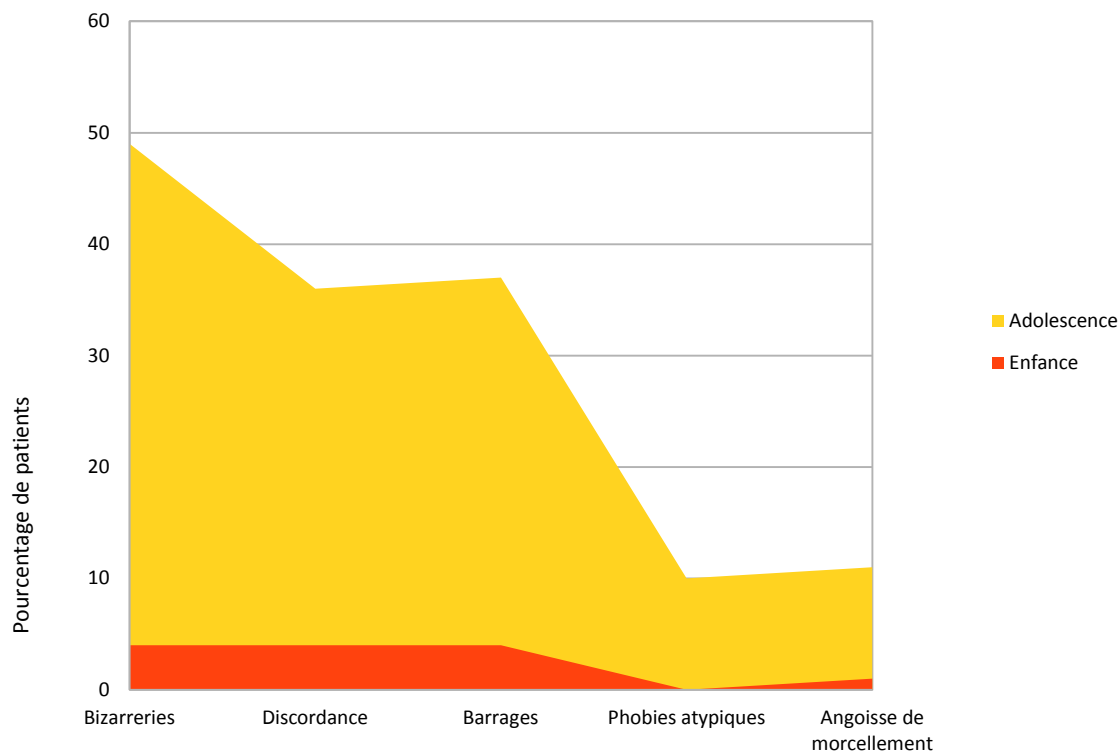
Les symptômes de la dimension comportementale étaient les plus fréquents dans l'enfance et l'adolescence. Ils étaient plus souvent mentionnés dans les dossiers des adolescents.

Evolution de la dimension comportementale entre l'enfance et l'adolescence



Les symptômes positifs étaient plus fréquents à l'adolescence que pendant l'enfance de ces patients. La persécution était la principale thématique délirante retrouvée, elle était présente dans 41% des cas. Les hallucinations auditives étaient les plus représentées et affectaient un tiers des patients.

## Comparaison des symptômes positifs dans l'enfance et l'adolescence de futurs patients schizophrènes



Des symptômes étaient plus fréquemment mentionnés à l'adolescence que pendant l'enfance des patients. **La dimension comportementale apparaissait au premier plan dans ces deux périodes**, et comprenait, entre autres manifestations, des passages à l'acte suicidaires et des consommations de toxiques à l'adolescence.

**A l'adolescence, des symptômes cognitifs ont été constatés dans la majorité des cas.**

La dimension thymique et les manifestations anxieuses étaient également très représentées. Les symptômes positifs étaient quasi inexistants dans l'enfance et étaient en revanche plus fréquents à l'adolescence chez les patients de notre étude.

## **DISCUSSION**

Nous nous attacherons dans un premier temps à justifier l'idée d'une approche développementale de la schizophrénie. Puis, nous verrons que la théorie dégénérative confirme l'intérêt d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce. Nous confronterons ces postulats aux résultats de notre étude et en discuterons les limites.

### **Aux origines de la schizophrénie : interaction de différents facteurs avec le développement**

Selon de nombreuses théories actuelles concernant l'étiologie de la schizophrénie, cette maladie a pour origine des anomalies du développement cérébral. Certaines études suggèrent que le problème est acquis pendant les périodes fœtale et néonatale, durant lesquelles le sujet pourrait être exposé à une anoxie, des infections, des toxines, des toxiques, une malnutrition maternelle...

Le retard de développement psychomoteur retrouvé dans l'enfance de 47% de nos patients pourrait soutenir cette idée d'anomalie du développement cérébral. Nos résultats montraient surtout, chez 55% de nos sujets suivis dans l'enfance, un retard de parole et de langage dont les étiologies possibles sont multiples et peuvent s'additionner. La part environnementale de ces retards pourrait ne pas être isolée. Rappelons tout de même que 76% des patients de cette étude présentaient des caractéristiques psychosociales notables.

La saison de naissance a fait l'objet de nombreux travaux. Certains auteurs soutiennent l'hypothèse que les sujets schizophrènes nés en été présentent des altérations précoces de la substance blanche (20). D'autres, plus nombreux, ont évoqué une hyposécrétion maternelle de mélatonine impliquant des anomalies du développement hippocampique fœtal pour les

patients naissants en hiver (21). Les infections virales présentées pendant le second trimestre de grossesse auraient également des répercussions sur l'organogenèse (22), et plus particulièrement sur la neurogénèse (23). Les patients de notre étude étaient majoritairement nés en hiver.

Les antécédents obstétricaux n'étant pas renseignés dans la plupart des dossiers des patients, nous n'avons pas pu étudier l'existence de souffrances néonatales dans ce cadre. L'identification de ces complications obstétricales pourrait permettre de repérer les sujets présentant une vulnérabilité qui déterminerait un risque de développer une schizophrénie, en présence d'autres facteurs de risque (24).

La présence fréquente d'antécédents familiaux fait quant à elle poser l'hypothèse d'un prédéterminisme génétique. Dans notre étude, **63% des patients présentaient des antécédents familiaux psychiatriques reconnus et un tiers des antécédents consistait en des pathologies psychotiques**, au premier ou deuxième degré. Par ailleurs, les études de jumeaux monozygotes et dizygotes montrent des taux de concordance pour la schizophrénie plus élevés pour les jumeaux monozygotes (47%) que pour les dizygotes (7%). Les études d'adoption montrent quant à elle que le fait d'avoir des parents biologiques schizophrènes augmente le risque de développer une schizophrénie alors que des parents adoptifs présentant la maladie n'augmente pas ce risque. Dans ce cadre, un certain nombre de gènes prédisposant à la schizophrénie sont actuellement à l'étude (25).

Il y aurait donc une susceptibilité constitutionnelle présente chez les futurs patients schizophrènes. L'individu hériterait d'une vulnérabilité à présenter une schizophrénie et non de la schizophrénie en elle-même. C'est l'interaction de cette vulnérabilité avec des facteurs de stress environnementaux (26) qui constituerait le lit de la schizophrénie et qui par la suite conduirait à l'éclosion de la maladie (27). Des altérations épigénétiques pourraient être à

l'origine d'anomalie du développement cérébral (28). Le déterminisme génétique ne serait donc pas suffisant pour induire une schizophrénie en l'absence de facteurs environnementaux mais provoquerait des décompensations en présence de facteurs de stress majeurs, chez les sujets vulnérables (29). Autrement dit, il existerait des variations phénotypiques pour la même vulnérabilité génétiquement déterminée.

## **La théorie dégénérative de la schizophrénie**

L'existence d'un processus neuro-dégénératif dans la schizophrénie est suggérée par la nature progressive de l'évolution de cette affection. Une évolution de ce type n'est pas en faveur d'un processus pathologique statique déjà achevé. Les théories neuro-dégénératives de la schizophrénie décrivent une perte progressive de la fonction des neurones qui constituerait la base de l'évolution de la maladie. La phase active de la schizophrénie, incluant des symptômes positifs destructeurs sans possibilité de retour au niveau de fonctionnement antérieur, est précédée d'une première phase asymptomatique, puis d'une deuxième phase pauci-symptomatique, aussi appelée prodromique. Enfin, la maladie peut évoluer vers une dernière phase assez stable de pauvreté de fonctionnement social avec des symptômes négatifs et cognitifs au premier plan.

Le fait que la capacité d'un patient schizophrène à répondre au traitement antipsychotique puisse se modifier tout au long de la maladie corroborerait aussi cette théorie d'un processus neurodégénératif dans la schizophrénie.

Une hypothèse majeure pour expliquer l'évolution de la schizophrénie vers un appauvrissement du fonctionnement cognitif et social d'une part, et l'apparition d'une résistance au traitement d'autre part est que la neuro-dégénérescence observée dans la

schizophrénie serait sous-tendue par une activité excessive d'un neurotransmetteur, le glutamate (30). Ce processus, aussi appelé **excitotoxicité**, expliquerait que les neurones subissent une dégénérescence à cause d'une neurotransmission excitatrice excessive par les neurones glutamatergiques (31). Cette neurotransmission excitatrice est un mécanisme pourtant physiologique, initialement utile car destiné à l'entretien normal de l'arbre dendritique; son dérèglement aboutit à un élagage incontrôlé de l'arbre dendritique.

Selon cette théorie, le processus normal de neurotransmission excitatrice va se déclencher chez les sujets qui vont présenter un processus psychotique: la transmission excitatrice normale ne serait plus contrôlée. Cette séquence de neurotransmission excitatrice de plus en plus délétère commencerait, dans la phase prodromique de la maladie, par un excès, potentiellement réversible, de transmission excitatrice par le glutamate (32). Par la suite, l'excitotoxicité aboutirait à la libération de radicaux libres qui endommagent, par leurs effets toxiques, la membrane cellulaire et les organites des neurones, pouvant entraîner la mort neuronale (33). A cette étape, les dégâts déjà causés sont irréversibles et peuvent encore s'étendre en l'absence de prise en charge adaptée (34).

L'instauration d'un traitement continu et efficace pendant la phase prodromique de la maladie pourrait permettre de protéger d'une progression précoce de la maladie et donc d'améliorer le pronostic d'insertion sociale et le confort de vie ultérieur des patients.

**Il y a donc un intérêt majeur au diagnostic et à la prise en charge précoce des patients présentant des prodromes de la pathologie schizophrénique, puisque le processus neuro-toxique en cours peut encore être freiné.**



## **Définition de deux grands types de symptomatologie prodromique**

Actuellement, les études réalisées corroborent l'hypothèse d'un dysfonctionnement dopaminergique (35) bien que celle-ci n'expliquerait pas à elle seule les symptômes observés dans la pathologie schizophrénique (11). La dopamine reste au cœur des hypothèses biologiques actuelles (10).

C'est dans ce contexte que nous avons souhaité déterminer différents « types » de symptomatologie chez les patients allant entrer en schizophrénie, en nous appuyant sur l'hypothèse dopaminergique mésolimbique.

### **o L'hypothèse dopaminergique mésolimbique des symptômes psychotiques positifs**

La voie mésolimbique jouerait un rôle important dans les symptômes positifs de psychose comme les hallucinations et les idées délirantes mais aussi dans la motivation, le plaisir et la récompense. Une hyperactivité spécifique de cette voie dopaminergique expliquerait les symptômes positifs que ce soit dans la schizophrénie, les psychoses induites par des toxiques, les états maniaques ou la dépression. Cette hyperactivité jouerait aussi un rôle dans l'émergence de symptômes comportementaux tels que les conduites dyssociales, hétéro-agressives (14) et les manifestations impulsives (13).

Cette étude souligne **l'importance de la dimension comportementale dans la phase prodromique de la maladie**, que ce soit dans l'enfance ou l'adolescence des patients. Elle correspondrait aux prémices de l'hyperactivité dopaminergique de la voie mésolimbique décrite précédemment. Ce dysfonctionnement est associé notamment à des manifestations

impulsives tels que les passages à l'acte suicidaires qui représentent 25% des adolescents étudiés, soit quatre fois plus que dans la population générale d'adolescents.

o **L'hypothèse dopaminergique mésocorticale des symptômes cognitifs, affectifs et négatifs**

On estime qu'une hypoactivité des neurones dopaminergiques, notamment dans les projections mésocorticales vers le cortex préfrontal, expliquerait les symptômes cognitifs, négatifs et affectifs retrouvés chez les patients schizophrènes. En effet, le cortex préfrontal dorso-latéral est impliqué dans la régulation de la cognition et des fonctions exécutives tandis que les régions ventro-médianes du cortex préfrontal régulent les émotions et les affects. Ce phénomène d'hypoactivité serait d'ailleurs en lien avec l'excitotoxicité et la neurodégénérescence qui en découle (cf. paragraphe « la théorie neuro-dégénérative de la schizophrénie »).

Cependant, la définition de ces deux types de symptomatologie s'appuie sur une simplification de l'hypothèse dopaminergique.

En effet, les neurones dopaminergiques mésolimbiques pourraient également participer à l'apparition de symptômes négatifs. La voie dopaminergique mésolimbique est en effet aussi le centre du système de récompense et du plaisir, et son hypoactivité se traduirait par l'anhédonie, l'apragmatisme et le retrait puisque l'interaction sociale ne serait plus perçue comme gratifiante.

Dans notre étude, un quart des adolescents fumait du tabac, ce qui correspond à la moyenne actuelle de la population générale des adolescents en France. En revanche, 38% consommaient des toxiques de façon répétée dans cette étude, ils étaient environ **trois fois**

**plus nombreux que dans la population générale d'adolescents.** Cet aspect peut être expliqué par le fait que la consommation de toxiques serait une façon de stimuler le centre du plaisir cérébral (les neurones dopaminergiques mésolimbiques), dont l'activité peut être trop faible pendant la phase prodromique de la maladie (15).

Notons cependant que la consommation d'alcool peut aggraver la symptomatologie thymique voire les symptômes négatifs, et qu'il existait probablement parmi les patients étudiés des psychoses pharmaco-induites.

Certains symptômes négatifs recueillis pouvaient correspondre en réalité à des effets secondaires de pharmacothérapies neuroleptiques et ainsi induire des erreurs dans la détermination du type de prodromes.

Bien que l'hypothèse de dysrégulation dopaminergique soit encore, à l'heure actuelle, la mieux étayée, son utilisation pour la définition de deux types de symptomatologie prodromique doit donc être nuancée. En effet, ce concept ne permet pas de rendre compte à lui seul de la richesse sémiologique de la schizophrénie. Des études mettant en cause d'autres neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la noradrénaline, le glutamate ou l'acide gamma amino butyrique (GABA) viennent enrichir les données biologiques actuelles de la schizophrénie.

## **Justification de l'élaboration de deux types de symptomatologie prodromique**

Publiée en mai 2013, la cinquième édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) de l'American Psychiatric Association a vu apparaître quelques changements concernant le diagnostic de schizophrénie par rapport à la version antérieure du DSM IV TR. En effet, les sous-types traditionnels de schizophrénie (désorganisée, paranoïde, résiduelle, hébéphrénique, indifférenciée, simple) ont été abandonnés (36). La plupart des patients atteints de schizophrénie présentent une psychopathologie fluctuante au cours du temps et peuvent répondre par ailleurs aux critères de plusieurs sous-types de schizophrénie (16). Ces sous-types traditionnels présentaient donc peu de valeur heuristique et de validité (37).

Pour la majorité des patients de cette étude, le diagnostic de schizophrénie paranoïde a été posé, peut être parce qu'il s'agissait alors de l'entrée dans la phase active de la maladie, durant laquelle les symptômes positifs étaient très florides.

Considérant ce manque de représentativité des différents sous-types de diagnostic de schizophrénie (38), nous avons considéré pour notre étude le type prédominant de symptomatologie prodromique qu'ils avaient présenté avant de recevoir le diagnostic de schizophrénie.

## **Différence significative d'âge diagnostique et de prise en charge selon le type de symptomatologie prodromique**

Dans cette étude, les patients présentant une symptomatologie prodromique de type négative recevaient leur premier diagnostic de schizophrénie à un âge plus avancé que ceux présentant une symptomatologie positive prédominante.

**L'âge de diagnostic des patients qui entraient en schizophrénie avec une prédominance de symptômes négatifs était en moyenne plus de deux ans plus tardif que pour les autres patients**, alors que l'âge de premier contact avec la psychiatrie était sensiblement le même pour les deux types de patients.

**Il existait également un âge de première prescription médicamenteuse plus tardif, de deux ans en moyenne, chez ces patients à symptomatologie prodromique négative.**

Or, la théorie neuro-dégénérative tend à encourager la précocité du diagnostic et de la prise en charge notamment médicamenteuse des patients pendant la phase prodromique de la maladie. Cette démarche permettrait en effet de limiter les effets de l'excitotoxicité, c'est à dire l'apoptose précoce des neurones, notamment des voies mésocorticale et mésolimbique. Juguler l'excitotoxicité par l'introduction précoce d'une thérapeutique adaptée pendant la phase prodromique de la maladie permettrait de diminuer la fréquence et l'intensité des symptômes négatifs qui compromettent le développement du fonctionnement social, affectif et cognitif des patients (39). L'altération de ces compétences a des conséquences beaucoup plus délétères et handicapantes que les symptômes positifs sur la qualité de vie des patients schizophrènes et affecte davantage leur entourage (3).

## **Limites de l'étude**

Les symptômes ont été recueillis sur une durée correspondant le plus souvent à plusieurs années d'évolution de la pathologie. Pendant tout ce temps, les symptômes mesurés peuvent être liés à différents facteurs, tels que les neuroleptiques ou la consommation de toxiques. Dans ces cas, ils ne sont plus directement imputables au processus pathologique en cours. La grille de recueil utilisée ne permet pas de discriminer tous ces symptômes.

La cotation des dossiers peut différer d'un juge à l'autre, il persiste un aspect subjectif dans cette méthode de recueil, que nous avons tenté de minimiser par la mise en place d'une double cotation par deux juges indépendants. Cette notion de subjectivité est également présente dans les dossiers des patients avant tout recueil de données. En effet, une observation psychiatrique suppose une intersubjectivité entre le patient et le praticien, elle n'est donc pas strictement reproductible.

Enfin, le type d'étude choisi ne permet de poser que des hypothèses. Les études rétrospectives présentent un faible niveau de preuve scientifique. Ceci dit, elles peuvent être le point de départ d'une réflexion que d'autres travaux de meilleur niveau de preuve viendront vérifier.

## CONCLUSION

L'étude des phases prémorbides et prodromiques de la schizophrénie ouvre la possibilité d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces. Cette attitude est soutenue par la théorie neuro-dégénérative qui expose que l'hyperactivité glutamatergique est présente dès les phases prodromiques de la maladie et qu'elle entraîne une apoptose neuronale, au niveau des voies mésolimbiques et mésocorticales entre autres. Il en découlerait des symptômes négatifs invalidants. La prise en charge précoce de ces symptômes permettrait de freiner ce processus neurodégénératif et ces conséquences délétères sur le plan cognitif, affectif et relationnel.

Nous avons pu déterminer deux types de symptomatologie prodromique, définies chacune par des associations de symptômes. Cette étude a mis en évidence que les patients présentant une prédominance de symptômes négatifs pendant la phase prodromique de la maladie recevaient le diagnostic de schizophrénie et leur premier traitement en moyenne deux ans plus tard que les autres. Ce retard de prise en charge aggraverait le pronostic social, affectif et cognitif, déjà compromis par l'évolution naturelle de la maladie.

La reconnaissance des symptomatologies prodromiques peut être étayée par une approche développementale et interactionniste de la schizophrénie. Des éléments tels que la présence d'antécédents familiaux, d'un retard de développement psychomoteur, la notion de souffrance fœtale ou néonatale sont des arguments pouvant soutenir la présomption clinique des praticiens.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Conti NA. [Eugen Bleuler and the beginnings of psychodynamic psychopathology]. Vertex B Aires Argent. févr 2010;21(89):70-1.
2. Cameron DE. Early schizophrenia. Am J Psychiatry. 1 nov 1938;95(3):567-82.
3. LD VD and A, Velligan DI and Alphs LD. Negative Symptoms in Schizophrenia: The Importance of Identification and Treatment. Psychiatr Times [Internet]. 1 mars 2008;25(3). Disponible sur: <http://www.psychiatrictimes.com/schizophrenia/article/10168/1147581>
4. Farrelly S, Jeffery D, Rüsch N, Williams P, Thornicroft G, Clement S. The link between mental health-related discrimination and suicidality: service user perspectives. Psychol Med. 13 févr 2015;1-10.
5. PERCEPTIONS ET REPRESENTATIONS DES MALADIES MENTALES Enquête menée par Ipsos Public Affairs pour FondaMental, dans le c [Internet]. SlideServe. [cité 3 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.slideserve.com/alagan/perceptions-et-representations-des-maladies-mentales-enquete-menee-par-ipsos-public-affairs-pour-fondamental-dans-le-c>
6. Charrier N, Chevreul K, Durand-Zaleski I. [The cost of schizophrenia: a literature review]. L'Encéphale. mai 2013;39 Suppl 1:S49-56.
7. Hautecouverture S, Limosin F, Rouillon F. [Epidemiology of schizophrenic disorders]. Presse Médicale Paris Fr 1983. mars 2006;35(3 Pt 2):461-8.
8. Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. Acta Psychiatr Scand. avr 2006;113(4):247-72.
9. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. Schizophr Bull. 1996;22(2):353-70.
10. Di Forti M, Lappin JM, Murray RM. Risk factors for schizophrenia--all roads lead to dopamine. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. mars 2007;17 Suppl 2:S101-7.
11. Eyles D, Feldon J, Meyer U. Schizophrenia: do all roads lead to dopamine or is this where they start? Evidence from two epidemiologically informed developmental rodent models. Transl Psychiatry. févr 2012;2(2):e81.
12. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. CNS Spectr. avr 2007;12(4):265-8.
13. D'Amour-Horvat V, Leyton M. Impulsive actions and choices in laboratory animals and humans: effects of high vs. low dopamine states produced by systemic treatments given to neurologically intact subjects. Front Behav Neurosci. 2014;8:432.
14. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, R Hariri A, Pezawas L, Blasi G, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 18 avr 2006;103(16):6269-74.



15. Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. janv 2015;28(1):7-12.
16. Helmes E, Landmark J. Subtypes of schizophrenia: a cluster analytic approach. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. nov 2003;48(10):702-8.
17. Tandon R, Carpenter WT. DSM-5 Status of Psychotic Disorders: 1 Year Prepublication. *Schizophr Bull*. mai 2012;38(3):369-70.
18. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Probably at-risk, but certainly ill--advocating the introduction of a psychosis spectrum disorder in DSM-V. *Schizophr Res*. juill 2010;120(1-3):23-37.
19. Obacz C, Jay N, Ligier F, Kabuth B. Clinique de l'enfance d'une population d'adultes schizophrènes. Étude rétrospective à propos de 50 cas. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. oct 2012;60(7-8):526-33.
20. Giezendanner S, Walther S, Razavi N, Van Swam C, Fisler MS, Soravia LM, et al. Alterations of white matter integrity related to the season of birth in schizophrenia: a DTI study. *PloS One*. 2013;8(9):e75508.
21. Schwartz PJ. Season of birth in schizophrenia: a maternal-fetal chronobiological hypothesis. *Med Hypotheses*. juin 2011;76(6):785-93.
22. Cai L, Wan C-L, He L, Jong S de, Chou K-C. Psychosis and Gestational Influenza: Meta-Analysis. *Med Chem Shariqah United Arab Emir*. 29 avr 2015;
23. Anderson G, Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 5 avr 2013;42:5-19.
24. Ballon JS, Dean KA, Cadenhead KS. Obstetrical complications in people at risk for developing schizophrenia. *Schizophr Res*. janv 2008;98(1-3):307-11.
25. Harrison PJ. Schizophrenia susceptibility genes and neurodevelopment. *Biol Psychiatry*. 15 mai 2007;61(10):1119-20.
26. Bota RG, Sagduyu K, Munro JS. Factors associated with the prodromal progression of schizophrenia that influence the course of the illness. *CNS Spectr*. déc 2005;10(12):937-42.
27. Karl T, Arnold JC. Schizophrenia: a consequence of gene-environment interactions? *Front Behav Neurosci*. 2014;8:435.
28. Rivollier F, Lotersztajn L, Chaumette B, Krebs M-O, Kebir O. [Epigenetics of schizophrenia: a review]. *L'Encéphale*. oct 2014;40(5):380-6.
29. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. août 2006;26(4-6):365-84.

30. Stone JM, Day F, Tsagaraki H, Valli I, McLean MA, Lythgoe DJ, et al. Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2009;66(6):533-9.
31. Plitman E, Nakajima S, de la Fuente-Sandoval C, Gerretsen P, Chakravarty MM, Kobylanskii J, et al. Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. oct 2014;24(10):1591-605.
32. De la Fuente-Sandoval C, León-Ortiz P, Favila R, Stephano S, Mamo D, Ramírez-Bermúdez J, et al. Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. août 2011;36(9):1781-91.
33. Okusaga OO. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging Dis*. août 2014;5(4):256-62.
34. Garside S, Furtado JC, Mazurek MF. Dopamine-glutamate interactions in the striatum: behaviourally relevant modification of excitotoxicity by dopamine receptor-mediated mechanisms. *Neuroscience*. déc 1996;75(4):1065-74.
35. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. juin 2007;21(4):440-52.
36. 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*. oct 2013;150(1):3-10.
37. Korver-Nieberg N, Quee PJ, Boos HB, Simons CJ, GROUP. The validity of the DSM-IV diagnostic classification system of non-affective psychoses. *Aust N Z J Psychiatry*. déc 2011;45(12):1061-8.
38. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, « just the facts » 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. mai 2009;110(1-3):1-23.
39. Smith TE, Weston CA, Lieberman JA. Schizophrenia (maintenance treatment). *BMJ Clin Evid*. 2009;2009.

## **ANNEXES**

### **Annexe 1 : Recueil de symptômes en pédopsychiatrie**

#### **Symptômes de l'enfance (de 0 à 11 ans + 364 jours)**

Numéro de dossier : Initiales Enquêteur :

Mois et année de naissance : /

Suivi pédopsychiatrique avant 12 ans : Oui ☐ / Non ☐

Mois et année des 12 ans : /

1 seule case doit être cochée par item, si un item est défini présent à un instant T et absent à un autre moment, retenir la présence de l'item :

Présence : - cocher « e » (pour « écrite ») lorsque le symptôme est écrit/décrit dans le dossier

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

Absence : - cocher « e » lorsque l'absence du symptôme est stipulé dans le dossier (par exemple : pas d'angoisse)

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

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

#### **1. Symptômes cognitifs/développementaux**

- Valeur du QI : Nom du test (WISC III, WISC IV...) : .....
- Qi bas (inférieur ou égal à 69) ou si orientation en IME
- Troubles de l'attention, de la concentration
- Retard du développement psychomoteur : marche, acquisitions, graphisme.
- Troubles psychomoteurs : troubles de la latéralisation

- Troubles psychomoteurs : troubles de l'orientation spatiotemporelle
- Autres troubles psychomoteurs : maladresse gestuelle, dysgraphie, troubles de la motricité fine, de l'équilibre
- Troubles et retard de parole/langage
- Troubles articulatoires
- Troubles du langage écrit
- Troubles logico-mathématiques
- Immaturité psychoaffective, enfant immature
- Tics
- Mutisme
- Bégaiement

## 2. Symptômes fonctionnels

- Anorexie/perte de poids non organique
- Hyperphagie
- Potomanie
- Boulimie
- Troubles de l'endormissement/réveils précoces : insomnies d'endormissement, réveils précoces, sommeil perturbé
- Parasomnies : cauchemars importants, terreurs nocturnes, rythmies du sommeil
- Énurésie primaire ou secondaire
- Encoprésie primaire ou secondaire

## 3. Symptômes comportementaux/d'impulsivité

- Comportements auto agressifs

- Conduites oppositionnelles : opposition, irritabilité, colères, agressivité verbale, intolérance à la frustration
- Conduites dyssociales : vols, délinquance, crises clastiques
- Agitation psychomotrice
- Impulsivité
- Fugues

#### 4. Symptômes d'anxiété

- Anxiété /anxiété de séparation
- Éléments du registre obsessionnel : rituels, obsessions, comportement obsessionnel/ritualisé
- Manifestations psychosomatiques
- Éléments phobiques : phobies spécifiques, phobie sociale
- Refus scolaire anxieux (phobie scolaire)

#### 5. Symptômes thymiques

- Tristesse, affects dépressifs
- Auto-dévalorisation
- Ralentissement psychomoteur
- Idées noires, pessimisme
- Exaltation de l'humeur
- Idées suicidaires, velléités suicidaires, de mort

#### 6. Symptômes négatifs

- Retrait, tendance à l'isolement
- Difficultés relationnelles de type inhibition (lorsque l'enfant éprouve des difficultés à entrer en relation avec le groupe de pairs), timidité
- Stéréotypies motrices ou verbales (écholalies)

## 7. Symptômes positifs

- Bizarreries du comportement /des propos
- Eléments évoquant une discordance : maniérisme gestuel et verbal (néologisme), incohérence des propos
- Troubles du cours de la pensée, barrages
- Phobies au caractère atypique
- Angoisse de morcellement
- Fabulations/imaginaire envahissant(e)s
- Idéation délirante

## **Symptômes de l'adolescence (de 12 à 17 ans + 364 jours)**

Numéro de dossier : Initiales Enquêteur :

Mois et année de naissance : /

Suivi pédopsychiatrique après 12 ans : Oui ☐ / Non ☐

Mois et année des 18 ans : /

Une seule case doit être cochée par item, si un item est défini présent à un instant T et absent à un autre moment, retenir la présence de l'item :

Présence : - cocher « e » (pour « écrite ») lorsque le symptôme est écrit/décrit dans le dossier

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

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

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

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

### **1. Symptômes comportementaux/d'impulsivité**

- Comportements auto agressifs avec intentionnalité suicidaire claire (IMV, phlébotomie...).
- Comportements auto agressifs sans intentionnalité suicidaire (scarifications...)
- Tabagisme
- Consommation répétée de toxiques (alcool, cannabis, autres substances psycho-actives)
- Absentéisme scolaire
- Conduites dyssociales : comportement délictueux (délinquance, vols) comportements hétéro-agressifs, crises élastiques
- Conduites oppositionnelles : opposition, irritabilité, colères, agressivité verbale, intolérance à la frustration

- Impulsivité
- Fugues
- Agitation psychomotrice SANS note thymique

## 2. Symptômes d'anxiété

- Angoisse/attaques de paniques
- Manifestations psychosomatiques
- Éléments du registre obsessionnel : rituels, obsessions, comportement ritualisé
- Éléments du registre phobique : phobies spécifiques, phobie sociale
- Refus scolaire anxieux (phobie scolaire)

## 3. Symptômes thymiques

- Humeur triste
- Ralentissement psychomoteur
- Idées noires, idées morbides, pessimisme
- Auto-dévalorisation, culpabilité non délirante
- Anhédonie (diminution/absence de plaisir)
- Idées suicidaires, de mort, velléités suicidaires
- Fluctuations thymiques : labilité thymique, versatilité de l'humeur, élation de l'humeur sur un temps restreint
- Excitation psychomotrice avec note thymique: logorrhée, coq à l'âne...

## 4. Symptômes cognitifs

- Fléchissement des résultats scolaires



- Troubles de l'attention et de la concentration : difficultés attentionnelles, ne parvient pas à se concentrer en classe, attention fluctuante durant les entretiens...
- Trouble des apprentissages : troubles du langage écrit
- Trouble des apprentissages : troubles logicomathématiques
- Valeur du QI: Nom du test (WISC III, WISC IV etc) : .....
- QI bas c'est-à-dire inférieur à 69, à valider aussi quand orientation en IME/IMPro à l'adolescence ou ULIS (anciennes UPI).

### 5. Symptômes négatifs

- Retrait, isolement, inhibition importante, adolescent(e) renfermé(e) dans le sens d'un repli social
- Discours pauvre
- Froideur affective : affects abrasés et/ou détachés, pauvreté des affects, émoussement
- Réticence, refus de contact
- Avolition/ apragmatisme : désinvestissement et diminution du rendement dans les différentes activités du quotidien
- Incurie : défaut d'hygiène, présentation négligée

### 6. Symptômes fonctionnels

- Anorexie/perte de poids non organique
- Hyperphagie
- Potomanie
- Boulimie
- Troubles de l'endormissement/réveils précoces: sommeil perturbé, insomnies
- (endormissement, réveil précoce), inversion du rythme nyctéméral, hypersomnie
- Parasomnies : cauchemars importants, rythmies du sommeil

- Enurésie
- Encoprésie

### 7. Symptômes positifs/de discordance

- Bizarreries du comportement, du contact, des propos
- Discordance, maniérisme, rires immotivés, dissociation, hermétisme
- Phobies atypiques
- Angoisse de morcellement
- Troubles du cours de la pensée, barrages
- Déréalisation/dépersonnalisation
- Hallucinations auditives : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent
- Hallucinations visuelles : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent
- Hallucinations cénesthésiques : seules la présence ou l'absence à un moment donné comptent
- Persécution, suspicion : allant de la forte conviction (persécution) au sentiment flou de suspicion, éléments interprétatifs, méfiance
- Autres idées délirantes : précisez : .....

### **Données démographiques**

Date de naissance :

Sexe :

Saison de naissance :

Rang dans la fratrie :

- Unique ☐

- Aîné ☐
- Médian ☐
- Benjamin ☐
- Jumeau ☐

Scolarisation :

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

Facteurs environnementaux :

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

Antécédents obstétricaux :

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

Antécédents familiaux :

Père

- Absence ☐
- Non renseigné ☐
- abus de substances psycho-actives ☐
- épisode dépressif ☐
- schizophrénie ☐
- trouble bipolaire ☐
- psychose non précisé ☐
- suivi psychiatrique pour des raisons non précisées ☐
- autisme ☐
- retard mental ☐
- autre ☐, précisez :

Mère

- Absence ☐
- Non renseigné ☐
- abus de substances psycho-actives ☐
- épisode dépressif ☐
- schizophrénie ☐
- trouble bipolaire ☐
- psychose non précisé ☐
- suivi psychiatrique pour des raisons non précisées ☐

- autisme ☐
- retard mental ☐
- autre ☐, précisez :

Fratric : (frère/sœur)

- Absence ☐
- Non renseigné ☐
- abus de substances psycho-actives
- épisode dépressif ☐
- schizophrénie ☐
- trouble bipolaire ☐
- psychose non précisé ☐
- suivi psychiatrique pour des raisons non précisés ☐
- autisme ☐
- retard mental ☐
- troubles des conduites ☐
- TDAH ☐
- autre ☐ précisez :

Second degré précisez : oncle/tante ; cousin(e), grand père/mère

- Absence ☐
- Non renseigné ☐
- abus de substances psycho-actives
- épisode dépressif ☐

- schizophrénie ☐
- trouble bipolaire ☐
- psychose non précisé ☐
- suivi psychiatrique pour des raisons non précisés ☐
- autisme ☐
- retard mental ☐
- autre ☐, précisez :

**Prise en charge thérapeutique :**

Age du 1er contact avec la pédopsychiatrie (libérale ou publique) :  ans /  mois

Age de début du suivi en psychiatrie publique :  ans /  mois (selon les critères d'inclusion de l'étude)

Prise en charge pendant l'enfance (de 0 à 11+ 364 jours) :

Prise en charge ambulatoire précisez :

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

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

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

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

Prise en charge ambulatoire précisez :

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

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

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

Prise en charge médicamenteuse :

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

Si oui, âge de 1ère prescription médicamenteuse :  ans /  mois Si oui, nature de la 1ère prescription médicamenteuse:

- Neuroleptique classique sédatif (NLCs) ☐, précisez la nature de la molécule
- Neuroleptique classique incisif (NLCi) ☐, précisez la nature de la molécule
- Antipsychotique atypique (APA) ☐, précisez la nature de la molécule
- Anxiolytique ☐
- Thymorégulateur ☐
- Antidépresseur ☐

- Psychostimulant ☐
- Association ☐, précisez la nature de l'association :

Age 1ère prescription d'un antidépresseur :  ans /  mois

Age de 1ère prescription d'un APA/NLC (s ou i) :  ans /  mois



## **Annexe 2 : Note d'information pour les patients**

### **Etude EDIPHAS**

#### **Etude Dimensionnelle des Phases précoces des troubles Affectifs et de la Schizophrénie**

Monsieur,

Dans le but d'améliorer la reconnaissance de symptômes inauguraux de certaines pathologies psychiques afin d'optimiser les soins proposés aux patients, le pôle de psychiatrie infanto-juvénile du Centre Psychothérapique de Nancy à Laxou mène actuellement une étude (EDIPHAS). Cette étude a pour objectif de rechercher l'existence, durant l'enfance et l'adolescence, de signes précoces et avant-coureurs de diverses pathologies psychologiques présentes chez l'adulte, notamment les troubles affectifs (troubles de l'humeur) et la schizophrénie.

Pour cela, il sera nécessaire de consulter certains éléments de votre dossier de soins de pédopsychiatrie qui est actuellement archivé. Les données vous concernant seront rendues anonymes et en aucun cas votre nom ou des informations personnelles ne paraîtront dans les résultats de l'étude.

Les données recueillies durant cette étude feront l'objet d'un traitement informatique. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant à Madame Chamagne ou à Madame Dumas au Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital d'enfants, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex au 03.83.15.45.53.

Si vous souhaitez davantage de détails, vous pouvez contacter Madame Chamagne ou Madame Dumas qui se tiennent à votre disposition pour toute information complémentaire.

Vous pouvez également communiquer votre éventuelle opposition à la consultation de votre ancien dossier de soins en pédopsychiatrie auprès de ces mêmes personnes, ce qui n'affectera en aucun cas votre prise en charge et les soins que vous recevez actuellement.

Enfin, les résultats de l'étude pourront également vous être communiqués sur votre demande.

Veuillez agréer, Monsieur, l'assurance de nos salutations distinguées.

Charlotte Chamagne

Marie Dumas

Docteur Fabienne Ligier

Interne de spécialité

Interne de spécialité

Praticien Hospitalier

### **Annexe 3 : Tableaux des résultats pour la période de l'enfance de nos patients.**

#### **Symptômes cognitifs et /ou développementaux**

|                                                                              | N=38         |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                                              | Pourcentages |
| QI bas (< ou = 69) ou orientation IME                                        | 37           |
| Troubles de l'attention, de la concentration                                 | 29           |
| Retard du développement psychomoteur                                         | 47           |
| Troubles de la latéralisation                                                | 18           |
| Troubles de l'orientation temporo-spatiale                                   | 24           |
| Autres : maladresse gestuelle, troubles de la motricité fine, de l'équilibre | 32           |
| Troubles et retard de parole / langage                                       | 55           |
| Troubles articulatoires                                                      | 18           |
| Troubles du langage écrit                                                    | 16           |
| Troubles logico-mathématiques                                                | 16           |
| Immaturité psycho-affective, enfant immature                                 | 16           |
| Tics                                                                         | 16           |
| Mutisme                                                                      | 11           |
| Bégaiement                                                                   | 3            |

#### **Symptômes fonctionnels**

|                                               | N=38         |
|-----------------------------------------------|--------------|
|                                               | Pourcentages |
| Anorexie/perte de poids non organique         | 18           |
| Hyperphagie                                   | 5            |
| Potomanie                                     | 3            |
| Boulimie                                      | 5            |
| Troubles de l'endormissement/réveils précoces | 21           |
| Parasomnies                                   | 10           |
| Enurésie primaire ou secondaire               | 34           |
| Encoprésie primaire ou secondaire             | 13           |

#### **Symptômes comportementaux**

|                              | N=38         |
|------------------------------|--------------|
|                              | Pourcentages |
| Comportements auto-agressifs | 16           |
| Conduite oppositionnelles    | 66           |
| Conduite dyssociales         | 45           |
| Agitation psychomotrice      | 55           |
| Impulsivité                  | 56           |
| Fugues                       | 11           |

### **Symptômes d'anxiété**

|                                   | N=38         |
|-----------------------------------|--------------|
|                                   | Pourcentages |
| Anxiété/anxiété de séparation     | 63           |
| Eléments du registre obsessionnel | 8            |
| Manifestations psychosomatiques   | 10           |
| Eléments phobiques                | 8            |
| Refus scolaire anxieux            | 3            |

### **Symptômes thymiques**

|                               | N=38         |
|-------------------------------|--------------|
|                               | Pourcentages |
| Tristesse, affects dépressifs | 26           |
| Auto-dévalorisation           | 18           |
| Idées noires, pessimisme      | 10           |
| Exaltation de l'humeur        | 3            |
| Ralentissement psychomoteur   | 0            |
| Idées suicidaires             | 5            |

### **Symptômes négatifs**

|                                                   | N=38         |
|---------------------------------------------------|--------------|
|                                                   | Pourcentages |
| Retrait, tendance à l'isolement                   | 58           |
| Difficultés relationnelles (inhibition), timidité | 66           |
| Stérotypes motrices ou verbales                   | 10           |

### **Symptômes positifs**

|                                                                                          | N=38         |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                                                          | Pourcentages |
| Bizarreries du comportement/des propos                                                   | 10           |
| Eléments évoquant une discordance : maniérisme gestuel et verbal, incohérence des propos | 13           |
| Troubles du cours de la pensée, barrages                                                 | 13           |
| Phobies atypiques                                                                        | 3            |
| Angoisse de morcellement                                                                 | 3            |
| Fabulations / imaginaire envahissant                                                     | 8            |
| Idéation délirante                                                                       | 13           |

#### **Annexe 4 : Tableaux des résultats pour la période de l'adolescence de nos patients.**

##### **Symptômes comportementaux / d'impulsivité**

|                                                                     | Pourcentages |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|
| Comportements auto-agressifs avec intentionnalité suicidaire claire | 25           |
| Comportement auto-agressifs sans intentionnalité suicidaire         | 30           |
| Tabagisme                                                           | 25           |
| Consommation répétée de toxiques                                    | 38           |
| Absentéisme scolaire                                                | 33           |
| Conduites dyssociales                                               | 53           |
| Conduite oppositionnelles                                           | 62           |
| Impulsivité                                                         | 64           |
| Fugues                                                              | 28           |
| Agitation psychomotrice sans note thymique                          | 49           |

##### **Symptômes d'anxiété**

|                                          | Pourcentages |
|------------------------------------------|--------------|
| Angoisses/attaques de panique            | 60           |
| Manifestations psychosomatiques          | 21           |
| Eléments du registre obsessionnel        | 20           |
| Eléments du registre phobique            | 25           |
| Refus scolaire anxieux (phobie scolaire) | 23           |

##### **Symptômes thymiques**

|                                                   | Pourcentages |
|---------------------------------------------------|--------------|
| Humeur triste                                     | 40           |
| Ralentissement psychomoteur                       | 26           |
| Idées noires, idées morbides, pessimisme          | 27           |
| Auto-dévalorisation, culpabilité non-délirante    | 31           |
| Anhédonie                                         | 22           |
| Idées suicidaires, de mort, velléités suicidaires | 40           |
| Fluctuations thymiques                            | 16           |
| Excitation psychomotrice avec note thymique       | 9            |

##### **Symptômes cognitifs**

|                                       | Pourcentages |
|---------------------------------------|--------------|
| Fléchissement des résultats scolaires | 79           |

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| Troubles de l'intention et de la concentration | 40 |
| Troubles du langage écrit                      | 10 |
| Troubles logicomathématique                    | 12 |
| QI bas (<69 ou orientation en IME/IMPro/ULIS)  | 12 |

### **Symptômes négatifs**

|                                              | Pourcentages |
|----------------------------------------------|--------------|
| Retrait, isolement, inhibition, repli social | 58           |
| Discours pauvre                              | 35           |
| Froideur affective                           | 35           |
| Réticence, refus de contact                  | 46           |
| Avolition / apragmatisme                     | 33           |
| Incurie                                      | 20           |

### **Symptômes fonctionnels**

|                                                           | Pourcentages |
|-----------------------------------------------------------|--------------|
| Anorexie/perte de poids non organique                     | 29           |
| Hyperphagie                                               | 6            |
| Potomanie                                                 | 3            |
| Boulimie                                                  | 3            |
| Troubles de l'endormissement/réveils précoces/hypersomnie | 48           |
| Parasomnies                                               | 17           |
| Enurésie                                                  | 5            |
| Encoprésie                                                | 2            |

### **Symptômes positifs de discordance**

|                                                                    | Pourcentages |
|--------------------------------------------------------------------|--------------|
| Bizarreries du comportement, du contact, des propos                | 49           |
| Discordance, maniérisme, rires immotivés, dissociation, hermétisme | 36           |
| Phobies atypiques                                                  | 10           |
| Angoisse de mortellement                                           | 11           |
| Troubles du cours de la pensée, barrages                           | 36           |
| Déréalisation/dépersonnalisation                                   | 15           |
| Hallucinations auditives                                           | 30           |
| Hallucinations visuelles                                           | 19           |
| Hallucinations cénesthésiques                                      | 10           |
| Persécution, suspicion                                             | 41           |
| Autres idées délirantes                                            | 31           |

VU

NANCY, le **12 mai 2015**

Le Président de Thèse

**Professeur B. KABUTH**

NANCY, le **12 mai 2015**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur M. BRAUN**

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THÈSE/6900

NANCY, le **21 mai 2015**

POUR LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

et par délégation le Vice-Président

**Martial DELIGNON**

---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

La schizophrénie, pathologie qui concerne 1% de la population française, compromet le développement du fonctionnement social, affectif et cognitif des patients. Cet aspect découle d'un processus neurodégénératif qui peut être expliqué par l'activité excessive d'un neurotransmetteur, le glutamate. Cette hyperactivité, aussi appelée excitotoxicité pourrait être freinée par l'instauration précoce d'une thérapeutique efficace par neuroleptiques. L'intérêt de la prise en charge précoce apparaît donc primordial. Cette étude épidémiologique et multicentrique individualise deux types d'entrées dans la maladie schizophrénique. La symptomatologie prodromique positive est caractérisée par un ensemble de symptômes délirants et impulsifs, et la symptomatologie prodromique négative comporte des manifestations plus subtiles telles que le retrait ou la froideur affective. Ce travail a mis en évidence de façon significative que les patients qui présentent une symptomatologie prodromique négative reçoivent le diagnostic de schizophrénie plus tardivement que les autres. Ce retard de diagnostic est également associé à un âge de première prescription de neuroleptiques plus tardive, alors que l'âge de premier contact de ces patients avec la psychiatrie est sensiblement le même que pour les autres. La reconnaissance des symptomatologies prodromiques peut être étayée par une approche développementale et interactionniste de la schizophrénie. Des éléments tels que la présence d'antécédents familiaux, d'un retard de développement psychomoteur, la notion de souffrance fœtale ou néonatale sont des arguments pouvant soutenir la présomption clinique des praticiens.

---

## **TITRE EN ANGLAIS**

Interactionnist approach of schizophrenia prodromal symptoms: identification and comparison of two types of prodromal symptomatology. A retrospective study of 124 patients.

---

## **THÈSE MEDECINE SPECIALISEE – ANNÉE 2015**

---

**MOTS CLEFS :** Schizophrénie, phase prodromique, marqueurs de vulnérabilité, diagnostic précoce, symptômes négatifs.

---

INTITULÉ ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---