

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 44

LA SCHIZOPHRENIE
DONNEES BIOLOGIQUES, GENETIQUES
ET DEPISTAGE PRECOCE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Sihame KHNIZROU
Née le 27 Août 1989 à Laouamra (Larache)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Schizophrénie – Données biologiques – Données génétiques –
Dépistage précoce.

JURY

Mr. J. MEHSSANI
Professeur de Psychiatrie
Mme. S. TELLAL
Professeur de Biochimie
Mr. H. KISRA
Professeur de Psychiatrie
Mme. M. NAZIH
Professeur d'Hématologie
Mr. M. KADIRI
Professeur de Psychiatrie
Mme. Z. LEMKHENTE
Professeur de Parasitologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS:

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <u>Doyen de la FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRA OUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <u>Dir. du Centre National PV</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DA OUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL
---------------------	-----

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHTA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie

Pr. JAAFAR Abdelouhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid

Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan

Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie

Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*

Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne

Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia

Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne

Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces





*Louange à Allah et paix et salut sur le messager d'Allah,
Notre prophète Mohammad ainsi que sur sa famille
et ses compagnons et sur ceux qui se sont alliés à eux.*





*Je dédie ce travail à la mémoire
de mes très chers grands parents
qui aurait été fier de moi, et à mes très chères grands-mères,
Minana KHNIZROU et Zineb ASSRI.*

*A mon très cher père Mohamed KHNIZROU
et à ma très chère mère Malika SOUINI
qui n'ont cessé de me combler par leur amour et leur tendresse,
même si je sais qu'aucune expression ne saura exprimer ma
reconnaissance envers eux.*

*Merci beaucoup Papa et Maman,
je vous aime beaucoup.*





*A mes très chères sœurs Soumia et Imane,
et mon très cher frère Mohamed,*

*A ma chère amie Fatima Zohra GHERIB
qui est plus une sœur qu'une amie,
qui m'ont toujours donné une aide précieuse
tout au long de mes études ainsi
que dans ma vie personnelle.*

*A tous les membres de la famille KHNIZROU
et la famille SOUINI
sans exception.*





A mes chères amies, que ma réussite leur tient à cœur :

*Sanae LANJRI, Maha EL HAMIOUI, Chaymae
DAGHMOUMI, Meryem ABDGHANI,
Safae AMMARI, Hajar AMMARI, Kouds KOUKHA,
Soumia BAHOU, Ilham BENBRAHIM,
Cherise ZIAN, Chaymae ZIAN*

sans vous ma vie ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui.

Je vous aime tous infiniment.

*Sans oublier Mohamed EL OUARDI et ma tante Saliha
ASSOU. Un grand merci pour votre soutien, vos
encouragements, votre aide.*





A tous ceux que j'ai omis de citer

A toutes les personnes qui ont participé

A l'élaboration de ce travail

A tous ceux que j'ai omis de citer



Remerciements





*A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Jamal MEHSSANI
Professeur de Psychiatrie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat.*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites
en acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir
nous ont énormément marqués.*

*Veillez croire ici en l'expression de notre profonde
admiration et notre grand respect.*





*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame Le Professeur Saida TELLAL
Professeur de Biochimie*

*Je lui suis également très reconnaissante pour m'avoir confié
un sujet aussi passionnant, ainsi que pour tout le temps,
la confiance et la liberté qu'elle m'a accordée tout le long
de l'élaboration de ce travail.*

*Ses conseils avisés étaient nécessaires pour l'aboutissement
de cette thèse. Attentive et disponible malgré ses nombreuses
charges, sa compétence, sa rigueur scientifique
et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris.*

*Puisse ce travail représenter l'expression
de ma grande estime et mes sentiments
les plus sincères.*





*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur Hassan KISRA
Professeur de Psychiatrie à la Faculté
de Médecine et de Pharmacie de Rabat
Responsable de l'unité de Pédiopsychiatrie
à l'Hôpital Ar-Razi de Salé.*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer
notre estime et notre profond respect.*





*A notre Maitre et Juge de thèse
Madame Le Professeur Mouna NAZIH
Professeur d'Hématologie Biologique*

*A qui j'adresse mes plus chaleureux remerciements
pour avoir accepté de siéger parmi
ce jury et d'examiner ce travail.*

*Je reste très touchée par la gentillesse
avec laquelle elle m'a accueillie.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance
et mon profond respect.*





*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur Mohamed KADIRI
Professeur de Psychiatrie à la faculté
de Médecine et de Pharmacie de Rabat.*

*C'est un grand honneur pour nous
que vous ayez accepté de faire partie de notre jury de thèse.*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude pour la modestie
et la gentillesse avec lesquelles vous nous avez accueillis.*

*Veillez trouver l'expression de notre grand respect
et nos vifs remerciements.*





A notre Maitre et Juge de thèse
Madame Le Professeur Zohra LEMKHENTE
Professeur de Parasitologie

Je vous remercie vivement pour l'honneur
que vous me faites en acceptant de juger Ce travail.

Je suis très reconnaissante de l'amabilité
avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez croire en l'assurance de mon profond respect
et ma haute considération



Liste des abréviations



ABC	: Age Beginning Course
ACDP	: Acide Trans-1-Aminocyclopentane-1-3-Dicarboxylique
ACTH	: Adrenocorticotrophic Hormone
AMPA	: Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Méthyl-4-Isoxazole Propionate
AP4	: 1-2-Amino-4-Phosphonobutyrate
ARN	: Acide Ribonucléique
ARNm	: Acide Ribonucléique Messenger
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
BVD	: Bovine Viral Diarrhea
CCK	: Cholécystokinine
CIM ou ICD	: Classification Internationale des Maladies
CMV	: Cytomégalovirus
C NMSP	: ¹¹ C-N-Méthylspipérone
COMT	: Catéchol-o-Méthyl Transférase
DALY	: Disability Adjusted Life Years
DIRECT	: Direct Identification of Repeat Expansion and Cloning Technique
DSIP	: Delta-Sleep Inducing Peptide
DSM	: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
DUI	: Duration of Untreated Illness
DUP	: Duration of Untreated Psychosis
FISH	: Hybridation Fluorescente In Situ
GABA	: Gamma-Amino-Butyrique
GAD	: Acide Glutamique Décarboxylase
GH	: Growth Hormone
5-HIAA	: Acide 5-Hydroxy-Indole-Acétique

5-HT	: 5-Hydrotryptamine
HVA	: Acide Homovanillique
LCR	: Liquide Céphalorachidien
LSD	: Lysergic Acid Diethylamide
MAO	: Activité Monoamino-Oxydase
MHPG	: 3-Méthoxy-4-Hydroxyphénylglycol
NAALADase	: N-Acetylated-Alpha-Linked Acidic Dipeptidase
NGF	: Nerve Growth Factor
NMDA	: N-Méthyl-D-Aspartate
PCP	: Phényl-1-Cyclohexyl-1-Pipéridine
RED	: Repeat Expansion Detection
SNP	: Single Nucleotide Polymorphisms
SOPS	: Scale of Prodromal State
SOS	: Symptoms Onset in Schizophrenia
SPI-A	: Schizophrenia Prediction Instrument-Adult
t-MH	: Tele-Méthylhistamine
TRH	: Thyrotropin-Releasing Hormone
TrkB	: Tyrosine Kinase Receptor
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
TEP	: Tomographie Par Emission De Positrons
VIP	: Vasoactive Intestinal Peptide

*Liste des figures
et des tableaux*



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Phases évolutives précoces de la schizophrénie	99
--	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les facteurs de bon et de mauvais pronostic	19
Tableau II : Etudes sur le retard au traitement (Duration of Untreated Psychosis [DUP]).....	100
Tableau III : Symptômes prodromiques de la schizophrénie selon Chapman	104
Tableau IV : Symptômes prodromiques d'après Häfner et al.....	109
Tableau V : Description de la CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental State). Les items sont évalués sur une échelle de 0 à 6, en sévérité d'une part, en fréquence d'autre part	114
Tableau VI : Seuils et groupes issus de la CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental State).....	115
Tableau VII : Avantages et inconvénients d'un diagnostic précoce	117
Tableau VIII : Avantages et inconvénients d'un traitement précoce.....	117

Sommaire



INTRODUCTION	1
PARTIE I : RAPPELS SUR LA SCHIZOPHRENIE	3
I.DEFINITION	4
II. HISTORIQUE.....	5
III.EPIDEMIOLOGIE	7
IV. FORMES CLINIQUES	12
1. En fonction du mode d'entrée dans la maladie	12
1.1 Mode d'entrée aigu	12
1.2 Mode d'entrée progressif	12
2. En fonction de la présentation clinique	13
2.1 Schizophrénie paranoïde	14
2.2 Schizophrénie hébéphrénique	14
2.3 Schizophrénie catatonique	15
2.4 Schizophrénie indifférenciée	15
2.5 Schizophrénie résiduelle	15
2.6 Schizophrénie simple	16
V. LES SYMPTOMES	17
1. Les symptômes positifs	17
2. Les symptômes négatifs	18
VI. DIAGNOSTIC.....	19
1. Le syndrome dissociatif	19
2. Le syndrome de délire paranoïde	21
3. Le syndrome autistique	23
VII. CRITERES DIAGNOSTIQUES	24
1. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon CIM-10	24
2. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-IV-TR	25
3. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-V	27
VIII. EVOLUTION, FACTEURS PRONOSTIQUES	28

IX. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	30
1. Hospitalisation	30
2. Chimiothérapie	31
3. Electroconvulsivothérapie (ECT)	34
4. Psychothérapies	35
PARTIE II : DONNES BIOLOGIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE.....	36
I. HYPOTHESE DOPAMINERGIQUE	37
1. Récepteurs dopaminergiques	38
2. Etudes périphériques	41
2.1 Mesure du taux de dopamine	41
2.2 Mesure du taux d'acide homovanillique (HVA)	41
2.3 Mesure de l'activité monoamino-oxydase (MAO) plaquettaire	44
2.4 Capture plaquettaire de dopamine	45
3. Arguments pharmacologiques	45
4. Tentatives de modélisation	46
II. HYPOTHESE SEROTONINERGIQUE	48
1. Récepteurs sérotoninergiques	48
2. Etudes périphériques	49
2.1 Mesure du taux de 5-HT plasmatique et plaquettaire	49
2.2 Mesure du taux d'acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA)	50
2.3 Capture plaquettaire de sérotonine.....	51
2.4 Corrélations pharmacothérapeutiques	51
III. HYPOTHESE GLUTAMATERGIQUE	53
1. Récepteurs Glutamatergiques	53
2. Dosage du Glutamate	54
3. Arguments pharmacologiques	55
4. Modèles Glutamatergiques	56

IV. HYPOTHESE NORADRENERGIQUE	57
1. Dosages de la noradrénaline et de son métabolite principal	57
2. Arguments pharmacologiques	57
V. HYPOTHESE GABAERGIQUE	59
1. Récepteurs au GABA	59
2. Dosage du GABA	60
VI. HISTAMINE	61
1. Récepteurs Histaminergiques	61
2. Etudes périphériques	61
VII. NEUROPEPTIDES	62
1. Neurotensine	62
2. Cholécystokinine (CCK)	62
3. Somatostatine	62
4. Autres neuropeptides	63
VIII. NEUROTROPHINES	64
IX. NEUROENDOCRINOLOGIE	65
1. Hormone de croissance	65
2. Réponse de la TSH (thyroid stimulating hormone) à la TRH (Thyrotropin-releasing hormone)	65
3. Axe corticotrope	65
X. MARQUEURS IMMUNITAIRES ET HYPOTHESE VIRALE	66
PARTIE III : DONNEES GENETIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE	67
I. GENETIQUE EPIDEMIOLOGIQUE	68
1. Etudes familiales	68
2. Etudes de jumeaux	68
3. Etudes d'adoption	69
II. HYPOTHESES CONCERNANT LE MODE DE TRANSMISSION	70
1. Généralités–méthodes d'analyse	70
2. Modèle de transmission	70

III. IDENTIFICATION DES GENES IMPLIQUES	72
1. Analyses de liaison génétique	72
2. Etudes d'association	74
3. Etudes de liaison réalisée sur le génome entier	75
IV. GENES CANDIDATS	76
V. ANTICIPATION CLINIQUE ET SON MECANISME GENETIQUE	78
1. Anticipation et schizophrénie	79
2. Empreinte génomique	82
3. Biologie moléculaire et schizophrénie	82
3.1 Méthode RED (repeat expansion detection)	82
3.2 Autres méthodes	84
VI. RECHERCHE D'ENDOPHENOTYPES	86
VII. ETUDE D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ASSOCIEES A DES SYMPTOMES PSYCHOTIQUES	89
VIII. EPIGENETIQUE	93
IX. TRANSCRIPTOME	94
X. INTERACTIONS GENE-ENVIRONNEMENT	96
PARTIE IV : DEPISTAGE PRECOCE DE LA SCHIZOPHRENIE	97
I. INTRODUCTION ET DEFINITION DES CONCEPTS	98
II. TRAVAUX DES AUTEURS CLASSIQUES	103
III. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA PHASE PRODROMIQUE	105
1. Concept de phase prodromique dans le DSM-III-R	105
2. Travaux de Häfner et al	106
3. Travaux de Perkins et al	109
4. Travaux de McGlashan et al	110
5. Travaux de l'école de Bonn	111
IV. NOTION D'ETAT MENTAL A RISQUE	112
V. RAPPORT BENEFICES-RISQUES.....	116
VI. ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES	118

VII. ASPECTS THERAPEUTIQUES	120
1. Traitement psychothérapique	120
2. Traitement pharmacologique	120
2.1 Choix du traitement	120
2.2 Etudes contrôlées	121
CONCLUSION	122
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	



Introduction

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique sévère, caractérisée par des hallucinations, un délire, des affects plats ou inappropriés et une détérioration cognitive. Le risque durant la vie est à peu près de 1 %. Elle représente de ce fait un problème de santé publique.

La recherche des marqueurs biologiques dans la schizophrénie est l'une des voies d'approche vers une meilleure compréhension de son étiologie. Les études orientées au départ vers la mesure des différentes substances dans les compartiments biologiques se sont enrichies des progrès en neuro-imagerie.

L'hypothèse selon laquelle un facteur héréditaire interviendrait dans le déterminisme de la schizophrénie existe depuis le début de ce siècle. Les progrès des études épidémiologiques laissent supposer qu'il existerait une composante génétique au sein de ce facteur héréditaire.

La schizophrénie est une affection qui demeure une source majeure de handicap du fait de son retentissement sur le fonctionnement social des individus atteints. De longue date, cliniciens et chercheurs se sont intéressés au diagnostic et au traitement des épisodes psychotiques caractérisés qui marquent le début de la maladie. Les travaux épidémiologiques ont démontré que le début est insidieux dans la majorité des cas avec manifestation de prodromes non spécifiques qui peuvent durer plusieurs mois, voire des années. Il apparaît également que la durée de psychose non traitée joue un rôle sur le pronostic évolutif de la maladie. De nombreux travaux ont cherché à mieux caractériser ces prodromes de façon à identifier les sujets à risque de développer des symptômes psychotiques caractérisés. Ces recherches sont menées de façon très active dans différents centres à travers le monde ; elles comportent à la fois des dispositifs permettant d'améliorer l'accès aux soins et des programmes de recherche visant à mieux définir les caractéristiques cliniques, psychopathologiques et biologiques des sujets à risque, ainsi que les approches thérapeutiques les plus adaptées.

Dans ce travail après des rappels sur la schizophrénie nous nous proposons de décrire ses aspects biologiques, génétiques ainsi que son dépistage précoce.

Partie I :
Rappels sur la Schizophrénie



I.DÉFINITION [1] :

La schizophrénie se manifeste cliniquement par des épisodes aigus associant le délire, les hallucinations, les troubles du comportement et par la persistance de divers symptômes chroniques pouvant constituer un handicap. Contrairement à ce qui est fréquemment rapporté, la schizophrénie n'est pas un dédoublement de la personnalité.

On sait aujourd'hui que la schizophrénie est une maladie du cerveau, identifiée par l'association de trois dimensions psychopathologiques fondamentales :

- ❖ La première dimension est représentée par la transformation ou la distorsion délirante de la réalité, exprimée par des vécus délirants (pensées délirantes) et hallucinatoires (perceptions délirantes).
- ❖ La deuxième dimension est caractérisée par l'appauvrissement affectif et idéo-affectif, qui se manifeste par les symptômes dits « négatifs » tels que l'aboulie, l'apathie, la retraite, la réduction ou l'absence de la capacité de modulation affective de la pensée (réduction de la réactivité émotionnelle face à des stimuli importants).
- ❖ La troisième dimension est caractérisée par la désorganisation de la pensée avec troubles formels de l'idéation et du langage (pauvreté du contenu et incohérence du discours, perte des liens logiques dans les pensées et le raisonnement, réponses tangentielles) avec comme conséquence directe la désorganisation du comportement qui se manifeste notamment par l'incongruité affective, c'est-à-dire une inadéquation entre les modalités expressives du sujet et le contexte émotionnel de la situation (déconnexion entre communication verbale et communication non verbale à connotation émotionnelle).

II. HISTORIQUE [2] :

Historiquement, le psychiatre Emil Kraepelin est le premier, en 1898, à faire la distinction entre la démence précoce décrite cinquante ans avant lui par Bénédict Augustin Morel, et les autres formes de folie. En 1911, elle est renommée schizophrénie par le psychiatre Eugen Bleuler, description plus adéquate de la maladie que la désignation de Kraepelin. Ainsi, en 1898, Emil Kraepelin, parlant de la démence précoce, l'ancêtre théorique de la schizophrénie, lui trouve trois variations : la première est l'hébéphrénie (hébé = adolescence, phrén = esprit) qui qualifie une intense désagrégation de la personnalité; la deuxième est la catatonie, la forme la plus grave; et la troisième et dernière est la forme paranoïde, la forme la moins grave, s'appuyant sur des hallucinations. En 1911, Eugen Bleuler utilise le terme de schizophrénie, et met en avant cinq symptômes: le trouble de l'association des idées, le trouble de l'affectivité, la perte de contact avec la réalité, l'autisme (dans le sens du repli autistique) et le syndrome dissociatif. En 1919, le psychanalyste Victor Tausk est le premier à élaborer une théorie psychanalytique sur la schizophrénie. Puis, en 1950 la psychanalyste suisse Marguerite Sechehaye est l'une des premières à adapter la technique freudienne pour traiter une patiente schizophrène, Renée.

L'un des premiers traitements de la schizophrénie a été la lobotomie frontale (isolation chirurgicale des lobes frontaux) qui permettait de réduire les hallucinations et les délires mais au prix de lourds effets secondaires (graves troubles cognitifs et du comportement). Elle a progressivement disparu avec l'apparition des traitements médicamenteux.

En 1952, le Largactil est le premier médicament à agir efficacement sur plusieurs symptômes de la schizophrénie. Découvert par Laborit, Jean Delay et Pierre Deniker, il s'agit du premier neuroleptique, ce qui marqua un tournant dans l'histoire du traitement de la schizophrénie et des autres psychoses, comme premier succès de la psychopharmacologie. En 1958 l'halopéridol est inventé en Belgique. Il se montre plus efficace et surtout moins sédatif que le Largactil. L'introduction des neuroleptiques s'est étalée sur plusieurs années - voire décennies - car elle suscitait de nombreuses et farouches résistances chez certains psychiatres, entre autres Henri Baruk et Henri Ey en France.

En 1956, Gregory Bateson, Donald D. Jackson, Jay Haley et John Weakland publient leur article commun vers une théorie de la schizophrénie qui introduit le concept de « double contrainte » ou « injonction paradoxale » (double bind). Le rôle du contexte dans l'apparition de la schizophrénie ne vient pas s'opposer aux autres causes possibles, et il est précisé un peu plus tard en ces termes : « Là où prédomine la double contrainte comme modèle de communication, si l'attention diagnostique se concentre sur l'individu ouvertement le plus malade, il est constaté que le comportement de cet individu répond aux critères de la schizophrénie. C'est en ce sens seulement que puisse être accordé à la double contrainte une valeur étiologique. ».

III.EPIDEMIOLOGIE [3] :

Plus de 100 ans de recherche n'ont pas permis de résoudre l'énigme de la schizophrénie qui est considérée comme une pathologie multifactorielle, de la même manière que le diabète ou les maladies cardiovasculaires.

❖ Incidence et prévalence de la schizophrénie :

La schizophrénie est présente dans le monde entier. Son incidence, à savoir le nombre de nouveaux cas pendant une période définie – en général un an – semble être pratiquement la même partout au monde, surtout si la schizophrénie est strictement définie. Une définition stricte comporte notamment les symptômes dits de premier rang tels qu'inspiration et dépossession d'idées, voix faisant des commentaires ou des dialogues. Plus le concept est large plus l'incidence varie. L'incidence annuelle moyenne est d'environ 15 nouveaux cas pour 100 000 personnes. La probabilité d'être atteint de schizophrénie au cours d'une vie est d'environ 0,6 à 1%. Il y a également de très grandes différences dans la prévalence de la schizophrénie – à savoir le nombre de personnes qui en sont atteintes pendant une période donnée. Elle est d'environ 1,0 à 1,5%.

❖ Le spectre schizophrène :

Le tableau clinique de la schizophrénie ne représente pas une entité pathologique naturelle. Il n'y a pas plus des méthodes de laboratoire que des tests permettant un diagnostic sélectif. Ce diagnostic est une convention qui peut parfaitement être modifiée, mais pas n'importe comment, dans le sens d'une compréhension autre ou plus étroite du terme.

Au cours de ces dernières années, il s'est avéré très nettement qu'une partie non négligeable de la population présente des symptômes psychotiques en dessous du seuil diagnostique d'une psychose au sens large, ou d'une schizophrénie au sens strict. Ce qui signifie que la manifestation d'un délire ou d'hallucination n'est pas forcément liée au diagnostic de psychose. Cela signifie aussi que la prévalence d'un trouble clinique peut certes être basse, mais que celle de ses symptômes ou syndromes isolés peut être nettement plus élevée. C'est en fonction de cela que Jim van Os et ses collègues ont trouvé dans

leur méta-analyse une prévalence d'environ 5% et une incidence d'environ 3% de symptômes ou syndromes psychiques subcliniques ne dépassant pas le seuil diagnostique de la schizophrénie. La différence minimale entre incidence et prévalence de la psychose subclinique indique que ces troubles sont pour la plupart plutôt de nature transitoire. Il faut également mentionner que des symptômes psychotiques subcliniques chez les jeunes adultes peuvent environ doubler le risque d'autres troubles psychiques ultérieurs tels que troubles obsessionnels, phobiques, anxieux, etc. Il est parfaitement imaginable que les psychoses subcliniques sont un facteur de risque global des troubles psychiques de tout type.

❖ **Evolution :**

Le risque de chronicité de la schizophrénie est élevé – mais ni le niveau ni la gravité de la chronicisation ne sont connus. Dans sa description originale Kraepelin avait présenté une image très négative de son évolution.

Ses observations résultent du fait qu'il a surtout suivi un groupe de schizophrènes hospitalisés. Hegarty a identifié en 1994 plus de 800 études s'étant intéressées entre 1895 et 1992 à l'évolution de la schizophrénie. Il en a conclu qu'environ 40% des patients bénéficieront d'une amélioration au cours des années suivant le début de leur maladie. Ce calcul plutôt favorable repose sur des études datant des années 1950, alors qu'à partir des années 1980 une nouvelle tendance à une évolution moins favorable s'est dessinée dans plusieurs études. Ce qui est probablement un artéfact en rapport avec l'introduction de critères plus stricts dans la classification internationale des maladies (CIM) et le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM), qui décrivent l'évolution du groupe central des personnes atteintes de schizophrénie. Avec certaines variations on peut suivre la règle des 3 tiers bien connue, valable pour de nombreuses maladies chroniques :

- Un tiers ne présente plus aucun symptôme après une première maladie.
- Un tiers est légèrement handicapé.
- Un tiers est gravement handicapé.

Un résultat bien documenté est celui des différences d'évolution entre pays en voie de développement et pays industrialisés. Alors que dans les premiers environ 2/3 des patients sont en rémission, il n'y en a plus qu'environ 1/3 en rémission complète dans les pays industrialisés. Les explications en sont surtout les meilleurs réseaux sociaux dans les pays en voie de développement, de même que le profil d'exigences plus bas pour un développement professionnel. De telles interprétations sont toutefois spéculatives.

❖ Différences entre les sexes :

Les différences entre les sexes sont bien connues pour les troubles schizophréniques. Les mieux connues sont celles dans l'âge de la première manifestation. Les femmes la déclenchent en moyenne 3 à 5 ans plus tard que les hommes, dont la moyenne d'âge lors de la pose du diagnostic est d'environ 25 ans. Les femmes présentent cependant un deuxième pic après 40 ans, probablement secondaire à la chute des œstrogènes à la ménopause, ces hormones étant supposées avoir un effet protecteur antipsychotique. Globalement, les femmes ont une meilleure évolution que les hommes. Elles sont moins souvent/longtemps hospitalisées, leur adaptation sociale et leur situation existentielle sont globalement meilleures que celles des hommes. Du fait qu'elles débutent leur maladie plus tardivement les femmes ont un risque accru de perdre leur situation professionnelle ou même leurs relations sociales. Alors que les schizophrènes hommes doivent se créer de nouveaux rôles, les femmes ont plutôt pour but de conserver le rôle qu'elles ont déjà atteint. Si ces femmes ont une famille, elles conservent généralement la garde de leurs enfants même pendant les phases aiguës de leur maladie.

❖ Poids de la maladie :

Le poids de la schizophrénie est énorme. Il ne s'agit pas que des conséquences personnelles mais bien aussi des coûts sociaux de cette maladie. L'économie de la santé tente de mesurer le poids de cette maladie en paramètres économiques. L'un d'eux est DALY (Disability Adjusted Life Years), qui associe dans un seul indicateur les conséquences du risque accru de décès et le temps pendant lequel le patient a vécu avec son handicap. Un DALY dans ce calcul est 1 année de santé perdue. Avec cette méthode de calcul

la schizophrénie cause dans le monde entier 1,1% de toutes les DALY pour tous les groupes de maladie. Malgré que la schizophrénie ne soit pas une maladie du siècle comme l'hypertension ou le diabète, elle occupe la 8^{ème} place des maladies handicapantes les plus courantes dans la classe d'âge de 15 à 44 ans dans le monde entier. Pendant les phases actives son handicap est comparable à celui des paraplégiques et impose les mesures de soutien adéquates.

❖ **Mortalité**

L'espérance de vie moyenne des schizophrènes est raccourcie d'environ 10 ans. Par rapport à la population générale le risque de décès est multiplié par 5 pour les hommes et 2,5 pour les femmes. Ce risque accru est principalement le fait de suicide. Environ 30% des patients portant le diagnostic de schizophrénie ont fait au moins 1 tentative de suicide au cours de leur vie. Environ 10% meurent par suicide. Mentionnons également à cet égard que les schizophrènes ont aussi un risque accru de mourir de causes naturelles.

❖ **Stress des proches :**

Le risque pour les proches va des pathologies physiques dues au stress à la stigmatisation par leur environnement, en passant par des troubles psychiques manifestes tels que dépressions, amputation de leur vie sociale, charges financières. Leur plus grand problème est que leur relation avec la personne malade change. Soutenir les proches des schizophrènes est une urgence au vu des changements dramatiques des systèmes de prise en charge psychosociale. Alors qu'auparavant les malades étaient traités et pris en charge pendant des années et décennies dans des hôpitaux de campagne, les patients ne sont plus hospitalisés que lors des crises. Ils passent la plus grande partie de leur existence hors de l'hôpital, dans leur environnement social familial. Le principal réseau dans lequel ils reviennent en raison de leur maladie est généralement leur famille. 60 à 70% des patients même adultes vivent avec leur plus proche famille.

❖ Problèmes légaux

Une idée largement présente dans le monde entier, surtout dans les médias, est que les schizophrènes sont particulièrement dangereux. Les psychiatres tendent presque par réflexe à la réfuter. Il est vrai que les schizophrènes ont un risque accru de violence, mais dans certaines conditions. Les hommes surtout ont tendance à être violents essentiellement après avoir abusé de certaines substances. Le risque pour la population est cependant très faible, car ces actes violents sont quantitativement très rares et les victimes en sont pour la plupart issues de l'environnement familial de ces malades. Egalement les personnes souffrant des psychoses schizophréniques ont un risque accru d'être victimes d'actes violents d'autres personnes.

Dans la réalité de la prise en charge, d'autres problèmes légaux sont cependant le plus souvent confrontés, notamment l'hospitalisation des patients contre leur gré. De nombreux spécialistes sont d'avis qu'une hospitalisation forcée est dans la très grande majorité des cas une décision inapplicable.

A l'opposé il y a cependant les différences considérables dans les hospitalisations forcées entre les différents pays d'Europe. De telles différences sont retrouvées en Suisse, où les hospitalisations forcées sont en moyenne plus nombreuses que dans d'autres pays voisins. Ces grandes différences montrent que les hospitalisations forcées ne résultent pas que de nécessités objectives, mais sont souvent en relation avec des philosophies de prise en charge différentes dans telle ou telle région ou nation, conditions cadres légales bien précises y compris.

❖ Coûts

La schizophrénie a la plupart du temps des répercussions financières considérables pour le patient lui-même, mais aussi pour ses proches et la société. Les psychoses sont considérées comme la plus onéreuse des maladies psychiatriques dans les pays industrialisés, avec des dépenses oscillant entre 1,5 et 2,5% des coûts globaux de la santé. Seules les démences et les pathologies associées à l'abus d'alcool occasionnent des coûts plus élevés dans le budget global.

IV. FORMES CLINIQUES :

1. En fonction du mode d'entrée dans la maladie [4] :

Les débuts de la maladie peuvent cependant prendre des formes très variables, qu'on peut grossièrement articuler en « début aigu » et « début progressif ».

1.1 Mode d'entrée aigu :

- ❖ **Episode psychotique aigu** (ou « bouffée aigue ») : 10 à 20 % des schizophrénies se révèlent sur ce mode.
- ❖ **Episode thymique atypique** à symptomatologie évocatrice :
 - Épisode maniaque, dépressif ou mixte avec éléments dissociatifs ;
 - Sont évocateurs : asyntonie, froideur des affects, délire non congruent à l'humeur, détachement, réticence, incohérence, suspension de la pensée et du discours, angoisse massive, étrangeté du délire, automutilations, geste suicide bizarrement motivé...
- ❖ **Etat confuso-onirique** : éliminer une pathologie somatique.
- ❖ **Trouble des conduites et actes médicolégaux** :
 - Crise clastique, agression ;
 - Automutilations, tentative d'hallucination ...
 - Fugue ou voyage pathologique.

1.2 Mode d'entrée progressif :

Les manifestations décrites peuvent coexister et s'intriquer entre elles :

- ❖ **Affaiblissement physique et psychique** :
 - Clinophilie, incurie, perte d'hygiène, négligence ;
 - Apragmatisme, apathie, indifférence, diminution du rendement intellectuel, désintérêt, fléchissement scolaire, inadaptation professionnelle ;
 - Appauvrissement idéique, troubles de mémoire et de concentration.

- ❖ **Modification de la personnalité et de l'affectivité :**
 - Isolement, retrait, irritabilité ;
 - Froideur des affects, indifférence, ambivalence ;
 - Activités étranges, entres d'intérêt bizarres, contact étrange.
- ❖ **Troubles du comportement :**
 - Troubles des conduites sexuelles ;
 - Troubles des conduites alimentaires ;
 - Addictions ;
 - Vagabondage, errance, voyage pathologique ;
 - Comportement bizarre, inadapté ; adhésion à des communautés marginales ;
 - Inversion du rythme de vie.
- ❖ **Symptomatologie pseudo-névrotique :**
 - Trouble pseudo-obsessionnel (absence de lutte anxieuse) ;
 - Trouble pseudo-phobique (thèmes multiples, délirants...) ;
 - Hystérie froide, hypochondrie, dysmorphophobie.
- ❖ **Accentuation progressive d'une personnalité pré-morbide de type « psychotique » (schizoïde, schizotypique).**

2. En fonction de la présentation clinique [5] :

La CIM-10 et le DSM-IV-TR proposent en commun cinq sous-types de schizophrénie : paranoïde, hébéphrénique, catatonique, indifférenciée, résiduelle. La CIM-10 retient deux autres sous types : la schizophrénie simple et la dépression post schizophrénique, que le DSM-IV-TR propose seulement en annexe pour études supplémentaires. Ces sous types n'existent plus dans le DSM-5 mais sont toujours pris en considération dans la pratique clinique.

2.1 Schizophrénie paranoïde :

C'est la forme la plus souvent observée. Elle se caractérise par une activité délirante au premier plan du tableau clinique, habituellement accompagnée d'hallucinations en particulier auditives, verbales parfois cénesthésiques, tactiles ou olfactives. Les idées délirantes sont souvent bizarres, à tout le moins invraisemblables et leur argumentation est pauvre voire inexistante. Les thèmes de persécution, d'influence, de référence sont les plus fréquents mais d'autres thèmes s'observent : missions divines, omnipotence, métamorphose corporelle ou érotomanie. Les affects sont moins abrasés, le discours et le comportement moins désorganisés que dans l'hébéphrénie.

La schizophrénie paranoïde débute en moyenne plus tardivement que les autres formes. Elle évolue souvent par épisodes, dans l'intervalle desquelles il peut y avoir des rémissions partielles ou totales. On estime que, sur le très long terme, environ la moitié des patients paranoïdes évoluent vers des formes indifférenciées ou résiduelles. Dans l'ensemble, le pronostic des formes paranoïdes est meilleur que celui des formes hébéphréniques ou indifférenciées, surtout en ce qui concerne le fonctionnement professionnel et la capacité à vivre de façon indépendante.

2.2 Schizophrénie hébéphrénique :

Dans cette forme dénommée « type désorganisé » dans le DSM-IV-TR, la symptomatologie déficitaire et la discordance sont au premier plan : discours décousu, diffluant voir incohérent, affects émoussés ou incongrus, bizarreries du comportement, incurie, maniérisme et stéréotypie. Le délire est pauvre, inorganisé et parfois tout à fait hermétique. L'hébéphrénie s'installe de façon insidieuse et précoce, en général chez des sujets présentant déjà des problèmes d'adaptation. L'évolution est habituellement chronique sans rémission notable. Les chimiothérapies neuroleptiques ont une efficacité médiocre. Toute possibilité d'insertion sociale est compromise.

2.3 Schizophrénie catatonique :

Elle est actuellement très rare dans les pays développés mais reste assez fréquente ailleurs. Les symptômes de la série catatonique y dominent. La discordance affecte la psychomotricité. Outre le maniérisme de la mimique et des attitudes ainsi que les phénomènes d'écho, on observe du négativisme (mutisme, refus de tendre la main, d'ouvrir les yeux ou de manger), des stéréotypies gestuelles plus ou moins complexes, des postures catatoniques et parfois un refuge dans une attitude cataleptique globale (immobilité de gisant, repli du corps en fœtus). Les perturbations psychomotrices peuvent alterner d'un extrême à l'autre : hyperkinésie ou stupeur, obéissance automatique ou conduites d'opposition. La survenue d'épisodes d'agitation violente est caractéristique de cette forme de schizophrénie.

2.4 La schizophrénie indifférenciée :

Elle regroupe des états répondant aux critères sémiologiques de la schizophrénie mais ne correspondant ni à la forme paranoïde, ni à la forme catatonique, ni à l'hébéphrénie, ou répondant simultanément aux critères de plusieurs de ces formes symptomatiques sans prédominance de l'une d'entre elles. Le diagnostic de schizophrénie indifférenciée parfois dite « atypique » est actuellement porté assez souvent. La catamnèse prolongée de patients de type paranoïde indique qu'une proportion notable évolue vers le type indifférencié.

2.5 Schizophrénie résiduelle :

Le diagnostic de type résiduel est porté lorsqu'il y a rémission syndromique partielle. Les symptômes productifs ont régressé mais le patient reste nettement symptomatique présentant surtout des symptômes négatifs. Le patient est hypoactif, son discours et son affectivité restent assez pauvres, son contact est médiocre et sa vie sociale est réduite. Cet état résiduel peut être stable sur une très longue durée. Il évolue parfois vers une rémission plus nette. D'autres fois, c'est un état transitoire entre deux épisodes florides.

2.6 Schizophrénie simple :

C'est une forme probablement rare. Elle se caractérise par une installation insidieuse d'une symptomatologie déficitaire et discordante sans qu'il y ait jamais de symptômes productifs (hallucinations ou délire). De façon progressive mais nette, la personnalité se modifie, les investissements se réduisent, le fonctionnement se détériore dans tous les domaines (arrêt de la scolarité ou de la profession, tendance à l'isolement, incurie). Parfois surviennent des esclandres et des accès d'agitation franchement discordants. Dans cette forme clinique où il est difficile de porter un diagnostic fiable, les renseignements fournis par l'entourage sont précieux lorsqu'ils apportent la notion de bizarreries du comportement, de périodes d'apragmatisme total voire de clinophilie et de totale indifférence affective. Certains patients ont une existence stéréotypée, bénéficiant souvent de la tolérance surprenante d'un parent ou d'un conjoint, d'autres mènent une existence marginale.

V. LES SYMPTOMES [6] :

Le diagnostic de la schizophrénie est souvent difficile à établir au début de la maladie, en raison de la variabilité des signes cliniques d'un patient à l'autre. En plus, il n'y a aucun symptôme spécifique à cette maladie et c'est l'association de plusieurs éléments qui permet de porter ce diagnostic.

Les symptômes de la schizophrénie se classent en deux catégories : les symptômes positifs et les symptômes négatifs.

1. Les symptômes positifs :

Les symptômes positifs, ou manifestations productives, sont les suivants :

- ❖ Hallucinations ;
- ❖ Idées délirantes ;
- ❖ Troubles de la pensée avec désorganisation, mégalomanie, pensées bizarres ;
- ❖ Réticence ;
- ❖ Méfiance ;
- ❖ Hostilité ;
- ❖ Tension ;
- ❖ Maniérisme ;
- ❖ Excitation.

2. Les symptômes négatifs :

Les symptômes négatifs, ou déficit des fonctions cognitives, sociales et affectives, sont représentés par :

- ❖ Un émoussement des affects ;
- ❖ Une apathie ;
- ❖ Un apragmatisme ;
- ❖ Un retrait social ;
- ❖ Un retrait affectif ;
- ❖ Une anhédonie ;
- ❖ Des préoccupations somatiques ;
- ❖ Une anxiété ;
- ❖ Un sentiment de culpabilité ;
- ❖ Une tendance dépressive ;
- ❖ Un ralentissement moteur.

VI. DIAGNOSTIC [6] :

La symptomatologie s'axe autour d'un trépied clinique essentiel : la dissociation, le délire paranoïde et l'autisme.

1. Le syndrome dissociatif :

La dissociation correspond à la rupture de l'unité psychique, provoquant un relâchement des processus associatifs qui permettent le fonctionnement mental. Le syndrome dissociatif comprend lui-même trois axes sémiologiques, qui sont la dissociation psychique, affective et du comportement.

❖ **Dissociation psychique** est caractérisée par :

- **Des troubles des fonctions élémentaires** : surstimulation du patient par les perceptions intérieures et extérieures, se manifestant par une distractibilité majeure aux stimuli ;
- **Des troubles du cours de la pensée** :
 - ✚ Flou de la pensée et incohérence du discours, secondaire à un relâchement des associations idéiques ;
 - ✚ Pensée discontinue, entraînant une altération du début idéique avec des barrages (suspension brutale du discours), et parfois un fading mental (le discours se ralentit, devient inaudible puis reprend brusquement son débit normal) ;
- **Des troubles du langage** :
 - ✚ Latence des réponses ;
 - ✚ Altération de l'intonation, de l'articulation, du rythme de la voix (prosodie) ;
 - ✚ Mutisme ;
 - ✚ Réponse à côté ;
 - ✚ Paralogisme : modification du sens des mots ;
 - ✚ Néologismes : invention des mots ;
 - ✚ Présence possible d'une schizophasie : création par le patient d'un néologisme incompréhensible.

• **Une altération du système logique :**

- ✚ Inadéquation de la logique ;
- ✚ Patient illogique ou pseudo-logique ;
- ✚ Pensée magique du patient ;
- ✚ Toute- puissance de ses idées qui ont valeur de vérité, de réalité ;
- ✚ Rationalisme morbide correspond au raisonnement propre du patient, utilisant son raisonnement pseudo-scientifique, pseudo-logique pour expliquer certains faits ou sensations.

❖ **Dissociation affective :**

Les symptômes de dissociation affective sont à l'origine d'une perturbation de la vie sociale familiale et sentimentale du sujet, d'un isolement social et au maximum d'un apragmatisme, le sujet n'effectuant même plus les gestes de la vie quotidienne :

- Athymhormie (indifférence affective ou perte de l'élan vital), exprimée par :
 - ✚ Un retrait ;
 - ✚ Un désintérêt du sujet vis-à-vis de son entourage, de ses activités ;
 - ✚ Un contact froid ;
 - ✚ Un négativisme possible : refus actif aux sollicitations extérieures.
- Ambivalence importante des affects (expression simultanée de sentiments opposés et de pulsions) ;
- Régression narcissique, auto-érotique, homosexuelle, incestueuse ;
- Réactions émotionnelles brutales, inappropriées :
 - ✚ Colère violente lors de frustration minimale ;
 - ✚ Rire immotivés ;
 - ✚ Expression émotionnelle brutale et inadaptée d'angoisse ou de désespoir (parathymie).

❖ **Dissociation comportementale :**

La dissociation schizophrénique est considérée comme l'expression comportementale de la dissociation. Elle inclut l'ambivalence, où le patient associe des états psychiques opposés (trois types d'ambivalence affective, associant amour/haine, la bizarrerie (idées étranges du patient), l'impénétrabilité du discours, de la vie du patient, un détachement du réel. La bizarrerie est caractérisée par des attitudes et des gestuelles maladroites, un maniérisme.

Le syndrome catatonique regroupe un négativisme psychomoteur (clinophilie, refus alimentaire, opposition, refus de la main tendue, mutisme), une catalepsie (maintien des attitudes imposées), une inertie (suspension des gestes, des activités), des stéréotypies verbales, des parakinésies (stéréotypies gestuelles, échovités, échopraxie), des impulsions motrices (actes auto ou hétéro-agressifs). Aboulie, apragmatisme, rires immotivés.

2. Le syndrome de délire paranoïde :

Le délire peut être considéré comme secondaire à la dissociation, et fait apparaître l'illogisme de la pensée du sujet.

Il s'agit d'un délire chronique (d'une durée supérieure à 6 mois), pouvant être émaillé de décompensations aiguës.

Les mécanismes sont polymorphes, mais les plus fréquents sont les hallucinations et l'automatisme mental.

Les hallucinations sont le plus souvent acoustico-verbales et psychiques, mais peuvent aussi être visuelles, olfactives ou cénesthésiques.

L'automatisme mental est un syndrome hallucinatoire caractérisé par le fonctionnement automatique, spontané et dissident d'une partie de sa volonté, et psychique en contrôlant ses actes, sa pensée.

On distingue le petit automatisme mental :

- ❖ Interférence de la pensée ;
- ❖ Parasitisme de la pensée ;
- ❖ Télépathie, intuition abstraite.

Le petit automatisme se complète ensuite progressivement et évolue vers le grand (ou triple) automatisme mental :

- ❖ Idéo-verbal : hallucinations psychosensorielles et psychiques, dont le contenu peut être :
 - Commentaires et énonciations des actes et de la pensée ;
 - Echos de la pensée, de la lecture ;
 - Vol et devinement de la pensée ;
 - Mentisme, sensation de télépathie.
- ❖ Sensoriel et sensitif : hallucinations visuelles, olfactives, gustatives, cénesthésiques ;
- ❖ Psychomoteur : hallucinations psychomotrices (mouvements imposés, articulation verbale imposée).

Le triple automatisme mental peut s'exprimer par le syndrome d'influence. Il s'agit d'un délire caractérisé par la conviction d'être soumis à une influence extérieure. Le sujet croit être dépossédé de sa pensée par une force extérieure qui l'oblige à penser d'une façon qui n'est pas la sienne, lui impose des actes et des sentiments.

Les thèmes du délire sont également polymorphes, mais aucun n'est spécifique du délire paranoïde. Les thèmes délirants sont centrés sur les idées de persécution, d'influence, de toute-puissance, de référence, mystique.... On peut retrouver des idées délirantes de transformations corporelles (dysmorphophobie, négations d'organes), de morcellement du corps, et un syndrome de dépersonnalisation-déréalisation.

Le délire est flou, non structuré, non systématisé (ce qui le distingue du délire paranoïaque). L'adhésion au délire est totale, avec absence de critique. La participation affective est intense : il peut être vécu dans un état d'euphorie ou dans une atmosphère d'angoisse le plus fréquemment.

3. Le syndrome autistique :

L'autisme est caractérisé par :

- ❖ La perte du « contact vital avec la réalité » ;
- ❖ Le retrait du monde ;
- ❖ Le détachement de la réalité ;
- ❖ Le repli de l'individu sur un monde intérieur reconstruit selon un mode délirant.

Ce monde intérieur est hermétique, laisse peu de place à la communication.

VII. CRITERES DIAGNOSTIQUES :

1. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon CIM-10 [5] :

A. Symptômes caractéristiques : repose sur la présence d'un ou plusieurs critères de (a à d) ou de deux critères ou plus de (e à h), pendant une période supérieure ou égale à un mois, ou d'un critère (i) pendant une période supérieure ou égale à 12 mois, sans faire référence à une phase prodromique non psychotique :

- a. Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
- b. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
- c. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
- d. Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant par exemple l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains.
- e. Hallucinations persistantes de n'importe quel type accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.
- f. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.

- g. Symptômes "négatifs" : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates.
- h. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même et un retrait social.

B. Critères d'exclusion :

- ❖ Symptômes dépressifs ou maniaques au premier plan, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles de l'humeur. Ou symptômes affectifs d'importance à peu près égale aux symptômes schizophréniques et se développant simultanément : trouble schizo-affectif.
- ❖ Atteinte cérébrale manifeste ou apparaissant au cours d'une épilepsie.
- ❖ Intoxication ou un sevrage à une substance psycho-active.

2. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-IV-TR [7] :

A. Symptômes caractéristiques : Deux ou plus des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement :

- Idées délirantes.
- Hallucinations.
- Discours désorganisé.
- Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
- Symptômes négatifs.

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

B. Disfonctionnement social / des activités : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels, sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation.

C. Durée : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère « A » et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère « A » présents sous une forme atténuée (par exemple : croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur : Un trouble schizo-affectif et un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques sont éliminés soit parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'est présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit parce que la durée totale de présence des épisodes thymiques pendant les symptômes de la phase active est brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

E. Exclusion d'une affection médicale générale / due à une substance : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.

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

3. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-V [5] :

Le DSM-V apporte un ensemble de changements concernant la schizophrénie dont les plus importants sont :

- L'élimination de l'importance spécifique des délires « bizarres » et des hallucinations auditives de premier ordre schneidérien.
- Besoins de 2 critères « A » pour le diagnostic.
- Besoin d'au moins 1 critère de : délires, hallucinations, discours désorganisé.
- L'élimination des sous types de la schizophrénie : paranoïde, catatonique, désorganisé, indifférencié, résiduelle.

VIII. EVOLUTION, FACTEURS PRONOSTIQUES [6] :

Il existe différents aspects évolutifs :

- ❖ Simple accès ;
- ❖ Accès déficitaires ou délirants entrecoupés de phases de rémission ;
- ❖ Résistance : échec à au moins 3 traitements neuroleptiques appartenant à 2 familles différentes, prescrits à dose efficace pendant au moins 6 semaines, sans amélioration clinique.

Les rechutes et les caractéristiques de la maladie au cours des cinq premières années sont souvent prédictives de l'évolution de la maladie. Chaque rechute est généralement suivie par une aggravation du fonctionnement de base du patient :

- ❖ Atténuation des symptômes positifs avec le temps ;
- ❖ Aggravation des symptômes négatifs.
- ❖ On observe :
 - ✚ Une insertion sociale correcte dans 20 à 30 % des cas ;
 - ✚ Un handicap dans 40 à 60 % des cas.

Les 6 premières années de la maladie sont une période à risque pour le suicide :

- ❖ Suicide dans 10 % des cas ;
- ❖ Tentative de suicide dans 20 à 40 % des cas.

L'évolution peut se faire également vers une dépression post-psychotique.

Le **tableau I** résume les facteurs de bon et de mauvais pronostic.

Tableau I : Les facteurs de bon et de mauvais pronostic [8] :

Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic
<p><u>Mode d'entrée dans la maladie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Début tardifs et aigu ; • Facteur déclenchant identifiable du premier épisode ; • Bonne adaptation pré-morbide ; • Evolution rapidement intermittente ; <p><u>Phase d'état :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prédominance des symptômes positifs ; • Symptômes thymiques <p><u>Terrain :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents familiaux de troubles de l'humeur ; • Entourage de bonne qualité ; • Niveau socioculturel élevé ; <p><u>Traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge précoce ; • Capacité à maintenir une relation thérapeutique au long cours ; • Bonne réponse à la chimiothérapie ; 	<p><u>Mode d'entrée dans la maladie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Début précoce (<18ans) et insidieux ; • Absence de facteur déclenchant identifiable ; • Mauvaise adaptation pré-morbide ; • Evolution continue, rechutes nombreuses ; <p><u>Phase d'état :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prédominance des symptômes négatifs ; • Froideur, isolement, autisme ; <p><u>Terrain :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents familiaux de psychoses chroniques ; • Isolement, célibat ; • Bas niveau socioculturel ; <p><u>Traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge tardive ; • Incapacité à maintenir une relation thérapeutique au long cours ; • Mauvaise réponse à la chimiothérapie ;

IX. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE [6] :

La prise en charge thérapeutique de la schizophrénie est pluridisciplinaire et nécessite un travail en réseau. Les différentes structures intervenant sont les structures hospitalières, les structures extrahospitalières : centre médicopsychologique, centre d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP), centre d'aide par le travail (CAT), ateliers protégés... Les psychiatres, psychologues et infirmiers interviennent en hospitalisation, en ambulatoire et lors de visites à domicile. Les différents organismes sociaux, les assistantes sociales, le médecin traitant, l'entourage familial et amical jouent un rôle également important.

1. Hospitalisation :

L'hospitalisation initiale, libre ou parfois à la demande d'un tiers ou d'office, est nécessaire pour :

- ❖ Etablir le diagnostic ;
- ❖ Effectuer les bilans complémentaires pour éliminer une étiologie organique (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique cérébrale) ;
- ❖ Mettre en place un traitement antipsychotique.

L'hospitalisation sera ensuite indiquée devant :

- ❖ Une angoisse importante ;
- ❖ Un risque suicidaire ;
- ❖ Une exacerbation du délire ;
- ❖ Une exacerbation des symptômes négatifs ;
- ❖ Une exacerbation du syndrome de désorganisation ;
- ❖ UN risque de passage à l'acte (auto ou hétéro-agressif).

2. Chimiothérapie :

❖ Antipsychotiques atypiques (2^{ème} génération) :

Ils doivent être prescrits en première intention (surtout chez l'adolescent) :

- Ils sont efficaces sur les symptômes positifs (comparables aux neuroleptiques classiques) ;
- Ils sont plus efficaces sur les symptômes négatifs ;
- Ils entraînent moins d'effets secondaires extrapyramidaux ;
- Ils entraînent moins d'effets métaboliques endocriniens.
- Ils peuvent être utilisés :
- L'amisulpride (SOLIAN[®]) : posologie de 50 à 400 mg/j si prédominance de symptômes négatifs ; la posologie recommandée en cas de symptômes positifs est située entre 600 et 900 mg/j, selon les différents travaux de réceptologie concernant les neuroleptiques ;
- L'olanzapine (ZYPREXA[®]) : posologie de 5 à 20 mg/j (comprimés, velotab, forme injectable) ;
- Le rispéridone (RISPERDAL[®]) : posologie de 4 à 16 mg/j (comprimés, solution buvable).

La durée minimale de prescription est de 4 à 6 semaines à dose efficace pour juger de l'efficacité du traitement. Un antipsychotique de classe différente sera essayé si le traitement est inefficace.

En dernière intention, on peut utiliser la clozapine (LEPONEX[®]), à la posologie de 150 à 600 mg/j (sans dépasser 900 mg/j), en surveillant la numération-formule sanguine (risque d'agranulocytose).

Privilégier la monothérapie orale : le ratio efficacité/tolérance est plus favorable que les produits de 1^{ère} génération ; on peut avoir recours aux antipsychotiques conventionnels en cas d'efficacité insuffisante.

❖ **Neuroleptiques classiques :**

Ils existent sous forme per os ou intramusculaire. On peut utiliser l'haloperidol (HALDOL[®]), à visée antiproductive, à la posologie de 5 à 15 mg/j.

❖ **Traitement sédatifs :**

Les benzodiazépines sont utiles en cas d'angoisse majeure : TEMESTA[®], RIVOTRIL[®], VALIUM[®].

Des neuroleptiques sédatifs peuvent être utilisés en cas d'agitation importante, de raptus anxieux (TERCIAN[®], LARGACTIL[®], NOZINAN[®]...).

Il est nécessaire de réaliser un électrocardiogramme lors d'une association avec les autres neuroleptiques ou antipsychotiques car il existe un risque d'allongement du QT.

❖ **Antidépresseurs :**

Les antidépresseurs sont indiqués dans le cas de dépression post-psychotique, d'épisode dépressif dans le cadre d'un trouble schizo-affectif, et dans le traitement de la symptomatologie déficitaire du schizophrène.

Dans les deux premiers cas, on augmentera progressivement les doses jusqu'à atteindre les posologies efficaces. Une surveillance clinique et paraclinique doit être mise en œuvre.

Dans la dernière situation, on utilise des doses modérées d'antidépresseurs sérotoninergiques en association à un neuroleptique atypique (désinhibiteur).

❖ **Neuroleptiques à action prolongée ou retard :**

Les critères permettant d'individualiser les patients nécessitant un traitement neuroleptique au long cours sont les suivants : nombreuses rechutes antérieures, poussées évolutives actuelles ou antérieures ayant entraîné une désocialisation importante, troubles du comportement graves, patients qui ont nécessité de fortes doses de neuroleptiques et/ou une longue hospitalisation pour une réduction des symptômes.

Les neuroleptiques retard ne doivent être envisagés que si l'observance thérapeutique est impossible.

La voie d'administration est parentérale (intramusculaire) exclusivement. Les avantages de ce traitement sont de faciliter la prise du traitement, et d'avoir la certitude de la compliance et de l'observance thérapeutique.

HALDOL[®] DECANOAS, CLOPIXOL[®], PIPORTIL[®] peuvent être cités comme exemples.

❖ Correction des effets secondaires des neuroleptiques

Selon les références médicales opposables (RMO), il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risques (personnes âgées, antécédents de parkinsonisme ou d'autres dysfonctionnements cérébraux).

Du fait des dangers potentiels (augmentation du risque des effets secondaires atropiniques), il n'y a pas lieu d'associer deux correcteurs anticholinergiques.

La conduite à tenir est la suivante :

- Hypotension artérielle : HEPT-A-MYL[®] ;
- Sécheresse buvable : SULFARMEN[®] S25 ;
- Dystonie précoce, syndrome akinéto-hypertonique : anticholinergique ou benzodiazépine ;
- Crises convulsives : traitement anticonvulsivant ;
- Troubles du rythme : surveillance électrocardiographique ;
- Ictère cholestatique : arrêt du traitement ;
- Galactorrhée : diminution de la posologie ou changement de classe ;
- Prise de poids : règles hygiénodietétiques.

L'arrêt du traitement neuroleptique doit suivre les règles suivantes :

- Décroissance progressive des posologies sur 8 semaines ;
- Maintien des neuroleptiques retard pendant 2 semaines après l'arrêt des neuroleptiques ;
- Reprise aussitôt en cas de rechute psychotique.

Les symptômes de sevrage sont les suivants : rebond des effets anticholinergiques, akathisie, syndrome parkinsonien, dyskinésie de sevrage.

❖ **Thymorégulateurs :**

En présence des troubles de l'humeur, les anticonvulsivants pourraient être une alternative intéressante sur le plan « symptôme ».

3. Electroconvulsivothérapie (ECT) :

Ses indications sont exceptionnelles. Elle nécessite environ 20 séances, à raison de 2 à 3 séances par semaine, et jusqu'à 3 à 4 séances après la levée de la symptomatologie.

Elle est utilisée en cas de :

- ❖ Catatonie importante ne régressant pas avec les benzodiazépines ou les neuroleptiques ;
- ❖ Risque suicidaire ;
- ❖ Trouble thymique sévère ;
- ❖ Chez les patients ne pouvant pas prendre des neuroleptiques.

L'ECT de maintenance, au rythme mensuel, présente un intérêt prophylactique dans les formes dysthymiques résistantes aux thymorégulateurs, dans les schizophrénies résistantes aux autres chimiothérapies.

4. Psychothérapies :

❖ Psychothérapie de soutien :

Caractérisée par une attitude thérapeutique empathique, elle a pour objectifs le soutien, la réassurance du patient, et d'apporter conseils et explications sur la maladie et sur les différentes options thérapeutiques.

❖ Psychothérapies cognitives et comportementales :

Elles reposent sur des programmes de réhabilitation psychosociale, un travail sur les dysfonctionnements cognitifs, l'application des thérapies comportementales. Elles sont indiquées en traitement bref des psychoses débutantes, en rémission.

❖ Psychothérapie d'inspiration ou d'orientation psychanalytique :

On peut les associer à des traitements médicamenteux et à des mesures de réadaptation sociale.

❖ Thérapie familiale :

Elle consiste en une approche psycho-éducative de la famille. Le dialogue avec la famille est important : selon certaines études, des facteurs familiaux semblent conditionner le pronostic, notamment le rôle des émotions exprimées.

❖ Mesures de sociothérapie :

Elles reposent sur :

- Les structures hospitalières : hôpitaux de jour ;
- Les structures extrahospitalières : centre médicopsychologique, CATTP, CAT, ateliers protégés, foyers ... ;
- Les consultations, les visites à domicile d'infirmiers, du médecin traitant ;
- Les organismes sociaux et assistantes sociales ;
- L'entourage familial ;
- L'entourage amical ;

Partie II :
Données biologiques
de la schizophrénie



L'implication des facteurs biologiques dans la schizophrénie est suspectée depuis longtemps sans que leur origine primaire ou secondaire n'ait pu être déterminée avec certitude. L'hypothèse dopaminergique est encore, la mieux étayée. Elle ne permet cependant pas de rendre compte à elle seule de la richesse sémiologique de la schizophrénie, ni de toutes ses variations. Des études mettant en cause d'autres neurotransmetteurs ou neuromodulateurs sont venues enrichir les données biologiques de ce trouble et offrir de nouvelles modélisations [9].

I. HYPOTHESE DOPAMINERGIQUE :

L'observation, depuis les années 1950, de l'efficacité clinique des neuroleptiques fut à la base du développement de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. La découverte des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine en 1952 par Delay et Deniker [10], puis la démonstration par Carlsson et Lindqvist, en 1963 [11], qu'après injection de chlorpromazine à des animaux, on observait une augmentation puis une diminution des métabolites de la dopamine du cerveau, furent en effet les premiers arguments en faveur d'une hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. Parallèlement, l'observation d'états schizophréniques induits par l'administration d'amphétamines (agonistes dopaminergiques) contribua à renforcer cette hypothèse. L'identification par Seeman et al en 1976 [12] du mécanisme d'action des neuroleptiques en tant qu'antagonistes des récepteurs de type D2 permit alors de conduire logiquement à l'hypothèse d'une hyperactivité dopaminergique dans la schizophrénie. Les travaux se sont ainsi orientés, d'une part vers la recherche d'une hyperdopaminergie dont l'origine serait un dysfonctionnement postsynaptique, en étudiant principalement la densité des récepteurs dopaminergiques, et d'autre part vers l'analyse des marqueurs périphériques reflétant l'origine possiblement présynaptique de l'hyperactivité dopaminergique. Cependant, les résultats divergents des travaux élaborés pour confirmer cette hypothèse ont fait apparaître des limites au concept d'hyperdopaminergie, pour tendre de plus en plus vers celui de dysrégulation du système dopaminergique.

1. Récepteurs dopaminergiques :

La famille des récepteurs de la dopamine compte au moins cinq sous-types de récepteurs codés par cinq gènes différents. Ces cinq récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à une enzyme membranaire par l'intermédiaire d'une protéine G [13]. Ils peuvent être classés en deux sous-familles, la première comprenant les récepteurs D1 et D5, couplés positivement à l'adénylcyclase et ayant comme antagoniste caractéristique le SCH 23390, la seconde comprenant les récepteurs D2 (D2A et D2B), D3 et D4, couplés négativement à l'adénylcyclase et dont les antagonistes caractéristiques sont respectivement l'halopéridol, le UH232 et la clozapine.

Les récepteurs D1 et D2 sont les plus exprimés dans le cerveau [14]. Ils sont distribués dans toutes les aires cérébrales recevant des afférences dopaminergiques (notamment le caudé-putamen, le noyau accumbens, le tubercule olfactif). Le récepteur D3 est lui peu abondant dans le cerveau et sa localisation est restreinte aux régions limbiques (tubercule olfactif, noyau accumbens, îlots de Calleja, septum, aire tegmentale ventrale et partie ventromédiale du striatum). Le récepteur D4 est également peu abondant ; il prédomine dans le cortex préfrontal, l'amygdale et la medulla et existe en petite quantité dans le striatum et le tubercule olfactif. Le récepteur D5 est surtout présent dans l'hippocampe et l'hypothalamus, alors qu'il est très peu exprimé dans le striatum et le cortex frontal.

L'hypothèse dopaminergique initiale postulait une hyperactivité dopaminergique d'origine postsynaptique, secondaire à une augmentation du nombre des récepteurs dopaminergiques de type D2. Les études post mortem, effectuées sur des cerveaux de patients schizophrènes, ont semblé tout d'abord confirmer cette hypothèse en montrant, pour certaines, une densité élevée de récepteurs D2 au niveau des ganglions de la base [15,16]. Toutefois, dans la plupart de ces études, les patients avaient été traités par des neuroleptiques dont on sait que l'administration chronique chez l'animal accroît la densité des récepteurs D2 [17]. Par ailleurs, des études post mortem ont montré qu'une augmentation de la densité de ces récepteurs n'était retrouvée que dans les cerveaux des patients traités

par neuroleptiques dans les semaines précédant leur décès [18]. Cependant, une étude autoradiographique, utilisant le I^{125} trans-7-OH-PIPAT comme marqueur spécifique des récepteurs D3, a montré une élévation de la densité de ce récepteur au niveau du noyau accumbens et du striatum chez des patients non traités, surexpression qui n'était plus mise en évidence chez les patients traités [19]. Une dysrégulation post-transcriptionnelle pourrait expliquer cette observation, puisque les résultats d'une étude portant sur l'expression d'acide ribonucléique messager (ARNm) des récepteurs dopaminergiques par hybridation in situ ne montrent pas de différence entre les taux d'expression d'ARNm des récepteurs D3 chez les patients schizophrènes et les témoins au niveau du striatum [20]. Dans cette dernière étude, une diminution des taux d'ARNm des récepteurs D3 et D4 est retrouvée au niveau du cortex orbitofrontal de patients schizophrènes comparativement aux témoins. Cependant, les taux d'expression de ces récepteurs étant faibles dans cette région, ces résultats sont sujets à caution.

Les techniques d'imagerie médicale comme la tomographie par émission de positons (TEP) donnent une image in vivo quantitative de la densité des récepteurs D2 par l'analyse de la fixation sur ces récepteurs d'un radioligand émetteur de positons. Wong et al [21], dans ce qui fut la première étude américaine, ont utilisé le radioligand ^{11}C -N-méthylspipérone (C NMSP) chez dix patients non traités et ont rapporté une élévation de la densité des récepteurs D2 dans le noyau caudé deux à trois fois supérieure à celle des témoins. Dans une autre étude, cette élévation était principalement retrouvée chez les patients ayant une durée d'évolution prolongée de la maladie [22]. Cependant, des travaux, toujours réalisés chez des patients non traités et utilisant le même radioligand, n'ont pas répliqué ces résultats [23]. Par ailleurs, l'étude de Farde et al [17] portant sur 18 patients schizophrènes et 20 témoins et utilisant comme radioligand le ^{11}C raclopride, n'a pas mis en évidence de différence de densité des récepteurs D2. D'autres auteurs ont rapporté des résultats négatifs en utilisant le même protocole chez des sujets jamais traités [24].

Ces résultats discordants selon les études peuvent être en partie expliqués par le choix du radioligand. Le raclopride a en effet une bonne affinité pour les récepteurs D2, mais également pour les récepteurs D3, ce qui pourrait entraîner une sous-estimation

de l'élévation des récepteurs D2. Ses interactions avec la dopamine endogène semblent également plus importantes que celles du NMSB. Cependant, sa spécificité semble meilleure que celle du NMSB qui se fixe sur les récepteurs D2, D4 mais aussi 5-HT₂. Les résultats positifs obtenus avec ce dernier radioligand pourraient ainsi refléter principalement une augmentation des récepteurs D4. Des résultats contradictoires ont cependant été publiés concernant l'augmentation des récepteurs D4 au niveau du striatum chez des patients schizophrènes, qui serait en fait attribuée à un D4-like site correspondant à une altération de l'oligomérisation des récepteurs D2 [25]. Parmi les autres limites liées aux techniques utilisées, la résolution spatiale de la technique TEP peut être source de résultats discordants, puisque cette technique ne permet d'explorer que des régions riches en récepteurs (noyaux gris) sans différencier, au sein du striatum, les différentes structures architecturales en fonction de leurs connexions avec le système limbique ou les aires corticales. Enfin, les différences entre les taux de dopamine endogène chez les patients et les témoins peuvent masquer une différence de densité des récepteurs D2. La présence d'un taux de dopamine endogène élevé entraîne en effet une réduction des sites de fixation disponibles pour le radioligand, ce qui peut amener à conclure à une absence d'augmentation du nombre des récepteurs [26].

Une étude d'imagerie en TEP a mis en évidence une réduction de la densité des récepteurs D1 corticaux chez des patients schizophrènes non traités par rapport à des sujets témoins [27]. Cette diminution était statistiquement significative au niveau du cortex cingulaire et des régions préfrontale et temporale, sans apparaître au niveau du striatum. Cette étude intéressante, compte tenu du rôle des régions cérébrales riches en récepteurs D1 dans les processus du traitement de l'information, est cependant en contradiction avec les études post-mortem qui ne mettaient pas en évidence de modification de la densité de ces récepteurs chez les schizophrènes. Par ailleurs, le radioligand utilisé ¹¹C SCH 23390 manque de spécificité pour ce type de récepteurs.

Pour tenter de résumer ces données, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la disparité des résultats reflétait l'hétérogénéité clinique de la schizophrénie et que l'augmentation des récepteurs D2 ne devrait se retrouver que dans un sous-groupe de patients pour lesquels la théorie d'une hyperdopaminergie postsynaptique serait confirmée [28]. L'interprétation des résultats devrait par conséquent tenir compte de la nature du radiotracer et des formes cliniques de la maladie, mais également des traitements neuroleptiques reçus et du modèle pharmacocinétique utilisé.

2. Etudes périphériques :

L'ensemble de ces études a pour but d'analyser indirectement, à l'aide de marqueurs périphériques, l'activité dopaminergique centrale. Les dosages de l'acide homovanillique (HVA), les mesures de l'activité de la monoamine oxydase (MAO) et de la capture plaquettaire de dopamine restent les indicateurs principaux et reflètent plus particulièrement l'activité dopaminergique présynaptique.

2.1 Mesure du taux de dopamine :

Des dosages de la dopamine ont été effectués dans différents compartiments biologiques. Des études ont montré une diminution de la concentration de dopamine dans les urines chez des patients non traités [29]. Une baisse de la clairance rénale semble être la cause de cette observation puisque cette diminution disparaît lorsque l'on rapporte la somme des métabolites de la dopamine à la créatinine plasmatique.

Les dosages de la dopamine plasmatique effectués chez des patients en phase aiguë seraient plus élevés que ceux obtenus chez des patients stabilisés ou des témoins et se normaliseraient parallèlement à la rémission clinique. Ces résultats restent isolés et peu informatifs.

2.2 Mesure du taux d'acide homovanillique (HVA) :

L'HVA est le catabolite principal de la dopamine chez l'homme et peut être dosé dans trois compartiments biologiques différents : le liquide céphalorachidien (LCR), les urines et le plasma. La mesure du taux d'HVA semble être un bon indicateur de l'activité dopaminergique présynaptique puisque sa production est liée à la libération et à la dégradation de la dopamine.

Les études évaluant les taux d'HVA dans le LCR de patients schizophrènes ne sont bien sûr pas les plus nombreuses compte tenu des obstacles éthiques à réaliser plusieurs ponctions lombaires successives chez un même patient, condition cependant nécessaire à une évaluation stricte du taux de ce métabolite. Ces difficultés expliquent sans doute en partie les résultats contradictoires publiés, que ce soit pour les taux de base par rapport à des sujets contrôles

(avec, pour certains, une diminution) [30] ou pour les variations après un traitement neuroleptique (augmentation significative ou non selon les auteurs) [31]. Certains auteurs se sont intéressés à l'étude des points plus spécifiques comme la recherche d'une corrélation avec les résultats à des épreuves cognitives retrouvant ainsi une corrélation positive entre un taux bas d'HVA dans LCR de patients schizophrènes et des performances diminuées au test de Wisconsin [32]. Par ailleurs, Siever et al [33] ont mis en évidence un taux d'HVA dans LCR plus élevé chez les patients atteints de troubles de la personnalité de type schizotypique, comparativement à ceux présentant d'autres troubles de la personnalité selon les critères DSM III.

Les études concernant le dosage de l'HVA dans le plasma sont beaucoup plus nombreuses, compte tenu de leur plus grande faisabilité [34]. Il existe cependant plusieurs facteurs qui peuvent influencer ces taux plasmatiques. Le régime alimentaire, l'exercice physique, la clairance rénale, l'exposition préalable à un traitement neuroleptique, ainsi que les variations circadiennes du taux de ce métabolite sont autant de facteurs entraînant de possibles variations en dehors du processus pathologique lui-même. Par ailleurs, il faut rappeler que l'HVA plasmatique provient du métabolisme dopaminergique (principalement du système nerveux central mais aussi périphérique), noradrénergique (à la fois central et périphérique) et que seulement 17 à 35 % du taux d'HVA plasmatique seraient d'origine centrale. Pour différencier l'origine centrale ou périphérique de l'HVA, certains auteurs ont proposé d'utiliser un inhibiteur de la MAO qui ne traverse pas la barrière hématoencéphalique, telle la débrisoquine, qui cependant ne semble pas inhiber totalement la production périphérique. Par ailleurs, d'autres auteurs ont proposé de mesurer de façon concomitante les taux de 3-méthoxy-4-hydroxyphényl glycol (MHPG) comme indicateur du métabolisme noradrénergique.

Malgré tous ces facteurs confondants et en dépit de l'hétérogénéité des données, certaines conclusions concernant la mesure du taux d'HVA plasmatique dans la schizophrénie semblent pouvoir être avancées [34]. Chez les patients non traités, les taux d'HVA plasmatiques élevés seraient en effet corrélés avec la symptomatologie positive de la maladie,

alors que dans un sous-groupe de patients ayant des symptômes négatifs prédominants, les taux d'HVA de base seraient comparativement plus bas [35]. Ces observations furent un des arguments pour envisager qu'une hyper mais également une hypodopaminergie pouvaient intervenir dans la schizophrénie. Par ailleurs, les patients ayant un taux de base élevé avant tout traitement présenteraient une meilleure réponse au traitement neuroleptique comparativement aux patients ayant un taux de base plus bas [36].

Chez les patients traités, une augmentation du taux d'HVA au cours des 4 premiers jours du traitement neuroleptique serait un indicateur d'une réponse favorable au traitement neuroleptique au cours des 4 semaines suivantes [37]. Le maintien d'une efficacité clinique du traitement au-delà de 4 semaines serait, lui, associé à une diminution secondaire du taux d'HVA. Une augmentation secondaire du taux d'HVA apparaîtrait lors d'une rechute après arrêt du traitement neuroleptique.

Enfin, l'étude en parallèle des taux plasmatiques d'HVA et de MHPG a permis d'observer une corrélation entre les variations circadiennes de ces métabolites [38], mais une absence de différence des taux moyens de base entre des patients schizophrènes et des témoins [39]. Par ailleurs, des auteurs ont retrouvé une corrélation positive entre les taux de MHPG chez des schizophrènes jamais traités et les items relatifs aux symptômes négatifs de la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) [40]. L'étude de Thibaut et al [41] retrouvait également des taux de MHPG augmentés chez des schizophrènes déficitaires (selon le concept de Carpenter [42]) par rapport à des patients non déficitaires, associés à des taux d'HVA plasmatiques plus bas. Ces résultats seraient en faveur d'une physiopathologie distincte dans ce sous-groupe de patients, basée sur une hypoactivité dopaminergique potentiellement majorée par une hyperactivité noradrénergique.

2.3 Mesure de l'activité monoamino-oxydase (MAO) plaquettaire :

La MAO est une enzyme intracellulaire impliquée dans la dégradation de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline par désamination oxydative conduisant à la formation de composés aldéhydes. La MAO existe sous deux formes appelées MAO A et MAO B, la dopamine étant un substrat commun à ces deux formes. Les études sur l'activité MAO dans la schizophrénie concernent principalement la mesure de l'activité MAO B plaquettaire. Très peu d'études ont évalué l'activité enzymatique au niveau des lymphocytes.

En 1992, dans une méta-analyse réalisée à partir de toutes les publications parues concernant la MAO plaquettaire dans la schizophrénie, Marcolin et Davis [43] relevaient que les neuroleptiques diminuaient l'activité MAO et que, dans seulement 20 % des études, les auteurs mettaient en évidence une baisse de l'activité enzymatique chez des schizophrènes non traités par rapport à des témoins. Dans une revue de la littérature de 1993, Lembreghts et Anseau [44] concluaient différemment. Pour ces auteurs, la majorité des études sont en faveur d'une diminution de l'activité MAO plaquettaire chez les schizophrènes. Cette diminution serait cependant modérée (maximum 30 % par rapport aux contrôles) et il n'est pas établi qu'elle reflète une baisse d'activité de la MAO cérébrale, et ce d'autant plus que les études post-mortem n'ont généralement pas relevé de réduction de la MAO dans les cerveaux des schizophrènes. Parmi les patients présentant une forme d'évolution chronique, la baisse de MAO plaquettaire caractériserait davantage les paranoïdes. Dans cette optique, Kendler et Davis [45] ont recensé dix études comparant l'activité de l'enzyme chez des schizophrènes paranoïdes et non paranoïdes. Quatre d'entre elles étaient en faveur d'une diminution de la MAO plaquettaire dans ce sous-type clinique, tandis que cinq ne révélaient aucune différence majeure entre les deux groupes.

Ces résultats discordants ne permettent pas de conclure, les causes de variation étant nombreuses : critères diagnostiques, méthodes de dosage, régime alimentaire, tabagisme, sexe, origine ethnique et traitements neuroleptiques associés.

2.4 Capture plaquettaire de dopamine :

Plusieurs auteurs ont utilisé la capture plaquettaire de dopamine comme modèle d'étude de la capture neuronale de dopamine. Les données obtenues sont divergentes, avec une augmentation ou une diminution de la capture plaquettaire chez des patients schizophrènes par rapport à des sujets contrôles. Dean et al [46] ne mettent, eux, en évidence aucune différence dans la capture plaquettaire de dopamine entre témoins et schizophrènes. Le sexe et la notion d'un traitement neuroleptique en cours ou ayant été suivi pourraient expliquer les différences de résultats ; de surcroît, ces modèles sont un reflet très approximatif de la capture neuronale cérébrale de la dopamine [47].

3. Arguments pharmacologiques :

Les données pharmacologiques, tant expérimentales que cliniques, qui étayent l'hypothèse de l'implication des systèmes dopaminergiques dans la schizophrénie sont nombreuses et variées. L'observation d'états psychotiques induits de novo ou l'aggravation des symptômes psychotiques chez des patients schizophrènes, par des agents dopaminostimulants (amphétamines, cocaïne), permet en effet d'étayer l'implication d'une altération du système dopaminergique dans la physiopathologie de la schizophrénie, tout en mettant l'accent sur l'origine présynaptique du dysfonctionnement.

Les amphétamines sont les agents pharmacologiques qui accroissent le plus intensément la transmission dopaminergique. Il s'agit d'agonistes dopaminergiques indirects qui inhibent de façon compétitive la recapture neuronale de la dopamine et de la noradrénaline et accroissent la libération de dopamine nouvellement synthétisée, cet effet libérateur intéressant même des neurones dopaminergiques électriquement silencieux [13]. L'amphétamine est susceptible, non seulement d'exacerber diverses expressions psychotiques préexistantes, mais également de faire apparaître de novo de véritables épisodes délirants chez des sujets indemnes d'antécédents psychotiques personnels ou même familiaux [48]. L'absence de symptômes négatifs dans ces tableaux réduit cependant leur validité en tant que modèles pharmacologiques de la schizophrénie. On observe chez les sujets sains une relation effet dose allant d'une simple sensation d'euphorie pour de faibles doses en prise unique à un véritable épisode délirant paranoïde pour des doses plus élevées et lors d'un usage chronique, une hypersensibilité pouvant persister chez ces sujets après un sevrage prolongé [49].

Cet effet-dose existerait également chez les patients schizophrènes, mais avec un seuil de sensibilité nettement plus faible [50]. Les modifications de la concentration synaptique de la dopamine ne sont cependant pas à elles seules responsables de l'apparition de la symptomatologie puisqu'il existe un décalage dans le temps entre la concentration des métabolites de la dopamine dans le plasma et les troubles psychotiques. Ceci est particulièrement vrai pour l'administration chronique où l'hypothèse est de considérer qu'il existe secondairement à la déplétion présynaptique, une hypersensibilité des récepteurs pré- et postsynaptiques aboutissant à une altération des mécanismes de régulation sur les deux versants de la synapse. Par ailleurs, une faible proportion de patients schizophrènes ne serait pas sensible à ces effets, certains ayant même une diminution de leurs hallucinations, ce qui est en faveur d'une hétérogénéité physiopathologique de la schizophrénie [51].

Parmi les autres agents pharmacologiques induisant une symptomatologie psychotique, la cocaïne peut induire un tableau proche de la psychose amphotaminique. La cocaïne est un agoniste dopaminergique indirect par inhibition de la recapture neuronale de la dopamine, mais elle agit également comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Par ailleurs, la L-dopa, précurseur immédiat de la synthèse de dopamine, est réputée aggraver la symptomatologie des patients schizophrènes, en particulier le délire et les hallucinations, ce qui n'est pas le cas des formes négatives décrites comme améliorées [52]. On note enfin que les inhibiteurs de la MAO, qui préviennent la dégradation de la dopamine aux niveaux neuronal et glial, peuvent majorer les troubles schizophréniques.

4. Tentatives de modélisation :

L'ensemble de ces données reflète les recherches qui ont été réalisées, et poursuivies, pour tenter de modéliser les perturbations dopaminergiques dans la schizophrénie. L'hypothèse de base, qui postulait l'existence d'une hyperdopaminergie postsynaptique, a en effet évolué au cours du temps. L'étude de Pycock et al, publiée en 1980, mettait en évidence le fait qu'une destruction des afférences corticales dopaminergiques chez le rat, par injection locale de 6-hydroxydopamine, entraînait une hyperactivité dopaminergique sous-corticale. Ces données furent à la base de nouvelles conceptualisations de l'hypothèse dopaminergique. Weinberger [53] avança ainsi le concept d'une modification de l'équilibre dopaminergique dans la schizophrénie, les symptômes négatifs étant liés à une hypodopaminergie corticale alors que les symptômes positifs étaient, eux, liés

à une hyperdopaminergie sous-corticale. Des travaux réalisés chez l'animal ont ensuite montré que la destruction de la partie ventrale de l'hippocampe du cerveau de rat lors de la période néonatale entraînait, à la phase postpubertaire, des comportements anormaux, lors d'exposition au stress ou après administration d'amphétamines, qui s'amélioraient après traitement par neuroleptiques [54]. Il existerait dans ce modèle une dysrégulation des connexions préfrontales et limbiques via les projections intracorticales ou via les structures sous-corticales.

A partir de ces observations, et après avoir montré que les neurones dopaminergiques déchargeaient selon deux modes d'activation (une activité tonique lente et régulière et une activité phasique en bouffées), Grace proposa également une nouvelle formulation de l'hypothèse dopaminergique [55]. La symptomatologie de type positif serait sous-tendue par une hypofrontalité, responsable d'une baisse de la libération d'acide glutamique dans les structures souscorticales et qui rendrait les neurones dopaminergiques mésolimbiques hyperréactifs aux stimuli environnementaux. La symptomatologie négative proviendrait d'une baisse de libération tonique de dopamine sous-corticale, au-dessous d'un seuil critique. Les neurones dopaminergiques mésolimbiques deviendraient alors insensibles aux stimuli extérieurs.

A la lumière de ces différents résultats, l'hypothèse d'une simple hyperactivité dopaminergique dans la schizophrénie ne semble pas suffisante. Au niveau présynaptique et en dehors de certains résultats portant sur les taux d'HVA, l'activité MAO plaquettaire, la capture neuronale et les arguments pharmacologiques n'apportent pas d'arguments décisifs en faveur d'une hyperactivité présynaptique. Au niveau postsynaptique, les résultats publiés sur la densité des récepteurs dopaminergiques demeurent difficilement interprétables de manière univoque. Cependant, on ne peut éliminer l'existence d'une hyperactivité dopaminergique localisée ou liée à des phénomènes postrécepteurs.

Par ailleurs, la diminution du taux d'HVA et la réduction de l'activité préfrontale mise en évidence par la TEP lors de tâches d'activation frontale seraient en faveur d'une hypoactivité dopaminergique qui pourrait être prépondérante dans certains sous-types cliniques ou intervenir dans le cadre d'un déséquilibre cortico-sous-cortical. La question de l'origine de ce déséquilibre n'est pas encore tranchée.

II. HYPOTHESE SEROTONINERGIQUE :

L'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie a été élaborée avant l'hypothèse dopaminergique, mais n'a pas bénéficié du développement de cette dernière. Au début des années 1960, Woolley et Shaw [56] démontrèrent que le LSD (lysergic acid diethylamide), structure proche de la sérotonine, connu pour sa capacité à induire des hallucinations, perturbait la transmission sérotoninergique. Cependant, la rareté des éléments de désorganisation associée à des phénomènes hallucinatoires essentiellement visuels et le fait que cet hallucinogène agissait comme agoniste partiel 5-HT₂ et non comme antagoniste pur, ont remis en cause l'hypothèse sérotoninergique qui était par ailleurs délaissée au profit de l'hypothèse dopaminergique.

La meilleure connaissance des interactions entre les systèmes sérotoninergique et dopaminergique ainsi que les propriétés pharmacologiques des neuroleptiques atypiques ont suscité un regain d'intérêt pour l'étude des perturbations sérotoninergiques dans la schizophrénie. Tout comme pour l'hypothèse dopaminergique, les travaux se sont orientés vers la recherche de variations de la densité des récepteurs sérotoninergiques (reflet de l'activité postsynaptique), ainsi que vers l'analyse d'indicateurs périphériques (reflet de l'activité sérotoninergique présynaptique).

1. Récepteurs sérotoninergiques :

Sept types de récepteurs de la sérotonine (5-HT) sont à présent reconnus, de 5-HT₁ à 5-HT₇, avec de nombreux sous-types, ce qui amène à distinguer au total 14 récepteurs. La famille 5-HT₁ se distingue par une forte affinité pour la sérotonine et ses différents sous-types sont localisés au niveau du cortex, de l'hippocampe, de l'amygdale et du striatum. Les familles 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₇ sont localisées au niveau du cortex et de l'hippocampe.

Différentes études ont tenté d'évaluer la densité des récepteurs sérotoninergiques en post mortem dans des cerveaux de patients schizophrènes. Les résultats très variables de ces études, et souvent contradictoires, peuvent être expliqués en partie par des critères méthodologiques. L'influence du traitement antérieur, d'une prise de toxiques, le choix de la technique, le manque de spécificité des ligands utilisés et le décès par suicide ou non sont autant de facteurs confondants.

Dans une revue de la littérature de 1999, Soares et Innis relevaient ainsi que, parmi 11 études comparant la densité des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} entre des patients schizophrènes et des témoins, sept retrouvaient une densité diminuée au niveau du cortex frontal chez les patients par rapport aux témoins, alors que parmi les quatre autres études, les résultats allaient d'une absence de différence entre les deux groupes à une augmentation de cette densité chez les patients [26]. D'autres résultats ont rapporté une augmentation de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} dans le cortex préfrontal et temporal des patients schizophrènes. L'augmentation et la diminution de la densité des récepteurs sérotoninergiques dans les régions analysées au cours de ces études (système limbique, cortex préfrontal et striatum) peuvent être intégrées à l'hypothèse d'un déséquilibre cortico-sous-cortical mettant en jeu un hypofonctionnement sérotoninergique préfrontal et une hyperactivité sérotoninergique sous-corticale.

2. Etudes périphériques :

Ces études ont eu pour but, comme pour l'hypothèse dopaminergique, de rechercher des éléments en faveur d'une hyperactivité sérotoninergique centrale à l'aide des marqueurs périphériques. Les résultats de ces études, reflétant principalement l'activité présynaptique, ont amené, là encore, à moduler cette hypothèse.

2.1 Mesure du taux de 5-HT plasmatique et plaquettaire :

Quelques études ont mesuré les taux plasmatiques de 5-HT, retrouvant ainsi une augmentation des taux chez des patients schizophrènes par rapport à des témoins [30]. Des corrélations positives avec le sous-type paranoïde et la présence d'hallucinations auditives ont été rapportées. En ce qui concerne l'association avec des anomalies anatomiques (élargissement ventriculaire), les résultats sont plus contradictoires [57].

Des études ayant mesuré les concentrations plaquettaires de la sérotonine retrouvent également un taux plus élevé chez les patients par rapport aux contrôles, résultats non répliqués par d'autres équipes. Pour certains auteurs, les modifications des concentrations de sérotonine pourraient être secondaires à des perturbations du métabolisme du tryptophane. Cependant, les taux périphériques de tryptophane ne semblent pas perturbés. L'implication des traitements antipsychotiques dans ces résultats peu nombreux reste difficile à évaluer.

2.2 Mesure du taux d'acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) :

Le dosage plasmatique du 5-HIAA, métabolite principal de la sérotonine, n'est pas un indicateur spécifique de l'activité sérotoninergique centrale puisqu'une large part est produite en périphérie, notamment au niveau du tractus gastro-intestinal. Pour certains auteurs, la mesure du taux de 5-HIAA dans LCR, après inhibition de son transport actif du système nerveux central vers la périphérie par le probénécide, permettrait d'obtenir un meilleur reflet de l'activité centrale. Les travaux publiés sur la comparaison des taux de base de ce métabolite dans LCR entre des patients schizophrènes et des témoins sont largement contradictoires, retrouvant des taux plus bas chez les patients ou identiques à ceux des témoins [58].

Des auteurs se sont alors intéressés à l'existence de corrélations avec certaines caractéristiques cliniques. Des relations inverses entre les taux de 5-HIAA dans LCR et certaines perturbations neuroanatomiques (atrophie corticale et élargissement ventriculaire principalement) ont ainsi été rapportées, suggérant l'existence d'un sous-type neuroanatomique de la schizophrénie où la notion d'un hypofonctionnement sérotoninergique interviendrait.

Dans une approche tenant compte des interactions monoaminergiques, des auteurs ont suggéré d'étudier simultanément les métabolites de la dopamine et de la sérotonine. Les relations anatomiques et fonctionnelles de ces deux neuromodulateurs sont en effet mieux connues, avec notamment une modulation inhibitrice du tonus dopaminergique par la sérotonine. Dans une étude portant sur 19 patients sous traitement neuroleptique, Kahn et al [59] montraient ainsi que l'amélioration clinique était corrélée à l'augmentation du ratio HVA/HIAA plutôt qu'à l'augmentation isolée du taux d'HVA.

2.3 Capture plaquettaire de sérotonine :

Les résultats des études portant sur l'évaluation des sites de recapture plaquettaire de la sérotonine sont également contradictoires. Une diminution du nombre des sites de recapture plaquettaire de la sérotonine serait observée chez certains patients (principalement ceux recevant des traitements neuroleptiques), diminution non confirmée par d'autres auteurs. En dehors du traitement neuroleptique, qui pourrait entraîner une diminution des sites de recapture plaquettaire, les variations circadiennes et saisonnières de la recapture de la sérotonine pourraient également expliquer les différences retrouvées d'une étude à l'autre.

2.4 Corrélations pharmacothérapeutiques :

Des molécules comme la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, mais aussi la chlorpromazine et la thioridazine possèdent un profil pharmacologique *in vitro* comprenant un effet antagoniste 5-HT₂. Bien qu'il ne soit pas possible de superposer complètement ce profil *in vitro* aux actions pharmacologiques *in vivo*, l'intérêt d'une modification simultanée des transmissions sérotoninergiques et dopaminergiques a été évoqué pour expliquer la moindre fréquence des effets secondaires extrapyramidaux. Ce ratio 5-HT₂/D₂, en faveur de l'antagonisme 5-HT₂ pour les neuroleptiques atypiques, entraînerait une meilleure modulation de la fonction dopaminergique mésolimbique et augmenterait les taux de dopamine corticale.

Cependant, l'antagonisme spécifique des récepteurs sérotoninergiques ne semble pas suffisant pour entraîner un effet antipsychotique. L'utilisation d'antagonistes spécifiques des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ (ondansétron) ou 5-HT₂ (ritansérine, kétansérine) n'a ainsi pas prouvé d'efficacité antipsychotique.

L'efficacité des nouveaux antipsychotiques sur les symptômes négatifs reste par ailleurs incertaine. L'existence d'un contrôle sérotoninergique (de type 5-HT₂) des projections mésocorticales dopaminergiques issues de l'aire tegmentale ventrale permet de penser que des antagonistes 5-HT₂ pourraient améliorer certains symptômes négatifs. Cependant, l'étude de Travis et al [60] ne met pas en évidence de corrélation entre les taux d'occupation

des récepteurs 5-HT_{2A} in vivo par la clozapine et la rispéridone et l'amélioration clinique évaluée par des échelles comprenant l'évaluation des symptômes négatifs. Par ailleurs, aucune étude clinique n'a prouvé l'efficacité des nouveaux antipsychotiques sur les symptômes négatifs primaires [61]. Des résultats seraient en faveur d'une action des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine sur la symptomatologie négative de la schizophrénie, ces études ayant été menées dans l'hypothèse où les symptômes négatifs seraient liés à un hypofonctionnement sérotoninergique cortical [58]. Cependant, cet effet est difficile à distinguer d'un effet antidépresseur ou d'un syndrome sérotoninergique.

En conclusion, certains éléments peuvent étayer l'hypothèse d'un déséquilibre sérotoninergique cortico-sous-cortical. L'effet psychomimétique des agonistes sérotoninergiques et l'action des antipsychotiques seraient en faveur d'un hyperfonctionnement sérotoninergique sous-cortical entraînant une symptomatologie positive. Parallèlement, les observations concernant une association entre un taux faible de 5-HIAA dans LCR et une atrophie corticale, ainsi qu'une réduction de la densité des récepteurs 5-HT₂ et des sites de recapture au niveau du cortex frontal, pourraient, elles, être en faveur d'un hypofonctionnement sérotoninergique préfrontal dans les symptômes négatifs [58]. Cependant, le système sérotoninergique interagit de façon étroite avec le système dopaminergique et on ne peut distinguer, au vu des données, si les perturbations sérotoninergiques sont une cause ou une conséquence du dysfonctionnement dopaminergique.

III. HYPOTHESE GLUTAMATERGIQUE :

L'implication des acides aminés excitateurs dans la physiopathologie de la schizophrénie a été avancée à la suite d'observations de psychoses secondaires à la prise de phencyclidine (phényl-1- cyclohexyl-1-pipéridine [PCP]). Cette substance, découverte dans les années 1950, se révéla capable d'induire, parfois dès la première prise, des tableaux schizophréniformes prolongés (2 à 4 semaines en moyenne), alors que la substance elle-même n'était plus détectable. À l'inverse des psychoses amphétaminiques, les tableaux psychotiques induits comprenaient des symptômes à la fois positifs, négatifs et des troubles du cours de la pensée. Pharmacologiquement, la PCP et la kétamine (dérivé de la PCP induisant également des symptômes schizophréniformes) se comportent comme des antagonistes non compétitifs des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Bien que la PCP se lie aussi sur le site sigma (considéré initialement comme un sous-type de récepteur aux opiacés), l'induction des troubles psychomimétiques par des bloqueurs spécifiques du canal NMDA indique que ces tableaux sont, pour une large part, liés à l'antagonisme du récepteur NMDA. Une meilleure connaissance du rôle du glutamate dans le développement et le fonctionnement cérébral par son action sur la plasticité neuronale (potentialisation à long terme et synaptogenèse développementale) et sur l'apoptose, ainsi qu'une meilleure appréhension des interactions entre les fibres glutamatergiques cortico-sous-corticales et la transmission dopaminergique, expliquent la place de celui-ci dans les modèles étiopathogéniques de la schizophrénie [9].

1. Récepteurs Glutamatergiques :

Il existe cinq types principaux de récepteurs de l'acide glutamique (acide aminé excitateur le plus abondant au niveau du système nerveux central) :

- ❖ Les récepteurs ionotropiques (cationiques) sont les récepteurs NMDA, kaïnate et alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate (AMPA). Chaque récepteur ionotropique est constitué de sous-unités dont les combinaisons sont variables, aboutissant à différentes propriétés pharmacologiques. Le récepteur NMDA possède au moins six sites de reconnaissance, dont les sites sigma et glycine ;

- ❖ Le récepteur acide trans-1-aminocyclopentane-1-3-dicarboxylique (ACDP), qui est un récepteur métabotrope (couplé à une protéine G) ;
- ❖ Le récepteur 1-2-amino-4-phosphonobutyrate (AP4), qui serait un autorécepteur inhibiteur.

Les récepteurs NMDA interviendraient principalement dans la modulation de la voie dopaminergique mésocorticale, alors que les récepteurs non-NMDA moduleraient l'activité dopaminergique mésolimbique.

La plupart des études post mortem utilisant le 3H-aspartate suggèrent une augmentation du nombre de récepteurs NMDA corticaux chez les schizophrènes, certains retrouvant une augmentation préférentielle au niveau du cortex orbitofrontal et médian [62]. Une augmentation de la densité des récepteurs non-NMDA au niveau du cortex préfrontal a également été rapportée. À l'inverse, il existerait une diminution de la densité des récepteurs NMDA au niveau des ganglions de la base, ainsi qu'une diminution de la densité des récepteurs non-NMDA au niveau de l'hippocampe chez des patients schizophrènes par rapport à des témoins.

Pour la majorité des auteurs, les résultats des études post mortem traduisent l'existence d'un hypofonctionnement de la transmission glutamatergique avec une hypersensibilité compensatrice des récepteurs.

2. Dosage du Glutamate :

Une diminution de la concentration du glutamate dans LCR des patients schizophrènes a été rapportée dès 1980, les auteurs suggérant qu'une hypoactivité glutamatergique pouvait intervenir dans la schizophrénie. Globalement, les études des taux d'acides aminés excitateurs dans le sang et LCR, ou encore dans les cerveaux post mortem, ne donnent pas de résultats concordants [62]. D'autres résultats, comme une augmentation de la concentration d'un antagoniste glutamatergique, le NAAG, au niveau de l'hippocampe, ainsi qu'une diminution de l'activité enzymatique de la NAALADase (N-acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase) au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal, seraient en faveur d'une diminution de la transmission glutamatergique dans

la schizophrénie. Dans une étude portant sur 14 patients schizophrènes jamais traités et dix sujets témoins, Bartha et al [63] retrouvaient, en utilisant la spectroscopie par résonance magnétique, une augmentation des concentrations de glutamine au niveau du cortex préfrontal des patients par rapport aux témoins, pouvant refléter une diminution de l'activité glutamatergique dans cette région.

3. Arguments pharmacologiques :

Les complications psychomimétiques de la PCP et des antagonistes des récepteurs NMDA demeurent les arguments pharmacologiques les plus probants pour envisager l'intervention de perturbations glutamatergiques dans la schizophrénie. L'administration de glycine (coagoniste des récepteurs NMDA), en association avec un traitement neuroleptique, entraînerait une amélioration du score des symptômes négatifs [64], mais cette étude porte sur un faible nombre de patients.

Les mécanismes d'action des neuroleptiques peuvent également apporter des arguments en faveur de l'intervention de la transmission glutamatergique dans la schizophrénie, tout en mettant l'accent sur les interactions entre les systèmes glutamatergique et dopaminergique [62]. L'administration chronique d'halopéridol entraîne une augmentation des concentrations extracellulaires de glutamate au niveau du striatum, alors que la clozapine augmente, en administration aiguë, les concentrations de glutamate au niveau du cortex préfrontal sans modifier les concentrations au niveau du striatum. Ainsi, l'hyperdopaminergie basale, proposée comme mécanisme causal des schizophrénies, engendrerait, par une inhibition excessive, une hypoglutamatergie qui serait corrigée par le blocage des récepteurs dopaminergiques par les neuroleptiques via une désinhibition de la sortie de glutamate, rétablissant ainsi un flux glutamatergique correct. Par ailleurs, l'hyperactivité locomotrice et les stéréotypies induites chez l'animal par l'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA répondent à un traitement par halopéridol via l'antagonisme des récepteurs D2. Enfin, l'administration chronique d'un traitement neuroleptique interviendrait sur l'expression préférentielle de certaines sous-unités protéiques des récepteurs glutamatergiques de type NMDA ou AMPA.

4. Modèles Glutamatergiques :

L'implication des perturbations glutamatergiques dans la schizophrénie a été intégrée dans deux principaux modèles. Le phencyclidine (model of schizophrenia) proposé par Olney et Farber [65] présuppose une altération des récepteurs NMDA via un mécanisme excitotoxique lors du développement cérébral. Selon ce modèle, une baisse de l'activité des récepteurs NMDA entraîne indirectement une hyperactivité de la transmission des neurones pyramidaux glutamatergiques.

Le second modèle a été proposé par Carlsson et al [66] et met en avant les interactions entre le glutamate et la dopamine. Ils ont ainsi avancé l'hypothèse que l'existence des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie pourrait être secondaire à des perturbations glutamatergiques et/ou dopaminergiques affectant des circuits neuronaux distincts, le glutamate et la dopamine étant sous contrôle réciproque et interagissant également au niveau de leur principale cible striatale. Ces auteurs identifient deux boucles reliant le striatum, le thalamus et le cortex, l'une activatrice et l'autre inhibitrice. La dopamine active la voie excitatrice et inhibe la voie inhibitrice, ces deux actions combinées ayant pour effet de faciliter l'activité locomotrice. Le glutamate, à l'inverse, renforce le « frein » striatal imposé aux structures d'aval. Selon ce modèle, un hypofonctionnement glutamatergique entraînerait une diminution du filtre striatal, et par conséquent une augmentation des influx sensoriels vers le thalamus et le cortex, ainsi que des réponses monoaminergiques.

En conclusion, l'existence d'un hypofonctionnement glutamatergique dans la schizophrénie n'est pas démontrée avec certitude. Les études portant sur les taux du glutamate dans le sang, LCR ou encore dans des cerveaux post mortem ne donnent pas de résultats concordants. Les études portant sur les récepteurs glutamatergiques restent difficiles à interpréter compte tenu de l'influence des traitements neuroleptiques, mais il existerait, dans certaines régions, une diminution des récepteurs glutamatergiques.

Les complications psychomimétiques de la PCP et des antagonistes spécifiques des récepteurs NMDA demeurent les arguments les plus probants et permettent d'élaborer des modèles où s'intègrent différents neurotransmetteurs.

IV. HYPOTHESE NORADRENERGIQUE :

L'hypothèse d'un dysfonctionnement noradrénergique dans la schizophrénie a été évoquée précocement compte tenu du rôle de la dopamine dans la voie de synthèse de la noradrénaline (celle-ci est en effet produite par hydroxylation de la dopamine) et des interactions entre les systèmes dopaminergique et noradrénergique.

1. Dosages de la noradrénaline et de son métabolite principal :

Un certain nombre d'études post mortem ont relevé une augmentation des taux de noradrénaline au niveau de structures limbiques chez des patients schizophrènes, ainsi qu'une augmentation des taux de noradrénaline dans LCR [67]. Cette augmentation serait corrélée avec les symptômes positifs pour certains et avec les symptômes négatifs et positifs pour d'autres [30]. Par ailleurs, dans une étude portant sur des schizophrènes déficitaires (c'est-à-dire ayant des symptômes négatifs stables et primaires), Thibaut et al [41] retrouvaient des taux plasmatiques élevés du métabolite principal de la noradrénaline, le 3-méthoxy- 4-hydroxyphénylglycol (MHPG), associés à des taux plus faibles d'HVA.

2. Arguments pharmacologiques :

Le test à la clonidine (agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques qui sont des récepteurs présynaptiques inhibiteurs) chez des patients schizophrènes a donné des résultats variables. L'absence de diminution secondaire du taux plasmatique de MHPG serait en faveur d'une hyposensibilité des récepteurs alpha-2 présynaptiques associée à un hyperfonctionnement relatif des neurones noradrénergiques centraux.

Le propranolol (antagoniste bêta-adrénergique) a été prescrit chez des schizophrènes sans que l'efficacité obtenue soit clairement identifiée ni distinguée d'un effet antiagressif. Dans l'hypothèse où la noradrénaline stimulerait la libération de dopamine via des récepteurs bêta-adrénergiques, l'effet antipsychotique du propranolol interviendrait en normalisant l'activité de ces récepteurs.

Les neuroleptiques présentent par ailleurs un effet antagoniste des récepteurs noradrénergiques. Cependant, contrairement au taux d'occupation des récepteurs de type D2, des corrélations entre le taux d'occupation des récepteurs noradrénergiques et l'efficacité clinique ne peuvent être mises clairement en évidence. De même, les résultats sur les variations des taux de MHPG lors d'un traitement neuroleptique ou comme indicateur d'une réponse favorable au traitement neuroleptique demeurent contradictoires. La survenue d'une rechute après arrêt d'un traitement par halopéridol serait, en revanche, associée à une augmentation conjointe des taux de MHPG et d'HVA dans le plasma et LCR.

En conclusion, des perturbations de la transmission noradrénergique participent probablement à la physiopathologie de la schizophrénie via un rôle dans la modulation de l'activité dopaminergique. Van Kammen et al [67] ont ainsi proposé qu'un dysfonctionnement des systèmes noradrénergiques induirait une phase prépsychotique, démasquant une perturbation dopaminergique lorsque la noradrénaline est activée, au-delà de la capacité du système, par une stimulation environnementale tel un stress. L'hyperéveil lié à une hyperactivité noradrénergique du locus coeruleus ainsi relancée par le stress, participerait à l'apparition des symptômes positifs (hallucinations, délire, désorganisation) [68].

V. HYPOTHESE GABAERGIQUE :

L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus abondant dans le cerveau. Il est le principal neurotransmetteur des neurones intrinsèques qui fonctionnent comme des médiateurs locaux des boucles de rétrocontrôle inhibiteur. Il est synthétisé à partir de l'acide glutamique par une enzyme limitante, l'acide glutamique décarboxylase (GAD).

1. Récepteurs au GABA :

Il existe trois types de récepteurs au GABA (A, B et C), le récepteur GABA A étant le type prédominant et possédant des sites de fixation pour les benzodiazépines et les barbituriques. La protéine réceptrice est une oligomère composée de plusieurs chaînes polypeptidiques, chacune d'entre elles présentant différents sous-types. Les combinaisons possibles qui en découlent pour l'assemblage d'un récepteur sont donc génératrices d'une multiplicité de sous-types de récepteurs GABA A. Les premières études post mortem sur la densité des récepteurs au GABA ont retrouvé une augmentation de la densité des récepteurs de type GABA A au niveau du cortex cingulaire chez des patients schizophrènes. Cependant, ces études n'ont pas été confirmées, les études post mortem ultérieures retrouvant une diminution de la densité de ces récepteurs ou une absence de modification par rapport à des sujets témoins. Des travaux réalisés également en post mortem ont mis en évidence une diminution de la densité des sites de capture du GABA au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale chez des patients par rapport à des témoins, cette diminution étant plus marquée à gauche [69].

Les études in vivo n'ont pas retrouvé d'anomalie de la densité des récepteurs GABA A chez des patients non traités par rapport à des sujets contrôles. Cependant, outre les limites liées aux techniques d'analyse d'image évoquées précédemment, les marqueurs utilisés peuvent ne pas avoir détecté d'anomalies au niveau d'un sous-type particulier du récepteur GABA A qui comprend cinq sous-unités dans des combinaisons variables.

2. Dosage du GABA :

Les résultats obtenus concernant le dosage du GABA dans le LCR s'avèrent discordants et semblent varier selon l'âge, le sexe, la durée de la maladie et le traitement des patients.

Des travaux réalisés en post mortem ont mis en évidence une diminution de la concentration du GABA, mais ces résultats restent isolés.

Les résultats en faveur d'une augmentation de la densité des récepteurs de type GABA A et d'une diminution des sites de capture peuvent être interprétés comme des phénomènes secondaires à une diminution des neurones GABAergiques dans certaines structures.

Des auteurs ont alors formulé l'hypothèse qu'un hypofonctionnement GABAergique entraînerait un déficit dans l'inhibition de la transmission dopaminergique dans la schizophrénie [26]. Cependant, les résultats des études plus récentes ne semblent pas confirmer cette hypothèse.

VI. HISTAMINE :

1. Récepteurs Histaminergiques :

Trois classes de récepteurs à l'histamine ont été identifiés (H1, H2 et H3), ces récepteurs appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ces trois classes de récepteurs sont présentes dans le cerveau avec une plus forte densité dans certaines régions selon la classe : thalamus, cervelet et hippocampe pour les récepteurs H1 ; striatum, cortex cérébral et amygdale pour les récepteurs H2 ; striatum, cortex frontal et substance noire pour les récepteurs H3.

2. Etudes périphériques :

Les résultats des études portant sur le dosage de l'histamine et de ses métabolites dans le plasma et LCR demeurent difficilement interprétables de manière univoque. Certains auteurs rapportent une augmentation du tele-méthylhistamine (t-MH), métabolite de l'histamine, dans LCR de patients schizophrènes, avec ou sans traitement neuroleptique, comparativement à une population témoin [70]. Cette augmentation pourrait être en rapport avec une augmentation de l'activité histaminergique centrale chez ces patients. Par ailleurs, l'activation des neurones histaminergiques via le blocage des récepteurs 5-HT_{2A} par la clozapine a été un mécanisme proposé pour expliquer les effets de cette molécule sur le plan cognitif [71]. Cependant, l'amélioration des performances cognitives par les neuroleptiques atypiques chez les patients schizophrènes demeure sujette à controverse.

VII. NEUROPEPTIDES :

1. Neurotensine :

La neurotensine est un neuropeptide dont le rôle modulateur sur l'activité des voies dopaminergiques nigrostriées et mésolimbiques a été mis en évidence chez le rat. La neurotensine est colocalisée avec de nombreux neurotransmetteurs (dopamine, noradrénaline, adrénaline, enképhaline, GABA, cholécystokinine [CCK], corticolibérine, etc). Sur le plan psychiatrique, les modifications de concentration de neurotensine dans LCR semblent spécifiques de la schizophrénie (absence de variation dans la dépression, la maladie d'Alzheimer ou l'anorexie-boulimie). Cependant, les résultats des études sont variables avec, pour certaines, un taux anormalement bas chez des patients non traités qui se normaliserait après traitement [72]. L'administration aiguë ou prolongée d'un traitement noyau accumbens uniquement. Des études post mortem ont retrouvé une augmentation des taux de neurotensine dans certaines régions du cortex frontal des patients schizophrènes. Ces observations sont en faveur d'un rôle éventuel de la neurotensine dans la physiopathologie de la schizophrénie, mais qui reste à confirmer.

2. Cholécystokinine (CCK) :

La CCK est le peptide le plus abondant dans le cortex cérébral et dans le système limbique. Tout comme la neurotensine, il est souvent colocalisé avec d'autres neurotransmetteurs. Ses interactions avec la dopamine sont importantes, la CCK modulant la sensibilité et l'affinité des récepteurs dopaminergiques, la dopamine activant en retour son turnover. Les dosages dans LCR, ainsi que les études post mortem, aboutissent à des résultats contradictoires.

3. Somatostatine :

La somatostatine stimule la libération de dopamine au niveau du striatum et augmente son turnover. Ce neuropeptide augmente également le turnover de la sérotonine, de la noradrénaline et de l'acétylcholine. La répartition de la somatostatine se fait au sein de deux systèmes : un système à projections courtes (interneurones localisés dans le cortex,

le striatum et l'hippocampe) et un système à projections longues (hypothalamohypophysaire, des noyaux amygdaliens vers le système limbique et du noyau du tractus solitaire vers le noyau ambigu). Des études seraient en faveur d'une diminution des concentrations de somatostatine dans LCR de patients schizophrènes ayant des perturbations cognitives. Par ailleurs, le taux de somatostatine dans LCR diminuerait lors du traitement neuroleptique, parallèlement à l'augmentation de la concentration d'HVA [73]. Des corrélations entre un taux plasmatique de somatostatine élevé et une symptomatologie positive ont également été rapportées chez des patients traités [74].

4. Autres neuropeptides :

La substance P, la dynorphine A, le neuropeptide Y, le peptide YY, la thyrotropin-releasing hormone (TRH), le vasoactive intestinal peptide (VIP), la bombésine, le delta-sleep inducing peptide (DSIP), les endorphines, sont des cibles potentielles dans l'étude des données biologiques de la schizophrénie, compte tenu de leurs interactions avec les autres systèmes neurotransmetteurs et neuromodulateurs.

VIII. NEUROTROPHINES :

Une famille de facteurs neurotrophiques comprenant le facteur de croissance nerveux (nerve growth factor [NGF]), le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (brain derived neurotrophic factor [BDNF]), la neurotrophine-3 et la neurotrophine-4/5 ont été identifiés comme facteurs de régulation de la différenciation neuronale et de la plasticité synaptique. Par ailleurs, ces neurotrophines interviennent probablement dans l'organisation architecturale cérébrale, comme par exemple la formation des colonnes de dominance oculaire.

Un taux élevé de BDNF a été mis en évidence au niveau du cortex cingulaire antérieur et de l'hippocampe dans une étude portant sur l'analyse des cerveaux des patients schizophrènes comparativement à des témoins [75]. Parallèlement, ces auteurs ont retrouvé une diminution de l'expression des récepteurs TrkB (tyrosine kinase receptor, récepteur au BDNF) dans ces mêmes régions. Ces résultats pourraient ainsi refléter des anomalies de type anatomique ou neurochimique au niveau des structures corticolimbiques des patients schizophrènes. Par ailleurs, l'étude d'Angelucci et al [76] a mis en évidence une diminution des concentrations de BDNF au niveau du cortex frontal, du cortex occipital et de l'hippocampe des cerveaux des rats sacrifiés après 29 jours d'administration d'halopéridol ou de rispéridone, ainsi qu'une diminution ou une augmentation de l'expression des récepteurs TrkB. Ces auteurs émettent l'hypothèse que ces variations de taux pourraient sous-tendre un des mécanismes d'action des neuroleptiques.

IX. NEUROENDOCRINOLOGIE [44, 30] :

1. Hormone de croissance :

Ont été étudiés les taux de base de la growth hormone (GH), ainsi que la réponse de la GH à différents agents pharmacologiques stimulant le fonctionnement du système dopaminergique comme l'apomorphine, la bromocriptine, le méthylphénidate; du système GABAergique comme le baclofène; du système noradrénergique comme la clonidine; enfin, du système sérotoninergique comme la fenfluramine et le L-tryptophane. Les résultats sont variables avec, dans certaines études, des réponses anormales de la GH chez les patients schizophrènes lors de la stimulation par ces différents agents, laissant supposer que les anomalies de la régulation de la GH feraient intervenir plusieurs neurotransmetteurs. Par ailleurs, le stade d'évolution de la maladie et la présence ou l'absence d'un traitement neuroleptique semblent être des facteurs susceptibles d'induire des variations dans la réponse de la GH.

2. Réponse de la TSH (thyroid stimulating hormone) à la TRH (Thyrotropin-releasing hormone) :

Comparativement à ce qui a été réalisé dans les troubles affectifs, l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien a été relativement peu étudié dans la schizophrénie. Les résultats des taux de base de TSH ne mettent pas en évidence de variations significatives. Une réponse diminuée au test à la TRH serait présente chez les patients ayant des antécédents familiaux de troubles affectifs par rapport à ceux ayant des antécédents familiaux de schizophrénie [77].

3. Axe corticotrope :

Les taux d'ACTH (adrenocorticotrophic hormone) et de cortisol plasmatique mesurés après un stress seraient moins élevés chez des patients schizophrènes par rapport à des témoins ou des sujets présentant des troubles affectifs suggérant l'existence de voies de réponse au stress différentes. Le test de freination à la dexaméthasone a donné des résultats très variables, certains auteurs ayant retrouvé une proportion plus importante de non freinateurs chez les patients schizophrènes déprimés ou à symptomatologie négative prédominante.

X. MARQUEURS IMMUNITAIRES ET HYPOTHESE VIRALE

[78] :

L'hypothèse d'un dysfonctionnement immunitaire a été abordée sous l'angle d'une auto-immunité ou d'une déficience immunitaire. Les arguments en faveur de cette hypothèse restent cependant isolés.

L'élévation des taux d'anticorps antinucléaires dans le plasma ou LCR rapportée dans certains cas ne permet pas de conclure à un processus auto-immun. L'augmentation de la concentration d'interleukine 2 dans LCR serait un indicateur de la survenue imminente d'une rechute alors qu'une production d'interleukine 2 (par les cellules T activées) diminuée serait observée lors d'une aggravation de la symptomatologie psychotique pendant un épisode en cours. La signification de ces résultats reste équivoque. Des perturbations de la concentration d'interleukine 2 peuvent en effet être en rapport avec des perturbations de la réponse immunitaire, mais également avec un processus inflammatoire.

L'hypothèse d'une infection virale contractée au cours de la grossesse par des femmes ayant donné naissance à un enfant devenu schizophrène reste sujette à controverse. Une étude rétrospective portant sur des mères d'enfants schizophrènes, mais sans population contrôle, a retrouvé une fréquence plus importante d'infection maternelle au virus influenza lors du second trimestre de grossesse [79]. Une hypothèse du même type a également été émise concernant l'infection maternelle durant la grossesse au virus BVD (bovine viral diarrhea) ainsi qu'au CMV (cytomégalovirus).

La présence d'un taux d'anticorps plus élevé dirigés contre le bornavirus a été rapportée chez des schizophrènes par rapport à des témoins, ainsi que chez des schizophrènes déficitaires par rapport à des patients non déficitaires [80]. La présence de séquence d'ARN de rétrovirus dans le cerveau de patients a également été retrouvée, cette observation pouvant être uniquement un épiphénomène.

Partie III :
Données génétique
de la schizophrénie :



I.GENETIQUE EPIDEMIOLOGIQUE [81] :

Elle repose sur trois types d'études :

1. Etudes familiales :

Afin d'obtenir un échantillon suffisant de malades, les études familiales se fondent sur l'observation de la progéniture des parents atteints de schizophrénie. En arrondissant les chiffres de plusieurs études, il est possible d'évaluer les risques de survenue de la schizophrénie :

- ❖ Population générale : 1% ;
- ❖ Parents éloignés (oncle, tante, cousin, cousine) : 5% ;
- ❖ Parents proches (père, mère, frère, sœur) : 10% ;
- ❖ Jumeaux dizygotes : 10% ;
- ❖ Enfant de père et de mère schizophrènes : 40% ;
- ❖ Jumeaux monozygotes : 50% ;

Ainsi, dans la population générale, 1% des nouveau-nés auront un épisode schizophrénique au cours de leur vie ; le nouveau-né qui a un oncle ou une tante schizophrène présente un risque de 5% de souffrir plus tard de schizophrénie. Si les deux parents sont schizophrènes, plus du tiers de leurs enfants développeront la même maladie. On peut donc conclure que plus le lien de parenté est proche, plus le nouveau-né risque de souffrir de schizophrénie au cours de sa vie.

2. Etudes de jumeaux :

Dans le cas des jumeaux dizygotes (ou faux jumeaux), la concordance quant à la schizophrénie est de 10%, comme pour les frères et sœurs d'une même famille. Il est cependant intéressant de constater que chez des jumeaux monozygotes (ou vrais jumeaux), qui devraient en principe être identiques en tous points, le risque qu'ils souffrent tous deux de

schizophrénie n'est que 50%. C'est la preuve la plus convaincante que le facteur génétique, qui intervient sûrement dans la schizophrénie, est insuffisant pour déterminer l'apparition de la maladie ; il faut donc qu'il existe d'autres facteurs qui feront en sorte que l'un des jumeaux aura la maladie tandis que l'autre sera protégé. Les complications obstétricales et périnatales sont sûrement à considérer ; en général, le jumeau schizophrène a plus souffert d'anoxie et a habituellement un plus faible poids à la naissance que le jumeau sain. Toutefois, le jumeau sain court autant de risque (10%) de transmettre la maladie à ses enfants que le jumeau schizophrène. On voit donc la stabilité du génotype même si le phénotype ne s'exprime pas. Il en va de même pour les autres enfants, dont plus de la moitié de ceux qui développeront une schizophrénie auraient connu des problèmes obstétricaux comparativement au tiers de ceux qui auront une maladie bipolaire et des sujets normaux.

3. Etudes d'adoption :

Chez les enfants adoptés nés d'une mère schizophrène, le risque de souffrir de schizophrénie est de 10%, comparativement à 1% chez les enfants adoptés nés d'une mère non schizophrène. Le facteur adoption n'intervient donc pas, puisque, dans les deux cas, il s'agit d'enfants adoptés à la naissance. C'est donc le bagage génétique qui fait la différence. On a cependant remarqué une corrélation entre le développement de la schizophrénie chez un enfant et la perturbation du fonctionnement de la famille adoptive. Mais cette perturbation du fonctionnement de la famille adoptive a été observée plusieurs années après l'adoption et elle survient surtout dans les familles qui ont adopté un enfant né d'une mère schizophrène. On sait que la schizophrénie apparaît quand un individu génétiquement vulnérable entre en contact avec un environnement perturbé. Mais il est possible qu'un pré-schizophrène puisse provoquer des perturbations dans le fonctionnement de sa famille.

II. HYPOTHESES CONCERNANT LE MODE DE TRANSMISSION :

1. Généralités-méthodes d'analyse [82] :

La difficulté à déterminer le mode de transmission d'une pathologie par le simple examen des familles a conduit à développer des méthodes d'analyse plus sophistiquées. L'analyse simple de ségrégation permet de tester l'hypothèse d'une transmission monogénique autosomique simple, c'est-à-dire impliquant un seul gène. Cependant dans de nombreux cas, comme celui de la schizophrénie, l'agrégation familiale du caractère étudié ne peut pas s'expliquer par un mécanisme simple. Il existe une hétérogénéité clinique des diagnostics, les critères standardisés DSM de l'Association de psychiatrie américaine (APA) ou de l'ICM-10 sont identiques pour l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

2. Modèle de transmission [82, 83] :

L'étape suivant la mise en évidence d'une composante génétique est classiquement de modéliser celle-ci en cherchant à déterminer le mode de transmission de la maladie par des analyses de ségrégation. Ce terme regroupe un ensemble de méthodes statistiques qui permettent de tester la compatibilité entre la transmission observée au sein des familles et des modèles de transmission génétiques connus. Dans le cas de la schizophrénie, aucune analyse de ségrégation n'a permis, jusqu'alors, de conclure à l'existence d'un gène majeur transmis selon un modèle mendélien classique même sous l'hypothèse d'une pénétrance incomplète (les individus qui héritent du gène délétère ne développent pas tous la maladie). Un modèle polygénique et multifactoriel semble être plus adapté pour expliquer la concentration familiale de cette pathologie. Il suppose que la maladie serait sous la dépendance de plusieurs gènes de susceptibilité et de facteurs environnementaux dont l'effet individuel serait peu important mais qui interagiraient entre eux. Ainsi, chacun des facteurs considéré individuellement n'est ni nécessaire ni suffisant au développement de la maladie. Il en résulterait, dans la population générale, une distribution gaussienne de la susceptibilité, la pathologie ne se déclenchant que lorsqu'un certain seuil serait dépassé.

On parle donc d'hérédité polygénique et multifactorielle à effet de seuil, qui permet d'intégrer les facteurs de milieu dans l'étiologie de la maladie, la concentration familiale pouvant alors être expliquée par la notion d'un terrain de prédisposition commun et par une plus grande probabilité d'avoir été soumis aux mêmes facteurs environnementaux. Dans le cadre de ce modèle, la vulnérabilité à développer la maladie apparaît comme une dimension présente chez tous les individus, qui repose sur le principe d'une continuité entre le normal et le pathologique. L'existence de facteurs de risque génétiques en nombre insuffisant ou encore l'existence de facteurs protecteurs pourraient atténuer le risque de développer la maladie.

En revanche, la contribution mineure de la présence de mutations rares et/ou de novo (en génétique, de novo signifie nouvellement synthétisé ; c'est un variant non hérité) au taux d'hérédité ne peut pas être exclue pour les traits complexes. Néanmoins, il existe parfois des variants de novo qui jouent un rôle important dans l'étiologie de certaines maladies. Identifier ces variants de novo contribuera certainement à la découverte de gènes de susceptibilité et à la compréhension de certains des mécanismes de la schizophrénie. Les nouvelles technologies de génotypage et de séquençage sont des atouts majeurs pour l'identification de ces mutations et la connaissance de leurs rôles dans les maladies neuropsychiatriques.

III. IDENTIFICATION DES GENES IMPLIQUES [83] :

De nombreux travaux ont bien sûr tenté de localiser et d'identifier les gènes que l'on suppose impliqués dans l'étiologie de la schizophrénie. Les analyses de liaison génétique ainsi que les études d'association sont les deux principaux types d'études utilisés.

1. Analyses de liaison génétique [82, 83] :

Elles sont réalisées à partir de familles de patients. Le principe est de tester si les allèles d'un marqueur de l'ADN, dont la localisation chromosomique est connue, coségrègent avec le locus (emplacement d'un segment d'ADN sur le chromosome) supposé de la maladie. Deux gènes situés sur le même chromosome auront en effet tendance à être transmis ensemble, probabilité d'autant plus forte que ces gènes sont proches et que la possibilité de crossing-over (échange réciproque de matériel génétique entre chromosomes homologues au moment de la méiose) est faible. La méthode classique utilisée pour tester la vraisemblance d'une liaison entre un marqueur et un gène pathologique est celle des Lod scores. Les résultats sont exprimés en logarithme du rapport de deux probabilités : celle de l'hypothèse d'une liaison divisée par la probabilité d'observer l'hypothèse nulle d'absence de liaison. Un Lod score supérieur à 3 (score souvent retenu) signifie qu'une liaison est 1 000 fois plus probable qu'une absence de liaison.

De nombreuses études ont rapporté des liaisons positives mais les valeurs de Lod scores ont toujours été modestes. Dans la plupart des cas, les études positives peinent à être répliquées. D'autres méthodes d'études de liaison, à partir de fratries de sujets schizophrènes, ont été utilisées mais un nombre considérable de fratries doit être étudié pour espérer obtenir un résultat fiable et reproductible, ce qui contraint les équipes à la constitution de larges cohortes internationales et accroît le risque d'hétérogénéité.

En fait, les études de liaison (ou de linkage) sont peu adaptées à l'étude des maladies complexes telles que la schizophrénie pour plusieurs raisons, parmi lesquelles :

- ❖ L'hétérogénéité génétique très probable de la schizophrénie ;

- ❖ La pénétrance incomplète : en interagissant avec l'environnement, le génotype peut conduire à l'expression d'un phénotype clinique correspondant à la schizophrénie ou encore à certains symptômes de la maladie ou à un trouble de la personnalité appartenant au spectre clinique de la maladie (phénotype clinique incomplet) ou bien finalement ne pas avoir de traduction clinique observable ;
- ❖ Il s'agit d'une méthode dite paramétrique nécessitant de connaître le mode de transmission de la maladie, ce qui est donc peu adapté à la recherche en génétique dans la schizophrénie. L'utilisation d'un modèle génétique peu adapté peut conduire à des erreurs dans les études de liaison multipoint ;
- ❖ Il y a très peu de grandes familles comportant de nombreux sujets schizophrènes.

Bien que les analyses de liaison réalisées à partir de sib-pairs permettent de s'affranchir de certaines difficultés méthodologiques rencontrées dans les études classiques de liaison, telles que l'estimation de la pénétrance de la maladie, cette méthode des sib-pairs présente également ses propres limites, elle est en effet plus puissante dans des conditions d'hétérogénéité génétique modérée de la maladie étudiée.

Ces études de liaison peuvent être menées sur le génome entier en recherchant des régions candidates ou bien directement à partir de gènes candidats préalablement identifiés. Un gène est considéré comme candidat lorsque sa fonction suggère qu'il joue un rôle dans l'étiopathogénie de la maladie. Ces gènes d'intérêt sont alors examinés afin de rechercher des variations d'ADN ayant, dans la mesure du possible, un impact fonctionnel lors de la transcription du gène.

Parmi les études génétiques multicentriques dans des familles de schizophrènes, l'une d'entre elles était un projet multicentrique avec huit centres, 707 familles recrutées avec des ancêtres européens, 100 familles avec des ancêtres africains ou d'autres pays et l'étude réalisée dans le cadre de ce consortium utilisait 5861 SNP (single nucleotide polymorphisms) et plusieurs liaisons suggestives ont été retrouvées sur le bras court du chromosome 8 en 8p21 et en 8p24.1, ainsi qu'en 9q34 et 12q24.1. Aucune étude de liaison n'a rempli les critères de significativité, établis par Lander et Kruglyak.

2. Etudes d'association :

On recherche une association entre la maladie et un polymorphisme (variation dans le gène) localisé sur un gène en comparant les fréquences alléliques de ces polymorphismes entre une population de patients et une population de témoins. Cet échantillon de témoins doit être le plus précisément possible apparié à la population de malades, l'origine ethnique étant particulièrement importante, afin d'éviter le principal biais de ce type d'étude lié à une stratification de la population. La stratification correspond à une différence de fréquence allélique pour un polymorphisme donné entre la population d'où provient le patient et celle d'où provient le témoin. Afin de s'affranchir de cette difficulté, des familles sont parfois utilisées pour réaliser ces études d'association. Le test utilisé est celui du déséquilibre de transmission (Transmission Disequilibrium Test) qui étudie s'il existe une transmission préférentielle d'un allèle, des parents à un enfant schizophrène, pour un marqueur donné. Ce test peut être utilisé même lorsque des stratifications de population existent. Cependant, les études d'association, surtout celles réalisées à l'aide de nombreux SNP localisés à différents endroits dans le génome, se heurtent à de nombreux biais méthodologiques (tests statistiques multiples et risque de faux positifs...). De plus, l'hétérogénéité des populations analysées, les différentes méthodes statistiques utilisées ou encore les différents polymorphismes ou haplotypes testés pour le même gène rendent les études difficiles à comparer entre elles. Enfin, la plupart des études négatives ne sont pas publiées. Parfois, l'association peut être positive avec certaines caractéristiques cliniques de la maladie mais pas avec le phénotype schizophrénie ; ce type de résultat pose toujours la question des faux positifs par le nombre de tests statistiques utilisés pour la même population [83].

Ioannidis et al [84] et Delisi et Faraone [85] ont publié une liste de recommandations pour les études d'association dans le cas des maladies complexes comportant une hétérogénéité allélique telles que la schizophrénie [86]. La prudence est d'autant plus importante que l'on teste des polymorphismes rares qui sont parfois plus fréquemment observés dans certaines ethnies, indépendamment de la pathologie étudiée [87].

3. Etudes de liaison réalisée sur le génome entier :

Deux méta-analyses des études de liaison réalisées sur le génome entier ont confirmé, en utilisant des méthodes statistiques différentes, que les régions 1q, 6p, 8p, 13q et 22q ou encore, à un degré moindre, les régions 2p12-q22, 5q, 3p, 11q, 2q, 20p, 14q comportaient un ou plusieurs gènes de susceptibilité à la schizophrénie [88,89]. Ceci signifie qu'une bonne dizaine de régions souvent étendues du génome apparaissent comme des régions d'intérêt pour la schizophrénie. Dans ces régions d'intérêt, des gènes ou des loci de susceptibilité ont été identifiés sur la base d'études de liaison et d'association (DTNBP1 ou dysbindin localisé sur le chromosome 6p22 [90], G72/ 30 ou D-amino acid oxidase activator gene sur le chromosome 13q [91,92], NRG1 ou neuregulin 1 localisé sur le chromosome 8p13 [93,94], en sont les principaux). Tous ces gènes ont en commun d'être impliqués dans la transmission glutamatergique par l'intermédiaire des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). En outre, ces mêmes gènes pourraient également être impliqués dans d'autres pathologies telles que le trouble bipolaire, ce qui remet en question la traditionnelle dichotomie entre schizophrénie et trouble bipolaire. Il s'agit de G72, DTNBP1 (dysbindin), DISC1 et NRG1 ou encore les gènes COMT ou BDNF [95]. En ce qui concerne le gène NRG1, il pourrait contribuer à différents types de phénotypes cliniques ayant en commun la présence de symptômes psychotiques tels que le trouble bipolaire dont les épisodes maniaques ou mélancoliques comportent des symptômes psychotiques non congruents aux troubles affectifs, la schizotypie, voire même la présence de symptômes psychotiques chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer [93]. La plupart des gènes dits de susceptibilité pour la schizophrénie jouent, chacun à leur niveau, un rôle modeste (odds ratios en général inférieurs à 1,5) [96,97].

IV. GENES CANDIDATS :

Les données issues de la pharmacologie des neuroleptiques ont constitué un moyen privilégié pour définir des gènes candidats [98]. Les systèmes de neurotransmission sérotoninergique, dopaminergique et glutamatergique et les gènes codant les récepteurs, enzymes de synthèse et de dégradation, les transporteurs synaptiques ont ainsi été étudiés. Le système dopaminergique a été étudié prioritairement. Le polymorphisme Ser9Gly du gène codant le récepteur D3 pourrait jouer un rôle très faible dans la schizophrénie (méta-analyse de 48 études). Cette méta-analyse a également porté sur le gène codant le récepteur 5HT2a (polymorphisme T102C) et a conclu à un rôle mineur de ce gène dans la schizophrénie à partir de 28 études publiées sur ce sujet [99].

La mise en place et la maturation progressive du système nerveux central mettent en jeu de nombreuses étapes au cours du développement : la prolifération des cellules souches des neurones, leur différenciation en cellules neuronales spécifiques, la migration des neurones, la croissance dendritique et axonale, la mise en place des connexions synaptiques avec les cellules cibles, le processus de sélection et d'élimination des synapses en excès et enfin la myélinisation qui va se poursuivre jusqu'au début de l'âge adulte dans certaines régions comme le cortex préfrontal. Les différentes étapes du développement cérébral sont étroitement dépendantes les unes des autres. Des facteurs de transcription, de croissance et de guidage axonal ont ainsi été identifiés. Cette lente maturation du système nerveux central met en jeu de nombreuses molécules et chacune de ces étapes peut être à l'origine d'une perturbation neurodéveloppementale [100]. Les anomalies cytoarchitecturales observées dans les cerveaux des sujets schizophrènes analysés en post mortem témoignent d'anomalies de la migration des neurones corticaux vers leurs cibles ou d'anomalies de leur différenciation au cours du développement embryonnaire ayant pour résultante des altérations dans la mise en place et le fonctionnement des réseaux neuronaux. Un certain nombre de gènes identifiés comme pouvant joué un rôle dans le développement du cerveau sont ainsi des gènes candidats pour la schizophrénie mais jusqu'alors, les résultats obtenus sont plutôt décevants en dehors du gène codant le BDNF (brain derived neurotrophic factor) dont les résultats préliminaires doivent être répliqués. Le BDNF est un facteur neurotrophique

au même titre que le NGF (nerve growth factor) et les neurotrophines 3, 4 et 5. Ce facteur trophique intervient dans la survie des neurones, la synaptogenèse et le développement des neurones pyramidaux. Le gène est localisé sur le chromosome 11p13. Cependant, jusqu' alors, les résultats des études d'association entre des polymorphismes de ce gène et la schizophrénie sont divergents et nécessitent une réplication [101]. Un polymorphisme fonctionnel Val66 Met du gène BDNF serait associé aux performances mnésiques, indépendamment de la schizophrénie. L'interaction entre ce polymorphisme du BDNF et la réponse de l'hippocampe pendant l'encodage mnésique contribuerait pour 25 % aux variations des performances mnésiques entre les individus [102].

De nombreuses études sur les gènes candidats et la schizophrénie ont été publiées, Par exemple, en décembre 2011, 1727 études avaient été publiées sur les gènes candidats avec l'implication de 1008 gènes en utilisant 8788 polymorphismes et parmi ces 1727 études, 287 étaient des meta-analyses [82].

V.ANTICIPATION CLINIQUE ET SON MECANISME

GENETIQUE :

L'accroissement plus ou moins important de répétitions de trinuécléotides constitue une nouvelle forme dynamique de mutation de l'ADN dont le mode de transmission revêt des caractéristiques cliniques particulières comme l'anticipation.

Le concept d'anticipation est apparu au début du XX^{ème} siècle et avait été initialement décrit dans les maladies mentales par Morel en France dès 1857. Il est défini par l'aggravation ou la survenue plus précoce d'une maladie au cours des générations successives au sein d'une même famille [103]. Sur le plan biologique, l'anticipation est associée à une augmentation ou « expansion » du nombre de répétitions de triplets (séries de trois nucléotides répétées consécutivement par exemple CGG CGG CGG) au niveau de certaines régions de l'ADN. Les répétitions de type CAG ou CGG sont les plus fréquemment observées. Le génome humain comprend plusieurs milliers de loci caractérisés par des répétitions de triplets plus ou moins importantes mais qui restent toujours inférieures à une valeur seuil et dont la transmission est stable d'une génération à l'autre. Dans le cas d'une maladie avec anticipation, à un locus donné, ce nombre de répétitions augmente au cours des générations successives (au moment de la méiose) et devient instable, parallèlement à l'aggravation clinique ou à la survenue plus précoce de la maladie. Lorsque ces expansions sont situées dans une région transcrite en ARN et que le nombre de répétitions dépasse une certaine valeur (entre 35 et 40 en général), ce mécanisme peut aboutir à une mutation qualifiée de dynamique. En outre, quand ces répétitions sont présentes dans une région codante du génome, elles peuvent entraîner la synthèse de séquences répétées d'acides aminés.

Toutefois, les expansions observées dans la chorée de Huntington par exemple sont associées à certains haplotypes (ensemble d'allèles suffisamment liés entre eux pour être transmis comme une unité). Ces haplotypes sont caractérisés par des allèles normaux longs qui auraient une plus grande probabilité d'atteindre la zone de prémutation et pourraient ainsi constituer un réservoir de mutations dans certaines populations. Dans des maladies associées à une importante instabilité de fragments d'ADN telles que le syndrome du X fragile, il existe préalablement à la mutation, un stade de prémutation. Chez le sujet normal, la longueur des

répétitions de triplets reste inférieure à une valeur seuil et est transmise sans changement aux générations suivantes. Lors de l'apparition d'une prémutation chez un individu, la longueur des répétitions de triplets augmente légèrement, conférant une instabilité à la séquence de l'ADN qui peut ainsi continuer à croître lors des méioses successives. Dans de rares cas, le nombre de répétitions peut décroître et le phénotype du sujet porteur peut redevenir normal à la génération suivante. Cependant le plus souvent, le nombre de répétitions s'accroît et la maladie devient de plus en plus sévère ou de plus en plus précoce au cours des générations successives au sein d'une même famille.

En général, les maladies liées à des expansions de triplets sont classées selon le type de répétition et selon leur traduction éventuelle. La grande majorité des maladies résultant d'expansions de trinuécléotides touche le système nerveux central et a pour conséquence un retard mental ou des troubles cognitifs. Ces maladies sont fréquemment associées à des symptômes psychiatriques comme les troubles affectifs ou schizophréniques. Dans nombre de ces maladies, la longueur des séquences de répétitions de triplets est corrélée avec la sévérité ou l'âge de début de la maladie. Plusieurs équipes ont alors recherché l'existence de ces mutations dynamiques chez des sujets schizophrènes en absence de maladie neurologique. En effet, la découverte récente de ces mutations a conduit à reconsidérer la question de l'anticipation clinique initialement observée dans les pathologies psychiatriques.

1. Anticipation et schizophrénie :

Il convient d'abord de citer le travail déjà de Penrose qui a examiné 3 000 schizophrènes appartenant à des familles comportant plusieurs sujets atteints, au sein de plusieurs générations successives, à la recherche d'un phénomène d'anticipation. Il a observé une diminution significative de l'âge de début de la maladie au fur et à mesure des générations successives. Cependant, il attribuait ce phénomène d'anticipation à des biais d'analyse :

- ❖ Choix préférentiel de familles au sein desquelles les parents ont un âge de début tardif. En effet, les parents dont l'âge de début est plus précoce auraient, du fait de leur pathologie, une fertilité réduite. Des biais de remémoration pourraient également intervenir dans la détermination rétrospective de l'âge de début ;

- ❖ Choix préférentiel de familles dont la descendance a un âge de début précoce. Il pourrait s'agir alors des formes les plus sévères qui pourraient être plus facilement dépistées. Les cas d'enfants dont l'âge de début de la maladie est tardif pourraient également être moins fréquents car, au moment de l'étude, ils n'auraient pas encore dépassé la période dite à risque de développer la schizophrénie ;
- ❖ Choix préférentiel de paires parents-enfants développant en même temps la maladie dans une plage de temps donnée.

Les études ont essayé de prendre en compte ces biais. La plupart de ces études, sauf une réalisée à partir des familles issues d'un isolat situé en Micronésie, a retrouvé un phénomène d'anticipation pour l'âge de début (6 à 18,5 ans soit 13 ans en moyenne) dans des échantillons de familles dites unilinéales (un seul des deux parents est supposé transmettre la maladie), comportant plusieurs sujets schizophrènes et incluant deux à trois générations. Un total d'environ 900 familles a été analysé. Ainsi, par exemple, parmi les toutes premières études, Thibaut et al [104] ont analysé 26 familles et ont observé une diminution significative de l'âge de début de la schizophrénie dans la jeune génération (en moyenne 10 ans), comparativement à la génération des sujets plus âgés (parents, oncles et tantes). La prise en compte de certains biais d'analyse possibles (choix préférentiel de familles au sein desquelles les parents ont un âge de début tardif, effet de censure de l'âge auquel le sujet est analysé pour ce qui concerne la génération des enfants) ne modifie pas les résultats. Yaw et al [103] ont étudié un petit échantillon de 15 familles comportant chacune plusieurs sujets schizophrènes et ont analysé séparément les paires en fonction de l'âge de début précoce ou tardif de la schizophrénie chez les parents. Ils ne trouvent pas d'anticipation au sein des paires à âge de début précoce du parent (mais il s'agit de dix paires).

D'autres biais, tels que la possibilité d'un effet cohorte dans la schizophrénie (modification de l'âge de début, de la sévérité ou de la fréquence d'une maladie à l'échelle d'une population entière, au cours des décennies successives), ont été récemment décrits [105]. La réduction de la fertilité, chez les schizophrènes les plus sévèrement et les plus précocement atteints, peut également introduire un biais dans l'analyse du phénomène

d'anticipation. Enfin, la plupart des études ont sélectionné des familles à transmission unilinéale, ce qui n'exclut pas la possibilité d'un appariement préférentiel, parmi les couples étudiés, avec une autre personne porteuse de gènes de susceptibilité, mais n'exprimant pas cliniquement la schizophrénie. La situation idéale serait l'inclusion systématique de probands, indépendamment de leur histoire familiale, et leur étude prospective jusqu'à ce que la génération des parents et des enfants atteigne la fin de la période « à risque » de développer la maladie.

En ce qui concerne l'accroissement de la sévérité de la maladie au cours des générations successives, les données sont plus controversées, en partie à cause de la difficulté à établir des critères stables de mesure de la sévérité de la maladie. Le nombre et la durée des hospitalisations, parfois utilisés dans certaines études, ne constituent pas un indice très fiable de mesure de la sévérité.

Petronis et Kennedy [106] ont réexaminé les données issues des études familiales, de jumeaux et d'adoption, dans la perspective de mutations instables. Ils montrent que certaines déviations, par rapport à un mode de transmission mendélien simple, qui sont habituellement considérées comme des arguments en faveur d'une hérédité polygénique, peuvent s'interpréter avec un modèle de transmission des gènes instables. Cette explication permet de rendre compte de certains phénomènes inexplicables, tels que le nombre élevé de formes apparaissant comme non familiales; la discordance parfois observée chez les jumeaux monozygotes (qui peut être liée à des expansions différentes pendant la période postzygotique); l'identité du taux de psychose dans la descendance de jumeaux monozygotes pour la schizophrénie; les variations importantes du phénotype à l'intérieur d'une même famille (pénétrance et expressivité variables liées à la taille plus ou moins grande de l'expansion ou encore à l'existence de mosaïques dans les cellules somatiques).

Cependant, les modes de transmission inhabituels sont beaucoup plus fréquents dans les maladies psychiatriques que dans les maladies à expansions de répétitions, suggérant ainsi que les mutations dynamiques ne sont probablement pas le seul mécanisme génétique impliqué dans la schizophrénie.

2. Empreinte génomique :

L'empreinte génomique est observée lorsque la source parentale du matériel génétique influence l'expression phénotypique (âge de début, sévérité de la maladie, type de maladie, pénétrance...) chez les enfants atteints. L'empreinte génomique a été décrite dans d'autres maladies à mutations dynamiques. Ce phénomène d'empreinte ne semble pas exister dans les familles des schizophrènes qui ont été analysées, ce qui représente un échantillon total de 270 familles environ (cinq études sont négatives, deux seulement sont positives dont une sur un très petit échantillon de familles). Cependant, Husted et al [107] rapportent, à partir d'un échantillon de 127 paires parents enfants, une anticipation plus importante pour l'âge de début lorsque la transmission est paternelle.

L'équipe de Malaspina [108] a rapporté une fréquence plus importante de schizophrènes chez les enfants dont le père est âgé (âge supérieur à 50 ans), évoquant ainsi l'apparition possible, chez ces enfants, de nouvelles mutations ou d'expansions de triplets qui pourraient contribuer au maintien des taux d'incidence des formes sporadiques dans la population générale.

3. Biologie moléculaire et schizophrénie :

Les données cliniques étudiant le phénomène d'anticipation ont été jugées suffisantes pour initier des études de biologie moléculaire chez des sujets schizophrènes. Plusieurs approches ont été explorées.

3.1 Méthode RED (repeat expansion detection) :

Elle consiste à détecter l'accroissement de répétitions de triplets à l'aide d'oligonucléotides complémentaires de l'ADN, constitués de répétitions de triplets liés entre eux par une ligase. Cette méthode permet de repérer des expansions de séquences, principalement de type CAG ou CGG, sans fournir jusqu'alors d'indication sur la localisation de celles-ci dans le génome. Elle est de surcroît peu sensible puisque le seuil de détection est de 40 répétitions. Elle a toutefois été utilisée pour rechercher des répétitions de trinucleotides dans des groupes de sujets schizophrènes non apparentés (au total plus de 600) ou dans des familles de schizophrènes (une cinquantaine) comparativement à des groupes de sujets normaux. Malgré deux études initiales prometteuses, réalisées dans des cohortes de schizophrènes non apparentés, la majorité de ces études ne retrouve pas d'excès

de répétitions de CAG dans la schizophrénie. Vincent et al [109] ont cherché des répétitions de type CAG avec la méthode RED, en comparant des paires de jumeaux monozygotes concordants et discordants pour le diagnostic de schizophrénie, mais bien qu'une tendance à un nombre plus important de répétitions soit retrouvé dans des paires concordantes, les résultats restent incertains. Dans les formes familiales montrant de l'anticipation clinique, la comparaison entre les individus malades et non malades, ou entre la génération des parents et des enfants, ne montre pas de différences dans le nombre de répétitions de triplets. Haaf et al [110] ont décrit la possibilité, lorsqu'une expansion a été détectée chez un sujet par la méthode RED, de localiser celle-ci au niveau chromosomique en utilisant une technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH).

Une nouvelle technique DIRECT (direct identification of repeat expansion and cloning technique) permet l'identification et le clonage de fragments de gènes présentant des répétitions de triplets CAG (> 23) mais jusqu'alors cette technique, appliquée à des familles de schizophrènes avec une anticipation sur l'âge de début, n'a pas permis de retrouver des répétitions de CAG [111].

En outre, deux expansions de CAG fréquentes dans la population générale, et dénuées de traduction clinique, ont probablement introduit des biais dans l'analyse des résultats obtenus avec la méthode RED. Il s'agit d'ERDA1/Dir 1, triplet transcrit, ou de CTG 18.1, triplet intronique dans le gène SEF2-1B. Ces répétitions de triplets sont situées respectivement sur les chromosomes 17q21.3 et 18q21.1. Elles pourraient être responsables, pour certains auteurs, de 90 % des expansions de type CAG détectées par la méthode RED. Leur signification, dans les familles de schizophrènes, mériterait d'être précisée. Les études réalisées chez des schizophrènes non apparentés, y compris des formes débutant dans l'enfance, comparativement à des témoins, ne retrouvent pas de différences dans la longueur des répétitions pour Dir1. En ce qui concerne CTG 18.1, des études comparatives réalisées à partir de familles, de jumeaux monozygotes, de schizophrènes non apparentés et de contrôles ne montrent pas de différences.

En conclusion, dans l'interprétation de la négativité de la majorité des études, on ne peut éliminer l'existence de répétitions de triplets de taille inférieure à 40 qui ne seraient pas détectées par la méthode RED, ou encore de répétitions non CAG, non détectables par la méthode RED.

3.2 Autres méthodes :

D'autres auteurs ont recherché l'existence d'une association entre des répétitions de triplets CAG déjà connues, situées par exemple sur le gène impliqué dans la chorée de Huntington ou sur le gène impliqué dans l'atrophie dento-rubro-pallidolusienne ou encore dans SCA6, et la schizophrénie, en raison de la présence des symptômes psychotiques au cours de ces pathologies neurodégénératives. Ces études concluent majoritairement à des résultats négatifs. Saint-Clair a rapporté, en 1994 [107], le cas d'un schizophrène présentant 36 répétitions sur le gène de la huntingtine (ce qui le place à la limite de la zone pathologique), et dont l'histologie striatale était normale. En ce qui concerne SCA1, des résultats positifs obtenus dans de petits échantillons (un échantillon de cas sporadiques et un échantillon de famille) mériteraient d'être répliqués.

D'autres études ne retrouvent pas d'excès de répétitions au niveau du gène FMR1 dans des formes familiales ou non de schizophrénie. Dans un cas de psychose chez un adulte, une méthylation mosaïque du gène FMR1 a été décrite. Cependant, il existe peu d'arguments en faveur de sites chromosomiques fragiles dans la schizophrénie ; ce type de mutation, décrit dans le X fragile, paraît donc moins probable dans la schizophrénie.

Plus généralement, il est possible de dresser la liste des gènes connus s'exprimant dans le cerveau et qui sont porteurs de séquences répétées. Plusieurs dizaines de ces gènes sont connus et le criblage de banques d'ADN cyclique devrait permettre d'en identifier de nombreux autres. On peut alors rechercher si ces gènes présentent une expansion chez des schizophrènes, après amplification de la séquence considérée au moyen d'amorces spécifiques et, en particulier, ceux situés dans des régions candidates ou encore présentant un haut degré de polymorphisme. Cependant, plusieurs études de ce type ont rapporté des résultats négatifs. Ainsi, certains gènes porteurs de séquences de répétitions CAG ont conduit, chez des schizophrènes non apparentés ou au sein de formes familiales, à des résultats essentiellement négatifs comme par exemple celles localisées au niveau du gène codant pour un canal calcique et potassique hSKCa3, intervenant dans la transmission de l'influx nerveux (situé sur le chromosome 1q21.3). Elles sont responsables de la synthèse de polyglutamines [112]. Il faut cependant souligner que la transmission des séquences

de répétitions CAG situées en 1q21.3 ne montre pas d'instabilité intergénérationnelle, ce qui fait de cette répétition un candidat moins intéressant qu'initialement prévu pour la schizophrénie. Les répétitions localisées au niveau du gène codant pour MAB 21 L1, interviennent dans le développement neuronal (gène situé sur le chromosome 13q13 dans la région 5' non traduite du gène) [113].

Une autre méthode, qui est basée sur la détection de séquences de polyglutamines, au moyen d'un anticorps monoclonal spécifique des longues séquences de polyglutamines (mab1c2), a été proposée. Cette méthode, qui ne détecte que les expansions de type CAG supérieures à 32 et effectivement traduites, à partir de lignées cellulaires lymphocytaires, est attrayante en raison de sa simplicité. Cependant, les résultats sont peu concluants, en dehors de cas isolés de schizophrénie dont deux adultes et deux enfants schizophrènes respectivement nord-américains et afro-américains. Les séquences de répétitions détectées par cette méthode pourraient être les mêmes dans ces deux études, mais aucune répétition de CAG connue n'a pu être identifiée chez ces sujets. L'anticorps peut également détecter des séquences de polyglutamines (exemple : TATA binding protein) présentes chez le sujet normal, conduisant alors à des résultats faussement positifs. Une réplication de ces résultats, initialement prometteurs, dans des échantillons plus importants et dans des familles est indispensable. En outre, il faut souligner que les répétitions de type CAG dans les régions codantes ont surtout été décrites dans les maladies neurodégénératives. Or les hypothèses actuelles concernant la schizophrénie plaident davantage en faveur d'une hypothèse neurodéveloppementale.

Cependant, on ne peut totalement exclure le rôle de ce type de mutations dans la schizophrénie, compte tenu de l'hétérogénéité génétique probable de cette maladie.

La possibilité de l'implication de répétitions de trinuécléotides non CAG, ou encore de tétra- ou dodécanuécléotides, nécessitant des techniques spécifiques pour les rechercher, ne peut être exclue. Parallèlement, un phénomène d'anticipation a été observé dans d'autres maladies psychiatriques (comme le trouble bipolaire ou encore le trouble panique), et également dans des maladies non psychiatriques (certains diabètes insulino-dépendants, les formes familiales de cancer colique ou du sein).

VI. RECHERCHE D'ENDOPHENOTYPES :

Une des principales difficultés de la recherche en génétique dans la schizophrénie repose sur une mauvaise corrélation entre le phénotype cliniquement observable (les symptômes schizophréniques) et le génotype. En effet, une partie des schizophrénies ne sont pas causées par les gènes étudiés (phénocopies) et, à l'inverse, des sujets sains, en particulier au sein des familles de schizophrènes, peuvent présenter des facteurs génétiques de susceptibilité sans traduction clinique observable. Des approches ont été développées pour identifier des traits infracliniques (ou endophénotypes), chez les patients et leurs apparentés, et ainsi, par l'étude de ces phénotypes plus élémentaires et mesurables, de tenter de décroître la complexité génétique de la maladie. De nombreux candidats endophénotypes : neuropsychologiques, électrophysiologiques, biochimiques ou neuroanatomiques sont alors étudiés [114]. Les marqueurs étudiés doivent répondre aux caractéristiques suivantes pour obéir à la définition d'endophénotype : être associés à la maladie et transmis avec elle au sein des familles, être stables sur une période temporelle définie et indépendants de l'évolution clinique, être présents chez les apparentés présentant une pathologie du spectre ou cliniquement sains avec une prévalence supérieure à celle observée dans la population générale, et dans la mesure du possible, obéir à un déterminisme génétique simple [115].

- ❖ Des perturbations électrophysiologiques ont ainsi été étudiées comme le déficit d'inhibition de l'onde P50 des potentiels évoqués auditifs après stimulation auditive répétée traduisant un déficit du filtrage sensoriel (paradigme mis au point par l'équipe de Freedman) [116]. Des études ont mis en évidence un déficit d'inhibition de l'onde P50 chez 90 % des patients schizophrènes ainsi que chez 50 % de leurs apparentés sains du premier degré. Les études réalisées chez l'animal ont permis de préciser le rôle du système cholinergique septohippocampique, et en particulier de la sous-unité alpha 7 du récepteur nicotinique, dans ce déficit d'inhibition. Cette anomalie du filtrage sensoriel est transitoirement améliorée par la consommation de tabac. Plusieurs études ont suggéré l'implication du gène codant cette sous-unité dans l'anomalie du filtrage sensoriel et peut-être dans le tabagisme chez les schizophrènes [117]. Des polymorphismes localisés dans

la région promotrice du gène codant la sous-unité alpha 7 ou dans le gène appelé alpha-7-like (duplicata du gène alpha 7 situé dans la même région chromosomique) sont associés à cette anomalie du filtrage sensoriel [118-121]. Ce paradigme a également été utilisé pour l'identification d'un locus de susceptibilité à la schizophrénie dans la région 15q14, où se trouve localisé le gène codant la sous-unité alpha 7 du récepteur nicotinique.

- ❖ Différents domaines cognitifs présentent à des degrés variables des dysfonctionnements chez les patients schizophrènes, les domaines les plus altérés étant la mémoire verbale, les fonctions exécutives et les capacités attentionnelles, c'est-à-dire des domaines associés au fonctionnement des lobes frontaux et temporaux [122]. Certains de ces déficits cognitifs sont également présents, bien qu'à un degré moindre, chez les apparentés et pourraient répondre aux critères de définition d'un endophénotype. Sitskoorn et al [123] ont ainsi réalisé une méta-analyse à partir de 37 études publiées dans ce domaine incluant 1 639 apparentés des sujets schizophrènes et 1 380 témoins sains. Les différences entre les deux populations sont significatives pour tous les tests étudiés (mémoire verbale, Trail Making Test part A et B, Digit Span, fluence verbale, Continuous Performance Test [CPT], Test de Wisconsin, test de Stroop) (en moyenne -0,5 déviation standard). Les tailles d'effets les plus importantes sont observées avec la mémoire verbale et avec le Trail Making Test part B. La différence la plus faible est observée avec le test de Stroop. Il existe cependant un chevauchement important des valeurs entre les deux groupes. Szöke et al [124] ont également réalisé une méta-analyse à partir de 25 études en se focalisant sur les résultats de quatre tests analysant les fonctions exécutives (Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test B, Stroop Test, fluence verbale). La taille de l'effet varie entre 0,26 et 0,65 pour les tests étudiés sauf pour la fluence verbale sémantique pour laquelle la taille de l'effet atteint 0,87. Lorsque les apparentés sains sont comparés sur le plan cognitif à des sujets ayant été victimes d'un traumatisme crânien d'intensité modérée, les apparentés ont des performances cognitives moindres dans leur ensemble.

- ❖ D'autres marqueurs peuvent également constituer des candidats endophénotypes tels que l'étude des mouvements oculaires (poursuite oculaire lente et paradigme des antisaccades), la mesure du déficit attentions à l'aide du CPT ou encore des signes cliniques tels que l'anhédonie, la modification de sensibilité à la douleur ou l'existence de signes neurologiques mineur [125] et enfin certains marqueurs neuronatomiques comme par exemple la réduction de volume de l'hippocampe. Cependant, la complexité de ces marqueurs rend difficile l'identification rapide de gènes candidats en dehors du cas des perturbations des mouvements oculaires. Concernant ces derniers, une liaison positive a été publiée entre des marqueurs situés sur le bras court du chromosome 6 et le trouble de poursuite oculaire lente au sein des familles des schizophrènes [126].
- ❖ Une équipe a utilisé conjointement plusieurs marqueurs électrophysiologiques (poursuite oculaire lente, paradigme des antisaccades et paradigme de l'onde P50) chez des sujets schizophrènes et leurs apparentés non schizophrènes comparativement à des sujets sains. Le paradigme des antisaccades et celui de l'onde P50 semblent être les plus pertinents pour distinguer les sujets schizophrènes des non schizophrènes [127].

VII. ETUDE D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ASSOCIEES A DES SYMPTOMES PSYCHOTIQUES :

Compte tenu des nombreuses difficultés rencontrées avec les études classiques de liaison, certaines équipes ont opté pour des stratégies alternatives à la recherche de gènes candidats. Lorsqu'une anomalie chromosomique est nécessaire et suffisante pour prédisposer à un phénotype psychiatrique comme la psychose, l'étude des gènes impliqués dans cette pathologie constitue une stratégie intéressante pour identifier des gènes candidats pour la schizophrénie. Deux gènes candidats ont ainsi été identifiés (DISC 1 situé sur le chromosome 1 et le gène PRODH situé dans la région 22q11 impliquée dans le syndrome vélo-cardio-facial).

La mise en évidence du gène DISC1 (localisé sur le chromosome 1q42) comme gène candidat dans la schizophrénie provient de la description d'une translocation équilibrée (1:11) associée à la schizophrénie, au trouble bipolaire et à la survenue d'épisodes dépressifs récurrents chez différents individus au sein d'une même famille [128]. Bien qu'apparaissant comme un bon gène candidat dans la schizophrénie, sa fonction demeure inconnue [129-131].

Le gène de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) est situé dans la région 22q11. Il est composé de six exons. Deux formes d'enzymes existent : une forme liée à la membrane (majoritaire dans le système nerveux central) et une forme soluble. La forme liée à une affinité pour la dopamine et la noradrénaline beaucoup plus forte que la forme soluble. Un des polymorphismes fonctionnels les plus étudiés du gène est celui qui consiste en une substitution G/A résultant en une substitution de valine en méthionine en position 158 dans la forme liée à la membrane (108 pour la forme soluble). La forme Met158 présente une activité enzymatique moindre dans les conditions physiologiques (30 % de moins pour les homozygotes pour l'allèle Met). Il semble d'ailleurs qu'au cours de l'évolution, l'activité de la COMT ait progressivement décliné afin de permettre l'amélioration progressive des performances du cortex préfrontal. En effet, à ce niveau, la COMT joue un rôle important dans la régulation du taux de dopamine. Chez les souris knock-out pour le gène COMT, on note une augmentation d'un facteur 2 à 3 des taux de base de la dopamine dans le cortex

préfrontal sans modification dans les autres régions et sans perturbation du taux de noradrénaline [132]. L'activité de la COMT modifie de manière indirecte l'activité des neurones dopaminergiques sous-corticaux (via le rétrocontrôle négatif exercé par le cortex préfrontal sur l'activité dopaminergique mésencéphalique), voire même peut-être la synthèse de dopamine au sein de ces neurones. En revanche, les niveaux d'expression de la COMT sont plus faibles dans le striatum et surtout dans l'aire tegmentale ventrale et la substance noire, c'est-à-dire dans les neurones dopaminergiques. Le taux de dopamine dans le cortex préfrontal joue un rôle crucial dans les tâches impliquant le cortex préfrontal et en particulier dans le fonctionnement de la mémoire de travail. Or la relation entre le taux de dopamine et le fonctionnement de celle-ci est de type courbe en U inversé dans laquelle l'importance de la stimulation des récepteurs D1 est fondamentale [133]. Egan et al [134] ont, les premiers, montré chez les témoins une association entre le polymorphisme Val de la COMT et de moins bonnes performances au test de Wisconsin parallèlement à une activation plus importante du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex cingulaire au cours de cette tâche. On peut ainsi faire l'hypothèse qu'une activité enzymatique accrue de la COMT, liée à la présence de l'allèle Val, est associée à un taux moindre de dopamine dans le cortex préfrontal. En pratique, on peut penser que, inversement, chez un sujet qui présente l'allèle Met à l'état homozygote, le taux de dopamine préfrontal est plus élevé, voire proche du point d'efficacité maximal dans la courbe en U inversé, et que, dans ce cas, tout ce qui contribuera à augmenter le taux de dopamine préfrontal ne pourra que détériorer les fonctions exécutives (stress, amphétamine...). En revanche, ces mêmes facteurs pourront aider le sujet qui est homo- ou hétérozygote pour l'allèle Val car il se situe sur la pente ascendante de la courbe en U inversé. En outre, la présence de l'allèle Met semble associée à une diminution du rapport signal sur bruit dans le cortex préfrontal et donc à une plus grande stabilité cognitive. Cependant, l'allèle Met est parallèlement associé à une plus grande réactivité des systèmes limbique et hippocampique aux stimuli émotionnels. L'accroissement de la stabilité cognitive se ferait donc au prix d'une moindre flexibilité cognitive. D'autres polymorphismes fonctionnels situés sur le gène COMT pourraient également interagir avec le polymorphisme Val/Met pour aboutir à des taux trop élevés ou au contraire trop faibles de dopamine dans le cortex

préfrontal [135]. Parallèlement, la région 22q11 et le locus COMT lui-même avaient été identifiés comme région et locus de susceptibilité dans la schizophrénie par les études de liaison. Le résultat des études d'association entre le gène COMT et la schizophrénie montre une faible association dans les populations européennes et peut-être une association entre le gène COMT et les symptômes psychotiques chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Le syndrome vélo-cardio-facial, qui est associé dans 95 % des cas à une délétion hétérozygote de la région 22q11, comporte une prévalence anormalement élevée de symptômes psychotiques et de troubles affectifs (proche de 25 à 30 %). À l'inverse, on retrouve une prévalence accrue de délétions 22q11 chez les patients schizophrènes comparativement à la population générale (entre 12 et 80 fois la prévalence estimée dans la population générale) [136]. Les variations nucléotidiques situées dans la région 22q11 semblent conférer un risque accru de développer des symptômes psychotiques. Le syndrome vélo-cardio-facial ou de Di George associe à des degrés divers un retard mental fréquent, des malformations cardiaques, faciales et du voile du palais. Il s'agit du syndrome microdélétionnel le plus fréquemment observé (1/4 000 naissances). Le gène PRODH, situé dans cette région, code une enzyme mitochondriale : la proline déshydrogénase, responsable du catabolisme de la proline (acide aminé impliqué dans la synthèse du glutamate). Une délétion ou des mutations faux sens de ce gène ont été décrites à l'état homozygote par notre équipe dans un syndrome clinique (hyperprolinémie de type I) associant retard mental, épilepsie et hyperprolinémie sévère [137]. Les mêmes altérations moléculaires ont été retrouvées, mais cette fois à l'état hétérozygote (un seul allèle), dans certaines formes de psychose en association avec une hyperprolinémie modérée [138,139]. Des analyses fonctionnelles ont rapporté que ces variants étaient associés à des diminutions importantes de l'activité enzymatique PRODH [140]. En outre, une hyperprolinémie sévère est observée dans un sous-groupe de patients atteints de délétion hétérozygote 22q11, dans le cadre du syndrome vélo-cardio-facial, et dans ces cas, le retard mental est plus sévère et il peut exister une épilepsie [141]. En parallèle, Liu et al [142] ont également publié une association entre plusieurs variants du gène PRODH et la schizophrénie. Enfin, un modèle murin

reproduisant le déficit en PRODH (souris knock-out pour le gène PRODH) a été créé par l'équipe de Gogos. Ainsi, cette équipe a pu mettre en évidence chez ces souris une hyperprolinémie ainsi qu'un dysfonctionnement de la libération du glutamate associés à une hypersensibilité du système dopaminergique cortical à l'amphétamine et à une altération des performances de la souris dans l'épreuve de l'inhibition de la réaction de sursaut traduisant ainsi un déficit de filtrage sensoriel. Sur le plan comportemental, ces souris présentent également des perturbations de l'apprentissage. Tous ces dysfonctionnements évoquent un certain nombre de perturbations décrites chez les patients schizophrènes [143]. En outre, la L-proline pourrait avoir un rôle toxique direct sur les neurones lorsqu'elle est présente en excès dans le système nerveux central et pourrait également avoir un rôle toxique indirect à ce niveau en activant l'excitotoxicité glutamatergique.

Dans cette région d'intérêt, d'autres gènes comme le gène ZDHHC8 (également impliqué dans la transmission glutamatergique) présentent un intérêt potentiel en tant que gènes candidats dans la schizophrénie.

VIII. EPIGENETIQUE :

Dans la schizophrénie, comme dans la plupart des maladies complexes, une proportion importante de paires de jumeaux monozygotes est discordante pour la maladie, ce qui signifie que l'un est schizophrène et l'autre ne l'est pas alors même qu'ils partagent la même séquence d'ADN. Cette discordance pour la maladie est généralement attribuée à l'interaction entre la susceptibilité génétique individuelle et des facteurs environnementaux. Le terme épigénétique fait référence aux modifications de l'ADN et de la chromatine qui peuvent jouer un rôle important dans la régulation d'un certain nombre de fonctions des gènes. Ces modifications interviennent principalement au cours de la différenciation cellulaire ou de la morphogénèse de l'embryon ; elles sont stables et transmissibles. D'autres variations épigénétiques peuvent également survenir lors des mitoses cellulaires.

La méthylation de l'ADN représente ainsi un mode d'hérédité de l'ADN d'origine épigénétique qui n'est pas associé à des modifications de la séquence de l'ADN. Une perte de méthylation de l'ADN (< 1 % par mitose) ou au contraire une apparition de novo d'une méthylation de l'ADN (3-5 % par mitose) peuvent survenir. La fonction de cette méthylation de l'ADN demeure mal connue, elle pourrait intervenir en contrôlant l'expression des gènes, l'intégrité des chromosomes ou encore les événements de recombinaison génétique.

L'épigénétique pourrait ainsi contribuer à expliquer les différences phénotypiques observées chez les jumeaux monozygotes ou dans les lignées de souris ; elle pourrait également jouer un rôle qui reste à élucider dans l'hérédité de traits ou de maladies complexes telles que la schizophrénie [144].

IX. TRANSCRIPTOME :

Les analyses du transcriptome (techniques de microarrays) fournissent un moyen d'étudier le niveau d'expression de l'ADN en ARN messenger (ARNm) dans le tissu cérébral analysé post mortem. Lorsque l'on utilise cette technique, aucune hypothèse n'est requise a priori sur les gènes étudiés. La combinaison d'études de transcriptome et d'études d'association a été réalisée pour l'étude de quelques gènes candidats dans la schizophrénie comme les gènes RGS4, dysbindin, NRG1 ; ces derniers ont des niveaux d'expression altérés dans le tissu cérébral post mortem, parfois même en l'absence de l'allèle de susceptibilité considéré. En fait, une modification de l'expression d'un gène dans un tissu donné peut être due au polymorphisme du gène lui-même ou bien à des interactions entre les gènes qui ont lieu en amont.

Les comparaisons des études de transcriptome entre les différents laboratoires sont cependant difficiles parce que les méthodologies utilisées peuvent être très différentes, les patients analysés post mortem sont très hétérogènes, le nombre de cerveaux analysés est souvent faible, les effets des traitements reçus avant le décès sur le niveau d'expression des gènes est très difficile à contrôler, la comorbidité entre la schizophrénie et d'autres pathologies chez les sujets étudiés est souvent mal connue et enfin, le risque d'erreur statistique de type II est élevé [145]. La spécificité des résultats obtenus et le caractère primaire ou secondaire des altérations d'expression observées sont souvent difficiles à interpréter. Enfin, pour conclure, la concordance entre les données issues des études de transcriptome et celles issues des études de protéomique (c'est-à-dire du niveau de traduction de l'ARNm en protéines) est souvent faible. En effet, de nombreuses modifications peuvent intervenir au niveau de la traduction elle-même ou en aval de la traduction et ces modifications peuvent représenter des modes de régulation biologiques importants qui échappent ainsi totalement à l'analyse isolée du transcriptome.

Des ARN ne codant pas de protéines (c'est-à-dire non traduits) (non protein coding RNA ou ncRNA) peuvent être impliqués dans la régulation du niveau de traduction d'autres ARNm en protéines. Un sous-groupe particulier d'ARN de petite taille de ce type appelé microARN intervient ainsi dans la régulation de l'expression des gènes après la transcription en supprimant par exemple la traduction de l'ARNm ou en le rendant instable et peut ainsi jouer un rôle important lors du développement cérébral [145]. Le rôle potentiel de ces ARN non codants peut être suggéré indirectement par le fait que la complexité d'un organisme n'est pas directement corrélée au nombre de gènes traduits ; en effet, chez l'homme, seul un faible pourcentage des gènes transcrits en ARNm est traduit sous forme de protéines (environ 2 à 3 % d'entre eux seulement).

X. INTERACTIONS GENE-ENVIRONNEMENT :

L'impact des variations génétiques chez un individu donné dépend du contexte dans lequel ces gènes s'expriment. Les gènes peuvent ainsi moduler l'effet des facteurs environnementaux pathogènes mais également accroître, pour un individu donné, le risque d'exposition à un facteur environnemental potentiellement pathogène (exemple le risque de développer une dépendance au cannabis peut être majoré par la présence de certains facteurs génétiques qui vont favoriser l'apparition d'une conduite addictive). L'intérêt récent suscité par ces interactions et le développement concomitant de modèles statistiques nécessaires à leur analyse constituent un nouveau champ de recherche très prometteur [146]. Cependant l'étude de ces interactions nécessite l'étude de larges cohortes. L'évaluation des facteurs environnementaux auxquels le sujet a été exposé n'est pas toujours facile à réaliser et surtout à analyser dans le contexte d'interactions potentielles avec d'autres facteurs environnementaux pouvant également jouer un rôle dans la maladie. En outre la multiplicité des facteurs génétiques pouvant interagir avec les facteurs environnementaux peut conduire à des faux positifs liés au hasard si un seul gène est étudié.

Un exemple de ce type d'interactions nous est apporté par les interactions entre le génotype et le cannabis dans le risque de développer une pathologie schizophrénique. Certains polymorphismes présents sur le gène de la COMT (polymorphisme Val/Met) sont associés à un risque fortement accru de développer des symptômes psychotiques à l'âge adulte lorsque le sujet a consommé du cannabis à l'adolescence (odds ratio 10,9 chez les sujets porteurs de l'allèle Val à l'état homozygote) (étude longitudinale de Caspi et al.) [147].

Un certain nombre d'autres facteurs environnementaux ont été identifiés comme facteurs de risque dans l'apparition d'une schizophrénie à l'âge adulte, par exemple les complications obstétricales, les infections virales au cours du deuxième trimestre de la grossesse, la dénutrition au cours de la grossesse, le fait d'être élevé en milieu urbain, les traumatismes crâniens précoces [148].

L'étude de modèles animaux (lignées de souris, animaux génétiquement modifiés par exemple souris knock-out pour un gène de susceptibilité) soumis à des modifications environnementales contrôlées permettront peut-être de mieux appréhender ces interactions. A l'inverse, la recherche de gènes de protection contre l'effet pathogène de certains facteurs environnementaux paraît également intéressante.

Partie IV :
Dépistage précoce
de la schizophrénie :



I. INTRODUCTION ET DEFINITION DES CONCEPTS :

L'intérêt pour une intervention précoce dans la schizophrénie a tout d'abord porté sur les premiers épisodes psychotiques, sur l'optimisation de leur traitement et de leur évaluation pronostique [149].

L'attention des cliniciens et des chercheurs s'est tournée vers la phase qui précède l'apparition des premiers symptômes psychotiques caractérisés ; cette nouvelle approche peut être considérée comme un changement de paradigme [150]. Elle pose un certain nombre de questions au plan clinique comme au plan éthique et soulève des problèmes pratiques. Plusieurs équipes à travers le monde s'efforcent d'y apporter des réponses et adoptent pour ce faire une approche scientifique rigoureuse. Avant de détailler ces travaux, il paraît judicieux de préciser certains points.

Le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie postule une vulnérabilité à la survenue de troubles schizophréniques avérés. Selon ce modèle, des gènes impliqués dans le neurodéveloppement [151] et/ou des phénomènes environnementaux survenant dans les phases précoces du développement de l'individu induisent des troubles du développement cérébral qui, à leur tour, prédisposent à l'apparition ultérieure de psychose [152]. Intervenant dans un second temps, des facteurs sociaux comme le fait de grandir en milieu urbain, d'être migrant, ou l'isolement social [153] se combinent à ces facteurs neurodéveloppementaux pour constituer une cascade d'interactions entre facteurs biologiques et psychosociaux qui contribue à la complexité du modèle. Des études prospectives montrent que les enfants qui développeront des troubles schizophréniques présentent, plus souvent que leurs pairs, des troubles subtils du développement et des déficits cognitifs.

Le dépistage dans l'enfance, à ce stade de simple vulnérabilité, reste cependant impossible car ces troubles n'ont pas de spécificité clinique. Seules certaines formes de schizophrénie à début précoce peuvent présenter une symptomatologie suffisamment nette pour conduire à un diagnostic avant l'adolescence. Elles restent très rares : seulement 0,1 % des troubles schizophréniques dans leur ensemble débutent avant 10 ans et 4 % avant l'âge de 15 ans [154].

En revanche, le dépistage des sujets au cours de la phase prodromique de la schizophrénie trouve son intérêt au moment de l'adolescence ou chez l'adulte jeune [155].

Le terme de phase prémorbide est parfois utilisé pour désigner la phase qui précède l'apparition des symptômes caractérisés, il manque néanmoins de spécificité [156].

En fait, différents travaux, dont ceux de Häfner [157], ont largement démontré que l'apparition des symptômes positifs de schizophrénie est précédée de signes non spécifiques, ainsi que d'une altération du fonctionnement. Le terme de « prodromes » désigne en médecine les signes qui, dans le cours évolutif d'une maladie, précèdent les symptômes de la maladie déclarée (**figure 1**).

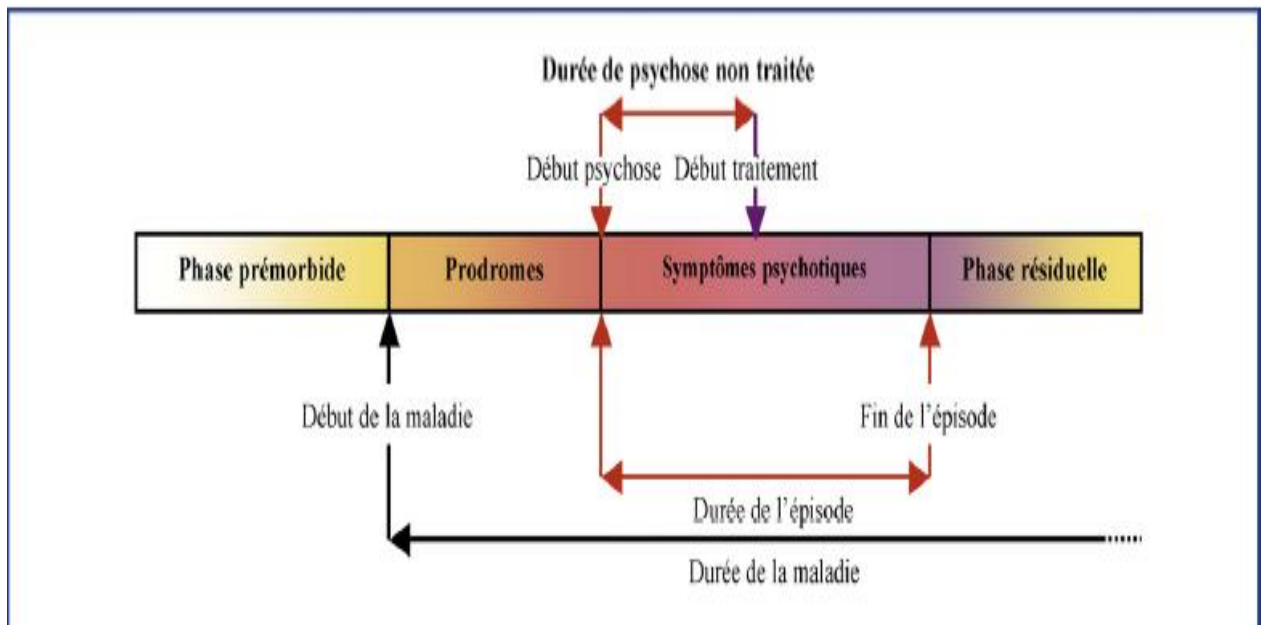


Figure 1 : phases évolutives précoces de la schizophrénie [158]

La légitimité d'interventions thérapeutiques durant cette phase prodromique procède de la notion de prévention ciblée, telle qu'elle a été définie par Mrazek et Haggerty [159]. La prévention ciblée s'adresse à des sujets considérés comme étant « à haut risque », c'est-à-dire qui présentent des signes évocateurs à minima, pouvant précéder l'apparition d'un trouble mental caractérisé. Cette notion d'état mental à risque a été retenue et développée

par plusieurs équipes qui font référence aux notions d'état mental à risque (At Risk Mental State [ARMS]) ou de sujets à très haut risque (Ultra High Risk [UHR]) de développer une psychose [156]. Il s'agit de cerner des états psychiques susceptibles d'évoluer vers un premier épisode psychotique, sans préjuger de l'évolution ultérieure de ce premier épisode. La préoccupation majeure des cliniciens demeure celle d'une évolution vers la schizophrénie.

De nombreuses études publiées ont établi l'intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoces de la schizophrénie. Cette problématique a été formalisée en termes de réduction de la durée de psychose non traitée (Duration of Untreated Psychosis [DUP]) [160].

La DUP débute à partir de l'apparition des premiers symptômes positifs, qui est évaluée de façon plus fiable que le début de la détérioration du fonctionnement social. Cette notion de DUP doit donc, stricto sensu, être distinguée de celle de la durée de maladie non traitée (Duration of Untreated Illness [DUI]) qui débute, elle, lors de la constitution du tableau clinique complet et s'achève, comme la DUP, avec la mise en œuvre d'un traitement adapté.

Il existe un délai moyen de 1 an [161] entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques et les premiers soins comme en témoignent les résultats figurant dans le **tableau II**.

Tableau II : Etudes sur le retard au traitement (Duration of Untreated Psychosis [DUP])

Johnstone 1986, Royaume-Uni	28 % < 8 semaines 26 % > 52 semaines
Birchwood 192, Royaume-Uni	30 semaines
Loebel 1992, États-Unis	52 semaines
Beiser 1993, Canada	56 semaines
Häfner 1993, Allemagne	2,1 ans
Larsen 1996, Norvège	130 semaines
Mc Gorry 1996, Australie	74 semaines

Certains auteurs [162] ont suggéré que les phases actives de symptômes psychotiques exerceraient une toxicité propre au plan biologique avec un risque d'aggravation du cours évolutif de la maladie.

Le retard à l'instauration du premier traitement est associé à un risque plus élevé de troubles majeurs du comportement (violence, dépression, suicide), d'abus de substance, de perturbations sociales graves [163]. Il est de plus susceptible d'aggraver le pronostic ultérieur de la maladie avec un taux de rechutes accru et une plus longue durée d'hospitalisation [164], une rémission plus longue à s'installer et de moins bonne qualité [162, 165].

Globalement, le niveau de preuve le plus net concerne l'influence de la DUP sur l'évolution du premier épisode psychotique.

L'influence de la DUP sur le pronostic évolutif de la schizophrénie a fait cependant l'objet de controverses :

- ❖ Quelques études [166, 167] ne retrouvent pas ces résultats en matière de corrélation DUP/pronostic ;
- ❖ L'identification précise de la phase prodromique est difficile, parce qu'il s'agit d'une notion par définition rétrospective. La distinction entre symptômes prodromiques non spécifiques et symptômes franchement psychotiques peut être incertaine, de même que le repérage des premiers signes de fléchissement dans le fonctionnement, ce qui soulève la question des limites entre normal et pathologique ;
- ❖ En outre, plusieurs auteurs soulignent le rôle possible des facteurs confondants dans cette analyse des liens entre DUP et pronostic évolutif.

Par exemple, une mauvaise adaptation prémorbide entrave l'accès aux soins, mais caractérise aussi les sujets à pronostic défavorable [168].

Plusieurs travaux ont montré une association entre DUP prolongée, sexe masculin, mauvais fonctionnement prémorbide et prédominance de symptômes négatifs [168,169].

Différents travaux menés avant l'introduction des thérapeutiques antipsychotiques ont montré qu'un début insidieux et la survenue précoce des signes négatifs sont des facteurs de pronostic défavorable [170] alors qu'un début aigu prédit une évolution plus favorable [171]. Il est donc difficile de faire la part des effets respectifs de la durée de la maladie avant l'intervention thérapeutique et des caractéristiques intrinsèques des formes dont le mode de début est insidieux, pour identifier les déterminants d'une évolution défavorable [172].

La méta-analyse de Perkins et al [173] a porté sur 43 études de sujets inclus lors de leur premier épisode psychotique et a confirmé la corrélation entre courte DUP et bonne réponse au traitement, entre DUP longue et intensité de la symptomatologie négative et du retentissement cognitif. Ce résultat reste valable lorsqu'un ajustement prenant en compte le mode de début ou l'adaptation prémorbide est réalisé.

Centrée sur 26 études prospectives incluant 4 490 sujets lors de leur premier épisode psychotique, la méta-analyse de Marshall et al [174] retrouve une association entre DUP et devenir à 6 et 12 mois en termes de fonctionnement social et global. L'association est modeste, mais non expliquée là encore par l'ajustement prémorbide des sujets.

Malgré ces controverses, l'intérêt d'un dépistage aux phases précoces de la maladie apparaît clairement. Il s'agit d'instaurer en effet un traitement permettant de diminuer l'intensité des troubles et de réduire les conséquences sociales de la maladie [175].

Les symptômes prodromiques peuvent revêtir différentes formes - dépression, anxiété, symptômes obsessionnels ou compulsifs, idées délirantes ou hallucinations isolées - et nécessiter un traitement adapté à la situation clinique.

Ces symptômes ont des répercussions sur la vie sociale des patients, leurs études, leurs familles et nécessitent souvent le recours aux professionnels de santé mentale [150].

II. TRAVAUX DES AUTEURS CLASSIQUES :

Dès le début de leurs travaux respectifs, Kraepelin [176] et Bleuler [177] avaient noté que certains patients débutaient la maladie par une symptomatologie aiguë et bruyante, alors que les autres développaient la maladie de manière insidieuse et progressive, avec des changements comportementaux peu remarqués par l'entourage, et donc non identifiés initialement comme pathologiques. Les caractéristiques des formes à début insidieux d'après ces auteurs étaient les suivantes :

- ❖ Début à l'adolescence ;
- ❖ Symptômes thymiques ;
- ❖ Modifications psychosensorielles ;
- ❖ Tendance au repli sur soi ;
- ❖ Symptômes névrotiques aspécifiques (anxiété, phobies, obsessions, compulsions...).

En France, on retrouve chez H Claude [178] une approche clinique détaillée des formes de début, sous le nom de schizose. Les descriptions d'H Claude insistent sur les aspects pseudonévrotiques. H Ey décrit des formes de début d'allure psychopathique et des formes d'allure obsessionnelle [179]. En 1938, Cameron [180] publie un travail sur les signes observés dans la phase prodromique.

Il y note l'importance de la suspicion, de la désorganisation psychique et des expériences somatiques « bizarres ». En 1966, James Chapman [181] étudie 40 sujets recrutés au Gartnavel Royal Hospital de Glasgow. Il s'agit de l'une des premières études publiées consacrées aux caractéristiques de la phase prodromique de la schizophrénie. Les patients inclus (38 hommes et 2 femmes ; âge moyen de 24,6 ans [17 à 32 ans] ; 85 % de célibataires) présentaient tous un diagnostic de schizophrénie depuis environ 1 an.

Au total, 40 % des patients décrivaient des anomalies de la perception visuelle, 95 % des phénomènes de blocage de la pensée, 75 % des anomalies dans la production du langage parlé, 80 % des anomalies dans la compréhension du langage entendu et près de 73 % des problèmes moteurs (**tableau III**).

Tableau III : Symptômes prodromiques de la schizophrénie selon Chapman [181]

Anomalies perceptions visuelles (40 %)	Anomalies de la taille des objets
	Impression de rapprochement des objets
	Métamorphopsies
	Anomalies dans le contraste, la brillance ou la couleur des objets
Troubles cognitifs (95 %)	Sensation de black out de la pensée
	Sensation de blocage de la pensée
	Trouble de l'attention
Troubles du langage parlé (75 %)	Manque du mot
	Mot inadapté
Trouble du langage entendu (80 %)	Non-conscience du fait d'être en train de parler
Trouble moteur (73 %)	Anomalies dans les gestes automatiques

Pour Chapman, les hallucinations se développent de manière insidieuse et sont précédées d'une période prolongée marquée par des anomalies perceptives et cognitives. Le clinicien pourrait être orienté vers le diagnostic par la présence de troubles attentionnels, perceptifs, moteurs, mnésiques et du langage productif et réceptif.

III. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA PHASE PRODROMIQUE :

1. Concept de phase prodromique dans le DSM-III-R :

L'intérêt pour la phase prodromique de la schizophrénie est apparu progressivement sans que l'on puisse initialement la caractériser sur le plan de ses symptômes.

Néanmoins, la troisième édition révisée du DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III Revised) [182] présente une liste de prodromes préschizophréniques dans le cadre d'un consensus d'experts.

La liste DSM-III-R des symptômes prodromiques de la schizophrénie comprend :

- ❖ Isolement ou retrait social ;
- ❖ Détérioration du fonctionnement social ;
- ❖ Comportement bizarre ;
- ❖ Incurie ;
- ❖ Affect émoussé/inapproprié ;
- ❖ Discours digressif, vague, surélaboré ou circonstanciel ;
- ❖ Pauvreté du discours ou de son contenu ;
- ❖ Croyances bizarres ou pensée magique ;
- ❖ Expériences perceptives insolites ;
- ❖ Manque d'initiative, d'intérêt ou d'énergie.

Cette liste de symptômes prodromiques ne se retrouve pas dans les classifications internationales de CIM 9^{ème} [183] et 10^{ème} versions [184] et disparaît dans les versions ultérieures du DSM jusqu'à la version IV-TR [185]. Plusieurs études, dont celles de Jackson et McGorry [186], McGorry et McFarlane [187], ont en effet montré la non-spécificité des différents symptômes prodromiques de schizophrénie retenus par le DSM III-R : jusqu'à 50 % d'une population d'étudiants peuvent présenter un ou plusieurs de ces symptômes, que d'autres pathologies soient en cause (psychiatriques ou abus de substance) ou qu'il s'agisse de manifestations communément retrouvées à l'adolescence.

De plus, la fidélité interjuge de ces critères s'est révélée médiocre [188]. Devant ces constatations, plusieurs études rétrospectives puis prospectives ont été réalisées par différentes équipes à travers le monde, afin de mieux caractériser, sur un plan psychopathologique, la phase prodromique de la schizophrénie.

2. Travaux de Häfner et al :

La faible incidence de la maladie rend difficile la réalisation d'études prospectives, mais le biais essentiel des études rétrospectives est celui lié à la remémoration. Wittchen et Burke [189] ont cependant montré la bonne validité des informations rétrospectives si elles sont obtenues de patients qui ne sont pas en phase psychotique aiguë. La fiabilité intercotateur en a également été démontrée [190]. Une optimisation de la fiabilité des données est également possible en utilisant des informations des proches du patient.

L'une des études ayant permis de caractériser plus précisément la phase prodromique de la schizophrénie est celle de Häfner et al réalisée entre 1985 et 1998. Il s'agit de l'étude Age Beginning Course, connue sous le nom d'étude ABC [191].

Le but de cette étude était double :

- ❖ Analyser et comprendre les différences liées au sexe dans l'âge de la première admission pour schizophrénie (déjà notées par Kraepelin en 1909 et confirmées par plus de 90 % des études revues par Angermeyer et Kühn en 1988 [192]) ;
- ❖ Analyser les caractéristiques de la phase prodromique (du premier symptôme au premier contact avec un psychiatre).

A partir des registres de naissances de la ville de Mannheim (Allemagne), les auteurs ont établi que l'âge moyen de début de la maladie dans leur échantillon était plus précoce de 5 ans chez les hommes que chez les femmes (20 ans et 25 ans respectivement), avec davantage de complications obstétricales et de symptômes négatifs chez les hommes, les femmes ayant souvent plus d'antécédents familiaux.

Puis les auteurs ont procédé à une évaluation systématique standardisée chez 276 patients admis pour un premier épisode psychotique, à l'aide de plusieurs outils dont le PSE (Present State Examination) [193], l'IRAOS (Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Psychosis) [189] et la SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) [194]. Les patients ont été évalués après la rémission de l'épisode psychotique (soit en moyenne 4 semaines après l'admission), afin de limiter les biais liés à d'éventuels troubles mnésiques.

Les auteurs ont retrouvé une phase prodromique chez près de 75 % des patients avec une durée moyenne d'environ 5 ans (**Figure 1**). Les hommes présentaient plus souvent un début insidieux que les femmes (50 versus 39 %).

Cette phase prodromique débute par des symptômes négatifs et dépressifs 3 à 5 ans avant la première admission. Puis surviennent des symptômes négatifs environ 2 à 4 ans avant la première admission. Enfin les symptômes positifs apparaissent en moyenne 1 an avant la première admission. Les études rétrospectives réalisées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) avaient utilisé le Psychiatric and Personnel History Schedule [195] et le Past History and Sociodemographic Schedule [196], le Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia de Endicott and Spitzer [197] ou le Past and Present State Examination de McGuffin [190]. Ces outils se sont révélés incomplets car ils n'évaluaient pas les troubles de la pensée et ils ne donnaient qu'un recueil relativement grossier des données sur la période exacte de survenue des premiers symptômes.

En 1992, Häfner et al [157] publient l'un des premiers questionnaires destinés à l'identification des symptômes prépsychotiques chez les patients schizophrènes, l'IRAOS (Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia), élaboré en 1986 et publié en langue allemande dès 1991. Cet outil a été construit à partir de 21 instruments existants (totalisant 776 items) dont les plus importants sont : la BSABS (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms) [198], échelle dite de Bonn ; la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) [199] ; la PAS (Perception Aberration Scale) [200] ; le PSE [190] et la SANS [193].

Il s'agit d'un entretien semi-structuré composé de cinq sections et d'une évaluation du temps de passage. Cet instrument intègre des informations obtenues auprès du patient, de l'entourage, du médecin traitant, des psychiatres ayant pris en charge le patient, ainsi que toutes informations médicales générales.

Il se compose de cinq sections :

- ❖ La section I reprend les informations générales, ainsi que les caractéristiques des informateurs extérieurs ;
- ❖ La section II regroupe les données sociodémographiques de base, ainsi que les données sociales éventuellement évocatrices d'une phase prodromique ;
- ❖ La section III regroupe toutes les informations sur l'ensemble des symptômes psychiatriques survenus depuis l'âge de 12 ans jusqu'au moment de l'évaluation ;
- ❖ La section IV contient tous les items transférés du PSE et du DAS (Disability Assessment Schedule) [201], concernant les signes de début de schizophrénie ;
- ❖ La section V cote la qualité de l'évaluation.

De très nombreux signes sont recherchés : anxiété, inquiétude, retrait social, suspicion, obsessions, déréalisation, anomalies perceptives, troubles de la pensée, hallucinations, trouble de la concentration... Le recueil est réalisé par un psychiatre expérimenté et l'acceptation par le patient est bonne.

Les principales manifestations de la phase prodromique relevées chez 267 sujets présentant un premier épisode psychotique de l'étude de Häfner et al [157], ainsi que leur fréquence, sont détaillées dans le **tableau V**.

Tableau V : Symptômes prodromiques [157].

Symptômes névrotiques	Anxiété : 18 % Inquiétude : 17 %
Symptômes thymiques	Humeur dépressive : 16 %
	Manque d'énergie : 8,6 %
Symptômes cognitifs	Troubles de la concentration : 13 %
Symptômes physiques	Troubles de l'appétit et du sommeil : 13,5%
Symptômes positifs	Suspicion : 9,7 %
	Idées de références : 7,1 %
Symptômes négatifs	Retrait social : 9,7 %
	Problèmes professionnels : 7 %
	Isolement : 6 %

Comme on peut le constater sur ces résultats, les items les plus fréquents sont peu spécifiques et, de surcroît, leur prévalence au sein de cette population est peu élevée.

D'autres équipes ont donc cherché à affirmer ces résultats en identifiant des symptômes prodromiques plus spécifiques, mais aussi plus fréquents.

3. Travaux de Perkins et al :

Perkins et al [202] ont étudié rétrospectivement les symptômes prodromiques de 35 patients schizophrènes à l'aide d'un instrument original qu'ils ont mis au point, le SOS (Symptoms Onset in Schizophrenia) Inventory, à partir des travaux de Cameron et al [180], Gross et Huber [203], Häfner [157], Hambrecht [204] et plus particulièrement Docherty [205] et Yung et McGorry [206].

Le but premier de l'équipe de Perkins était de mettre au point un outil d'utilisation simple, mais suffisamment précis pour dépister les patients en phase prodromique. Perkins et al [202] retrouvaient une phase prodromique chez plus de 80 % des patients (30 sur 35), la durée moyenne de cette phase prodromique étant d'environ 20 mois.

Parmi les symptômes les plus fréquemment observés, on notait :

- ❖ Les illusions (97 %) ;
- ❖ La détérioration du fonctionnement personnel (94 %) ;
- ❖ Les troubles du sommeil (89 %) ;
- ❖ L'humeur dysphorique (86 %) ;
- ❖ La suspicion (86 %) ;
- ❖ La pensée confuse (86 %) ;
- ❖ Les hallucinations (66 %) ;
- ❖ L'anhédonie (60 %) ;
- ❖ Le retrait social et la désorganisation (54 %) ;
- ❖ Les anomalies de perception (49 %).

4. Travaux de McGlasham et al :

En 1999, l'équipe de Miller et McGlashan (Yale, États-Unis) publie une échelle de détection des prodromes de la schizophrénie, la SOPS (Scale of Prodromal State) mise au point dans le cadre de leur programme de détection et d'intervention précoce pour la schizophrénie [207].

Cette échelle est couplée à un entretien structuré appelé SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndrome) [208]. L'instrument recherche chez les patients susceptibles d'être en phase prodromique un certain nombre de symptômes répartis en quatre catégories : des symptômes positifs, des symptômes négatifs, des symptômes de désorganisation et des symptômes généraux. La SOPS permet de coter la sévérité du symptôme sur une échelle de 0 à 6.

Les auteurs ont appliqué de manière prospective cette échelle à 29 patients consultant pour une suspicion de phase prodromique, 40 % des sujets ayant obtenu plus d'un certain score à la SOPS sont devenus schizophrènes à 6 mois et 54 % à 1 an d'évolution. La valeur prédictive positive de ces symptômes est donc apparue satisfaisante [208]. Le programme collaboratif du North American Prodrome Longitudinal Study [209], qui regroupe plusieurs programmes de recherche en Amérique du Nord, s'appuie sur une méthodologie commune qui utilise le SIPS.

5. Travaux de l'école de Bonn :

L'approche de cette école allemande s'inscrit dans la suite des travaux effectués de longue date sur les troubles cognitifs, affectifs et relationnels ressentis par les patients avant le début de leur premier épisode schizophrénique. Ces symptômes ont été décrits par Huber et al comme « symptômes de base » [210]. S'appuyant sur des études de suivi à long terme, ces travaux ont eu une influence significative sur l'approche clinique de la schizophrénie dans les pays de langue allemande. L'échelle BSABS permet d'évaluer 66 symptômes fondamentaux subjectifs à partir de leur description par le patient. Le SPI-A (Schizophrenia Prediction Instrument-Adult Version) est un instrument conçu à partir d'une analyse en cluster de la BSABS qui permet une cotation de la sévérité des symptômes [211].

Dans l'étude à long terme effectuée par Huber et al [210], les symptômes de base étaient retrouvés chez 37 % des patients qui ont développé par la suite une schizophrénie. Ces données ont été confirmées par la suite dans l'étude rétrospective ABC [191], qui retrouve même des taux plus élevés de patients présentant des symptômes négatifs ou non spécifiques dans la phase prodromique.

Dans une étude prospective, Klosterkötter et al [211] ont évalué 160 patients susceptibles d'évoluer vers un diagnostic de schizophrénie avérée à l'aide de la BSABS : 79 de ces patients ont développé une pathologie schizophrénique pendant la période de suivi (en moyenne de 9,6 années). Soixante-dix-sept des 79 patients inclus - contre 33 dans le groupe n'évoluant pas vers la schizophrénie - rapportent au moins un symptôme de base. La valeur prédictive des symptômes de base est donc élevée, atteignant 70 % dans cette étude.

L'intérêt des travaux de l'école de Bonn est d'offrir une approche plus phénoménologique de l'évaluation des symptômes prépsychotiques, plus attentive à l'expérience vécue des sujets en phase prodromique [212]. Simon et al [213] soulignent l'intérêt d'associer aux critères de sujets à risque tels que définis par la SOPS de McGlashan et al [72] un instrument comme le SPI-A, basé sur l'approche clinique allemande.

IV. NOTION D'ETAT MENTAL A RISQUE :

D'autres études prospectives, le New York High Risk Study [165] ; le Edimburg High Risk Study [214,215] et le Copenhagen High Risk Study [216], ont adopté une tactique d'identification des individus à haut risque de développer une psychose. Ces recherches ont recruté des individus asymptomatiques ayant des antécédents familiaux de psychose, puisque ce facteur est connu pour constituer un facteur de risque important pour la maladie. Cependant, les recherches ayant recours à cette stratégie ont eu des taux de transition psychotique très bas et ont été confrontées à la nécessité de recruter un nombre très important des sujets pour avoir une puissance adéquate lors des analyses.

Prendre en compte uniquement un facteur de risque isolé comme les antécédents familiaux psychiatriques ou étudier uniquement des symptômes prodromiques se révèle également insuffisant et ce, en raison du manque de spécificité de ces derniers.

L'équipe de Melbourne (Yung, Philips, McGorry) a donc « opérationnalisé » les critères permettant d'identifier les patients en phase prodromique. Ils ont ainsi développé la notion d'« état mental à risque » [217,218] en combinant leur propre approche et les résultats des travaux de l'équipe de Yale. Comme certains patients peuvent présenter des symptômes prodromiques sans développer la maladie, ils proposent le terme d'« état mental à risque » pour désigner les patients qui présentent une augmentation du risque de transition vers la psychose.

Leurs recherches ont été effectuées sur des patients à risque de psychose au sens large du terme (incluant la schizophrénie, mais aussi les troubles schizophréniformes, les troubles psychotiques aigus et non spécifiés, ainsi que les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques). Ils ont réalisé un suivi des sujets inclus afin de caractériser le sous-type de psychose finalement diagnostiqué une fois un premier épisode psychotique apparu et caractérisé.

Dans le cadre d'une structure psychiatrique spécialisée dans l'accueil des adolescents en difficulté psychologique, un suivi prospectif de 162 patients (âgés de 14 à 30 ans) choisis parmi les sujets venus consulter spontanément pour diverses raisons d'ordre psychologique et ne présentant pas de diagnostic de psychose a été mis en place de mai 1995 à octobre 1996. Des évaluations mensuelles ont été réalisées pendant 1 an à l'aide de la BPRS, de la SANS, des échelles de Hamilton pour la dépression et l'anxiété [219] et d'une échelle de manie [220].

L'équipe de McGorry a défini une stratégie de « closing in » (littéralement « cernement »), qui fait appel, dans l'évaluation, aussi bien à des éléments cliniques qu'à certaines caractéristiques telles que l'existence d'antécédents familiaux de psychose, d'antécédents personnels d'épisodes psychotiques brefs spontanément résolutifs [212, 221] ou la détérioration du fonctionnement social [180,181]. Ils ont ainsi élaboré les critères de définition de trois groupes de patients comme à très haut risque de développer à brève échéance une psychose [156].

Soixante-sept patients ne se sont jamais présentés aux premiers entretiens préliminaires. Et parmi les 95 restants, 60 patients présentaient des symptômes les faisant appartenir à l'un des trois groupes à risque. Sur les 60 restants, 11 ont aussi refusé de participer à l'étude et seulement 49 patients ont donc pu être intégrés dans l'étude.

L'âge moyen des patients (25 hommes et 24 femmes) était de 19 ans à la première évaluation.

Au total, 35 patients sur 49 (71,4 %) présentaient des symptômes psychotiques atténués, 12 (24,5 %) des symptômes psychotiques intermittents (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms ou BLIPS) et deux des antécédents familiaux et une détérioration récente du fonctionnement global.

La durée moyenne de psychose non traitée a été d'environ 6 mois (de 0 à 11 mois) et le temps d'observation moyen a été d'environ 495 jours (de 3 à 7 286 j).

Au début de la période d'évaluation, le score moyen à l'échelle de GAF (Global Assessment of Functioning) [185] était de 58,1, à la BPRS de 20,5 et à la SANS de 20,34.

Au décours de la période d'observation de 1 an, 20 patients (41 %) ont présenté une transition vers la psychose ; deux autres patients ont présenté un épisode caractérisé à 15 mois et à 25 mois.

Les critères de l'équipe australienne ont été adoptés, parfois avec de légères modifications, dans de nombreux centres à travers le monde.

L'équipe de Melbourne a opérationnalisé le recueil des critères à l'aide d'un entretien semi-structuré, appelé CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental State), qui évalue donc de façon prospective les symptômes des états à risque. Développé depuis 1994, la CAARMS comprend sept dimensions cliniques et définit les critères de transition vers un état psychotique avéré. Différents travaux ont démontré sa fiabilité et sa valeur prédictive. Une version révisée de l'instrument a été publiée en 2000 et la version française de la CAARMS a été validée par Krebs et al. [222]. Les **tableau V**, **tableau VI** présentent les détails de la CAARMS.

Tableau V : Description de la CAARMS. Les items sont évalués sur une échelle de 0 à 6, en sévérité d'une part, en fréquence d'autre part [222]

1. Symptômes positifs :

- 1.1. Troubles du contenu de la pensée ;
- 1.2. Anomalies perceptuelles ;
- 1.3. Discours désorganisé ;

2. Changement cognitif attention/concentration :

- 2.1. Expérience subjective (symptômes de base de Huber) ;
- 2.2. Changements cognitifs observés ;

3. Perturbation émotionnelle :

- 3.1. Perturbation émotionnelle subjective (symptômes de base de Huber) ;
- 3.2. Emoussement de l'affect observé ;
- 3.3. Affect inapproprié observé ;

4. Symptômes négatifs :

- 4.1. Alogie ;
- 4.2. Avolition/apathie (symptômes de base de Huber) ;
- 4.3. Anhédonie ;

5. Changement comportemental :

- 5.1. Isolement social ;
- 5.2. Altération du fonctionnement ;
- 5.3. Comportements désorganisés/bizarres/stigmatisants ;
- 5.4. Comportement agressif/dangereux ;

6. Changements physiques/moteurs :

- 6.1. Plaintes subjectives d'altération du fonctionnement moteur (symptômes de base de Huber) ;
- 6.2. Changements dans le fonctionnement moteur observés ou rapportés par le tiers ;
- 6.3. Plaintes subjectives d'altération des sensations corporelles (symptômes de base de Huber) ;
- 6.4. Plaintes subjectives d'altération des fonctions végétatives/autonomes (symptômes de base de Huber) ;

7. Psychopathologie générale :

- 7.1. Manie ;
 - 7.2. Dépression ;
 - 7.3. Intention suicidaire et automutilation ;
 - 7.4. Changements d'humeur/labilité ;
 - 7.5. Anxiété ;
 - 7.6. Symptômes obsessionnels et compulsifs (TOC) ;
 - 7.7. Symptômes dissociatifs ;
 - 7.8. Diminution de la tolérance au stress habituel (symptômes de base de Huber).
-

Tableau VI : Seuils et groupes issus de la CAARMS [222]

Critères d'état mental à risque selon la CAARMS
<u>Groupe 1</u> : Vulnérabilité :
<ul style="list-style-type: none"> -Histoire familiale de psychose chez parents de premier degré trouble de la personnalité schizotypique identifié chez le sujet ; -Baisse de 30 % au score de l'échelle globale de fonctionnement (EGF) par rapport au niveau prémorbide, durant 1 mois ; -Le changement du fonctionnement a eu lieu au cours de la dernière année et a duré pendant au moins 1 mois.
<u>Groupe 2</u> : Psychose atténuée. Symptômes présents au cours de la dernière année et depuis moins de 5 ans
<p><u>Soit intensité infraliminaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Score de 3-5 à l'échelle de sévérité de la sous-échelle « Trouble du contenu de la pensée », 3-4 à la sous-échelle « Anomalies perceptuelles » et/ou 4-5 à la sous-échelle « Discours désorganisé » de la CAARMS ; - Score de 3 à 6 à l'échelle de fréquence des sous-échelles « Désordre du contenu de la pensée », « Anomalies perceptuelles » et/ou « Discours désorganisé » de la CAARMS pendant au moins 1 semaine. ou score de 2 en plus de deux occasions ; <p><u>Soit fréquence infraliminaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Score de 6 à l'échelle de sévérité à la sous-échelle « Trouble du contenu de la pensée », 5 à 6 à la sous-échelle « Anomalies perceptuelles » et/ou 6 à la sous-échelle « Discours désorganisé » de la CAARMS - Score de 1 à 3 à l'échelle de fréquence des sous-échelles « Désordre du contenu de la pensée », « Anomalies perceptuelles » et/ou « Discours désorganisé » de la CAARMS
<u>Groupe 3</u> : BLIPS. Symptômes présents au cours de la dernière année et depuis moins de 5 ans.
<ul style="list-style-type: none"> -Score de 6 à l'échelle de sévérité à la sous-échelle « Trouble du contenu de la pensée », 5 à 6 à la sous-échelle « Anormalités perceptuelles » et/ou 6 à la sous-échelle « Discours désorganisé » de la CAARMS ; -Score de 4-6 à l'échelle de fréquence des sous-échelles « Trouble du contenu de la pensée », « Anomalies perceptuelles » et/ou « Discours désorganisé » de la CAARMS ; -Chaque épisode de symptômes est présent pour moins de 1 semaine et les symptômes diminuent spontanément à chaque fois.
Critères de psychose selon la CAARMS :
<ul style="list-style-type: none"> -Score de 6 à l'échelle de sévérité de la sous-échelle « Trouble du contenu de la pensée », 5-6 à la sous-échelle « Anomalies perceptuelles » et/ou 6 à la sous-échelle « Discours désorganisé » à la CAARMS ; -Score \geq 4 à l'échelle de fréquence des sous-échelles « Trouble du contenu de la pensée », « Anomalies perceptuelles » et/ou « Discours désorganisé » à la CAARMS ; -Symptômes présents pendant plus de 1 semaine.

V. RAPPORT BENEFICES-RISQUES

Les problèmes éthiques soulevés par la démarche de dépistage et de traitement des sujets susceptibles d'évoluer vers la schizophrénie ont fait l'objet d'une attention considérable depuis le début des programmes développés dans ce champ [223-228]. La notion de sujet « à risque d'évolution vers la psychose » (ARMS) constitue une évolution des idées plus satisfaisante pour le clinicien. La définition de profils de sujets à risque est une approche pragmatique adaptée à la clinique. McGorry [218] souligne en outre que le concept d'état à risque a le mérite de pointer qu'il peut exister des « faux positifs », c'est-à-dire des patients qui n'évolueront pas vers une pathologie psychotique, et a fortiori schizophrénique. L'examen des critères retenus montre qu'ils caractérisent des sujets symptomatiques, qui justifient de toute façon une attention particulière. Les recommandations issues de la conférence de consensus française de 2003 [229] indiquent, à propos du diagnostic de prodromes, qu'il convient de « rechercher activement des symptômes productifs précoces (...) » car si on n'interroge pas les patients, ceux-ci n'en parleront pas nécessairement (honte, oubli, troubles de l'attention, déni de la pathologie). Le terme de « sujet à risque » marque l'importance attachée à la prise en charge de ces patients, mais atténue l'aspect stigmatisant qui serait lié à un diagnostic trop hâtif de schizophrénie. Heinssen et al [225] ont formalisé les bénéfices et risques d'un diagnostic inapproprié de prodromes de psychose selon le **tableau VII**.

Tableau VII : Avantages et inconvénients d'un diagnostic précoce [225]

Inconvénients	Avantages
Anxiété injustifiée, dysphorie	Suivi attentif des troubles
Stigmatisation ou discrimination par l'entourage	Repérage précoce de signes psychotiques avérés
Autostigmatisation	Pas de retard au traitement
Attitude de repli ou de refus concernant des projets appropriés (au plan professionnel, scolaire, social)	Moins de risque d'hospitalisation, moins de risque de troubles du comportement, de gestes auto- ou hétéroagressifs, de comportements susceptibles d'entraîner un rejet

De la même manière, les avantages et inconvénients liés à la mise en œuvre du traitement sont schématisés dans le **tableau VIII**.

Tableau VIII : Avantages et inconvénients d'un traitement précoce [225]

Inconvénients	Avantages
Surveillance injustifiée	Réduction des symptômes
Mise en œuvre injustifiée d'un traitement psychotrope	Réduction des troubles psychotiques prodromiques
Effets indésirables liés à la thérapeutique	Risque atténué de passage vers la psychose avérée

VI. ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES :

Les données de la littérature sur les anomalies cognitives, neurophysiologiques ou neuroanatomiques caractérisant la « vulnérabilité » à la schizophrénie sont abondantes. Ces anomalies sont retrouvées chez les sujets sains apparentés de premier degré de patients schizophrènes, sont transmises au sein des familles et préexistent aux premiers symptômes de la maladie [230-232].

Cependant, comme le montrent plusieurs études prospectives [165, 214, 215, 216], les taux de transitions psychotiques sont supérieurs à ceux de la population générale, mais restent bas chez les individus asymptomatiques ayant des antécédents familiaux de psychose au premier degré, même si cette « proximité génétique » constitue un facteur de risque établi pour la maladie. Peu de marqueurs, même parmi ceux considérés comme des « endophénotypes », ont été spécifiquement étudiés chez des sujets à haut risque de développer une psychose.

Les études en imagerie structurale montrent que les anomalies neuroanatomiques décelées sont précoces et en particulier présentes dès leur premier épisode (voir Keshavan et al, 1998 [230]). Les altérations touchent le cortex cingulaire, le lobe pariétal, l'hippocampe, le gyrus temporal postérieur gauche (réduction de la substance grise corrélée à une anomalie de l'onde P300 sur les potentiels évoqués [233]), le cortex entorhinal, mais aussi le cervelet [234]. Cependant, la question de l'évolutivité de ces anomalies n'est pas définitivement réglée [235]. En effet, les effets de la durée de psychose non traitée ne semblent pas déterminants, ni sur les indices anatomiques, ni sur les troubles cognitifs, allant contre l'idée d'une neurotoxicité [236]. A l'inverse, certaines études longitudinales montrent des différences, par exemple une perte progressive de la substance grise dans le gyrus temporal supérieur gauche [237].

Cependant, les modifications neuroanatomiques diffèrent entre les sujets à haut risque développant une schizophrénie et les sujets ne développant pas la maladie, en particulier dans la zone parahippocampique gauche, le gyrus cingulaire, le cortex orbitofrontal et le cortex cérébelleux [235]. Une étude a montré un lien entre réponse thérapeutique et anomalies en imagerie par résonance magnétique (IRM) : la qualité de la réponse au traitement serait corrélée à l'épaisseur du cortex [238].

La réponse corticale précoce, survenant à environ 50 ms d'une stimulation auditive (onde P50), lorsqu'on étudie les potentiels évoqués auditifs, est normalement inhibée pour le second stimulus d'une paire survenant de façon rapprochée. Cette atténuation (sensory gating) est réduite chez les sujets schizophrènes, chez les apparentés non atteints de sujets schizophrènes, mais également chez les sujets à risque [239].

Les patients présentant un ultra haut risque de développer un épisode psychotique aigu présentaient dans une étude de Van der Stelt et al [240] des anomalies de l'amplitude de l'onde P300 similaires, mais non identiques à celles observées chez des patients ayant récemment débuté une schizophrénie ou se situant à des stades plus chroniques de la maladie.

Ross [241] a observé des anomalies de la poursuite oculaire, marqueur retrouvé chez les sujets schizophrènes et leurs apparentés sains, chez 94 % des enfants présentant une schizophrénie à début infantile et 19 % des enfants ayant un développement normal, dès l'âge de 6 ans, soit une décennie avant le pic d'apparition de la schizophrénie. Ces marqueurs ne permettent cependant pas de discriminer sujets sains et patients de façon satisfaisante et ne sont pas spécifiques de la schizophrénie.

Les signes neurologiques mineurs - anomalies concernant l'intégration motrice, l'intégration sensorielle et la coordination motrice - répondent aux critères de « marqueurs de vulnérabilité » (présence chez les patients dès le début des troubles, en dehors de tout traitement antérieur, présence chez les apparentés) [242]. Les études de cohorte en population générale ont montré que, chez un individu, l'existence des signes neurologiques mineurs augmente le risque de présenter une schizophrénie ultérieurement [243]. En outre, sur la base d'observations rétrospectives, il a été montré que ces signes neurologiques permettent d'identifier un sous-groupe de patients dont l'évolution est marquée par une moins bonne réponse au traitement, une pathologie plus sévère sur le plan cognitif et des anomalies cérébrales plus marquées [244]. Ces formes cliniques pourraient correspondre à des formes associées à de plus nombreuses anomalies du neurodéveloppement.

Les études publiées sur des patients présentant des « états mentaux à risque » n'ont à ce jour pas évalué si la prise en compte de telles anomalies permettait d'améliorer la prédiction du risque de transition psychotique.

Bender et al [245] ont publié une revue qui fait le point sur cette question.

VII. ASPECTS THERAPEUTIQUES :

Dans les manifestations prodromiques, les interventions thérapeutiques visent une réduction de la symptomatologie et, si possible, la prévention d'une aggravation des troubles vers un état psychotique avéré [246]. Dans une approche s'appuyant sur le modèle vulnérabilité-stress, la thérapeutique combine psychothérapie, traitement pharmacologique et soutien social. Chez l'adolescent et l'adulte jeune, les liens familiaux et la poursuite de la scolarité ou de la formation professionnelle sont à préserver dans toute la mesure du possible. Il est essentiel de tenir compte des comorbidités, notamment en matière d'abus de substances [247].

1. Traitement psychothérapeutique :

Les travaux portent sur une application aux états mentaux à risque des techniques cognitivocomportementales utilisées dans les états psychotiques confirmés.

Une thérapie cognitive spécifique a été développée en Grande-Bretagne par Morrison et al [248]. Cette équipe rapporte, dans une étude randomisée contrôlée ouverte de 12 mois, l'efficacité d'une thérapie cognitive sur la réduction des symptômes psychotiques dans une population de sujets à risque [249]. Un travail publié rapporte en 2007, avec la même approche thérapeutique, des données en faveur de la réduction du risque de transition vers la psychose sur une période de 3 ans [250].

Gleeson et al [251], quant à eux, proposent une approche combinant psychoéducation familiale, thérapie d'orientation psychanalytique et thérapie de groupe.

2. Traitement pharmacologique :

2.1 Choix du traitement :

Les traitements antipsychotiques ont démontré leur efficacité dans les états psychotiques confirmés et les produits atypiques - ou de deuxième génération - sont recommandés dans cette indication chez le sujet jeune en raison de leur bon ratio efficacité/tolérance [229].

Différents produits antipsychotiques de deuxième génération font ou ont fait l'objet d'études dans des populations de patients en phase prodromique : la rispéridone et l'olanzapine, l'aripiprazole [252] ou l'amisulpride [253]. L'utilisation de cette classe de produits chez les patients à haut risque est cependant discutée. Cornblatt et al [254] rapportent des résultats équivalents en utilisant antipsychotiques ou antidépresseurs chez leurs patients à haut risque. Pour cette équipe, l'action des antidépresseurs sur la vulnérabilité sous-jacente de ces patients pourrait expliquer leur efficacité dans cette indication.

D'autres options pharmacologiques ont été proposées, notamment avec une finalité neuroprotectrice, afin d'agir sur les anomalies neurodéveloppementales décrites dans ces phases psychotiques précoces [152]. Quelques études portent sur l'utilisation de produits tels que le lithium [255], la glycine [256], les acides gras oméga-3 [257], les agonistes des récepteurs au CRH (corticotropin releasing hormone) [258] ou encore les oestrogènes chez la femme [259].

2.2 Etudes contrôlées :

La première étude randomisée contrôlée a été menée à Melbourne entre 1996 et 1999, comparant dans une étude ouverte l'efficacité d'une intervention spécifique associant traitement antipsychotique à faible dose (rispéridone 1-2 mg/j) et thérapie cognitive, avec une simple thérapie de soutien. A 6 mois, le groupe de traitement spécifique voyait significativement moins de sujets développer un tableau psychotique aigu, la différence demeurant significative à 1 an chez les patients qui avaient été observant au traitement par la rispéridone [218].

Une étude menée à Yale a comparé dans une étude randomisée en double aveugle sur une année l'olanzapine (5 à 15 mg/j) au placebo chez des sujets correspondant aux critères COPS ; les résultats, sans être statistiquement significatifs, du fait du petit nombre de sujets inclus, vont cependant dans le sens d'une capacité de cet antipsychotique à retarder le passage à la psychose confirmée chez des sujets à haut risque [260].



Conclusion

La schizophrénie est un problème majeur de santé publique, puisqu'il s'agit d'une pathologie redoutable du sujet jeune, qui atteint 1 % de la population générale [261].

Dans leur ensemble, les données biologiques concernant la schizophrénie, obtenues dans des domaines d'investigation variés, peuvent apparaître en première lecture comme contradictoires. Il faut cependant resituer ces recherches dans le cadre de l'hétérogénéité probable de la schizophrénie, que ce soit sur le plan symptomatique ou étiologique. Au fur et à mesure de la progression des connaissances et parallèlement à l'amélioration des performances des techniques de mesure, les modèles physiopathologiques se complexifient. L'hypothèse initiale d'une simple hyperactivité dopaminergique postsynaptique a ainsi laissé la place à l'élaboration de modèles où s'intègrent les différents neurotransmetteurs, leurs voies de transmission et leurs interrelations. La nécessité de constituer des groupes plus homogènes de patients n'en apparaît que plus importante pour pouvoir distinguer et identifier un ou plusieurs mécanismes étiopathogéniques.

La schizophrénie est une maladie complexe polygénique et multifactorielle à effet de seuil. De multiples facteurs de risque génétiques influencent le phénotype clinique. Considéré isolément, chacun de ces gènes n'est ni nécessaire ni suffisant pour induire le phénotype schizophrénie. L'association entre une variation génétique et la schizophrénie est infiniment plus complexe qu'une simple relation linéaire entre le dosage allélique à un locus donné et le risque d'apparition de la schizophrénie. En effet, un même gène peut avoir des effets multiples. De plus, les interactions entre les différents gènes peuvent être additives ou épistatiques (un gène n'intervient dans l'expression de la maladie que si un autre gène a déjà exprimé sa contribution à la maladie).

Compte tenu des difficultés rencontrées lors de l'utilisation des études classiques de liaison et d'association pour la définition de régions d'intérêt ou de gènes candidats (hétérogénéité étiologique probable de la maladie, nombre élevé de facteurs génétiques, grande variété des combinaisons génétiques possibles...), certaines équipes ont proposé des stratégies alternatives telles que l'étude des endophénotypes ou celle des remaniements chromosomiques associés à des symptômes psychotiques. Pourtant, jusqu'alors, aucun facteur génétique n'a été formellement identifié comme étant un facteur causal dans la schizophrénie.

Les interactions gènes-environnement ajoutent également un niveau de complexité supplémentaire dans la compréhension de la physiopathologie de la schizophrénie.

L'intérêt pour le dépistage précoce de la schizophrénie s'est très largement développé à travers le monde depuis le début des années 1990, se traduisant par la mise en œuvre de nombreux programmes de recherche en Australie, en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Les échanges entre des équipes qui travaillaient auparavant de manière isolée ont permis d'évoluer vers la mise en commun d'outils méthodologiques. La réalisation de travaux à plus grande échelle devient possible, permettant le recueil de données cliniques plus importantes.

De nettes convergences apparaissent quant à la définition de critères d'état mental à haut risque de transition vers une psychose confirmée. Dans la pratique courante, chez un sujet jeune consultant pour des troubles évoquant des prodromes, on recherchera, dans les antécédents familiaux, dans la modification éventuelle du fonctionnement social et dans une symptomatologie productive même subsyndromique ou intermittente, ces critères d'état mental à risque. Lorsqu'il existe un doute sur des symptômes productifs, il convient de les rechercher activement car, bien souvent, ils ne sont pas exprimés spontanément.

Sur le plan thérapeutique, certaines stratégies ont fait l'objet d'études contrôlées qui apportent des résultats encourageants. Il reste cependant nécessaire de poursuivre plus avant les travaux de recherche afin de parvenir à l'élaboration de recommandations thérapeutiques spécifiques à cette catégorie de patients en phase prodromique. En pratique, la prise en charge globale cherche à établir une alliance thérapeutique permettant la poursuite d'un soutien et d'une évaluation à moyen ou long terme. Le traitement pharmacologique vise le soulagement des symptômes prédominants : antipsychotiques en cas de symptômes positifs, antidépresseurs lorsque les symptômes anxieux prédominent.

Résumés



RESUME

Titre : LA SCHIZOPHRENIE : DONNEES BIOLOGIQUES, GENETIQUES ET DEPISTAGE PRECOCE

Auteur : Sihame KHNIZROU

Mots clés : Schizophrénie, Données biologiques, Données génétiques, Dépistage précoce.

La schizophrénie est un trouble psychiatrique de la famille des psychoses, invalidant de pronostic assez sévère et d'évolution très longue.

La recherche de marqueurs biologiques dans la schizophrénie est l'une des voies d'approche vers une meilleure compréhension de son étiologie. Les études orientées au départ vers la mesure de différentes substances dans les compartiments biologiques se sont enrichies des progrès en neuro-imagerie. L'hypothèse initiale d'un simple dysfonctionnement dopaminergique a montré ses limites et laisse la place à des modèles où s'intègrent, en interaction avec le système dopaminergique, d'autres neurotransmetteurs tels la sérotonine, le glutamate, la noradrénaline, l'acide gamma-amino-butyrique et les neuropeptides.

L'hypothèse selon laquelle un facteur héréditaire interviendrait dans le déterminisme de la schizophrénie existe depuis le début de ce siècle. L'hypothèse actuellement retenue est celle d'un modèle polygénique et multifactoriel. La maladie ne se développerait que lorsque ces interactions gènes-environnement dépassent un certain seuil dit de susceptibilité à la maladie. Certains gènes sont considérés comme des candidats intéressants mais leur rôle dans la physiopathologie de la maladie est encore mal connu. Les études classiques de liaison et d'association ont été complétées par d'autres stratégies, comme la recherche d'endophénotypes ou l'étude de remaniements chromosomiques associés à une prévalence accrue de troubles psychiatriques, afin de tenter d'identifier des régions d'intérêt ou des gènes candidats au sein du génome.

De longue date, cliniciens et chercheurs se sont intéressés au diagnostic et au traitement des épisodes psychotiques caractérisés qui marquent le début de la maladie. De nombreux travaux ont cherché à mieux caractériser ces prodromes de façon à identifier les sujets à risque de développer des symptômes psychotiques caractérisés.

SUMMARY

Title: SCHIZOPHRENIA: BIOLOGICAL DATA, GENETIC AND EARLY DETECTION

Author: Sihame KHNIZROU

Keywords: Schizophrenia, Biological data, Genetic data, Early detection.

Schizophrenia is a psychiatric disorder in the family psychoses, invalidating quite severe prognosis and long evolution.

The search for biomarkers in schizophrenia is one of the approaches to a better understanding of its etiology. Studies directed initially towards measuring different substances in biological compartments are enriched of progress in neuroimaging. The initial assumption of a simple dopaminergic dysfunction has shown its limits and left place for models in which integrate, in interaction with the dopamine system, other neurotransmitters such as serotonin, glutamate, norepinephrine, acid gamma-amino-butyric acid and the neuropeptides.

The assumption according to which a hereditary factor will intervene in the determinism of schizophrenia which exists since the beginning of this century. The current assumption is that of a polygenic and multifactorial model. The disease only develops when these gene-environment interactions exceed a certain threshold called disease susceptibility. Some genes are considered interesting candidates but their role in the pathophysiology of the disease is still unclear. The Classical studies of linking and association have been supplemented by other strategies, such as the search for endophenotypes or the study of chromosomal rearrangements associated with increased prevalence of psychiatric disorders in an attempt to identify regions of interest or candidate genes within the genome.

Long dates, clinicians and researchers were interested in the diagnosis and treatment of psychotic episodes characterized that mark the beginning of the disease. Many studies have sought to better characterize these prodromal symptoms in order to identify subjects at risk of developing psychotic symptoms characterized.

الملخص

العنوان: الفصام: المعطيات البيولوجية، الجينية والكشف المبكر

الكاتبة: سهام اخنزرو

الكلمات الأساسية: الفصام، المعطيات البيولوجية، المعطيات الجينية، الكشف المبكر.

الفصام هو اضطراب نفسي من نوع الذهان، مساره المحتمل بالغ الحدة ويتطور على المدى الطويل.

البحث عن المؤشرات البيولوجية في الفصام هو أحد السبل للاقترب إلى فهم أفضل لسبباته. وجهت الدراسات في البداية نحو قياس مختلف المواد البيولوجية التي أثريت بالتقدم في التصوير العصبي، وقد اظهرت الفرضية الأولية عن خلل وظيفي دواميني بسيط الحدود وأعطت مجالاً للنماذج التي تدمج، في تفاعل مع النظام الدواميني، الناقلات العصبية مثل السيروتونين، الغلوتامات، النورادرينالين، حمض الجاما أمينو بيتيريك، ونيوروببتيد.

الفرضية التي من خلالها يتبين ان العامل الجيني يتدخل في تحديد حتمية الفصام موجودة من بداية القرن الحالي. الافتراض الحالي يبين أنه نموذج متعدد الجينات والعوامل. المرض يتطور فقط عندما يتجاوز التفاعل الجيني البيئي عتبة معينة تسمى قابلية المرض. تعتبر بعض الجينات كمرشحين مهمين ولكن دورها في الفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض لا يزال غير واضح. وقد تم استكمال الدراسات الكلاسيكية من ربط وجمع باستراتيجيات أخرى. كالبحث عن الفينوتيبات الداخلية أو إعادة ترتيب الكروموسومات المرتبطة مع زيادة انتشار الاضطرابات النفسية، في محاولة لتعرف على مناطق الجينات الفائدة أو المرشحة داخل الجينوم.

منذ فترة طويلة، والأطباء والباحثين مهتمين بتشخيص وعلاج النوبات الذهانية التي تميز تحديد بداية المرض. فقد سعت العديد من الدراسات لتحديد الخصائص المميزة للأعراض البادرة للتعرف على الشخص الأكثر عرضة لتطور الأعراض الذهانية المميزة.

*Références
bibliographiques*



- [1] **Llorca PM.** Fondation fondamentale. Réseau de coopération scientifique en santé mentale. Qu'est-ce que la schizophrénie ?
- [2] Schizophrénie. Wikipédia, l'encyclopédie libre, 7 décembre 2014, 10:38 UTC, modifiée en dernier par **Nguyenld**.
- [3] **Rössler W.** Epidémiologie de la schizophrénie. Forum Med suisse 2011 : 885-887.
- [4] **Chatillon O, Galvao F.** Psychiatrie Pédopsychiatrie. Schizophrénie. Deuxième édition 2011 : 233-234.
- [5] **Manoury N.** L'intérêt de La CLozapine dans La prise en Charge De la schizophrénie résistante. Thèse en médecine THESE N° : 96, 2014.
- [6] **Gasmin I, Allilaire, Barte HN, Claudel B, Girault N, Karila L, Lemongne C, Pelissolo A.** Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte. Syndromes schizophréniques : 22.
- [7] **MASSON,** Mini DSM-4-TR. critères de diagnostiques. schizophrénie et autres trouble psychotiques : 149-152.
- [8] **Chatillon O, Galvao F.** Psychiatrie Pédopsychiatrie. Schizophrénie. Deuxième édition 2011 : 237.
- [9] **Bonnet-Brilhault F, Thibaut F et Petit M.** Données biologiques de la schizophrénie. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-285-A-17, 2001 : 11.
- [10] **Delay J, Deniker P, Harl JM.** Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 RP). Ann Méd Psychol 1952 ; 110: 112-117.
- [11] **Carlsson A, Lindqvist M.** Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3H-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol 1963; 20: 140-144.

- [12] **Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K.** Antipsychotic drug dose and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976; 261: 717-719.
- [13] **Costentin J.** Aspects neuro-chimiques et pharmacologiques des schizophrénies. L'hypothèse dopaminergique. In : Scotto JC, Bougerol T éd. *Les schizophrénies, aspects actuels*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1997 : 141-163.
- [14] **Thibaut F.** Système dopaminergique nigro-striatal : étude des récepteurs D1 et des transporteurs d'amine. [Thèse de sciences], Rouen : UFR de Sciences et Techniques, 1996 : 1-179.
- [15] **Owen F, Crow TJ, Poulter M, Cross AJ, Longden A, Riley GJ.** Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* 1978 ; 2: 223-225.
- [16] **Seeman P, Ulpian C, Bergeron C, Riederer P, Jellinger K, Gabriel E, et al.** Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brains of schizophrenics. *Science* 1984; 225:728-731.
- [17] **Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Hadlin C, Nordström AL, Hall H, et al.** D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 213-219.
- [18] **Farde L.** Brain imaging of schizophrenia, the dopamine hypothesis. *Schizophr Res* 1997; 28: 157-162.
- [19] **Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN.** Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 225-232.
- [20] **Meador-Woodruff JH, Haroutunian V, Powchik P, Davidson M, Davis KL, Watson SJ.** Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex. Focal abnormalities in orbitofrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1089-1095.

- [21] **Wong DF, Wagner HN, Tune LE, Dannals RF, Pearlsson GD, Links JM, et al.** Positron emission tomography reveals elevated D2-dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science* 1986; 234: 1558-1563.
- [22] **Tune L, Wong D, Pearlson G, Strauss M, Young T, Shaya E, et al.** Dopamine D2 receptor density estimates in schizophrenia: a positron emission tomography study with ¹¹C-Nmethylspiperone. *Psychiatry Res* 1993; 49: 219-237.
- [23] **Martinot JL, Peron-Magnan P, Huret JD, Mazoyer B, Baron JC, Boulenger JP, et al.** Striatal D2 dopaminergic receptors assessed with positron emission tomography and ⁷⁶Brbromospiperone in untreated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 44-50.
- [24] **Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Nagren K, Lehtikoinen P, Ruotsalainen U, et al.** Striatal D2-dopamine receptor characteristics in neuroleptic-naive schizophrenic patients studied with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 116-123.
- [25] **Harrison PJ.** Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 12-22.
- [26] **Soares JC, Innis RB.** Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 600-615.
- [27] **Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, et al.** Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997; 385: 634-636.
- [28] **Zakzanis KK, Hansen KT.** Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* 1998; 32: 201-206.
- [29] **Karoum F, Karson CN, Gigelow LB, Lawson WB, Wyatt RJ.** Preliminary evidence of reduced combined output of dopamine and its metabolites in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 604-607.

- [30] **Lieberman JA, Koreen AR.** Neurochemistry and neuroendocrinology of schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull* 1993; 19: 371-429.
- [31] **Sharma RP, Javaid JI, Janicak PG, Davis JM, Faull K.** Homovanillic acid in the cerebrospinal fluid: patterns of response after four weeks of neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 128-134.
- [32] **Kahn RS, Harvey PD, Davidson M, Keefe RS, Apter S, Neale JM, et al.** Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function. *Schizophr Res* 1994; 11: 217-224.
- [33] **Siever LJ, Amin F, Coccaro EF, Trestman R, Silverman J, Horvath TB, et al.** CSF homovanillic acid in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 149-151.
- [34] **Friedhoff AJ, Amin F.** Plasma homovanillic acid in schizophrenia. Implications for presynaptic dopamine dysfunction. Washington DC: American Psychiatric Press, 1997.
- [35] **Davidson M, Davis KL.** A comparison of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 561-563.
- [36] **Friedhoff AJ.** Dopamine as a mediator of central stabilizing system. *Neuro Psy Pharmacol* 1988; 39: 79-93.
- [37] **Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M.** Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 11: 1474-1486.
- [38] **Markianos E, Beckman H.** Diurnal changes in dopamine beta hydroxylase, homovanillic acid and 3-methoxy-4- hydroxyphenylglycol in serum of man. *J Neurol Transmis* 1976; 39: 79-93.

- [39] **Chang WH, Chen TY, Lee CF, Lin SK, Hung JC, Hu WH, et al.** Plasma homovanillic acid and subtyping of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1990; 27: 510-518.
- [40] **Pickar D, Breier A, Hsiao JK, Doran AR, Wolkowitz OM, Pato CN, et al.** Cerebrospinal fluid and plasma monoamines metabolites and their relation to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 461-468.
- [41] **Thibaut F, Ribeyre JM, Dourmap N, Menard JF, Dollfus S, Mallet J, et al.** Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid measurements in deficit and non deficit forms of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 43:24-30.
- [42] **Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI.** Deficit and non deficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-583.
- [43] **Marcolin MA, Davis JM.** Platelet monoamine oxydase in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 1992 ; 7: 249-267.
- [44] **Lembreghts M, Anseau M.** Les marqueurs biologiques dans les schizophrénies. *Encéphale* 1993; XIX: 501-523.
- [45] **Kendler KS, Davis KL.** The genetics and biochemistry of paranoid schizophrenia and other paranoid psychoses. *Schizophr Bull* 1981; 7: 689-709.
- [46] **Dean B, Kulkarni J, Copolov D, Shrikanthan P, Malone V, Hill C.** Dopamine uptake by platelets from subjects with schizophrenia: a correlation with the delusional state. *Psychiatry Res* 1992 ; 41: 17-24.
- [47] **Thibaut F, Vaugeois JM, Petit M.** Le transporteur de la dopamine: caractérisation et implications physiopathologiques. *Encéphale* 1995; XXI: 445-451.
- [48] **Connel PH.** Amphetamine psychosis. London: University Press, 1958: 1-133.
- [49] **Lieberman JA, Kinon BJ, Loebel AD.** Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychoses. *Schizophr Bull* 1990; 16: 97-110.

- [50] **Sato M, Numachi Y, Hamamura T.** Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18: 115-122.
- [51] **Van Kammen DP, Bunney WE, Docherty JP, Marder SR, Ebert MH, Rosenblatt JE, et al.** d-amphetamine-induced heterogeneous changes in psychotic behavior in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 991-997.
- [52] **Buchanan FH, Parton RV, Warren JW, Baker EP.** Double blind trial of L-dopa in chronic schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1975; 9: 269-271.
- [53] **Weinberger DR.** Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660-669.
- [54] **Weinberger DR, Lipska BK.** Cortical mal development, antipsychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 1995; 16: 87-110.
- [55] **Grace AA.** Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991; 41: 1-24.
- [56] **Wooley DW.** The biochemical basis of psychosis. New York: Wiley, 1962.
- [57] **Ohuoha DC, Hyde TM, Kleinman JE.** The role of serotonin in schizophrenia: an overview of the nomenclature, distribution and alterations of serotonin receptors in the central nervous system. *Psychopharmacology* 1993; 112: 5-15.
- [58] **Breier A.** Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophr Res* 1995; 14: 187-202.
- [59] **Kahn RS, Davidson M, Knott P, Stern RG, Apter S, Davis KL.** Effect of neuroleptic medication on cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 599-605.

- [60] **Travis MJ, Busatto GF, Pilowsky LS, Mulligan R, Acton PD, Gacinovic S, et al.** 5-HT₂ receptor blockade in patients with schizophrenia treated with risperidone or clozapine. ASPET study using the novel 5-HT_{2A} ligand 123I-5-I-R-91150. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 236-241.
- [61] **Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT.** Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 751-760.
- [62] **Goff DC, Wine L.** Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. *Schizophr Res* 1997; 27: 157-168.
- [63] **Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, Malla A, Carr TJ, Cortese L, et al.** Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 959-965.
- [64] **Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Herescolevy U, Lindenmayer JP.** Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1234-1236.
- [65] **Olney JW, Farber NB.** Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 998-1107.
- [66] **Carlsson M, Carlsson A.** Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 1990; 16: 425-432.
- [67] **Van Kammen DP, Kelley M.** Dopamine and norepinephrine activity in schizophrenia. An integrative perspective. *Schizophr Res* 1991; 4: 173-191.
- [68] **Kay SR.** Arousal and schizophrenia: toward a dual process model and framework for research. *J SAS Catalog Select Doc Psychol* 1981; II: 35-36.
- [69] **Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB.** Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1038-1044.

- [70] **Prell GD, Green JP, Kaufmann CA, Khandelwal JK, Morrishow AM, Kirch DG, et al.** Histamine metabolites in cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia: their relationships to levels of other aminergic transmitters and ratings of symptoms. *Schizophr Res* 1995; 14: 93-104.
- [71] **Morisset S, Sahn UG, Traiffort E, Tardivel-Lacombe J, Arrang JM, Schwartz JC.** Atypical neuroleptics enhance histamine turnover in brain via 5-hydroxytryptamine 2A receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 590-596.
- [72] **Garver DL, Bisette G, Yao JK, Nemeroff CB.** Relation of CSF neurotensin concentrations to symptoms and drug response of psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 484-488.
- [73] **Doran A, Rubinw DR, Wolkowitz O, Roy A, Breier A, Pickar D.** Fluphenazine treatment reduces CSF somatostatin in patients with schizophrenia: correlation with CSF HVA. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 431-439.
- [74] **Saiz-Ruiz J, Crasco J, Martin M, Manzanares J, Hernanz A.** Plasmatic somatostatin as a marker of positive symptoms of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 203-210.
- [75] **Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, et al.** Abnormal expression of brain derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 293-300.
- [76] **Angelucci F, Mathe AA, Aloe L.** Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *J Neurosci Res* 2000; 60: 783-794.
- [77] **Keshavan M, Toone BK, Marshall W, Shazly M, Paki M.** Neuroendocrine dysfunction in schizophrenia: a familial perspective. *Psychiatry Res* 1988; 23: 345-348.

- [78] **Delisi LE.** Is there a viral or immune dysfunction etiology to schizophrenia? Reevaluation a decade later. *Schizophr Res* 1996; 22: 1-4.
- [79] **Wright P, Takei N, Rifkin L, Murray RM.** Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1714-1720.
- [80] **Waltrip RW, Buchanan RW, Carpenter WT Jr, Kirkpatrick B, Summerfelt A, Breier A, et al.** Born a disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997 ; 23: 253-257.
- [81] **Lalonde, Aubut, Grunberg et collaborateurs.** *Psychiatrie Clinique, une approche bio-psycho-sociale, chapitre 10. schizophrénie. Tome 1. introduction et syndromes cliniques* : 249-500.
- [82] **Laurent C, Giannitelli M, Cohen D, Levinson DF.** Revue de la littérature. Génétique des schizophrénies : mise en perspective des schizophrénies à début précoce et autres pathologies du développement. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 61 (2013) 317-325.
- [83] **Thibaut F.** Données génétiques de la schizophrénie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-285-A-16, 2007.
- [84] **Ioannidis JP, Gwinn M, Little J, Higgins JP, Bernstein JL, Boffetta P, et al.** Aroadmapfor efficient and reliable human genome epidemiology. *Nat Genet* 2006; 38: 3-5.
- [85] **Delisi LE, Faraone SV.** When is a "positive" association truly a "positive" in psychiatric genetics? A commentary based on issues debated at the World Congress of Psychiatric Genetics, Boston, October-12-18, 2005. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 ; 141: 319-22.
- [86] **Campion D.** Stratégies d'étude dans les maladies à hérédité complexe. In : Thibaut F, editor. *Génétique de la schizophrénie.* Paris : John Libbey Eurotext ; 2003 :55-80.

- [87] **Keen-Kim D, Mathews CA, Reus V, Lowe T, Herrera LD, Budman CL, et al.** Overrepresentation of rare variants in a specific ethnic groups may confuse interpretation of association analyses. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 3324-8.
- [88] **Badner JA, Gershon ES.** Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 405-11.
- [89] **Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, Delisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al.** Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 34-48.
- [90] **Williams NM, O'Donovan MC, Owen MJ.** Is the dysbindin gene (DTNBP1) a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull* 2005; 31:800-5.
- [91] **Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Pallicio M, Abderrahim H, et al.** Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13675-80.
- [92] **Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N, et al.** Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 572-6.
- [93] **Harrison PJ, Law A.** Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 132-40.
- [94] **Chang-Gyu H, Hoau-Yan W, Dan-Sung C, Konrad T, Raquel EG, Wade HB, et al.** Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med* 2006; 12: 824-8.
- [95] **Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ.** Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 2006; 32: 9-16.
- [96] **Talkowski M, Chowdari KV, Lewis DA, Nimgahonkar VL.** Can RGS4 Polymorphisms be viewed as credible risk factors for schizophrenia? A critical review of the evidence. *Schizophr Bull* 2006; 32: 203-8.

- [97] **Gogos JA, Gerber DJ.** Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Pharmacol Sci* 2006 ; 27: 226-31.
- [98] **Bonnet-Brilhault F, Thibaut F, Petit M.** Données biologiques de la schizophrénie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-285-A-17, 2001: 11.
- [99] **Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN.** Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 2003; 33:177-82.
- [100] **Thibaut F.** L'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie. In: Spadone C, editor. *Les schizophrénies. Des avancées théoriques à la pratique clinique.* Paris : édition Pil; 2004 : 73-91.
- [101] **Guillin O, Demily C, Thibaut F.** Brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and its relation with dopamine. *Int Rev Neurobiol* 2007.
- [102] **Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, et al.** Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003 ; 23: 6690-4.
- [103] **Thibaut F, Champion D, Laurent C, Bonnet-Brilhault F, Petit M.** Mutations dynamiques de l'ADN, anticipation et schizophrénie. *Encephale* 1997; 23: 22-7.
- [104] **Thibaut F, Martinez M, Petit M, Jay M, Champion D.** Further evidence for anticipation in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995; 59: 25-33.
- [105] **Di Maggio C, Martinez M, Ménard JF, Petit M, Thibaut F.** Evidence of cohort effect for age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:489-92.
- [106] **Petronis A, Kennedy JL.** Unstable genes: unstable mind? *Am J Psychiatry* 1995; 152: 164-72.
- [107] **Husted J, Scutt LE, Bassett AS.** Paternal transmission and anticipation in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998; 81:156-62.

- [108] **Malaspina D.** Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull* 2001; 27: 379-93.
- [109] **Vincent JB, Kalsi G, Klempan T, Tatuch Y, Scherrington RP, Breschel T, et al.** No evidence of expansion of CAG or GAA repeats in schizophrenia families and monozygotic twins. *Hum Genet* 1998; 103: 41-7.
- [110] **Haaf T, Sirugo G, Kidd K.** Chromosomal localization of long trinucleotide repeats in the human genome by fluorescence in situ hybridization. *Nat Genet* 1996; 12: 183-5.
- [111] **Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, et al.** Identification of the spin o cerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996 ; 14: 277-84.
- [112] **Bonnet-Brilhault F, Laurent C, Campion D, Thibaut F, Lafargue C, Charbonnier F, et al.** No evidence for involvement of KCNN3 (hSKCa3) potassium channel gene in familial and isolated cases of schizophrenia. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 247-50.
- [113] **Margolis RL, Stine OC, McInnis MG, Ranen NG, Rubinsztein DC, Leggo J, et al.** cDNA cloning of a human homologue of the *C elegans* cell fate-determining gene *mab-21*: expression, chromosomal localization and analysis of a highly polymorphic (CAG)ⁿ trinucleotide repeat. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5: 607-16.
- [114] **Thibaut F.** Génétique de la schizophrénie. Paris : John Libbey Euro text; 2003.
- [115] **Gottesman II, Gould TD.** The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160: 636-45.
- [116] **Houy E, Thibaut F.** Données électrophysiologiques dans la schizophrénie : onde P50 des potentiels évoqués auditifs. EMC (à paraître en 2007).
- [117] **Faraone SV, Su J, Taylor L, Wilcox M.** A novel permutation testing method implicates sixteen nicotinic acetylcholine receptor genes as risk factors for smoking in schizophrenia families. *Hum Hered* 2004; 57: 59-68.

- [118] **Leonard S, Adler LE, Benhammou K, Berger R, Breese CR, Drebing C, et al.** Association of promoter variants in the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1085-96.
- [119] **Raux G, Bonnet-Brilhault F, Louchart S, Houy E, Gantier R, Levillain D, et al.** The -2 bp deletion in exon 6 of "alpha 7-like" nicotinic receptor subunit gene is a risk factor for the P50 sensory gating deficit. *Mol Psychiatry* 2002; 7:1006-11.
- [120] **Houy E, Raux G, Thibaut F, Belmont A, Demily C, Allio G, et al.** The promoter-194 C polymorphism of the nicotinic alpha 7 receptor gene has a protective effect against the P50 sensory gating deficit. *Mol Psychiatry* 2004; 9:320-2.
- [121] **Leonard S, Freedman R.** Genetics of chromosome 15q13-q14 in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60:115-22.
- [122] **Peuskens J, Demily C, Thibaut F.** Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clin Ther* 2005; 27: S25-S37.
- [123] **Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch S, Appels M, Kahn R.** Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004; 71: 285-95.
- [124] **Szöke A, Schurhoff F, Mathieu F, Meary A, Ionescu S, Leboyer M.** Test of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychol Med* 2005; 35: 771-82.
- [125] **Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Baylé FJ, Millet B, Olié JP, et al.** Neurological soft signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr Res* 2003; 63:181-7.
- [126] **Matthyse S, Holzman PS, Gusella JF, Levy DL, Harte CB, Jorgensen A, et al.** Linkage of eye movement dysfunction to chromosome 6p in schizophrenia: additional evidence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128: 30-6.

- [127] **Louchart-de la Chapelle S, Nkam I, Houy E, Belmont A, Ménard JF, Roussignol AC, et al.** A concordance study of three electrophysiological measures in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 466-74.
- [128] **Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ.** Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brainexpressed genes: clinical and P300 findings in the family. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 428-33.
- [129] **Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, et al.** Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8627-32.
- [130] **Kamiya A, Kubo K, Tomato T, Takaki M, Youn R, Ozeki Y, et al.** A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 1167-78.
- [131] **Porteous DJ, Thomson P, Bandon NJ, Millar JK.** The genetics and biology of DISC1 – An emerging role in psychosis and cognition. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 123-31.
- [132] **Gogos JA, Morgan M, Luine V, Ogawa S, Pfaff D, Karayiourgou M.** Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behaviour. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9991-6.
- [133] **Goldman-Rakic PS, Muly EC, Williams GV.** D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev* 2000; 31: 295-301.
- [134] **Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al.** Effect of COMT Val 108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:6917-22.
- [135] **Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR.** Catechol-O-Methyl transferase, cognition, and psychosis: val158met and beyond. *Biol Psychiatry* 2006; 60:141-51.

- [136] **Karayiorgou M, Gogos JA.** The molecular genetics of the 22q11- associated schizophrenia. *Brain Res Mol Brain Res* 2004 ; 132: 95-104.
- [137] **Jacquet H, Berthelot J, Bonnemains C, Simard G, Saugier-veber P, Raux G, et al.** The severe form of type I hyperprolinaemia results from homozygous inactivation of the PRODH gene. *J Med Genet* 2003; 40: 7.
- [138] **Jacquet H, Raux G, Thibaut F, Hecketsweiler B, Houy E, Demilly C, et al.** PRODH mutations and hyperprolinemia in a subset of schizophrenic patients. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2243-9.
- [139] **Jacquet H, Demily C, Houy E, Hecketsweiler B, Bou J, Raux G, et al.** Hyperprolinemia is a risk factor for schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 479-85.
- [140] **Bender HU, Almashanu S, Steel G, Hu CA, Lin WW, Willis A.** Functional consequences of PRODH missense mutations. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 409-20.
- [141] **Liu H, Heath SC, Sobin C, Roos JL, Galke BL, Blundell ML, et al.** Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3717-22.
- [142] **Paterlini M, Zakharenko SS, Lai WS, Qin J, Zhang H, Mukai J, et al.** Transcriptional and behavioural interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1586-94.
- [143] **Wong AH, Gottesman II, Petronis A.** Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Hum Mol Genet* 2005; 14: R11-R18.
- [144] **Mirnics K, Levitt P, Lewis DA.** Critical appraisal of DNA microarrays in psychiatric genomics. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 163-76.
- [145] **Perkins DO, Jeffries C, Sullivan P.** Expanding the "central dogma": the regulatory role of non protein coding genes and implications for the genetic liability to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 69-78.

- [146] **Caspi A, Moffitt TE.** Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev* 2006; 7: 583-9.
- [147] **Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington HL, et al.** Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyl transferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005 ; 57: 1117-27.
- [148] **Demily C, Thibaut F.** Facteurs de risques environnementaux à la schizophrénie. *Ann Méd Psychol* 2007.
- [149] **Weibel H, Metzger JY.** Psychoses délirantes aiguës. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-230-A-10, 2005.
- [150] **McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW.** Pre onset detection and intervention research in schizophrenic psychoses: current estimates of benefit and risk *Schizophrénies débutantes, diagnostic et modalités thérapeutiques* Paris: John Libbey Eurotext/Fédération Française de Psychiatrie (2003). 339-348.
- [151] **Jones P, Murray RM.** The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment *Br. J. Psychiatry* 1991; 158: 615-623.
- [152] **McDonald C., Fearon P, Murray R.** Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia 12 years on: data and doubts *Childhood onset of adult psychopathology* Washington: American Psychiatric (1999). 193-220.
- [153] **Boydell J, van Os J, McKenzie K., Murray RM.** The association of inequality with the incidence of schizophrenia-an ecological study *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2004 ; 39 : 597-599.
- [154] **Bouvard MP.** Le concept de schizophrénie infantile est-il pertinent? *Schizophrénies débutantes, diagnostic et modalités thérapeutiques* Paris : John Libbey Eurotext/Fédération Française de Psychiatrie (2003) : 133-136

- [155] **Lee C, McGlashan TH., Woods SW.** Prevention of Schizophrenia. Can it be achieved? *CNS Drugs* 2005; 19: 193-206.
- [156] **Phillips L, McGorry P, Yung A, McGlashan T, Cornblatt B, Klosterkötter J.** Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: recent progress and future opportunities *Br. J. Psychiatry* 2005; 187 : 33-44.
- [157] **Häfner H, Riecher-Rossler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, et al.** IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia *Schizophr. Res.* 1992 ; 6: 209-223.
- [158] **Delamillieure P, couleau M, Dollfus M.** Formation continue. Approches cliniques et diagnostiques des premiers épisodes psychotiques. *Annales Médico-Psychologiques* 167 (2009) 79-85.
- [159] **Mrazek P J, Haggerty RJ.** Reducing risk for mental disorders: frontiers for preventive intervention research Washington DC: National Academy Press (1994).
- [160] **McGorry PD, Krstev H, Harrigan S.** Early detection and treatment delay: implications for outcome in early psychosis *Curr. Opin. Psychiatry* 2000 ; 13: 37-43.
- [161] **Beaufils B.** Traitement des premières manifestations psychotiques *Ann Med Psychol. (Paris)* 2001 ; 159: 307-311.
- [162] **Wyatt RJ.** Early intervention for schizophrenia: can the course of the illness be altered? *Biol. Psychiatry* 1995; 38: 1-3.
- [163] **Addington D, Addington J, Patten S.** Depression in people with first episode schizophrenia *Br. J. Psychiatry* 1998; 172: 90-92.
- [164] **Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR.** Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 1183-1188.

- [165] **McGlashan T, Miller T, Woods S.** Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychosis: current estimates of benefit and risk *Schizophr. Bull.* 2001; 27: 563-570.
- [166] **Craig TJ, Bromet EJ, Fennif S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N.** Is there an association between duration of untreated psychosis and 24 months clinical outcome in first admission series? *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 60-67.
- [167] **Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D.** Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia *Am J Psychiatry* 2000; 157: 808-815.
- [168] **Verdoux H, Liraud F, Bergey C, Assens F, Abalan F, Van Os J.** Is the association duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow up study of first admitted patients *Schizophr. Res.* 2001; 49: 231-241.
- [169] **Bottlender R, Strauss A, Möller HJ.** Impact of duration of symptoms prior to first hospitalization on acute outcome in 998 schizophrenic patients *Schizophr. Res.* 2000; 44: 145-150.
- [170] **Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al.** Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders *Psychol. Med.* 1986; 16: 909-928.
- [171] **Sartorius N, Jablensky A, Shapiro RW.** Two-year follow-up of the patients included in the WHO International Pilot Study of Schizophrenia *Psychol. Med.* 1977; 7: 529-541.
- [172] **Norman RM, Malla AK, Morrison-Stewart SL, Helmes E, Williamson PC, Thomas J, et al.** Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia *Br. J. Psychiatry* 1997 ; 170 : 134-139.

- [173] **Perkins D, GU H, Boteva K, Lieberman J.** Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1785-1804.
- [174] **Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T.** Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62: 975-983.
- [175] **McGorry PD.** The scope for preventive strategies in early psychosis: logic, evidence and momentum *Early intervention in psychosis* Chichester: John Wiley (2000).
- [176] **Kraepelin E.** *Dementia praecox and schizophrenia*: (1919).
- [177] **Bleuler E.** *Dementia praecox ou groupe des schizophrénies* (1911) Paris : EPEL (1993).
- [178] **Claude H.** *Démence précoce et schizophrénie. Rapport au congrès des Aliénistes et Neurologistes*, Lausanne, 1926.
- [179] **Ey H, Bernard P, Brisset C.** *Manuel de psychiatrie* Paris : Masson (1960).
- [180] **Cameron JP.** Early schizophrenia *Am J Psychiatry* 1938; 95: 567-578.
- [181] **Chapman J.** The early symptoms of schizophrenia *Br J Psychiatry* 1966; 112: 225-251.
- [182] **DSM III R** Manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux Paris : Masson (1989).
- [183] **World Health Organization** *Manual of The international statistical classification of diseases, injuries and causes of death*. Geneva: WHO.
- [184] **World Health Organization** *the ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptives and diagnostic guidelines* Geneva : WHO (1992) : 325.
- [185] **American Psychiatric Association** *DSM IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* Paris : Masson (2003) : 1120.

- [186] **Jackson HJ, McGorry PD, McKenzie DP.** The reliability of DSM III-R prodromal symptoms in first episode psychosis *Acta Psychiatr. Scand.* 1994; 90: 375-378.
- [187] **McGorry PD, McFarlane C, Patton. GC, Bell R, Hibbert ME, Jackson HJ, et al.** The prevalence of prodrome features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey *Acta Psychiatr. Scand.* 1995; 92: 241-249.
- [188] **Jackson HJ, McGorry PD, Dudgeon P.** Dudgeon Prodromal symptoms of schizophrenia in first episode psychosis: Prevalence and specificity *Compr. Psychiatry* 1995; 36: 241-250.
- [189] **Wittchen HU, Burke JD, Semler G, Pfister H, Cranach M, Zauding M.** Recall and dating of psychiatric symptom *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46: 437-443.
- [190] **McGuffin P, Katz R, Aldrich J.** Past and present state examination: the assessment of “lifetime ever” psychopathology *Psychol. Med.* 1986; 16: 461-465.
- [191] **Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M, et al.** The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 1998; 33: 380-386.
- [192] **Angermeyer MC, Kühn L.** Gender differences in age at onset of schizophrenia *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 1988; 237: 351-364.
- [193] **Wing JK, Cooper JE, Sartorius N.** Measurement and classification of psychiatric symptoms. An introduction manual for the PSE and Catego program London: Cambridge University Press.
- [194] **Andreassen NC, Olsen S.** Negative symptoms in schizophrenia *Arch Gen Psychiatry*; 39: 784-788.
- [195] **World Health Organisation** Psychiatric and personal history schedule Geneva: WHO.
- [196] **World Health Organisation** Past history and sociodemographic description schedule (PHSD). 3rd draft Geneva: WHO (2000).

- [197] Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia Arch Gen Psychiatry; 35: 837-844.
- [198] **Gross G.** Bonner Untersuchungs instrument zur standardisierten Erhebung und Dokumentation von Basis symptom en (BASBS) Basistadien endogener Psychosen und das Borderline-Problem Stuttgart: Schattauer (1985).
- [199] **Overall JE, Gorham DR.** The brief psychiatric rating scale Psychol. Rep; 10: 799-812
- [200] **Chapman LJ, Edwell WS, Chapman JP.** Physical anhedonia, perceptual aberration and psychosis proneness Schizophr. Bull. 1980; 6: 639-653.
- [201] WHO Psychiatric disability assessment schedule (WHO/DAS) Geneva: WHO.
- [202] **Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA.** Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the symptom onset in schizophrenia (SOS) inventory Schizophr. Res. 2000; 44: 1-10.
- [203] **Gross G, Huber G.** The true onset of schizophrenia in its meaning for the view of the disorder Neurol Psychiatry Brain Res 1996; 4: 93-102.
- [204] **Hambrecht M.** Factors influencing the validity of relatives reports about symptoms of first episode schizophrenia Eur. Psychiatry 1999; 12: 345-351.
- [205] **Docherty JP, Van Kammen DP, Siris SG, Marder SR.** Stages of onset of schizophrenic psychosis Am. J. Psychiatry 1978 ; 135: 420-426.
- [206] **Yung AR, McGorry PD.** The prodromal phase of first episode psychosis: past and current conceptualizations Schizophr. Bull. 1996; 22: 353-370.
- [207] **Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, et al.** Symptom assessment in schizophrenic prodromal states Psychiatr. Q. 1999; 70: 273-287.

- [208] **Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, et al.** Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity *Am J Psychiatry* 2002; 159: 863-865.
- [209] **Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt B, McGlashan TH, Perkins DO, et al.** North American Prodrome Longitudinal Study: A collaborative Multisite approach to prodromal schizophrenia research *Schizophr. Bull.* 2007; 33: 665-672.
- [210] **Huber G, Gross G, Schüttler R.** Schizophrenie Berlin: Springer-Verlag.
- [211] **Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F.** Diagnosing Schizophrenia in the initial prodromal phase *Arch. Gen. Psychiatry* 2001; 58: 158-164.
- [212] **Parnas J.** Clinical detection of schizophrenia-prone individuals. Critical appraisal *Br J Psychiatry* 2005; 187 : 111-112.
- [213] **Simon A, Dvorsky D, Boesch J, Roth B, Isler E, Schueler P, et al.** Defining subjects at risk for psychosis: a comparison of two approaches *Schizophr. Res.* 2006; 81: 83-90.
- [214] **Owens DG, Johnstone EC.** Precursors and prodromes of schizophrenia: findings from the Edinburgh High Risk Study and their literature context *Psychol. Med.* 2006; 36: 1501-1514.
- [215] **Owens DG, Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Lawrie SM.** Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High Risk Study *Br. J. Psychiatry* 2005; 186: 18-25.
- [216] **Cannon TD, Mednick SA.** The schizophrenia high risk project in Copenhagen: three decades of progress *Acta Psychiatr. Scand.* 1993; 370: 33-47.

- [217] **Yung A, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren. M, et al.** Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (prodromal) group Schizophr. Res. 2003; 60: 21-32.
- [218] **McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al.** Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59 (10): 921-928.
- [219] **Hamilton M.** A rating scale for depression J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1; 23: 56-62.
- [220] **Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meger DA.** A rating scale for mania: reliability validity and sensitivity Br. J. Psychiatry 1978; 133: 429-433.
- [221] **Allen JJ, Chapman LJ, Chapman JP, Vuchetich JP, Frost LA.** Prediction of psychotic-like symptoms in hypothetically psychosis prone college students J. Abnorm. Psychol. 1987; 96: 83-88.
- [222] **Krebs MO, Kazes M, Willard D.** Validation of the French version of CAARMS in a psychiatric outpatient clinic for emerging psychological disorders (PREPP Programme) Schizophr. Bull. 2006 ; 86: 80.
- [223] **Bentall RP, Morrison AP.** More harm than good: the case against using antipsychotic drugs to prevent severe mental illness J. Ment. Health 2002; 11: 351-356.
- [224] **DeGrazia D.** Ethical issues in early intervention clinical trails involving minors at risk for schizophrenia Schizophr. Res. 2001; 51: 77-86
- [225] **Heinssen. RK, Perkins. DO, Appelbaum. PS, Fenton WS.** Informed consent in early psychosis research: National Institute of Mental Health Workshop (Nov 15, 2000) Schizophr. Bull. 2001; 27: 571-584.
- [226] **McGorry PD., Yung AR., Phillips LJ.** Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step Schizophr. Res. 2001; 51: 17-29.

- [227] **Schaffner KF, McGorry PD.** Preventing severe mental illness: new prospects and ethical challenges *Schizophr. Res.* 2001; 51: 3-15.
- [228] **Wyatt RJ, Henter I.** Rationale for the study of early intervention *Schizophr. Res.* 2001; 51: 69-76.
- [229] **Petitjean F, Marie-Cardine M.** Conférence de consensus: schizophrénies débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques. Recommandations courtes *Ann. Med. Psychol. (Paris)* 2003 ; 161: 485-490.
- [230] **Keshavan MS, Schooler NR, Sweeney JA, Haas GL, Pettegrew JW.** Research and treatment strategies in first-episode psychoses. The Pittsburgh experience *Br. J. Psychiatry* 1998; 172: 60-65.
- [231] **Egan MF, Hyde TM, Bonomo JB, Mattay VS, Bigelow LB, Goldberg TE, et al.** Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia *Am. J. Psychiatry* 2001 ; 158 : 1827-1834.
- [232] **Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, et al.** Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 98-107.
- [233] **McCarley RW, Salisbury DF, Hirayasu Y, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, et al.** Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59: 321-331.
- [234] **Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Ashtari M, Snyder PJ, Lieberman JA, Bilder RM.** Reversed cerebellar asymmetry in men with First-Episode schizophrenia *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 450-459.
- [235] **Weinberger DR, McClure RK.** Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59: 553-558.

- [236] **Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, et al.** Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 142-148
- [237] **Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, et al.** Progressive decrease of left superior temporal gyrus grey matter volume in patients with first-episode schizophrenia *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 156-164.
- [238] **Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al.** Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison *Lancet* 2003; 361: 281-288.
- [239] **Cadenhead KS, Light GA, Shafer KM, Braff DL.** P50 suppression in individuals at risk for schizophrenia: the convergence of clinical, familial, and vulnerability marker risk assessment *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1504-1509.
- [240] **Van der Stelt O, Lieberman JA, Belger A.** Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia *Schizophr. Res.* 2005; 77: 309-320.
- [241] **Ross RG.** Early expression of a pathophysiological feature of schizophrenia: saccadic intrusions into smooth-pursuit eye movements in school-age children vulnerable to schizophrenia *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2003; 42: 468-476.
- [242] **Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Bayle FJ, Millet B, Olie JP, et al.** Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families *Schizophr. Res.* 2003; 63: 181-187.
- [243] **Leask SJ, Done DJ, Crow TJ.** Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort *Br. J. Psychiatry* 2002; 181: 87-92.
- [244] **Ouali A, Krebs MO, Ramdane C.** Data mining based Bayesian networks for best classification *Comput. Stat. Data Anal.* 2006; 51: 1278-1292.

- [245] **Bender S, Weisbrod M, Resch FJ.** Which perspectives can endophenotypes and biological markers offer in the early recognition of schizophrenia? *Neural Transm.* 2007.
- [246] **McGlashan T H, Addington J, Cannon T, Heinimaa M, McGorry P, O'Brien M, et al.** Recruitment and treatment practices for help seeking “prodromal” patients *Schizophr. Bull.* 2007; 33: 715-726.
- [247] **Hambrecht M, Häfner H.** Substance abuse and the onset of schizophrenia *Biol. Psychiatry* 1996; 40: 1155-1163.
- [248] **French P, Morrison AP.** Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis New York: Wiley and Sons (2004).
- [249] **Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommon A, Green J.** Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra high risk *Br. J. Psychiatry* 2004; 185: 291-297
- [250] **Morrison AP, French P, Parker S, Roberts M, Stevens H, Bentall RP, et al.** Three year follow up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra high risk *Schizophr. Bull.* 2007; 33: 682-687.
- [251] **Gleeson J, Larsen TK, McGorry P.** Psychological treatment in pre and early psychosis *J. Am. Acad. Psychoanal. Dyn. Psychiatry* 2003; 31: 229-245.
- [252] **Walsh BC, Tully E, McGlashan TH.** Aripiprazole treatment of the psychosis prodrome *Schizophr. Res.* 2006; 86: 7.
- [253] **Bechdolf A, Ruhrmann S, Wagner M, Kühn KU, Janssen B, Bottlender R, et al.** Interventions in the initial prodromal state of psychosis in Germany: concept and recruitment *Br. J. Psychiatry* 2005; 48: s45-s48.
- [254] **Cornblatt B, Lencz T, Correll C, Authour A, Smith C.** Treating the prodrome: Naturalistic findings from the RAP Program *Acta Psychiatr. Scand.* 2002; 106: 44.

- [255] **Manji HK, Moore GJ, Chen G.** Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been over looked? *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 929-940.
- [256] **Woods SW, Walsh B, Pearlson GD.** Glycine treatment of prodromal symptoms *Schizophr. Res.* 2006; 86: 7.
- [257] **Amminger GP, Schafer MR.** Indicated prevention with omega-3 fatty acids in adolescents at ultra high risk for Psychosis. Rationale, methods and 3-Months outcome *Schizophr. Res.* 2006; 86: 97.
- [258] **Corcoran C, Gallitano A, Leitman D, Malaspina D.** The neurobiology of the stress cascade and its potential relevance for schizophrenia *J. Psychiatr. Pract.* 2001; 7: 3-14.
- [259] **Kulkarni J, Riedel A, De Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J, et al.** Estrogen: a potential treatment for schizophrenia *Schizophr. Res.* 2001; 48: 137-144.
- [260] **McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Woods SW, Miller TJ, et al.** Olanzapine versus placebo for prodromal schizophrenia *Schizophr. Res.* 2004 ; 67: 6.
- [261] **Demily C, Thibaut F.** Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Annales Médico Psychologiques* 166 (2008) 606-611.

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses
que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 44

سنة: 2015

الفصام المعطيات البيولوجية، الجينية والكشف المبكر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: سهام اخنزرو

المزادة في: 27 غشت 1989 بالعوامة (العرائش)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفصام - المعطيات البيولوجية - المعطيات الجينية - الكشف المبكر.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: جمال المحساني
أستاذ في الأمراض النفسية
السيدة: سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء الحيوية
السيد: حسن كسرى
أستاذ في الأمراض النفسية
السيدة: منى نزيه
أستاذة في علم الدم
السيد: محمد قادري
أستاذ في الأمراض النفسية
السيدة: زهرة لخنت
أستاذة في علم الطفيليات