

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 n°268

ETUDE DE COHORTE MCDD : CLINIQUE ET DEVENIR

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 19 octobre 2015

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Marie Viorrain

née le 9 janvier 1986 à Bagnères de Bigorre (65)

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2014/2015

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Momex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale

Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Amaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Amaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale

Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliat	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaiib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
-----------	-------	--

Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
-----------	----------------	--

Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

REMERCIEMENTS

Au jury de notre thèse : Professeurs Fourneret, Georgieff et des Portes. Nous exprimons ici notre gratitude pour leur temps et leur attention.

A notre directeur de thèse, le Dr Revol : je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance, et pour votre soutien positif dans ma formation professionnelle.

Aux bibliothécaires du Vinatier, Mesdames Agnès Belmer et Sylvana Moreau pour leur grande disponibilité et leur efficacité.

A Stéphanie pour son aide précieuse et précise,

Eliette, Anna et mes parents pour vos encouragements,

Et je remercie chaleureusement Marc pour son Excellent support.

I PLAN

I PLAN

11	
II Introduction	
16	
III Deux illustrations cliniques	
18	
IV MCDD	
20	
A Définition et aspects théoriques	20
1 Concepts voisins : Dysharmonie Psychotique (DP) et Multidimensionally Impaired Disorder (MDI)	22
2 Dans la classification : TED NS	23
3 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques	24
3.1 Prévalence	24
3.2 Sex ratio	24
3.3 Antécédents familiaux	24
3.4 Facteurs de risque psychosociaux	25
3.5 Caractéristiques cliniques	25
3.6 Caractéristiques neuropsychologiques	26
3.7 Outils projectifs	26
4 Etudes longitudinales	27
5 Prise en charge	30
6 Synthèse	31
B MCDD et spectres autistiques et schizophréniques : hypothèse d'un continuum	33
1 Introduction	33
2 Spectres autistique et schizophrénique	33
2.1 Quelques définitions	33
2.1.1 Les Troubles du Spectre Autistique (TSA)	33
2.1.2 Les psychoses et la schizophrénie	34
2.1.3 Les états à ultra haut risque (UHR)	36
2.2 Recoupements phénotypiques entre TSA et TSS	37
2.2.1 Comorbidités, évolutions vers une psychose	37
2.2.2 Sémiologie	38
2.3 Hypothèse neurodéveloppementale :	40
2.3.1 Neuroimagerie	41
2.3.2 Facteurs génétiques	42
2.3.2.1 Héritabilité	42
2.3.2.2 Syndromes génétiques à expression autistique et/ou schizophrénique	43
2.3.2.3 Morphotype	44
2.3.2.4 Etudes génétiques	44
2.3.3 Facteurs de risque	45
2.3.3.1 Complications obstétricales	45
2.3.3.2 Saison de naissance	46

2.3.3.3 Facteurs psychosociaux :	47
2.4 Synthèse : continuum neurodéveloppemental des spectres autistique et schizophrénique	48
3 MCDD : passerelle entre les spectres autistique et schizophrénique ?	49
3.1 Arguments cliniques.....	50
3.1.1 Continuum développemental	50
3.1.2 Chevauchements cliniques	51
3.1.2.1 Par rapport à l'autisme	51
3.1.2.2 Par rapport à la schizophrénie	51
3.1.3 Chevauchements paracliniques	53
3.1.3.1 Evaluations neuropsychologiques	54
3.1.3.2 Epreuves projectives.....	56
3.1.3.3 Neuroimagerie	56
3.1.3.4 Electroencéphalographie	57
3.1.3.5 Biologie : réponse cortisolémique à un stress psychosocial.....	58
3.1.3.6 Génétique.....	58
4 Synthèse	59
4.1 Constitution et analyse descriptive d'une cohorte MCDD.....	60
4.2 Evaluation du devenir clinique : surrisque de psychose ou profils TSA ?.....	60
4.3 Devenir clinique et fonctionnel : facteurs de risque	62
V PROTOCOLE D'ETUDE	
.....	
63	
A PROBLEMATIQUE.....	63
B OBJECTIFS.....	63
C MATERIEL ET METHODE.....	63
1 Groupes d'étude : cohortes MCDD et SUIVI	63
1.1 Cohorte MCDD : Critères d'inclusion	64
1.2 Cohorte MCDD : Critères d'exclusion	65
1.3 Cohorte SUIVI : critères d'inclusion.....	65
1.4 Cohorte SUIVI : critères d'exclusion.....	65
2 Mesures.....	65
2.1 Variables étudiées	65
2.2 Analyse statistique.....	65
VI RESULTATS	
.....	
67	
A Introduction.....	67
B COHORTE MCDD	68
1 Constitution et aspects méthodologiques.....	68
2 Présentation générale.....	70
3 Caractéristiques socio-démographiques.....	70
3.1 Sexe.....	71
3.2 Saison de naissance.....	71
3.3 Age aux bilans et diagnostic MCDD.....	71
3.4 Facteurs de risque psycho-sociaux.....	72
3.5 Scolarité pendant le primaire.....	72
4 Antécédents familiaux.....	72
4.1 Antécédents familiaux psychiatriques.....	73
5 Histoire médicale précoce	73

6	Caractéristiques cliniques et bilans réalisés.....	75
6.1	Age et motif d'orientation initiale	75
6.2	Comorbidités.....	76
6.3	Bilans cognitifs.....	77
6.4	Bilans projectifs	78
6.5	Niveaux fonctionnels	78
7	Prise en charge.....	79
7.1	Age en début de prise en charge et modalités.....	79
7.2	Traitements médicamenteux.....	79
C	Cohorte MCDD : SYNTHÈSE	80
D	Cohorte SUIVI.....	82
1	Constitution et aspects méthodologiques.....	82
1.1	Devenir clinique en fin d'adolescence.....	84
1.1.1	Résultats généraux	85
1.1.2	Catégorie la plus représentée : troubles psychotiques.....	86
1.1.3	Seconde catégorie la plus représentée : Troubles du Spectre Autistique	88
1.1.4	Absence de syndrome DSM	88
1.2	Devenir fonctionnel en fin d'adolescence	88
E	Cohorte suivi : SYNTHÈSE.....	91
F	Comparatif groupes Psychose Précoce et non Psychose Précoce.....	93
1.1	Caractéristiques socio-démographiques.....	94
1.1.1	Sexe, Saison de naissance, facteurs de risque psychosocial.....	94
1.1.2	Âges et orientation initiale	95
1.1.3	Scolarité pendant le primaire	95
1.2	Antécédents familiaux.....	96
1.3	Histoire médicale précoce.....	96
1.3.1	Complications obstétricales et Antécédents somatiques personnels.....	97
1.3.2	Retards de développement et manifestations précoces	97
1.4	Caractéristiques cliniques et bilans réalisés.....	98
1.4.1	Comorbidités.....	98
1.4.2	Bilans cognitifs.....	98
1.4.3	Bilans projectifs.....	98
1.5	Devenir psychosocial	99
1.5.1	Situation socio-professionnelle en fin de suivi (T2).....	99
1.5.2	Niveau fonctionnel.....	99
1.6	Prise en charge.....	100
1.6.1	Age en début de prise en charge.....	101
1.6.2	Traitement médicamenteux.....	101
1.6.3	Hospitalisations.....	101
G	Comparatif groupes Psychose Précoce et non Psychose Précoce : SYNTHÈSE	101
VII Discussion		
.....		
106		
A	Cohorte MCDD.....	106
1	Rappel des résultats.....	106
2	Discussion.....	107
3	Limites et perspectives	110
B	A propos du devenir clinique et fonctionnel	112
1	Rappel des résultats	112
2	Discussion	113

2.1 Par rapport aux populations UHR.....	113
2.2 Par rapport aux études longitudinales antérieures sur le MCDD.....	115
3 Limites et perspectives	118
C A propos des facteurs de risques associés au développement d'une psychose précoce.....	120
1 Rappel des résultats	120
2 Discussion.....	121
3 Limites et perspectives	123
VIII Etat des connaissances concernant les prises en charge dans les UHR	
.....	
125	
A Introduction	125
B Axes de prise en charge dans les UHR.....	126
1 Stratégies pharmacologiques	126
1.1 Méta-Analyses.....	130
2 Stratégies psychosociales	130
3 En synthèse	131
4 Limites d'application aux MCDD	132
IX Conclusion	
.....	
134	

II Introduction

Le Multiple Complex Developmental Disorder (MCDD) et ses concepts voisins (Multidimensionally Impaired Disorder : MID ; et Dysharmonie Psychotique : DP) ont été conceptualisés pour des enfants présentant précocement des troubles multiples du développement affectant les principales lignées fonctionnelles : émotionnelle avec des manifestations anxieuses atypiques et une dysrégulation de l'humeur, relationnelle avec des interactions sociales perturbées, et cognitive avec des atteintes instrumentales mais aussi des troubles du contenu de la pensée.

De fait, leurs symptômes recoupent d'autres groupes diagnostiques de la nosographie pédopsychiatrique, mais dont ils restent à la marge car ils ne rendent pas compte ni de l'ensemble ni de l'atypicité du tableau.

N'étant pas inscrit dans les classifications, il existe très peu d'études sur ce groupe clinique.

Les troubles des spectres autistique et schizophrénique -plus largement des psychoses dont la schizophrénie est le sous-groupe le mieux étudié, sont les groupes frontières les plus fréquemment évoqués et dont le MCDD pourrait constituer un intermédiaire le long d'un continuum neurodéveloppemental. Ils partagent en effet des caractéristiques phénotypiques : traits cliniques atténués (troubles des interactions sociales pour l'autisme, troubles du contenu de la pensée pour la schizophrénie), une chronologie d'installation des troubles plus tard que l'autisme mais plus tôt que la schizophrénie précoce, et sur le plan évolutif des risques de transition psychotique sont possibles. Des arguments endophénotypiques viennent renforcer cette hypothèse : le MCDD partageant aussi des caractéristiques neuroanatomiques, biologiques, électrophysiologiques et génétiques, suggérant un substrat étiopathogénique commun qui le situerait à l'interface des deux spectres (Rapoport et al. 2009).

Les symptômes du MCDD témoignent de décalages maturatifs entre les différentes lignes développementale. Par rapport à l'autisme et à la schizophrénie, ces décalages ne semblent pas fixes et évoluent dans le temps, parfois favorablement. Mais la persistance dans le temps de ces déséquilibres peut affecter gravement la construction de leur personnalité. Il a été décrit jusqu'à 64% de troubles du spectre schizophrénique dans l'évolution à long terme des enfants avec MCDD. Les études longitudinales qui indiquent des potentialités évolutives diverses, soulèvent la question des facteurs pronostiques qui, pour un groupe clinique homogène dans l'enfance, influenceront différemment leur devenir : de bon pronostic mais au prix d'une restriction dans la vie sociale, ou

défavorables sur un versant productif vers des psychoses.(Van Engeland and Van der Gaag 1994). En dehors des axes psychothérapeutiques il n'existe pas de recommandation pour la prise en charge du MCDD.

Les psychoses forment un groupe d'affections dont la schizophrénie est la plus répandue et la mieux étudiée. Elles constituent la principale cause d'invalidité, d'hospitalisation et de coût en psychiatrie. Elles font l'objet d'une recherche très dynamique dans la prévention et les interventions précoces. Le dépistage et la prise en charge des sujets à Ultra Haut Risque (UHR) de psychose constitue l'axe principal de la prévention, chez des sujets adolescents ou jeunes adultes présentant une altération fonctionnelle et des symptômes psychotiques atténués (Perälä J et al. 2007; Rouillon, Dansette, and Le Floch 1994; Andrew et al. 2012; P. D. McGorry et al. 2000). Le MCDD pourrait constituer un modèle similaire dans l'enfance, avec la spécificité de dépister des sujets à risque de psychose précoce (<18 ans) voire très précoce (<13 ans), dont le pronostic est plus sévère.

Dans la première partie nous ferons une description du MCDD à partir d'une revue de la littérature, et de ses rapports avec l'autisme et la schizophrénie.

Dans la seconde partie, nous présenterons les résultats d'une étude de cohorte rétrospective réalisée dans un service de pédopsychiatrie de l'hôpital neurologique de Lyon, avec les objectifs suivants :

- 1/ l'analyse descriptive d'une cohorte d'enfants MCDD,
- 2/ évaluer leur devenir clinique et fonctionnel en fin d'adolescence,
- 3/ et repérer des facteurs pronostiques.

Dans la troisième partie, nous discuterons de nos résultats au travers de la littérature, et proposerons une ouverture sur les prises en charges par rapport aux modèles développés pour les populations UHR.

III Deux illustrations cliniques

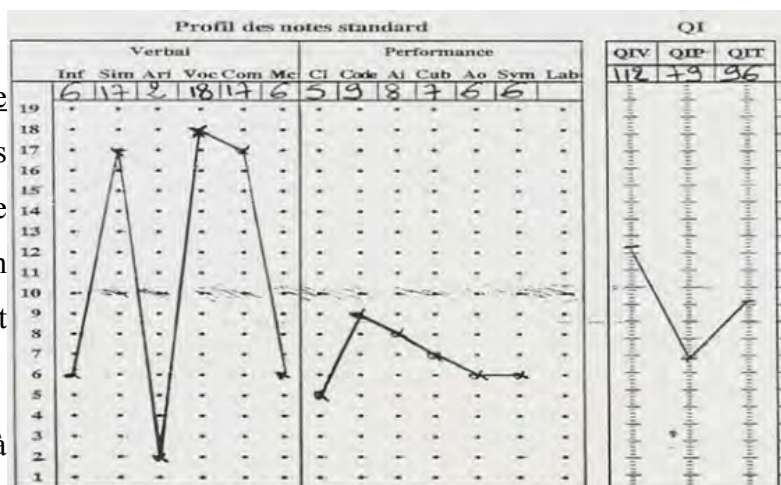
Mélanie est conduite en consultation pour la première fois à l'âge de 5 ans, adressée par l'école pour des difficultés dans les apprentissages. Ses parents s'interrogeaient sur une précocité. Les premières observations relèvent un léger retard de parole, des troubles praxiques, une grande anxiété et des éléments dépressifs chez cette enfant assez isolée. Il n'existe pas d'antécédent familial psychiatrique, sa mère évoque pour elle des



difficultés scolaires et un relatif isolement social. Elle a une sœur jumelle dizygote suivie pour une épilepsie, elle-même ne présente pas d'affection somatique. La naissance a été prématurée (36SA) avec un RCIU (poids de naissance : 1,6kgs). Un suivi en psychothérapie et psychomotricité est mis en place à partir de 6 ans. A l'âge de 11 ans, un bilan est réalisé dans le service. Les observations rendent compte de préoccupations atypiques et envahissantes (l'environnement, l'astrologie) anciennes, et d'un discours assez confus. Elle ne s'intègre pas bien avec les autres enfants du service. Le bilan projectif rend compte d'une vie fantasmatique riche et mal différenciée de la réalité, des angoisses importantes et des affects dépressifs. Le WISC III est hétérogène : QIV 112 et QIP 79.

A l'âge de 12 ans elle est hospitalisée une première fois pendant 4 mois pour un premier épisode psychotique aigu avec éléments dépressifs, un premier traitement antipsychotique est instauré (Risperdal puis Zyprexa).

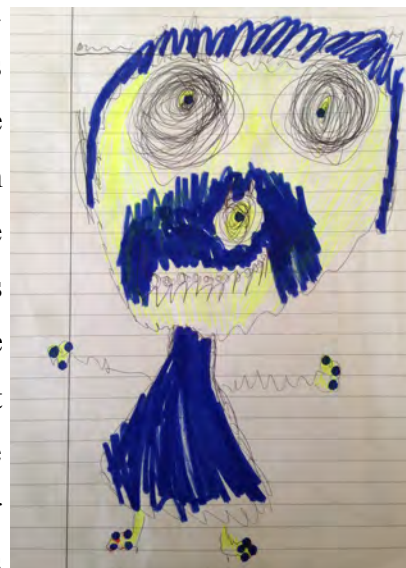
Une nouvelle hospitalisation a lieu à l'âge de 15 ans, puis elle sera suivie



dans un service soins-études. Un diagnostic de schizophrénie a été établi à l'âge de 16 ans. Elle a aujourd'hui 20 ans, a pu suivre une scolarité jusqu'en Bac Pro. Elle ne travaille pas, bénéficie d'une AAH et garde un suivi intensif sous forme d'hospitalisations séquentielles.

François a 11 ans au moment des premiers bilans dans le service.

Ses parents avaient consulté pour la première fois à l'âge de 4 ans pour des difficultés d'intégration scolaire, une anxiété et une grande instabilité psychomotrice. Les observations décrivaient un enfant assez décalé sur le plan relationnel, naïf et plutôt intéressé par des activités de plus petit. Très angoissé, il présente des conduites de vérification et des troubles du sommeil avec de fréquents cauchemars. Son discours est déroutant pour un enfant de 11 ans : la vie imaginaire est très riche et très investie, il parle de dragons, de guerriers, de monstres, et il est difficile de savoir en quelle mesure il fait la différence avec la réalité. Les bilans

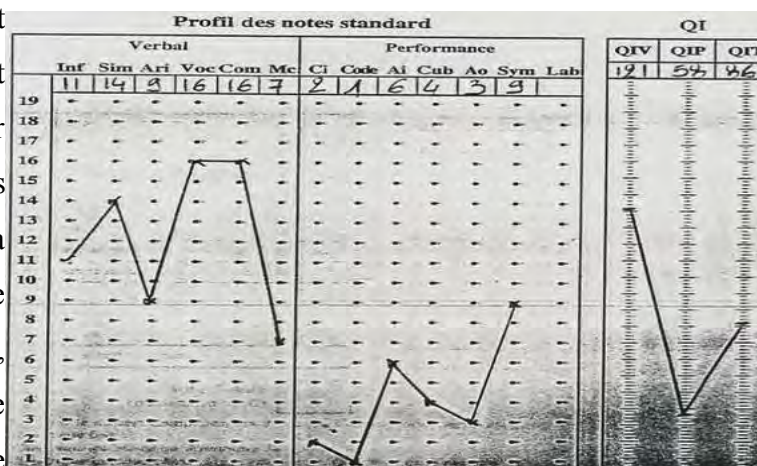


mettent en évidence une dyslexie, un trouble de la coordination motrice, un déficit attentionnel sévère. Le bilan projectif rend compte d'affects dysrégulés, une humeur dépressive, une crudité des représentations, une vie imaginaire riche et teintée d'angoisses archaïques. Aucun antécédent psychiatrique familial n'était signalé, pas de complication obstétricale ; sa mère décrivait uniquement un nourrisson qui pleurait beaucoup.

Il a été suivi en CMP de 5 à 17 ans, et 3 ans en psychomotricité. Il suit un traitement antipsychotique à faible posologie (Risperidone) depuis l'âge de 9 ans, mis en place suite à un épisode d'hallucinations auditives avec des bénéfices sur l'angoisse.

A l'âge de 17 ans, il est réadressé en bilan dans le service. Il a suivi une scolarité en milieu ordinaire avec des aménagements, mais présente des difficultés importantes en Bac Pro sur les terrains de stage, essentiellement en lien avec un manque d'autonomie et un déficit attentionnel sévère, générant des vérifications multiples et

une lenteur. Il a peu d'amis de son âge et explique les éviter de lui-même par peur des conflits. Le bilan projectif est très différent du premier : le rapport à la réalité est correct, mais il rend compte d'une pauvreté des idées et des affects, d'assises narcissiques fragiles, d'une grande immaturité affective, et de ritualisations défensives. Un diagnostic de personnalité schizoïde a été porté.



IV MCDD

A Définition et aspects théoriques

Le MCDD (Multiple Complex Developmental Disorder) correspond à une clinique polymorphe de l'enfant, symptomatique d'altérations précoces dans le développement des principales lignées fonctionnelles :

1/ **cognitive** : troubles du contenu de la pensée, avec une vie imaginaire riche, mal différenciée du réel,

2/ **émotionnelle** : labilité de l'humeur et réactions anxieuses atypiques,

3/ et **relationnelle** : interactions sociales perturbées (Dahl 1986).

Il partage des traits d'autres catégories diagnostiques (troubles des apprentissages, TDAH, troubles anxieux, de l'humeur, trouble psychotique ou autistique), mais dont il reste à la marge car les symptômes sont atypiques, **fluctuants**, incomplets, ou les critères ne rendent pas compte de l'ensemble du tableau.

Dans la littérature, ces tableaux avaient d'abord été théorisés par les psychodynamiciens, sous différents noms dans les cadres cliniques des psychoses infantiles (parapsychose, prépsychose, psychoses symbiotiques) ou des troubles de la personnalité de l'enfant (borderline, schizoïde). De manière plus contemporaine on peut citer l'autisme avec envahissement par l'imaginaire et le DAMP (Disorders of Attention, Motor Control, and Perception) (Ad-Dab'bagh and Greenfield 2001; M. Lemay 2004).

Par rapport à ces concepts, qui reposaient sur une interprétation psychopathologique des symptômes, les critères du MCDD définis par l'équipe de Yale à la fin des années 80 se voulaient descriptifs et athéoriques : pour faire consensus vis-à-vis des approches antérieures, permettre une inscription du diagnostic dans les classifications et faciliter la recherche.

Plusieurs points sont mis en avant dans l'évolution des approches théoriques :

- L'abandon de la notion de « **psychose** », associée aux définitions classiques : il n'y avait pas de continuité systématique vers des formes de psychoses à long terme d'une part, et si l'observation de troubles similaires chez l'adulte suggèrent effectivement un processus psychotique, chez l'enfant il peut être simplement le reflet d'une dysharmonie dans la maturation et l'organisation des fonctions mentales. De plus, des symptômes isolés d'allure psychotique qui ne relèvent pas d'un processus

psychotique sous-jacent sont fréquents chez l'enfant (S. Tordjman et al. 1997; Bartels-Velthuis et al. 2011; Jardri 2013).

- L'intégration de multiples troubles dans un **ensemble cohérent**, qui permettra plutôt qu'un agglomérat de comorbidités, de mieux saisir la globalité du tableau et l'interdépendance complexe des symptômes (Towbin et al. 1993).
- Le déplacement du diagnostic du champ des troubles de la personnalité vers celui des **troubles du développement** (Towbin et al. 1993; Dahl 1986). Le MCDD sera envisagé comme une sous-catégorie des troubles envahissants du développement à cause de la précocité et de la multiplicité des domaines touchés. De cette perspective développementale nouvelle le MCDD pourra se penser dans une construction dynamique. Cette approche mettrait ainsi en valeur le retentissement qu'exercent de telles dysmaturités dans les principales lignes fonctionnelles sur l'organisation de la personnalité de l'enfant, et restituait une dimension diachronique. Le MCDD n'est pas décrit chez l'adulte : c'est une pathologie développementale de l'enfance, où l'hétérogénéité développementale peut progressivement s'ajuster en fonction des stratégies de compensation de l'enfant ou de son environnement, ou bien au contraire des déséquilibres peuvent se fixer de manière pathologique (Speranza and Valeri 2010; Fournieret, Georgieff, and Franck 2013).

Une série d'études va permettre de vérifier la **validité interne et externe** des critères du MCDD, confirmant l'existence d'un tel groupe et ses contours cliniques vis-à-vis des autres catégories diagnostiques, mais il n'entrera pas dans le DSM (R. J. Van der Gaag et al. 1995; Towbin et al. 1993; Ad-Dab'bagh and Greenfield 2001). Les critères révisés de 1998 par Buitelaar présentés ici sont ceux utilisés en recherche (Buitelaar and van der Gaag 1998).

5 items de (1), (2) et (3) avec au moins un item de (1), un de (2) et un de (3) :

1). Altération de la régulation de l'état affectif et manifestations anxieuses :

- Peurs et phobies singulières et inhabituelles, ou fréquentes réactions d'anxiété idiosyncrasiques ou bizarres.
- Episodes de panique récurrents ou anxiété submergeant le sujet.
- Episodes de désorganisation du comportement ponctués par des conduites nettement immatures, primitives ou violentes.

(2). Altération du comportement social :

- Désintérêt social, détachement, évitement ou retrait.
- Attachement fortement perturbé et/ou ambivalent.

(3). Présence de troubles de la pensée :

- Irrationalité, pensée magique, intrusions soudaines dans le processus de pensée normal, idées bizarres, néologismes ou répétitions de mots dénués de sens.
- Perplexité et tendance à la confusion.
- Idées de surestimation, comprenant des fantasmes d'omnipotence, des préoccupations paranoïdes, un hyperinvestissement de personnages imaginaires, des idées de référence.

Exclure :

L'autisme, la schizophrénie.

Tableau 1: MCDD : Critères de Buitelaar et Van der Gaag (1998)

1 Concepts voisins : Dysharmonie Psychotique (DP) et Multidimensionally Impaired Disorder (MDI)

Parallèlement au MCDD conceptualisé à Yale, d'autres centres de recherche ont proposé des modèles critériologiques pour décrire les mêmes enfants (critères en annexe) :

• **La Dysharmonie Psychotique (DP)**, décrite en France par R. Misès bien avant le MCDD, et qui est aussi le seul modèle inscrit dans une classification : la CFTMEA^a utilisée par les pédopsychiatres français. La correspondance des critères (en annexe) avec le MCDD a été validée, et le terme francisé en 2010 (CFTMEA-R) : **Dysharmonie multiple et complexe du développement**. Ils permettent des ouvertures théoriques et psychothérapiques sous une perspective psychodynamique (hypothèse d'une construction défailante du self) (Xavier et al. 2011; Tordjman et al. 1997; Barbe V. 2015).

Nous ferons des liens avec ces travaux, les modèles psychanalytiques et neurocognitifs apportant des éclairages complémentaires, et souvent convergents.

• **Le Multidimensionally Impaired Disorder (MID)**, décrit par Kumra au NIMH^b aux U.S.A (critères en annexe). Par rapport au MCDD, il est rattaché au groupe des Troubles Psychotiques Non Spécifiés (TP NS). En effet, les sujets avec MID sont issus d'une cohorte de schizophrénie

^a CFTMEA : Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent, qui propose une approche psychodynamique complémentaire de la classification américaine (DSM) plus comportementaliste.

^b NIMH : National Institute of Mental Health

précoce dont ils ont été retirés : car leurs symptômes étaient atténués, intermittents ou stress dépendants, et atypiques. Cette distinction a été vérifiée par des études longitudinales où aucune évolution vers une schizophrénie n'a été observée (Stayer et al. 2005; Nicolson et al. 2001).

Pour les auteurs, ce rattachement au groupe TP NS plutôt que celui des TED NS comme le MCDD, marquait aussi une différence vis-à-vis de la dimension autistique qu'ils observaient moins dans leur groupe (Kumra et al. 1998).

Du fait du manque de données concernant le MCDD, nous présenterons aussi les résultats des explorations correspondant à ces concepts voisins : MID et dysharmonie psychotique, pour lesquels suffisamment d'arguments ont permis d'établir une équivalence (Paris et al. 1999; Ad-Dab'bagh and Greenfield 2001; Towbin et al. 1993; Xavier et al. 2011; Tordjman et al. 1997).

2 Dans la classification : TED NS

Le MCDD n'est pas inclu dans le DSM. Il avait été rattaché au groupe des **TED NS** (DSM IV : Troubles du Spectre Autistique TSA dans le DSM 5 ; correspondance précisée dans la CFTMEA), du fait des perturbations dans les interactions sociales et du caractère précoce et étendu des troubles développementaux.

Critères DSM IV : Trouble envahissant du développement non spécifié (y compris autisme atypique) F 84.9

On doit se servir de cette catégorie quand existe une altération sévère et envahissante du développement de l'interaction sociale réciproque associée à une altération des capacités de communication verbale et non verbale, ou à la présence de comportements, intérêts et activités stéréotypés, en l'absence des critères complets d'un TED spécifique, d'une schizophrénie, d'une personnalité schizoïde ou d'une personnalité évitante soient remplis.

Par exemple, cette catégorie inclut sous le terme « d'autisme atypique » des tableaux cliniques qui diffèrent de celui du trouble autistique par un âge de début plus tardif, par une symptomatologie atypique ou sous le seuil, ou par l'ensemble de ces caractéristiques.

L'absence de catégorie propre au MCDD et son rattachement aux TED NS avait été critiquée pour plusieurs raisons (Buitelaar and van der Gaag 1998; Raynaud 2011) :

- **A cause de l'aspécificité** qui définit ce groupe, les TED NS étant définis dans le DSM IV par exclusion d'un autisme typique : les symptômes de l'autisme étant insuffisants, ou atypiques ou d'installation trop tardive (après 3 ans). Du fait de sa grande hétérogénéité (Bruin et al. 2006) et l'absence de critères pour la recherche, le TED NS représente paradoxalement le sous-groupe le moins étudié et donc le moins connu des TED alors qu'il est le plus important en terme de prévalence (63,7/10 000 TED dont 37,1 TED NS et 20,6 pour l'autisme) (Fombonne 2009).

- **La comorbidité clinique MCDD et TED NS n'est pas systématique** : dans la cohorte de de Bruin, seulement 44% des sujets MCDD coremplissent les critères TED NS. De plus dans cette étude, le groupe MCDD-TED NS différait du groupe TED NS par des troubles des interactions sociales moins sévères, davantage de troubles anxieux, de troubles du comportement externalisés, et de troubles de la pensée (de Bruin et al. 2007). Les MID du NIMH pourraient représenter cette part de MCDD sans TED comorbide : ils sont aussi définis dans leurs critères par des interactions sociales perturbées mais qui ne sont pas du registre de l'autisme.
- **Implicitement, la notion de 'non spécifié' renvoie à une idée de 'moins sévère'**, alors que ce diagnostic caractérisé par son instabilité (1/3 des TED NS sont stables contre 80% des autismes typique) recouvre des **évolutions** potentiellement péjoratives (Rondeau et al. 2011; Rapoport et al. 2009). Ce point fait défaut dans le message adressé aux familles. Ce caractère évolutif a été pris en compte très tôt dans la CFTMEA. Tandis que la catégorisation DSM pour les pathologies dites neurodéveloppementales peut leur conférer un caractère précoce et figé.

3 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Il existe peu de cohortes décrites dans la littérature et elles sont limitées : de petite taille, des critères diagnostiques qui ont pu évoluer, et une représentativité du groupe influencée par le mode de recrutement (TED comorbide ou non).

3.1 *Prévalence*

Il n'existe **pas de donnée de prévalence**.

On peut avoir un ordre d'idée en se basant sur les recrutements de cohorte, donc par rapport à une population psychiatrique et non par rapport à la population générale : jusqu'à 6% des enfants (6-12 ans) adressés en pédopsychiatrie tous motifs confondus (de Bruin et al. 2007).

3.2 *Sex ratio*

Les **garçons** sont très majoritairement touchés : 80 à 95% des sujets selon les études (Dahl 1986; Xavier et al. 2011)

3.3 *Antécédents familiaux*

Des antécédents familiaux au premier degré (tous types) sont fréquents, jusqu'à 60% des sujets (DAHL, COHEN, and PROVENCE 1986).

3.4 Facteurs de risque psychosociaux

Des facteurs de risque psychosociaux sont couramment évoqués dans les études plus anciennes (maltraitance, traumatismes) et notamment lorsqu'on parlait de *syndrome borderline*. Ils sont moins retrouvés ou moins explorés dans les plus récentes. Tous les milieux socio-économiques semblent représentés (Dahl 1986; Paris et al. 1999).

3.5 Caractéristiques cliniques

Les premières difficultés émergeraient entre **4 et 6 ans**. Les **motifs d'orientation** initiale vers le soin sont extrêmement variés et peu spécifiques. Des difficultés dans le **développement psychomoteur** précoce sont fréquentes, pour près de la moitié des cas (Dahl 1986).

Modèle multidimensionnel, le MCDD **présente des similitudes cliniques avec de nombreux autres groupes diagnostiques** :

- de la lignée autistique : perturbations de la communication et des interactions sociales,
- de la lignée psychotique (spectre schizophrénique) : prégnance de l'imaginaire et des troubles de la pensée,
- des troubles anxieux : prépondérance de l'angoisse et phobies atypiques,
- des troubles de l'humeur : forte instabilité émotionnelle,
- du TDAH : instabilité psychomotrice,
- et des troubles instrumentaux, souvent associés.

Cependant, ils restent à la marge de ces diagnostics qui ne rendent pas compte ni de l'ensemble ni de l'atypicité du tableau :

- présence des autres dimensions symptomatiques,
- une sémiologie quantitativement (peut partager une partie ou tous les critères), et qualitativement (tonalité atypique du symptôme) différentes (R. J. Van der Gaag et al. 1995; Buitelaar and van der Gaag 1998).
- une fluctuation des symptômes, souvent réactionnelle à l'environnement (Towbin et al. 1993)

Aussi, un examen attentif sur différents temps d'évaluation est nécessaire :

- un suivi sur le long terme doit être prévu étant donnée l'instabilité du MCDD et ses risques évolutifs,
- ou pour éviter des risques iatrogènes (par exemple confusion avec un TDAH dont le traitement par

Méthylphénidate est contre-indiqué dans le MCDD) (Fourneret, Boutiere, and Revol 2005).

3.6 **Caractéristiques neuropsychologiques**

Les profils cognitifs sont dans la **moyenne ou moyenne faible** dans la plupart des études qui n'excluaient pas les sujets avec retard mental (QIT de 89 à 92), avec des scores relativement hétérogènes et chutés en performance (WISC III) (Paris et al. 1999)(Xavier et al. 2011).

Sur des explorations neuropsychologiques par rapport à des groupes TDAH et TED NS, les groupes MCDD présentent des **déficits attentionnels et des fonctions exécutives** plus sévères notamment en flexibilité mentale et contrôle inhibiteur. Ces anomalies qui reflètent une immaturité frontale sont aussi corrélées sur le plan neuroanatomique (van Rijn et al. 2013; Paris et al. 1999; Lincoln et al. 1998; de Bruin et al. 2007).

3.7 **Outils projectifs**

Pour évoquer le MCDD dans ce paragraphe, nous reprendrons son équivalent dans l'approche psychanalytique : *Dysharmonie Psychotique* (CFTMEA)[°].

Dans la dysharmonie, les épreuves projectives représentent un outil d'autant plus précieux dans leur repérage que la symptomatologie, fluctuante, peut être très discrète et passer inaperçue en consultation.

Les protocoles rendent compte d'**organisations prépsychotiques** :

[°] • Les épreuves projectives, développées dans le courant psychanalyste, sont des outils d'analyse du fonctionnement mental. Ils font à la fois appel à la perception, à l'imagination et à la projection. Chez l'enfant, les tests utilisés sont le Patte Noire, le TAT ou le Rorschach.

Dans la pratique, ils peuvent être utilisés pour affiner un diagnostic et orienter une prise en charge : par exemple différencier un TDAH 'pur' et un MCDD en explorant les organisations psychopathologiques sous-jacentes à des symptômes communs (Fourneret, Boutiere, and Revol 2005; Cohen de Lara, et al. 2007).

Par rapport au vocabulaire :

• *Organisation psychotique* : Dans le registre psychanalytique, les termes de *psychose*, *d'organisation psychotique ou prépsychotique* attachés à la dysharmonie psychotique renvoient aux états de rupture de l'équilibre psychique par débordement de ses moyens de défense, par opposition (sans qu'il y ait d'étanchéité stricte) aux *organisations névrotiques* où des solutions plus ou moins coûteuses maintiennent un équilibre face aux difficultés du sujet internes ou dans sa relation au monde extérieur. Dans le courant neurobiologique, les *troubles psychotiques* définissent les symptômes d'hallucinations, de délires, ou de troubles du cours de la pensée.

• *Processus primaires et secondaires* : Ils désignent pour les premiers les processus inconscients déterminés par le principe de plaisir, et pour les seconds les processus conscients déterminés par le principe de réalité. Conçu comme un système « économique-dynamique », l'équilibre psychique est soumis à la balance de ces processus pour assurer un état fonctionnel.

• *Dysharmonie psychotique et prépsychose* : Pour les auteurs psychanalystes, la dysharmonie relève d'un fonctionnement de type limite, aux marges des organisations névrotique et psychotique, théorisé par des auteurs comme Diatkine sous le terme de *prépsychose* (Diatkine R. 1969). **Désignant un risque de réorganisation psychotique à l'adolescence, l'idée de la prépsychose visait à répondre à la fois aux questions diagnostiques de ces états limites, et aux questions pronostiques.** Pour ces auteurs, le risque de réorganisation psychotique n'est pensé ici ni comme exclusif ou définitif : il s'appuie sur une théorie *dynamique* plus que structurale du fonctionnement mental.(Chabert C. and Azoulay C. 2011).

→ Vie imaginaire envahissante et désorganisante, mauvaise différence des sexes et des générations, angoisses archaïques avec thématiques destructrices, des défenses primitives,

→ Tout en coexistant avec des capacités perceptives adéquates et des défenses suivant deux registres : recours à la réalité objective, ou le plus souvent fuite maniaque dans un renforcement de la fabulation et des issues magiques, et identification à l'agresseur.

→ Ces alternances brusques avec des moments adaptatifs témoignent d'un équilibre psychique fragile (avec des productions proches de celles d'enfants psychotiques) et de ses tentatives de restauration, les délimitant des organisations psychotiques où les capacités de restauration par rapport à la réalité font défaut. Chez l'enfant prépsychotique, il n'y a jamais perte totale de contrôle, la fabulation et le recours au réel permettant une récupération. Ainsi, on observe des niveaux de fonctionnement très disparates chez les enfants prépsychotiques, en corrélation avec la clinique (Chabert C. and Azoulay C. 2011) (Diatkine R. 1969; Chagnon and Durand 2007; Nicoud 2008; Cohen de Lara, et al. 2007).

4 Etudes longitudinales

Les similitudes de certaines dimensions cliniques du MCDD avec des pathologies de l'axe I sont parfois considérées comme des marqueurs prodromiques précoces : d'un trouble bipolaire (dysrégulation de l'humeur), d'un trouble schizophrénique (troubles de la pensée ; symptômes psychotiques atténués) ou d'un trouble de la personnalité borderline/état limite (manifestations de trouble de l'attachement). Les études longitudinales ont confirmé qu'il n'était pas possible d'établir de continuité évolutive entre ces pathologies.

Elles sont rares (1 pour le MCDD spécifiquement), nous présentons donc les données portant aussi sur des cohortes Dysharmonie Psychotique et MID.

• MCDD :

L'étude de Van Engeland est la plus relayée lorsqu'on évoque le risque de psychose dans le MCDD. Elle est d'un intérêt particulier pour la durée du suivi (20 ans), et en ce qu'elle a mis en évidence une évolution très fréquente **vers des troubles du spectre schizophrénique (TSS) chez 64%** des sujets, amenant les auteurs à parler du MCDD comme d'une forme précurseur dans l'enfance d'un trouble schizophrénique. Il s'agissait de 2 follow-up d'un même groupe (n=43; n=12) aux âges moyen de 15 et 25 ans respectivement. Les transitions vers un trouble du spectre schizophrénique étaient de 22% dans le groupe adolescents, et 64% dans le groupe jeunes adultes (schizophrénie 17%, personnalité schizoïde et schitotypique : 47%). Dans cet article les auteurs évoquaient des

études prospectives antérieures qui suggéraient un risque de 14 à 70% à l'âge adulte, mais que nous n'avons pas pu retrouver (Van Engeland and Van der Gaag 1994). On retiendra :

→ un taux élevé de schizophrénie (17% contre 0,9% dans la population générale (Perälä J et al. 2007)

→ et de troubles de la personnalité schizoïde ou schizotypique (prévalence estimée à 3% dans la population générale (DSM IV TR 2000). La personnalité schizotypique est documentée comme à risque accru de transition vers une psychose (M. Nordentoft and A. thorup 2006) avec des liens étiopathogéniques étroits entre schizophrénie mais aussi troubles bipolaires (études d'agrégation familiale) (Joa et al. 2015; J. Israël 2015). Les personnalités schizoïde et schizotypique, partagent par ailleurs des caractéristiques phénotypiques avec les troubles du spectre autistique par leur dimension négative : manque d'intérêt pour les relations sociales, pauvreté des affects (Dinsdale et al. 2013).

Toujours sur un groupe MCDD mais évalués à l'adolescence par rapport à un groupe de sujets ARMS^b, une étude montrait une concordance significative avec **les critères d'ARMS : 78% des sujets MCDD** les remplissaient avec des niveaux moins sévères de symptômes positifs et négatifs. Ils différaient aussi par un recours plus tôt aux soins avec des troubles développementaux précoces et traits autistiques. Les 2 groupes MCDD et ARMS étaient comparables sur les critères de **personnalité schizotypique** (Sprong et al. 2008).

• MID :

Deux études ont été menées au NIMH, avec un follow-up à 8 (n=26) (Nicolson et al. 2001) et 11 ans (n=32) (Stayer et al. 2005). Un point notable est qu'**aucune évolution vers une schizophrénie** n'a été repérée alors que les enfants inclus avaient eu un **diagnostic initial de schizophrénie précoce** (COS).

→ Dans la première étude, 26 sujets sont suivis jusqu'à l'âge moyen de 16 ans. 50% (n=13) avec un changement de diagnostic au follow up : trouble schizoaffectif (n=3 ; 11,5%), trouble bipolaire (n=4), épisode dépressif majeur (n=6). Concernant les 13 autres sujets, bien que les symptômes psychotiques transitoires étaient en rémission pour la plupart, le diagnostic de TP NS (MDI) était maintenu en l'absence de critères pour un autre diagnostic ; la majorité gardait des troubles comportementaux (TDAH, TOP, TC^d). Un devenir fonctionnel péjoratif était associé à un moins bon

^b ARMS (At Risk Mental State) ou UHR (ultra high risk) : ensemble de critères génétiques et symptomatiques atténués prédisant un haut risque d'évolution psychotique à long terme (P. D. McGorry et al. 2000)

^d TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité.

TOP : Trouble Oppositionnel avec Provocation.

TC : Trouble des Conduites.

niveau cognitif initial, des symptômes initiaux plus sévères et davantage de troubles moteurs. Il n'y avait pas de différence sur les autres variables (facteurs obstétricaux, éducatifs, antécédents familiaux) (Nicolson et al. 2001).

→ Dans la seconde étude, 32 sujets sont suivis sur 11 ans. Les troubles de l'humeur étaient les plus représentés (53%), dont 38% (n=12) de trouble bipolaire I, 12% de trouble dépressif majeur (n=4) et 3% avec trouble schizoaffectif (n=1). 1 patient était décédé par suicide (personnalité schizotypique). Pour 47% (n=15) des sujets, le diagnostic au follow up restait ambigu et rattaché à un TP NS ; 6% pouvaient remplir les critères d'un TSA (Asperger et TED NS).

Sur le plan fonctionnel, un tiers des sujets avec TP NS avait évolué favorablement (régression des symptômes psychotiques et des troubles du comportement, bon niveau dans le fonctionnement social et scolaire, de meilleurs résultats psychométriques, arrêt des traitements), mais 2/3 défavorablement (31% de la cohorte, n=10) (persistance des symptômes positifs, aggravation de symptômes négatifs) malgré les traitements. Les auteurs ont essayé de dégager des facteurs pronostiques, mais certainement à cause du faible effectif aucun élément significatif dans l'analyse ne ressortait (variables étudiées : données socio-démographiques, antécédents familiaux, traitements, début des soins, sévérité des symptômes psychotiques ou des troubles associés bien qu'il y ait davantage de TDAH et de TOP dans le groupe d'évolution défavorable). La seule variable qui les différençait et pouvant être considérée comme un facteur protecteur était le meilleur niveau fonctionnel initial.

• Dysharmonie psychotique :

Le cadre nosologique psychodynamique dans lequel se situe la Dysharmonie Psychotique propose une réflexion empirique sur le devenir psychopathologique de ces enfants, apportant une ressource complémentaire aux modèles prospectifs DSM.

Pour R. Misès, qui avait proposé et développé le concept de dysharmonie psychotique, les évolutions vers la psychose sont rares, plus souvent des décompensations aigües et seraient plutôt le fait de formes légères de dysharmonie psychotique ou ayant évolué sur un versant positif. Il décrit plutôt des évolutions vers des troubles de la personnalité dont psychopathiques, ou de type déficitaire, ou vers des dysharmonies instrumentales complexes.

Selon lui, plus les mécanismes de défense névrotiques sont prévalents et l'angoisse contenue, moins le pronostic évolutif serait négatif (Misès R. and Horiassius M. 1973)

De manière similaire, P. Jeammet décrivait chez les patients dysharmoniques une évolution plus restrictive que productive à l'adolescence, tandis que les décompensations psychotiques à

l'adolescence seraient essentiellement le fait d'organisations « silencieuses » dans l'enfance. Il en déduisait que les symptômes dysharmoniques protègent le sujet de la crise d'adolescence, mais que cette protection est coûteuse car elle s'accompagne « d'un accroissement des limites imposées au moi et qu'elle autorise rarement une bonne intégration du corps sexué et l'accès à une véritable autonomie ». Mais elle permet l'évitement de manifestations psychotiques franches voire même l'absence complète d'expression des troubles propres à l'adolescence (JEAMMET and GUEDENEY 1989).

- Tout en tenant compte de leurs limites (taille, homogénéité des critères de recrutement, durée des suivis), ces études confirment la **diversité des trajectoires évolutives du MCDD** : allant d'une réduction des symptômes avec de bons niveaux d'insertion à des troubles psychiatriques chroniques et invalidants.

- **Les résultats sont trop divergents pour conclure quant aux perspectives diagnostiques et fonctionnelles.** On retiendra 2 tendances :

→ productives : psychoses (jusqu'à 11,5% de troubles schizoaffectif ; 17% de schizophrénie ; 31% de TP NS) ou thymiques (jusqu'à 36% de TB I ; à noter que selon les études, le TB I peut être associé au groupe des psychoses, sans condition de symptômes psychotiques associés (Perälä J et al. 2007).)

→ ou restrictives (profils schizoïde ou autistique) : dans la dysharmonie psychotique et les études longitudinales du MCDD.

Dans les facteurs pronostiques, ont été associés de manière inconstante : un bon niveau de fonctionnement initial comme facteur protecteur, et un moins bon niveau cognitif ou une plus forte sévérité des symptômes initiaux comme facteurs de risque.

- On retiendra enfin que malgré les diagnostics différentiels discutés devant un MCDD (schizophrénie précoce, trouble de l'humeur), une correspondance serait prématurée car la continuité évolutive n'est pas confirmée (Weisbrot and Carlson 2005). **Le MCDD constitue-là un diagnostic intermédiaire « d'attente » intéressant, car tout en prenant compte des risques graves, il ouvre des potentialités évolutives.**

5 Prise en charge

Il n'existe pas de recommandation pour la prise en charge spécifique du MCDD. Les axes principaux en pratique sont rééducatifs (psychopédagogie, orthophonie, psychomotricité) et psychothérapiques (individuelle, groupale, familiale) pour laquelle il existe une littérature abondante d'origine psychodynamique (Misès R. and Horiassius M. 1973; Barbe V. 2015; De

Vriendt-Goldman, Brenig, and Desgives 2004; R. Misès 1999)

Sur le plan pharmacologique, nous n'avons retrouvé qu'un essai dans le MCDD (n=4) par Aripiprazole (5mg/j). Une réduction significative des troubles de la pensée, des dysrégulations affectives et des perturbations relationnelles avait été observée à 6 mois (CGI-SS, CGI-SI, CGAS, BPRS), avec une bonne tolérance malgré des signes transitoires gastriques (nausées) et de somnolence (Siracusano et al. 2011). Les traitements par psychostimulants ne sont pas recommandés (Fourneret, Boutiere, and Revol 2005).

6 Synthèse

En synthèse : Le MCDD est une affection développementale des domaines cognitifs, relationnels et émotionnels, manifeste entre 4 et 6 ans et touchant très majoritairement les garçons. Les motifs de consultation initiale sont très variés et aspécifiques. Des antécédents psychiatriques familiaux de tous types sont fréquents et des facteurs psychosociaux sont rapportés dans une littérature plus ancienne. Le niveau cognitif se situe entre la moyenne et moyenne faible avec des déficits attentionnels et des fonctions exécutives. Les tests projectifs rendent compte d'une organisation prépsychotique. Il n'existe pas de donnée de prévalence (ordre d'idée : 6% des consultations pédopsychiatriques). Sa correspondance diagnostique dans le DSM IV était celle des TED NS, et dans le DSM 5 les TSA. Il constitue un groupe clinique homogène, délimité des autres groupes diagnostiques et dont la validité des critères est établie.

Sur un plan clinique, le MCDD représente donc une pathologie polymorphe, dont les dimensions recoupent d'autres spectres :

- troubles de la pensée : **dimension positive** des schizophrénies (« psychotic like »)
- troubles des interactions sociales : **dimension négative** commune à l'autisme (« autistic like ») mais aussi aux schizophrénies,
- troubles anxieux et dysthymiques : **dimension des troubles de l'humeur** et anxieux.

A long terme : l'hétérogénéité clinique se retrouve aussi sur un plan diachronique. Elle témoigne de décalages maturatifs entre les principales lignées fonctionnelles. Ces décalages ne sont pas fixes et évoluent dynamiquement. Des réajustements sont possibles, mais ils peuvent aussi persister dans une organisation pathologique de la personnalité.

Les études de cohorte montrent des trajectoires très variées, illustrant, de manière schématique la prépondérance avec le temps d'une des dimensions sur les autres qui s'atténueraient. Ainsi :

→ persistance d'une dimension positive ou productive : développement d'un trouble psychotique, dont schizophrénie (jusqu'à 17%), trouble schizoaffectif (jusqu'à 11,5%), trouble psychotique non spécifié (jusqu'à 31%) (Van Engeland and Van der Gaag 1994; Stayer et al. 2005; Nicolson et al. 2001)

→ persistance d'une dimension thymique : développement d'un trouble de l'humeur (53% dont 38% de trouble bipolaire I) (Stayer et al. 2005),

→ fixation des symptômes plutôt dans le champ des restrictions sociales : trouble de la personnalité schizoïde, autisme (Van Engeland and Van der Gaag 1994; Misès R. and Horiassius M. 1973; JEAMMET and GUEDENEY 1989)

Ces données ne sont évidemment pas linéaires. Les études font état de tableaux cliniques qui restent ambigus à l'âge adulte, et les spectres autistique, schizophrénique et bipolaire partagent eux-mêmes des recoupements (Arango, Fraguas, and Parellada 2013; Rapoport et al. 2009).

Au-delà de la question diagnostique, **le devenir fonctionnel** et l'autonomie sont variés et non prévisibles. Certains facteurs pronostiques ont été mis en évidence dans 2 études mais de manière inconstante (niveau fonctionnel, sévérité des symptômes et niveau cognitif initiaux) (Stayer et al. 2005; Nicolson et al. 2001).

La plupart des auteurs observent un devenir de bon pronostic au prix d'une restriction dans la vie sociale vers des profils d'autisme, ou défavorable sur un versant productif vers une psychose ou un trouble chronique de l'humeur.

Dans la seconde partie, nous reviendrons sur les rapports étroits qui existent entre les spectres autistique et schizophrénique. Puis, à partir des chevauchements cliniques et évolutifs avec le MCDD que nous avons décrits, nous présenterons les résultats d'études en faveur de sous-bassements communs, situant le MCDD à l'interface des deux spectres.

B MCDD et spectres autistiques et schizophréniques : hypothèse d'un continuum

1 Introduction

Les frontières diagnostiques en psychiatrie sont difficiles à établir. Il est intéressant de noter que dans la classification DSM jusque dans les années 80, pour l'enfant l'autisme et la schizophrénie faisaient partie du même groupe clinique des psychoses infantiles. Ils n'ont été séparés en 2 groupes distincts (TED d'une part, et schizophrénies d'autre part -sans distinction de critères entre critères adulte et enfant) qu'à partir du DSM III-R.

Si suffisamment d'arguments permettent de délimiter les 2 syndromes (Bernard Crespi and Badcock 2008), les remords et flottements nosographiques sont illustratifs des multiples recouvrements phénotypiques entre les 2 spectres TSA et TSS, et viennent suggérer des recouvrements dans les processus étiopathogéniques sous-jacents.

Nous proposons dans cette partie de mettre en relief **les similitudes et divergences** entre les 2 spectres, les situant chacun à l'extrémité d'un continuum tout en partageant une zone de chevauchement, où pourrait se situer le MCDD.

2 Spectres autistique et schizophrénique

2.1 Quelques définitions

2.1.1 Les Troubles du Spectre Autistique (TSA)

Les TSA correspondent dans le DSM 5 aux Troubles Envahissants du Développement (TED) du DSM IV. Les TED regroupaient plusieurs catégories dont fait partie **l'autisme** qui est la catégorie la mieux étudiée, et les TED NS (non spécifiés).

La prévalence des TSA est estimée entre 0,6 et 1% , et 0,2% pour **l'autisme**. Les garçons sont les plus touchés (sex ratio de 5:1)(Fombonne 2009). Les premiers signes apparaissent avant 3 ans et évoluent de manière chronique, entraînant une limitation fonctionnelle sévère : 2/3 des sujets sont pris en charge en institution (Fred R. Volkmar and Wolf 2013). Les caractéristiques cliniques sont : **un déficit de la communication sociale et des interactions sociales, des comportements et centres d'intérêt restreints et répétitifs** (Elsabbagh et al. 2012).

Critères diagnostics du TSA extraits du DSM 5 (DSM-5 2013)
1. Déficits persistants de la communication sociale et des interactions sociales dans plusieurs contextes (3 domaines doivent être atteints)
2. Ensemble de comportements, d'intérêts et d'activités restreints et répétitifs (dans 2 domaines sur 4)
3. Les symptômes doivent être présents dans la petite enfance (mais peuvent ne pas être complètement manifestes tant que la demande sociale n'excède pas les capacités limitées).
4. Les symptômes entraînent des limitations cliniquement significatives dans le domaine social, celui des occupations ou d'autres sphères du fonctionnement dans la vie quotidienne.
5. Ces difficultés ne peuvent pas être expliquées par la déficience intellectuelle ou un grave retard de développement.

2.1.2 Les psychoses et la schizophrénie

• **Les psychoses** sont le plus souvent étudiées au travers de la **schizophrénie** qui est la catégorie la plus répandue et la mieux connue.

Elles définissent un ensemble d'affections caractérisées par une altération des perceptions et de la pensée, entraînant une perte de contact avec la réalité. Les symptômes psychotiques sont : les hallucinations (fausses perceptions sensorielles), les délires (croyances fortement ancrées et non partagées par la communauté). On décrit classiquement :

→ **Des symptômes positifs** : excès ou distorsion des fonctions normales (comme les hallucinations, les délires, des troubles majeurs de la pensée),

→ **Des symptômes négatifs** : réduction ou perte du fonctionnement normal (perte de la réactivité émotionnelle, retrait social, apathie, anhédonie, déficience des fonctions cognitives).

Les psychoses sont réparties en 2 sous-groupes :

→ *les psychoses non affectives* : schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble schizophréniforme, trouble délirant, trouble psychotique NS, les psychoses induites par une substance ou une affection médicale, et de manière variable selon les études les épisodes psychotique bref.

→ *les psychoses affectives* : les troubles de l'humeur dont bipolaire et dépression associés à des symptômes psychotiques. Le regroupement du trouble bipolaire de type I (TB I) aux psychoses même en l'absence de symptômes psychotiques est encore débattu ; leur inclusion varie selon les études (Perälä J et al. 2007).

La prévalence de l'ensemble des psychoses est proche de 3%, et 0,9% pour la **schizophrénie**. **Les psychoses précoces, débutant avant 18 ans**, représentent 11 à 18% des psychoses, et sont de plus

mauvais pronostic (Díaz-Caneja et al. 2015; Perälä J et al. 2007).

• **Dans la schizophrénie**, les premiers signes apparaissent entre 15 et 25 ans, après un développement antérieur normal ou discrètement altéré, et sont souvent précédés d'une période prodromique (symptômes atténués et altération fonctionnelle). Ils évoluent durablement, par épisodes aigus suivis de période de rémission progressivement séquellaires, et entraînent une altération significative du fonctionnement et de l'autonomie (seuls 10% conservent une activité professionnelle). La schizophrénie fait partie des dix maladies les plus invalidantes selon l'OMS et est la plus coûteuse des maladies mentales (1,1% des dépenses de santé en France).

Les caractéristiques cliniques sont : **des symptômes positifs** (hallucinations, idées délirantes), **des symptômes négatifs** (émoussement, alogie, perte de volonté), **des symptômes dissociatifs** (désorganisation de la pensée et du comportement) (M. Coldefy 2015; Dalery, Amato, and Saoud 2012).

Critères diagnostiques de la schizophrénie extraits du DSM 5 (DSM-5 2013)
1. Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 : • 1. Idées délirantes • 2. Hallucinations • 3. Discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence) • 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique • 5. Symptômes négatifs (c.-à-d., réduction de l'expression émotionnelle, aboulie)
2. Perturbation d'un ou plusieurs domaines de fonctionnement tels que le travail, l'école, les relations interpersonnelles.
3. Durée des symptômes depuis au moins 6 mois . Cette période peut comprendre la phase prodromique. En cas d'évolution inférieure à 6 mois, on parle de troubles schizophréniformes.
4. Exclusion d'une autre maladie psychiatrique comme les troubles de l'humeur ou d'un trouble organique ou d'une affection médicale générale.
5. En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance , le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

• Autour de la schizophrénie sont décrits **les troubles du spectre schizophrénique (TSS)**, qui sont dans le DSM 5 : la schizophrénie, la personnalité schizotypique, le trouble délirant, le trouble psychotique bref, le trouble schizoaffectif, schizophréniforme, les troubles psychotiques dûs à une affection médicale, les troubles psychotiques induits par une substance ou un médicament, la

catatonie, les troubles psychotiques non spécifiés.

• **La schizophrénie à début précoce (COS^e)** : il s'agit des schizophrénies débutant avant l'âge de 18 ans (EOS). Parmi elles, les schizophrénies à début très précoce sont définies par un début avant l'âge de 13 ans (VEOS). Elles sont de pronostic plus sévère que celles débutant à l'âge adulte. La prévalence estimée est inférieure à 0,01%, et elle touche majoritairement les garçons. Par rapport aux formes à début plus tardif, il existe davantage de dysfonctionnements pré-morbides, d'anomalies développementales y compris TED et retard mental, et un poids génétique plus fort. Le début est souvent insidieux, avec une évolution chronique et une détérioration cognitive (Perälä J et al. 2007; Starling and Feijo 2012; Díaz-Caneja et al. 2015)

2.1.3 Les états à ultra haut risque (UHR)

Le retard de prise en charge ou durée de maladie non traitée (PUD ou DMNT^f) est un des facteurs pronostiques les plus répliqués d'évolution péjorative des psychoses. Pour réduire cette période et améliorer le pronostic voire réduire le risque de développer une psychose, les recherches se sont centrées sur la période précédant le premier épisode psychotique. La plupart des patients présentent une période **prodromique** de symptômes atténués et une dégradation de leur fonctionnement. Le concept d'**état à haut risque ou UHR** (Ultra High Risk) et ARMS (At Risk Mental State) a été développé pour dépister cette période et pouvoir intervenir en amont de la maladie.

Ils définissent des états à risque de psychose chez les adolescents ou jeunes adultes, sur les critères de : présence de symptômes psychotiques positifs brefs ou atténués, ou d'un déclin fonctionnel chez un sujet à risque génétique (antécédents familiaux de psychoses) (Yung AR and McGorry PD 2008).

Cette période clinique s'accompagne aussi d'**altérations à des niveaux généralement intermédiaires entre sujets sains et schizophrènes** : sur les plans neuropsychologiques (niveaux cognitifs généraux et attentionnels, fonctions exécutives, cognition sociale), neuroanatomiques (1/volumes corticaux réduits 2/ en imagerie fonctionnelle : niveaux d'activations sur certaines tâches intermédiaires aux sujets sains et sujets en premier épisode psychotique) et neurobiologique (dérégulation des systèmes dopaminergique et glutamatergique), dont la **sévérité** pour certaines anomalies s'associe à un **surrisque** de transition psychotique. Pour une revue de la littérature : (J. ISRAEL 2015; Fusar-Poli et al. 2013).

La **prévalence** des UHR est difficile à déterminer puisqu'elle dépend de l'initiative de soin des sujets. Une étude chez des sujets présentant un premier épisode psychotique a relevé que seulement

^e VEOS : Very Early Onset Schizophrenia. COS : Childhood-Onset Schizophrenia. EOS : Early Onset Schizophrenia.

^f PUD : psychosis untreated duration ou DPNT : Durée de psychose non traitée

31% d'entre eux avait recherché de l'aide avant l'apparition des premiers symptômes positifs, bien que la quasi totalité (98%) ait décrit une période prodromique (Kohn et al. 2004; J. Israël 2015). Des estimations vont de 2 à 8% selon les études (dont adolescents) (Fusar-Poli et al. 2013).

Les symptômes ne sont pas spécifiquement pré-psychotiques (ils peuvent précéder d'autres troubles psychiatriques ou s'inscrire dans une puberté normale), et le **risque de transition** vers une psychose a été évalué dans une méta-analyse de 2012 à 22% à un an, 29% à 2 ans, 32% à 3 ans et 36% au-delà (Fusar-Poli P et al. 2012).

Dans une perspective préventive, des dispositifs d'intervention précoce se sont développés et plusieurs essais thérapeutiques ont été publiés depuis 2009. Les premières méta-analyses ont démontré que les différents **axes de prise en charge** (pharmacologiques, interventions psychosociales, TCC) étaient significativement associés à une réduction du risque de transition psychotique, et parallèlement à une amélioration de la symptomatologie et du fonctionnement social des sujets avec UHR (van der Gaag et al. 2013; Preti and Cella 2010; Fusar-Poli et al. 2013; Hutton and Taylor 2014)

2.2 Recoupements phénotypiques entre TSA et TSS

Des confusions sémiologiques, des comorbidités ou transitions entre TSA et TSS sont fréquemment discutées, si bien qu'une proposition avait été faite pour le DSM 5 d'introduire une dimension d'autisme dans le diagnostic de schizophrénie (Pelletier and Mittal 2012).

2.2.1 Comorbidités, évolutions vers une psychose

- **Les études rétrospectives chez des patients schizophrènes** ont mis en évidence des antécédents plus fréquents qu'en population générale de troubles développementaux dont autistiques (majoritairement TED NS) (Obacz 2010; Cannon et al. 2002; M. Isohanni and P. Jones 2000), notamment dans les formes précoces de schizophrénie : antécédents de TED chez 28% à 55% des sujets (Rapoport et al. 2009).

- **Quant aux études de cohorte chez des sujets TSA**, elles indiquent des risques de transition vers des psychoses variables mais supérieurs à la population générale pour le spectre large des TED : de 7% à 14,8% (Billstedt et al. 2005; Stahlberg et al. 2004). Lorsque l'étude est faite en sous-groupe, le risque est comparable à la population générale pour l'autisme typique (0,6%) (F. R. Volkmar and Cohen 1991), 21% pour le syndrome d'Asperger (Tantam 1991) et jusqu'à 28% pour le sous-groupe TED NS avec un taux de TSS à 34% (Mouridsen, Rich, and Isager 2008). Le facteur langage, déficitaire dans les formes strictes d'autisme, participe à l'objectivation ou non d'une complication

psychotique. Les taux élevés de TSS (34%) dans les cohortes TED NS pourraient refléter la proportion de sujets avec MCDD.

Ces études suggèrent qu'au sein du spectre autistique, plus on s'éloigne des critères étroits d'autisme, plus il existe des chevauchements entre les 2 spectres avec un risque de transition psychotique plus élevé.

2.2.2 Sémiologie

Un certain nombre de symptômes des 2 spectres se recoupent, avec d'autant plus de difficultés diagnostiques que l'histoire clinique du sujet n'est pas connue. Des dimensions cliniques de l'autisme peuvent se présenter comme des symptômes psychotiques et inversement, comme illustré ci-dessous :

Schizophrénie	Autisme
Symptômes positifs : hallucinations, idées délirantes	(-) Pouvant être confondus avec : centres d'intérêt atypiques, persévérations, écholalies, troubles du langage
Symptômes négatifs : émoussement affectif, alogie, perte de volonté ++ <i>formes précoces</i>	Déficits dans : l'expression émotionnelle, la communication et la réciprocité sociale ; pauvreté du discours ; rigidité de la pensée
Symptômes dissociatifs : discours, pensées et comportement désorganisés (discours incohérent, coq-à-l'âne, comportement catatonique)	Affects inappropriés, stéréotypies motrices ou verbales, troubles du langage et incohérences
Evolution épisodique <i>Chronique dans les formes précoces</i>	Evolution chronique

TSA et TSS : similitudes cliniques

Les traits les plus marqués sont : • la <u>similitude des symptômes négatifs</u> entre les 2 spectres, d'autant plus marqués dans les formes précoces de schizophrénie, • et la <u>divergence des symptômes positifs</u> qui caractérisent la schizophrénie et les psychoses.

C'est ce qui est d'ailleurs pris en compte dans les critères DSM pour établir un diagnostic de schizophrénie chez un sujet avec TED : diagnostic conditionné par la présence d'un délire marqué et d'hallucinations.

Mais de manière moins schématique, il existe bien d'autres facteurs de confusion. Pour une même dimension clinique les 2 spectres peuvent être similaires ou divergents à des points opposés de la dimension (Raja and Azzoni 2010; Cochran, Dvir, and Frazier 2013; COHEN, PAUL, and VOLKMAR 1986). Ainsi, des études mettent en évidence que des sujets TSA co-remplissent les critères DSM de TSS (jusqu'à 50%) : schizophrénie, personnalité schizoïde ou schizotypique (Hurst et al. 2006; Esterberg et al. 2008; Konstantareas and Hewitt 2001; Lugnegård, Hallerbäck, and Gillberg 2012) avec des chevauchements qui ne se limitent pas aux symptômes négatifs mais peuvent s'étendre aux symptômes de désorganisation, et dans une moindre mesure aux symptômes positifs.

→ **En effet, les troubles du contenu de la pensée^g** caractéristiques de la schizophrénie (symptômes dissociatifs ou positifs : pensée illogique, incohérences, dérapages, coqs à l'âne, relâchements associatifs) peuvent aussi être retrouvés dans l'autisme (en lien avec les troubles du langage et de la pragmatique, l'impact de facteurs neuropsychologiques comme des troubles attentionnel et un défaut d'inhibition), avec la difficulté de discriminer si le processus sous-jacent est psychotique ou autistique (M. Ghaziuddin 2013; R. Van der Gaag et al. 2005; Solomon et al. 2008).

→ **Les altérations communes de cognition sociale (social brain)^h** (difficultés à engager et à maintenir des relations sociales réciproques, troubles du contact affectif) font converger sur une **dimension négative** les symptômes négatifs de la schizophrénie d'autant plus dans ses formes précoces, avec les troubles des interactions sociales et de la communication caractéristiques de l'autisme. Il existe d'ailleurs des programmes de prise en charge utilisant les mêmes cibles thérapeutiques et les mêmes outils pour les 2 pathologies. Mais on peut aussi les concevoir aux extrémités opposées de la dimension du cerveau social : qui serait sous-développé dans l'autisme (déficit de langage, communication, interactions sociales, reconnaissance émotionnelle et réciprocité), tandis que les traits psychotiques (tels que les hallucinations, troubles de la pensée, paranoïa, mégalomanie et l'attribution d'intentions à d'autres ou à des objets) peuvent être

^g Les pensées sont des processus mentaux véhiculés par le langage et caractérisés à la fois par le contenu et la forme sous laquelle elles sont présentées. Des échelles spécifiques ont été développées pour pouvoir en évaluer les perturbations (par exemple K-FTDS : pensée illogique, relâchements associatifs, dérapages, incohérences, pauvreté). La question des rapports entre troubles du langage et de la pensée se pose, en tout cas il n'est pas possible de déduire avec certitude qu'un discours normal reflète une pensée normale, ni qu'un discours désordonné reflète une pensée désordonnée. On peut considérer le langage comme médiateur de la pensée et définir les troubles de la pensée comme des perturbations de l'organisation et du processus de pensée. Dans la pratique, le terme de trouble de la pensée est souvent utilisé comme synonyme de discours désorganisé (R. Van der Gaag et al. 2005).

^h La cognition sociale désigne l'ensemble des processus cognitifs (perception, mémorisation, raisonnement, émotions...) impliqués dans les interactions sociales. Différents domaines ont été développés pour l'étudier, appuyés par l'imagerie fonctionnelle : la théorie de l'esprit (Theory of Mind), le traitement émotionnel (perception et production), la perception et les connaissances sociales, le style d'attribution.

interprétés comme un hyperdéveloppement dérégulé du langage, de la théorie de l'esprit et de la conscience de soi (Bonnard-Couton 2013; Bernard Crespi and Badcock 2008).

Au total, **sur un axe** sémiologique, évolutif et sociocognitif, les spectres autistique et schizophrénique peuvent **converger jusqu'à des chevauchements partiels** (symptômes négatifs, notamment dans les formes précoces de schizophrénie ; développement d'une pathologie psychotique ou d'un TSS chez des sujets avec TSA) ou se situer aux **extrémités opposées** (symptômes positifs de la schizophrénie en partie supportés par le modèle d'un cerveau social hyperdéveloppé opposé à un sous-développement dans l'autisme).

Nous présenterons des données neurobiologiques, anatomiques, et génétiques, en faveur d'un support endophénotypique (le phénotype « interne ») en miroir, construisant l'hypothèse d'un continuum neurodéveloppemental commun à ces 2 pathologies.

2.3 Hypothèse neurodéveloppementale :

En psychiatrie, il n'existe pas de marqueur spécifique paraclinique des maladies mentales. Aussi, les implications biologiques et l'hypothèse neurodéveloppementale de pathologies comme l'autisme ou la schizophrénie est récente vis-à-vis des autres spécialités médicales.

Cette hypothèse repose sur un **modèle de vulnérabilité (facteurs génétiques et diathèseⁱ)**, où **l'expression (facteurs épigénétiques)** de la maladie serait modulée par des **facteurs de stress (facteurs environnementaux)**.

Ces mécanismes sont multifactoriels. Ils sont responsables d'anomalies anatomiques et fonctionnelles dans le développement cérébral du fœtus pendant la grossesse, supportés par des expressions génomiques pathogéniques elles-mêmes médiées par des facteurs environnementaux multiples (complications de la grossesse, carences nutritives, infections, toxiques ou produits pharmacologiques...). Au carrefour de ce modèle épigénétique, sont imputées des réponses dérégulées des systèmes de gestion du stress (système immuno-inflammatoire, stress oxydatif, axe hypothalamo-hypophysaire et réponse cortisolémique) (Meyer, Feldon, and Dammann 2011).

L'impact clinique est visible avant 3 ans dans l'autisme, il reste latent ou discret dans la schizophrénie jusqu'à l'adolescence où des facteurs environnementaux et de maturation cérébrale anormale vont déclencher la maladie.

La diversité des mécanismes mis en jeu est à l'image de l'hétérogénéité clinique au sein de chacun

ⁱ La diathèse est l'extériorisation phénotypique d'un génotype anormal, caractérisé par une prédisposition à certaines maladies. Elle peut être définie comme la tendance « constitutionnelle » à répondre de manière pathologique à certaines stimulations.

des groupes diagnostics.

Nous mettrons en relief dans cette partie les facteurs étiopathogéniques communs et spécifiques aux TSA et TSS en présentant d'abord les arguments neuroanatomiques et génétiques, puis les facteurs environnementaux associés.

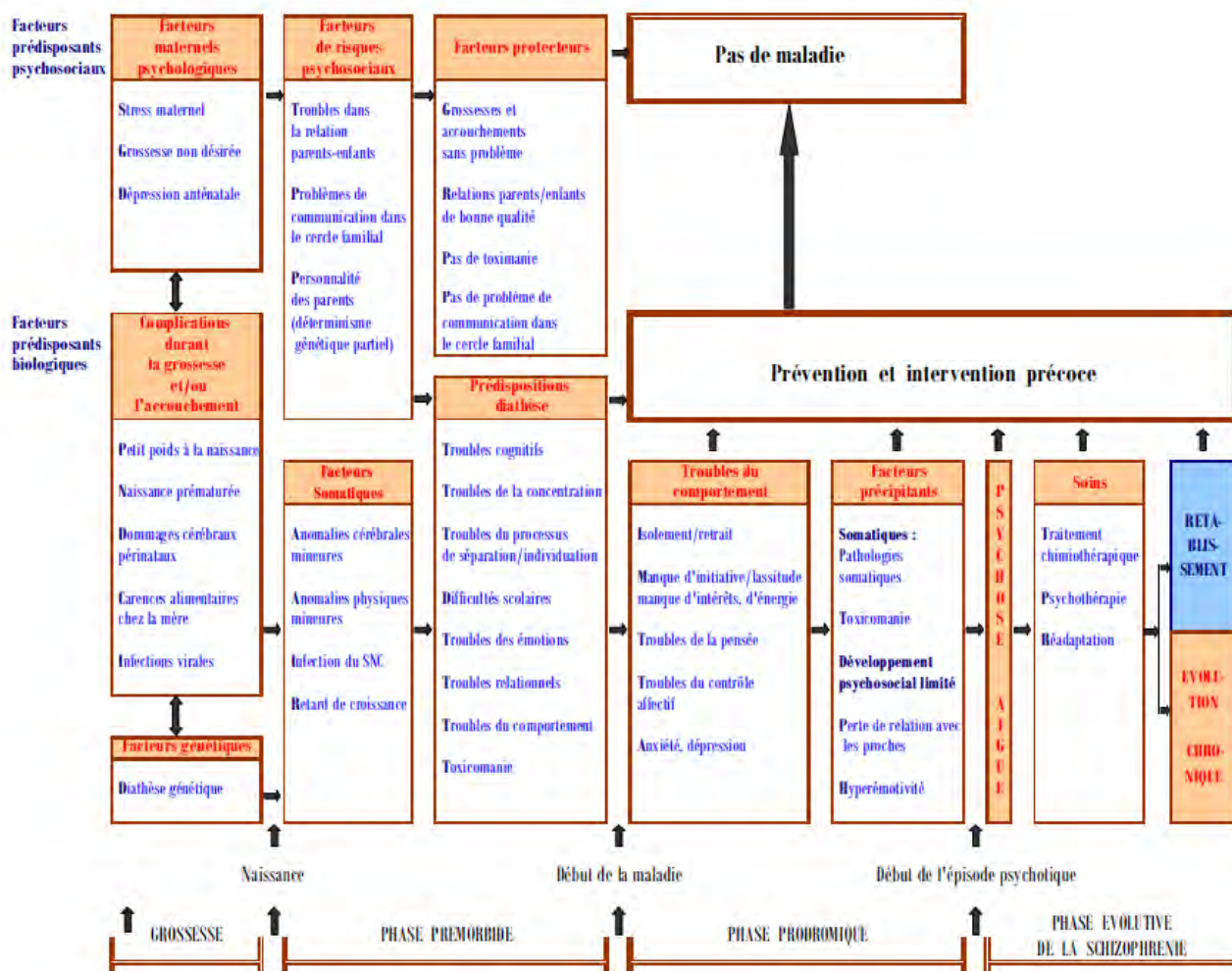


Illustration 1: Modèle développemental et facteurs de risque connus dans la schizophrénie, proposé par Isohanni (2000). Traduction française par C. Obacz (2010)

2.3.1 Neuroimagerie

- **Des anomalies morphométriques communes** sont retrouvées dans l'autisme et la schizophrénie :
→ un élargissement des ventricules latéraux : une revue de la littérature dans la schizophrénie

retrouvait une corrélation significative entre cette anomalie et les symptômes négatifs, et, dans le cas de formes précoces de schizophrénie, une association entre un plus large volume ventriculaire et des scores d'ajustement prémorbide plus élevés (B. Lahuis, Kemner, and Van Engeland 2003). Ainsi, ces 2 troubles, qui partagent une dimension clinique négative, ont aussi en commun les anomalies structurales corrélées.

→ Les modifications anatomiques précèdent ou coïncident avec l'apparition des premiers signes cliniques (avant 3 ans pour l'autisme, à l'adolescence pour la schizophrénie). Elles ont en commun de correspondre à des périodes clefs du développement cérébral sous la forme d'exagérations pathologiques des processus maturatifs normaux. Dans l'autisme, une exagération de l'accroissement cérébral normal de la période post-natale précoce (1-3 ans), et dans la schizophrénie une exagération de l'élitage normalement observé au cours de l'adolescence (10-16 ans) (Rapoport et al. 2009; Gogtay et al. 2004).

• **Des divergences** sont aussi retrouvées :

→ Dans l'autisme : un volume cérébral plus gros, avec une augmentation du volume cérébral total dans les 3 premières années (Hazlett et al. 2005), une plus large surface thalamique, et un gyrus cingulaire droit plus petit (B. Lahuis, Kemner, and Van Engeland 2003)

→ Dans la schizophrénie et notamment les formes précoces : des volumes cérébraux plus petits, avec des pertes globales de matière grise corticale visibles précocément et progressant tout au long de l'adolescence. Sont aussi observées dans ces formes précoces des thalamus et amygdales plus petits, un noyau caudé plus large (B. Lahuis, Kemner, and Van Engeland 2003). Dans des formes plus tardives de schizophrénie, ces pertes de matière grise peuvent être circonscrites aux cortex préfrontal et temporal supérieur (Greenstein et al. 2006).

Sur le plan neuroanatomique, l'autisme et la schizophrénie partagent des **similitudes** corrélées aux similitudes phénotypiques (élargissement des ventricules latéraux et symptômes négatifs ; coïncidence avec des périodes clefs de maturation cérébrale et les symptômes de la maladie) et des **divergences** (volume cérébral plus gros dans l'autisme et plus petit dans la schizophrénie, en lien avec une exagération pathologique des processus de croissance cérébrale).

2.3.2 Facteurs génétiques

2.3.2.1 Héritabilité

• **Les études familiales** dans l'autisme et dans la schizophrénie montrent un risque accru chez les apparentés notamment de premier degré, par rapport à la population générale : de 50 à 100 fois plus

élevé dans les familles d'enfant autiste, et 10 fois plus élevé dans la schizophrénie (Obacz 2010; S. Tordjman 2011; Dalery, Amato, and Saoud 2012).

En revanche la coaggrégation familiale d'autisme et schizophrénie est rare (M. Rutter 1968).

- **L'âge avancé des parents** augmente significativement le risque d'autisme (âge paternel >39 ans et maternel > 35 ans) (Kolevzon, Gross, and Reichenberg 2007). Dans la schizophrénie, ce surrisque a été mis en évidence avec l'âge paternel avancé (>45 ans) (Miller et al. 2011; Brown 2011). L'hypothèse d'anomalies du génome des cellules germinales paternelles liées à l'âge est supportée par : des mécanismes d'aberrations dans la régulation épigénétique, et le surrisque de mutations de novo pour les cellules spermatogoniales qui poursuivent des réplifications. Des études sur l'association entre un âge parental élevé et atteintes neurocognitives ont mis en évidence des spécificités en fonction du parent : l'âge paternel n'est associé qu'à un QIP plus bas tandis que le QIV est préservé ; l'âge maternel est associé à des déficits dans les 2 scores. Ces spécificités sont intéressantes, puisque le surrisque d'autisme -défini par des atteintes développementales envahissantes et notamment du langage, est associé à un âge avancé des 2 parents, tandis qu'il n'a été retrouvé que dans l'âge avancé du père pour le surrisque de schizophrénie. Des déficits neurocognitifs et des états d'anxiété plus élevés liés à un âge parental avancé sont aussi retrouvés sur des modèles animaux (Brown 2011).

- **Sexe** : Les garçons sont très majoritairement touchés dans l'autisme et la schizophrénie précoce. Avec l'âge, le sex ratio s'équilibre dans la schizophrénie, pouvant traduire une participation génétique spécifique dans les formes précoces (Fombonne 2012) (Dallery, Amato, and Saoud 2012).

- **Les études de jumeaux** : dans l'autisme, la concordance moyenne des monozygotes (MZ) est de 64%, et de 9% pour les dizygotes (DZ). Dans la schizophrénie, la concordance varie de 41 à 65% pour des MZ, et de 0 à 28% chez les DZ (Dallery, Amato, and Saoud 2012; S. Tordjman 2011). Le taux de concordance des MZ n'atteint jamais les 100%, ce qui suggère que ces pathologies ne sont pas uniquement génétiques dépendantes, mais répondent à des critères d'hérédité multifactorielle : les facteurs environnementaux interagissant avec les facteurs génétiques avec de possibles effets cumulatifs.

2.3.2.2 Syndromes génétiques à expression autistique et/ou schizophrénique

Des maladies génétiques peuvent être associées à une expression autistique et/ou schizophrénique comme le syndrome vélo-cardio-facial (22q11) ou le syndrome de Prader Willi (15q11-q13) (Dumas and Bonnot 2013; HAS 2010).

2.3.2.3 Morphotype

Un certain nombre d'anomalies morphologiques mineures (micro- ou macrocéphalie, pli palmaire transverse unique, dysplasie des pavillons des oreilles, clinodactylie) sont retrouvées dans l'autisme et la schizophrénie (Miles et al. 2005; Brown 2011). Dans certains cas elles peuvent orienter vers un syndrome génétique précis.

2.3.2.4 Etudes génétiques

En dehors de syndromes génétiques (Syndrome vélo-cardio-facial : 22q11) ou de maladies neurométaboliques (Niemann-Pick C : 18q11-q12 ; Wilson : 13q143-q21.1) déterminés par des anomalies précises, des gènes communs sont mis en cause dans l'autisme, la schizophrénie et les psychoses en général (Steinberg et al. 2014), impliqués dans le développement du système cérébral (croissance et migration neuronale, synaptogenèse et développement dendritique, plasticité). Ils ont un impact modeste, à effet seuil : la plus grande partie du risque génétique pourrait dépendre en fait de variants génotypiques moins évalués comme d'allèles rares et de variabilités du nombre de copies (Bernard Crespi and Badcock 2008; Steinberg et al. 2014).

Différentes hypothèses ont été explorées pour expliquer comment des facteurs génétiques des 2 spectres pouvaient être responsables d'anomalies cliniques similaires ou divergentes, comme dans le cas par exemple du gène transporteur de la sérotonine qui aurait un impact à la fois sur la sévérité des troubles de la communication sociale (symptômes négatifs) et des hallucinations (symptômes positifs) (Sylvie Tordjman 2008; S. Tordjman 2011). Les hypothèses confirmées sont en faveur de deux modèles, superposables aux données cliniques :

→ recouvrements partiels effectifs entre les atteintes génétiques,

→ et/ou voies d'expression diamétralement opposées : au niveau de mêmes loci, des suppressions prédisposeraient à une affection, alors que des duplications prédisposeraient à l'autre. Sur les voies de signalisation des facteurs de croissance par exemple, les troubles autistiques tendraient à être associés à des up-regulations, et la schizophrénie à des down-regulations. Ces données sont intéressantes par rapport aux divergences cliniques : de morphométrie différentielle (croissance excessive du cerveau dans l'autisme, et réduite dans la schizophrénie) et clinique (opposition des dimensions positives de la schizophrénie et négative de l'autisme, et du modèle cognitif sous-jacent d'un cerveau social « sur-développé » dans la schizophrénie, et « sous-développé » dans l'autisme) (B. Crespi, Stead, and Elliot 2010).

Nous avons décrit les spectres autistiques et schizophrénique sur le modèle d'un continuum phénotypique, par rapport à des **données sémiologiques et longitudinales** rendant compte de

contours spécifiques (symptômes positifs de la schizophrénie) et **communs** (dimension négative, surrisque d'évolution psychotique des TSA) entre les deux spectres.

Ce modèle a un **support endophénotypique similaire** combinant chevauchements partiels et voies développementales opposées : sur les plans **sociocognitif** (altéré dans les 2 troubles ; et/ou hyper- ou hypo-développement du social brain), **neuroanatomique** (similitudes : exagérations de processus maturatifs normaux et dilatation des ventricules latéraux ; divergences : volume cérébral augmenté dans l'autisme et réduit dans la schizophrénie), **biologique** (dysrégulations opposées : transmission corticale hyperglutamatergique dans l'autisme et hypoglutamatergique dans la schizophrénie ; hypercortisolémie en réponse à un stress psychosocial dans la schizophrénie et comparable aux sujets sains dans l'autisme) (Meyer, Feldon, and Dammann 2011; Olivier Bonnot 2007) et **génétique** (gènes communs ; association à des variantes réciproques : sur certains loci suppressions associées à une affection et duplications à l'autre).

A l'interface des manifestations phénotypiques et des voies neurodéveloppementales, nous présentons une courte synthèse des **facteurs environnementaux** partagés dans l'autisme et la schizophrénie.

2.3.3 Facteurs de risque

Des facteurs de risque communs ou spécifiques, influençant précocément le développement cérébral en périodes pré- et néonatales ont été retrouvés dans les TSA et TSS.

2.3.3.1 Complications obstétricales

Complications obstétricales associées à un surrisque dans l'autisme et la schizophrénie :

Facteurs de risque obstétricaux	Communs	Dans l'autisme	Dans la schizophrénie
Complications de la grossesse	Saignements, prééclampsie, diabète gestationnel, traitement médicamenteux (psychotropes+), prématurité <37SA	HTA, protéinurie	Incompatibilité rhésus, intoxication aux métaux lourds, exposition à des radiations ionisantes
Anomalies de la croissance foetale	Petit poids naissance <2500g	Poids extrêmes par rapport à l'âge gestationnel (<2500 avec + de retard mental, ou >4500g)	Malformations, petit PC
Complications de la	Hypoxie néonatale		Atonie utérine,

délivrance			césarienne en urgence
------------	--	--	-----------------------

Nous avons reporté dans ce tableau les résultats de 2 méta-analyses réalisées séparément dans l'autisme et la schizophrénie ; les facteurs non reportés comme « communs » ne signifient pas forcément qu'ils sont plus spécifiques de l'une ou l'autre pathologie et relèvent plutôt de la méthodologie employée (Abel et al. 2013; Gardener, Spiegelman, and Buka 2009; Cannon et al. 2002).

Ces complications sont responsables d'anomalies neurodéveloppementales, par des mécanismes : d'hypoxie (hémorragie, prééclampsie), métaboliques (diabète gravidique responsable d'une hyperglycémie et d'anomalies cérébrales), immunitaires et toxiques (incompatibilité rhésus, traitements), ou témoignent de facteurs génétiques (anomalies foetales).

Dans les études sur les facteurs de risque de la schizophrénie, les complications obstétricales évaluées par l'échelle de Lewis et Murray (Lewis SW and Murray R 1987), qui comprend moins de critères que ceux évoqués ci-dessus, sont de 17 à 69%, et 37% pour des schizophrénies précoces. Elles augmenteraient à elles seules le risque de schizophrénie de 2 à 7 selon les études (Obacz 2010).

2.3.3.2 Saison de naissance

Une association saisonnière des naissances est retrouvée dans l'autisme et la schizophrénie, mais divergente :

- dans la schizophrénie il y a une surreprésentation des naissances au printemps-hiver (Brown 2011),
- et pour l'autisme en dehors de l'hiver, majoritairement printemps-été (Hebert, Miller, and Joinson 2010). Un recoupement intéressant est que les schizophrénies à versant négatif sont davantage associées à des naissances en été (Brown 2011).

Ces associations spécifiques témoignent de l'impact différent de facteurs environnementaux en fonction de l'âge gestationnel ou stade développemental, et de spécificités saisonnières (pics épidémiques, hypovitaminose D).

Le surcroît de l'une ou de l'autre pathologie en fonction de la saison de naissance reflète indirectement des facteurs de risque associés différents. Cette saisonnalité spécifique a été plus particulièrement explorée dans la schizophrénie, mettant en évidence des facteurs de risque neurodéveloppementaux in utero liés à :

→ **une participation virale** : notamment du virus de la grippe (Ac influenza maternels) qui a une action sur le métabolisme dopaminergique cérébral. Il prolifère en automne, correspondant au 2ème trimestre de grossesse des sujets nés en printemps-hiver, avec un surrisque 3 fois supérieur par rapport aux sujets non exposés. Des études postérieures ont mis en évidence un surrisque 7 fois supérieur si l'exposition a lieu pendant le 1er trimestre. Ce facteur infectieux participe aussi au surrisque de schizophrénie retrouvé en zone urbaine, qui favorise l'épidémicité de certaines pathologies infectieuses. Des associations avec d'autres virus à tropisme neurologique ont été trouvées, communes à d'autres troubles neurodéveloppementaux dont l'autisme : rubéole, varicelle, poliomyélite, ou parasitaire : toxoplasmose (Brown 2011).

→ **des carences alimentaires : globales** ou spécifiques comme un déficit en **folates** (hyperhomocystéinémie), retrouvé aussi dans l'autisme, ou en **fer** (risque multiplié par 4 pour une hémoglobémie maternelle <10g/dL). Les impacts sur le système nerveux sont médiés par des mécanismes différents : 1/ une hyperhomocystéinémie s'associe avec des anomalies dans la plasticité et la migration neuronale, et à des altérations placentaires responsables de complications obstétricales et d'hypoxie foetale 2/ le fer joue un rôle dans la myélinisation et la neurotransmission dopaminergique. De plus, un niveau ferrique bas maternel constitue un point de convergence pour d'autres facteurs de risque de psychose : comme le stress maternel (rapport mis en évidence sur modèles animaux), les infections et l'inflammation.

Les risques liés aux carences alimentaires ont été confirmés sur modèles animaux : altérations neurologiques (morphologie et architecture dendritique du cortex frontal) et dysfonctionnements cognitifs (altération de la réponse glutamatergique et dopaminergique, troubles dysexécutifs et sensorimoteurs), avec l'observation intéressante que ces anomalies concordent sur le plan chronologique avec le modèle développemental de la schizophrénie : elles n'apparaissent qu'après la puberté (Brown 2011).

→ **une hypovitaminose D** liée à un faible ensoleillement, et associée à des déficits neurocognitifs et des dysrégulations dans le système dopaminergique (Brown 2011).

Ces facteurs de risque infectieux et nutritionnels pendant la grossesse sont aussi retrouvés dans l'autisme, mais l'association saisonnière spécifique est moins bien expliquée que dans la schizophrénie (Hebert, Miller, and Joinson 2010).

2.3.3.3 Facteurs psychosociaux :

- Des tableaux d'autisme ont pu être observés de manière exceptionnelle dans des contextes précoces particulièrement carenciels : en stimulation, apports affectifs et probablement aussi

nutritionnels(Rutter et al. 2007). D'autres facteurs associés à un risque d'autisme peuvent être attachés à un stress maternel : risque accru pour une grossesse précédée d'une grossesse interrompue, ordre de naissance (risque accru chez les premiers nés), situations d'immigration de la mère (Gardener, Spiegelman, and Buka 2009).

- Dans la schizophrénie, les facteurs environnementaux sont fréquents : une dépression ou un stress maternel, un niveau socio-économique défavorisé, une communication intrafamiliale dysfonctionnelle, les milieux urbains, les situations d'immigration, des traumatismes dans l'enfance (Brown 2011).

2.4 Synthèse : continuum neurodéveloppemental des spectres autistique et schizophrénique

Au total, l'autisme et la schizophrénie sont 2 pathologies à la fois liées et distinctes.

Les spectres autistique et schizophrénique partagent des recoupements endo- et phénotypiques, relevant de voies neurodéveloppementales communes. L'hétérogénéité au sein des spectres reflète les multiples conditions étiopathogéniques (facteurs environnementaux et mécanismes épigénétiques), responsables du passage d'un état de vulnérabilité (prédisposition génétique) à la maladie. Ces conditions seraient en partie médiées par des réponses dérégulées des systèmes de gestion du stress : immuno-inflammatoires (stress oxydatif, système HLA) ou endocriniens (cortisol et axe hypothalamo-hypophysaire) (Meyer, Feldon, and Dammann 2011). On observe par rapport aux formes adolescentes et adultes de schizophrénie, un gradient génétique plus fort dans l'autisme et les formes précoces de schizophrénie : elles partagent avec l'autisme davantage d'anomalies développementales, une prédominance masculine, et un mode évolutif chronique sur un versant négatif.

Si l'autisme et la schizophrénie peuvent être délimités par leurs divergences, il reste un espace d'indétermination à l'interface des deux spectres que constituerait le MCDD.

Nous présenterons les données cliniques et les facteurs sous-jacents en faveur d'un modèle intermédiaire : du « chaînon manquant » (Raynaud 2011) aux spectres autistique et schizophrénique, et dont la trajectoire évolutive n'est pas déterminée et peut tendre d'un spectre à l'autre.

3 MCDD : passerelle entre les spectres autistique et schizophrénique ?

Des études explorant les rapports étroits entre TSA et TSS, vont dans le sens d'un groupe clinique intermédiaire, ni complètement du registre de l'autisme, ni de la schizophrénie. Sans avoir comme point de départ des sujets MCDD, leur méthodologie met en évidence l'existence au sein des TSA, d'un groupe homogène et 'autonome' co-présentant des traits psychotiques (insuffisants pour évoquer un trouble psychotique) associés à des marqueurs étiopathogéniques distincts de ceux des TSA tendant plutôt vers ceux des TSS. On citera deux études récentes :

- En 2012, K. D. Gadow compare un groupe de sujets TSA avec ou sans caractéristiques de TSS (TSA+TSS et TSA-nonTSS) sur des marqueurs spécifiques et opposés des 2 spectres (sex ratio et saison de naissance : naissance majoritairement au printemps-hiver dans le TSS et printemps-été dans le TSA ; sex ratio équilibré dans le TSS et majoritairement de garçons dans le TSA). Les résultats montraient que le groupe TSA-nonTSS était bien associé aux marqueurs habituels de la littérature pour le TSA : majorité de garçons, naissance au printemps-été, moins de comorbidités psychiatriques par rapport aux TSS. Le groupe TSA+TSS présentait des associations différentes des TSA-nonTSS : plus proches du TSS (sex ratio avec davantage de filles) ou en faveur de voies causales propres (naissance en automne et non hiver-printemps) qui appuie donc l'existence d'un sous-groupe intermédiaire (Gadow and DeVincent 2012).
- En 2015, M. Kyriakopoulos identifie un sous-groupe TSA-P (avec caractéristiques psychotiques) significativement distinct de sujets TSA (-nonP), à partir d'une méthode probabiliste en classes latentes basée sur des critères MCDD (peurs étranges, troubles du contenu de la pensée, anxiété). La validité externe était vérifiée sur un critère d'hallucinations (26% dans le groupe TSA-P contre 2,4% pour les TSA-nonP). Le groupe TSA-P était aussi associé à des prises en charge hospitalières plus longues, concordant avec l'étude de Gadow où davantage de comorbidités psychiatriques étaient associées au groupe TSA+TSS (Kyriakopoulos et al. 2015).

Pour les auteurs de ces études, le MCDD pourrait constituer ce sous-groupe, intermédiaire dans sa présentation clinique et ses voies étiopathogéniques aux spectres autistique et schizophrénique. On ajoutera que cette indépendance se situe aussi à un niveau évolutif : les études longitudinales ont montré qu'il n'existait aucun marqueur permettant de présumer du devenir clinique dans le MCDD. Il existerait une tendance vers l'un ou l'autre des spectres, pouvant être schématiquement mise en lien avec la fixation pathologique d'une dysmaturité dans un domaine spécifique, comme des troubles de la pensée pour la schizophrénie ou des restrictions sociales pour l'autisme.

3.1 Arguments cliniques

3.1.1 Continuum développemental

- **Les premiers signes** du MCDD se manifestent entre 4 et 6 ans : plus tard que l'autisme et plus tôt que la schizophrénie précoce (rarement avant 8 ans).
- **Les garçons** sont majoritairement touchés, comme dans l'autisme ; il y a dans la schizophrénie un gradient du sex ratio qui s'équilibre avec l'âge.
- **Des anomalies développementales** sont fréquentes mais n'ont pas le caractère envahissant de l'autisme ; elles ne sont pas systématiques dans la schizophrénie.
- Les troubles sont **fluctuants**, avec des capacités adaptatives préservées (CFTMEA - R 2012) contrairement à l'autisme où ils sont *invalidants* d'emblée, et à la schizophrénie où ils sont responsables d'une *altération* fonctionnelle sévère.
- **Les trajectoires évolutives sont ouvertes** : contrairement à l'autisme dans sa forme typique, diagnostic stable au risque de psychose comparable à la population générale ; les taux plus élevés retrouvés pour des sous-groupes comme le TED NS pourraient refléter ceux des MCDD. La schizophrénie est une maladie chronique, évoluant par épisodes et périodes de rémission plus ou moins séquellaires. Les formes précoces sont moins marquées par des états aigus, les troubles évoluent plutôt de manière chronique avec un pronostic plus sévère.

Bien que le tableau puisse rester ambigu en fin d'adolescence (pour la moitié dans une étude longitudinale (Nicolson et al. 2001)), le MCDD témoigne d'un dynamisme interne, avec des rééquilibres ou compensations possibles mais au prix d'une restriction de la vie pulsionnelle et sociale (profils TSA). Des fixations pathologiques sont donc aussi possibles, et des transitions vers des psychoses (jusqu'à 11,5% de troubles schizoaffectif, 17% de schizophrénie, 31% de TP NS) ou des troubles de l'humeur (jusqu'à 53% et 38% de TBI) sont démontrées. La littérature suggère des taux élevés de TSS (64%) (Misès R. and Horiassius M. 1973; Van Engeland and Van der Gaag 1994; Stayer et al. 2005; Nicolson et al. 2001)

- **La prévalence** du MCDD n'est pas connue, mais elle pourrait être plus élevée que celle de l'autisme (0,2%) et de la schizophrénie précoce (<0,01%). A travers le recrutement pour une étude, on pourrait proposer une approximation de moins de 6% des consultations pédopsychiatriques (de Bruin et al. 2007).
- **L'impact des facteurs génétiques** serait plus fort dans l'autisme que dans les formes adolescentes ou adultes de la schizophrénie, où les facteurs environnementaux jouent un rôle plus grand. Le

MCDD pourrait se situer à un niveau intermédiaire dans ces déterminants, étant donnée les associations à la fois à une prédominance masculine et à des facteurs de risque psychosociaux (Perälä J et al. 2007; Driver, Gogtay, and Rapoport 2013; R. J. Van der Gaag et al. 1995; COHEN, PAUL, and VOLKMAR 1986; Fombonne 2009)

3.1.2 Chevauchements cliniques

Le MCDD comporte à la fois des traits atténués de l'autisme (trouble des interactions sociales) et de la schizophrénie (troubles de la pensée, confusion réel et imaginaire), tout en s'en délimitant :

3.1.2.1 Par rapport à l'autisme

Bien que le MCDD soit rattaché aux TED NS dans la classification, la comorbidité n'est pas systématique : moins de la moitié des MCDD co-remplissaient les critères de TED NS sur une étude : 44%. Et malgré un TED NS comorbide, ils s'en distinguent cliniquement par : davantage de troubles de la pensée, de troubles anxieux, du comportement (agressivité), une tendance plus méfiante dans la relation et des bizarreries. Par rapport aux sujets TED NS ils ont moins de perturbations des interactions sociales, de la communication, et un comportement moins stéréotypé et rigide. (de Bruin et al. 2007; R. J. Van der Gaag et al. 1995).

3.1.2.2 Par rapport à la schizophrénie

Le MCDD comporte des traits psychotiques proches des symptômes positifs et dissociatifs (ami imaginaire, vie imaginaire riche et confondue avec le réel, phénomènes hallucinatoires, confusion, incohérences, troubles du contenu de la pensée, désorganisation) sans constituer véritablement un trouble psychotique. Cela a été vérifié sur le plan évolutif. Dans un suivi de cohorte MID (concept voisin du MCDD au NIMH) : aucun n'a développé de schizophrénie, alors que ces sujets, aux symptômes psychotiques atténués dans l'enfance, avaient eu un diagnostic initial de schizophrénie précoce. Les évolutions se faisaient majoritairement vers des troubles de l'humeur ou restaient ambiguës (Nicolson et al. 2001; Stayer et al. 2005). Dans une autre étude plus longue cependant, 64% des sujets MCDD développaient un TSS, dont 17% de schizophrénie et 47% de troubles de la personnalité schizoïde ou schizotypique (Van Engeland and Van der Gaag 1994).

→ **Le MCDD apparaît plutôt comparable aux groupes dits à haut risque de psychose qu'aux psychoses elles-mêmes : ARMS (At Risk Mental State), UHR (Ultra High Risk) ou personnalité schizotypique** (J. Israël 2015; M. Nordentoft and A. thorup 2006). Sur un groupe d'adolescents MCDD, une étude mettait en évidence une correspondance pour 78% d'entre eux avec un groupe

ARMS, avec la différence que les sujets MCDD présentaient davantage de troubles développementaux prémorbides et avaient consulté plus tôt. Ces adolescents MCDD remplissaient aussi les critères de personnalité schizotypique (Sprong et al. 2008). Nous ajouterons que par rapport aux groupes à risque comme la personnalité schizotypique ou les critères UHR, il n'a pas été démontré d'antécédents familiaux spécifiques de TSS dans le MCDD (Dahl 1986).

Ils se rejoignent aussi sur le plan évolutif. La schizophrénie est la plupart du temps précédée d'une période prodromique, à partir de laquelle ont été définis les critères UHR. Mais inversement, la plupart des états UHR ne constituent pas un état prodromique de psychose : dans une méta-analyse de 2012, seuls 36% développent effectivement une psychose après 3 ans (Fusar-Poli P et al. 2012).

→ De plus, le seul critère de symptômes d'allure psychotique du MCDD (amis imaginaires, confusions réel et vie imaginaire, phénomènes hallucinatoires) ne suffit pas. De tels phénomènes (**psychotic-like**) sont fréquents chez l'enfant et l'adolescent sans corrélation spécifique à une pathologie psychotique. Ils peuvent être isolés, reflétant un processus maturatif bénin, ou être associés à d'autres pathologies psychiatriques (dépression, état de stress post traumatique ou PTSD, trouble anxieux, autisme, TDAH) (R. Van der Gaag et al. 2005).

Dans une étude de 2012, ils sont plus fréquemment retrouvés chez les sujets jeunes : 17% chez les 9-12 ans et 7,5% chez les 13-18 ans, dans un contexte développemental normal (Kelleher and Connor 2012). Les études de cohorte de ces enfants (la plupart sur un critère de symptômes hallucinatoires), montrent que la majorité ne développeront pas de psychose (Bartels-Velthuis et al. 2011; Jardri 2013; Starling and Feijo 2012).

→ Enfin, concernant spécifiquement **les troubles de la pensée : du MCDD**, symptôme commun aux schizophrénies, ils peuvent aussi être le reflet d'un trouble du langage du MCDD. Dans une étude évaluant les troubles de la pensée dans différents groupes cliniques, les sujets MCDD se rapprochaient finalement des sujets avec autisme qui avaient des scores aussi élevés (critères : illogisme et relâchements associatifs), par rapport à des groupes TDAH (scores modérés : relâchements associatifs), anxieux et sains (absence de troubles de la pensée). Ici, la sévérité des troubles de la pensée était corrélée avec le niveau verbal dans les 2 groupes MCDD et autisme. Les auteurs concluaient que les scores élevés chez les enfants MCDD et autistes étaient davantage en lien avec les troubles développementaux dans les domaines du langage et de la communication qu'avec un processus psychotique (Solomon et al. 2008; R. Van der Gaag et al. 2005).

→ Nous n'avons pas retrouvé d'étude comparative MCDD et schizophrénie sur le critère des troubles de la pensée. Mais contrairement aux sujets autistes chez qui existent des corrélations

spécifiques entre trouble de la pensée et niveau de langage, chez les enfants schizophrènes les troubles de la pensée seraient indépendants de leur niveau cognitif (Caplan et al. 2000).

→ En fin de compte, des symptômes d'allure psychotique ne sont pas forcément du registre de la psychose et peuvent relever d'autres processus sous-jacents. Avec des nuances qualitatives et des mécanismes neuropsychologiques différents sous-jacents, des phénomènes psychotic-like sont aussi présents dans les troubles anxieux (dont PTSD), les troubles de l'humeur (manie), le TDAH (défaut de contrôle inhibiteur), l'autisme (troubles du langage). Ils peuvent aussi faire partie du développement normal de l'enfant. Ils ne déterminent pas une psychose et leur évaluation doit tenir compte du niveau développemental et de maturité affective de l'enfant.

On peut par cet exemple constater dans le MCDD comment les dysmaturités développementales évoluent en interdépendance. Par rapport à ces autres catégories diagnostiques, le MCDD recouvre des dimensions cliniques multiples (émotionnelle, relationnelle, neurocognitives) avec des causalités neurofonctionnelles multiples pouvant jouer un rôle dans les troubles de la pensée observés. En aval, ces anomalies impacteraient le développement d'une compétence de l'enfant à formuler et organiser ses pensées de manière cohérente, compétence qui se développe dès la petite enfance et à travers l'adolescence, impliquant des compétences cognitives et du langage dont pragmatiques. Un type de pensée illogique pourrait déformer leur perception des événements de vie sociale qu'ils rencontrent au quotidien. Ces distorsions, et leurs difficultés à communiquer d'une manière claire, favorise aussi les dysrégulations affectives de ces enfants (R. Van der Gaag et al. 2005).

Le MCDD constitue un groupe diagnostique intermédiaire des groupes de l'autisme et de la schizophrénie. Il partage avec eux des chevauchements tout en présentant un certain degré d'autonomie clinique et évolutive. En cela, une comparaison est intéressante **avec les groupes UHR** qui sont modélisés pour des populations plus âgées.

3.1.3 Chevauchements paracliniques

Il existe très peu d'études comparatives, la plupart entre groupes MCDD et TED, et une seule avec un groupe UHR (ARMS). Cette dernière montrait qu'ils étaient comparables du point de vue clinique, à la seule différence que les sujets MCDD avaient consulté plus tôt et présentaient davantage d'anomalies développementales prémorbides (Sprong et al. 2008).

3.1.3.1 Evaluations neuropsychologiques

- **Psychométrie :** Les MCDD présentent le plus souvent des profils intellectuels dans la moyenne ou moyenne faible, avec des scores relativement hétérogènes et souvent chutés en performance. Tandis que l'autisme est fortement associé à un retard mental : chez 30% des sujets dans le spectre large et 70% dans les formes typiques d'autisme. Dans la schizophrénie, et notamment les formes précoces, les profils sont aussi dans la moyenne/moyenne faible, mais on observe surtout un déclin du niveau intellectuel (Xavier et al. 2011; HAS 2010; J. ISRAEL 2015).

- **Epreuves attentionnelles et fonctions exécutives :** Des déficits attentionnels et des fonctions exécutives sont décrits dans le MCDD. Ils sont retrouvés dans la schizophrénie sous forme d'un déclin progressif, et de manière plus inconstante dans l'autisme. En comparaison aux TED NS, ils seraient plus sévères, avec un défaut d'autant plus marqué du contrôle inhibiteur. Cette dernière donnée est intéressante : elle pourrait expliquer les défaillances spécifiques dans le MCDD à réguler les affects, le comportement ou les pensées (désorganisation, prégnance de l'imaginaire) qui caractérisent les MCDD par rapport aux TED NS. Ces déficits étant aussi plus sévères dans le MCDD par rapport à des groupes TDAH 'purs', d'autres facteurs (anxieux, émotionnels...) jouent un rôle (Paris et al. 1999; Xavier et al. 2011; Lincoln et al. 1998; HAS 2010; Fournieret, Georgieff, and Franck 2013; van Rijn et al. 2013; de Bruin et al. 2007; Dalery, Amato, and Saoud 2012). La désorganisation de la pensée est un signe central dans la schizophrénie et les psychoses en général, où l'hypothèse d'un dysfonctionnement cognitif sous-jacent a été explorée : les déficits neuropsychologiques, présents dès les formes prodromiques (Fusar-Poli P et al. 2012), étant une caractéristique d'autant plus sévère dans les formes désorganisées de psychose. Une méta-analyse de 2002 et 2 autres études plus récentes identifiaient le défaut de contrôle inhibiteur comme fonction la plus corrélée aux troubles de la pensée dans la schizophrénie. Pour les auteurs de l'étude dans le MCDD, les troubles dysexécutifs constituaient à la fois un marqueur spécifique délimitant le groupe des TED NS, et un marqueur de vulnérabilité à la psychose pouvant représenter un axe de prise en charge (entraînement cognitif) (van Rijn et al. 2013).

- **Cognition sociale :** caractéristiques dans l'autisme, des altérations sont aussi présentes dans la schizophrénie. Des études comparatives entre groupes MCDD et TED NS ont été réalisées :
→ dans un cadre neutre, les MCDD sont meilleurs pour reconnaître des visages par rapport à des patients TED NS, avec des résultats équivalents aux contrôles. La différence entre MCDD et TED NS est d'autant plus marquée lorsqu'il s'agit de MCDD 'purs' (sans TED NS coexistant), en conformité avec les données cliniques où plus la dimension autistique est importante et plus ces

enfants présentent des difficultés relationnelles (B. E. Lahuis 2008; de Bruin et al. 2007).

→ Pour des tâches émotionnelles en revanche les MCDD ne diffèrent pas des TED NS avec de moins bonnes compétences que des sujets normaux, notamment pour des expressions comme la peur et la colère ce qui serait conforme aux traits cliniques d'instabilité thymique et anxieuse (Herba et al. 2008; Vannetzel et al. 2011).

→ Dans l'expression émotionnelle de la prosodie, les MCDD ont des résultats intermédiaires entre sujets autistes et sains. Ils distinguent très bien les émotions par rapport à des enfants autistes ou dysphasiques ; mais par rapport à des sujets contrôles ils ont plus de difficultés à repérer la valence émotionnelle entre positif et neutre, comme s'ils étaient presque « hyper-émotionnels » (Ringeval et al. 2011; Demouy et al. 2011).

• Chez les sujets UHR :

On rappelle que les évaluations neurocognitives chez les sujets avec UHR rendent compte de résultats intermédiaires entre sujets sains et schizophrènes_ (intelligence générale, attention et fonctions exécutives, cognition sociale). Une association entre niveaux cognitifs (général, attention, fonctions exécutives) plus faibles et un risque plus élevé de transition psychotique a été retrouvée. Les études en neuroimagerie fonctionnelle chez des sujets psychotiques et/ou à risque de psychose, sont en cohérence avec ces données cliniques, mettant en évidence des atteintes de la matière blanche particulièrement dans les zones frontotemporales qui sont le support des fonctions exécutives (van Rijn et al. 2013). L'association du risque de transition avec des altérations des cognitions sociales n'a pas été étudiée (J. Israël 2015).

→ Des déficits attentionnels et des fonctions exécutives similaires sont retrouvés entre groupes d'adolescents MCDD et ARMS (UHR) (Sprong et al. 2008).

→ Des altérations des cognitions sociales sont aussi retrouvées (anhédonie sociale, altérations de la perception des affects et de la théorie de l'esprit) (J. Israël 2015). Par rapport à des adolescents ARMS, les mêmes auteurs retrouvaient chez les sujets MCDD des déficits spécifiques pour reconnaître des expressions agressives ou menaçantes (Sprong et al. 2008).

Au total, des déficits cognitifs (généraux, attention et fonctions exécutives) et sociocognitifs sont présents dans tous les groupes : touchant sévèrement tous les domaines dans l'autisme, et marqués par une dynamique de déclin dans la schizophrénie.

Il existe trop peu d'études comparatives avec le MCDD pour autoriser des conclusions. Par rapport au TED NS, les données actuelles rendent compte de déficits plus profonds sur le plan attentionnel et des fonctions exécutives (défaut de contrôle inhibiteur notamment), avec de meilleurs

compétences en cognition sociale dans des tâches neutres, et intermédiaires voire équivalentes pour traiter des tâches émotionnelles.

Une étude comparative MCDD et UHR (ARMS) a mis en évidence des similitudes sur le plan neurocognitif et des spécificités sur le plan sociocognitif (certaines tâches émotionnelles moins bien traitées).

3.1.3.2 Epreuves projectives

- Chez les enfants MCDD, les tests projectifs rendent compte d'organisations prépsychotiques, que nous avons décrites dans la première partie. Les productions sont proches de celles d'enfants psychotiques (débordement pulsionnel, vie imaginaire envahissante et désorganisante, angoisses archaïques, mauvaise différenciation des sexes et des générations), mais à la différence des organisations psychotiques, ils font preuve de capacités de restauration par rapport à la réalité et il n'y a donc jamais perte totale de contrôle,
- Tandis que l'enfant psychotique semble bloqué dans des situations déréalisantes et désorganisantes, et ne jamais parvenir à s'en dégager (Chabert C. and Azoulay C. 2011; Diatkine R. 1969; Chagnon and Durand 2007).
- Chez les enfants autistes à l'inverse, les protocoles reflètent une pensée factuelle, opératoire, et un système de défense rigide marqué par un évitement des conflits et une abrasion pulsionnelle (Nicoud 2008).

Les épreuves projectives objectivent une délimitation très nette entre autisme et MCDD. Cette délimitation est plus subtile vis-à-vis d'enfants psychotiques.

3.1.3.3 Neuroimagerie

Une revue de la littérature entre autisme et schizophrénie précoce avait mis en évidence des signes communs (élargissement des ventricules latéraux) et des spécificités (volume cérébral total plus gros dans l'autisme et plus petit dans la schizophrénie) (B. Lahuis, Kemner, and Van Engeland 2003).

- Il existe une étude d'imagerie chez des enfants avec MCDD comparés à des enfants avec autisme. Des signes communs ont été retrouvés : une augmentation des volumes cérébelleux et de matière grise. Des signes divergents : les sujets MCDD ne présentaient pas d'élargissement intracrânial, du volume cérébral total et des ventricules, en comparaison au groupe autisme. Au regard de la clinique, le volume intracrânial augmentant pendant les premières années de vie jusqu'à environ 5 ans sous l'influence de la croissance cérébrale, cette différence morphologique serait en corrélation

avec un début des troubles plus tardifs dans le MCDD que chez les sujets avec autisme (B. E. Lahuis 2008).

- Il existe une étude entre patients COS et MCDD (MID), montrant que les sujets MCDD ne différaient pas des sujets sains (Gogtay et al. 2004). Dans une autre étude qui comparait des sujets COS avec antécédent de TED (COS-TED) ou non (COS-nonTED), une réduction du volume cérébral était bien mise en évidence dans les 2 groupes à la seule différence que le groupe COS-TED présentait une réduction de matière grise plus rapide (Sporn et al. 2004).

L'absence de similitudes neuroanatomiques du MCDD vis-à-vis des groupes autisme et schizophrénie irait dans le sens d'une autonomie étiologique et développementale. De même vis-à-vis des UHR, des réductions de volumes de matière grise sont aussi mises en évidence chez les sujets UHR, dont certains possiblement prédictifs de transition (fonction de la région touchée ou réduction trop rapide) (J. ISRAEL 2015).

Il n'existe pas suffisamment de littérature sur ce domaine pour le MCDD. Les données actuelles sont en faveur d'une différence neurodéveloppementale du MCDD vis-à-vis de l'autisme, des COS et des états UHR, sans exclure des anomalies vis-à-vis de contrôles sains. Le facteur âge doit être pris en compte dans les comparaisons étant donné l'aspect dynamique de la clinique et des changements anatomiques. D'après les données en présence on notera l'absence d'élargissement des ventricules latéraux, retrouvé communément dans l'autisme et la schizophrénie et corrélé dans cette dernière avec la symptomatologie négative.

3.1.3.4 Electroencéphalographie

Dans la schizophrénie et chez les apparentés, des anomalies électrophysiologiques (SPeM, PPI, onde P50) sont significativement retrouvées, et sont considérées comme des marqueurs endophénotypiques de la maladie.

→ Des anomalies de poursuite oculaire lente (SPeM)^j, sont spécifiquement retrouvées dans la schizophrénie et ses formes prodromiques, avec des taux d'erreur variant de 24 à 71% contre 2 à 25% dans la population générale. Elles sont aussi présentes chez des sujets MID et MCDD (Lahuis 2008; Kumra and Sporn 2001). Elles touchent uniquement la réduction du gain, sans augmentation des saccades associées. Les mêmes expériences chez des sujets autistes ne retrouvent

^j Les mouvements de poursuite oculaire lente sont utilisés pour suivre des yeux une cible en mouvement lent et sont enregistrés par oculo-électrographie ou réflectométrie infrarouge. Les sujets schizophrènes présentent des difficultés à poursuivre un objet se déplaçant, donnant lieu à des saccades de rattrapage (Catch Up Saccades) afin de ramener la cible sur la fovéa. Des saccades anticipatrices qui désynchronisent le mouvement de poursuite de l'oeil de celui de la cible sont aussi présentés, ils sont suivis d'un arrêt momentané de la poursuite ainsi que des signes anti-saccades (consistant à regarder dans la direction opposée au stimulus-cible) (Olivier Bonnot 2007)

pas de différence par rapport à la population générale.

En revanche sur des tâches de filtrage sensoriel comme l'inhibition de l'onde P50^k ou PPI, anomalies chez les sujets schizophrènes, les sujets MCDD comme les sujets autistes ne présentent pas d'anomalie (Oranje et al. 2013).

3.1.3.5 Biologie : réponse cortisolémique à un stress psychosocial

L'anxiété est une dimension commune de la schizophrénie et de l'autisme.

Des dysfonctionnements dans les systèmes de gestion du stress (système immunitaire, endocrinien hypothalamo-hypophysaire) ont été explorés. Plusieurs études ont proposé à des sujets avec schizophrénie, autisme, mais aussi MCDD, un protocole mesurant les sécrétions de cortisol en réponse à un stress psychosocial.

Là où des enfants autistes présentaient des augmentations de cortisol (et du rythme cardiaque) comparables aux contrôles sains, les enfants MCDD présentaient une hyposécrétion de cortisol (sans accélération du rythme cardiaque) (L. M. C Jansen et al. 2000; Lucres M. C. Jansen, Wied, and Kahn 2000; L. M. Jansen et al. 2003). Chez des sujets schizophrènes adultes, une hyposécrétion cortisolémique a aussi été retrouvée dans les mêmes conditions, tandis que dans le cas de schizophrénies à début précoce des hypersécrétions sont retrouvées (Olivier Bonnot 2007)

Au-delà du fait que ces résultats suggèrent des substrats biologiques différents, ils soulèvent un paradoxe, puisque là où les schizophrénies précoces auraient des réactions biologiques excessives au stress, leur action comportementale et affective est plus émoussée. A l'inverse, chez les MCDD où l'expression clinique est extrêmement instable et désorganisée, il y aurait au contraire une hyporéaction biologique.

3.1.3.6 Génétique

On retrouvait uniquement un case report mettant en évidence une délétion 22q11 (22q11DS) à phénotype MCDD. Cette anomalie génétique correspondant au syndrome velo-cardio-facial (prévalence : 1:2000 – 7000) peut exprimer d'autres phénotypes psychiatriques dont l'autisme (14-33%) et la schizophrénie (20 à 33% pour les psychoses larges) (Scandurra et al. 2013).

^k Les potentiels évoqués cognitifs permettent d'investiguer la physiologie du traitement de l'information à une haute résolution temporelle au moyen d'un électroencéphalogramme (EEG). Différents types de stimuli sont utilisés, entraînant différentes ondes à déflexion positive ou négative dont le délai est (sauf affection particulière) reproductible d'un individu à l'autre. Le défaut d'inhibition de l'onde P50 (l'inhibition témoignant d'un filtrage sensoriel à l'occasion de stimuli répétés) est considéré comme une anomalie neurodéveloppementale et a été associé à la schizophrénie ainsi qu'au statut UHR (J. Israël 2015)

4 Synthèse

	TSA	MCDD	TSS
Prévalence	TSA : 0,6-1% Autisme : 0,2%	? (6% des consultations pédopsy?)	Psychoses : 3% Schizophrénie : 0,9% VEOS : 0,01%
Age	 3 ans	4-6 ans	Psychoses : 15-25 ans VEOS : 6 ans (13 ans)
Sex Ratio	♂ ♀ (5:1)	♂ ♀	♂:♀ VEOS/COS : ♂ ♀
Anomalies développementales	+ et étendues	Fréquentes	Variable, VEOS
Evolution	Stable	Variable - pathologies psychotiques - pathologies dysthymiques - Profils autistiques / schizoïde - Amélioration	Déclin progressif - Cyclique - VEOS : chronique
Clinique	1. Dysrégulation thymique, anxiété 2. Troubles relationnels 3. Troubles de la pensée, confusion réel/imaginaire Troubles de la communication, des interactions sociales. Rigidité, cpts et intérêts restreints, répétitifs Sp négatifs Sp positifs Sp dissociatifs		
Projectifs	Pensée factuelle, opératoire ; rigidité, abrasion pulsionnelle	Eléments psychotiques : débordement pulsionnel, angoisses archaïques, confusions réel/imaginaire	
		Capacités de restauration par rapport à la réalité	Pas de capacités de contrôle
QI	TSA : 30% DI Autisme : 70% DI	Moyenne – Moyenne faible Hétérogénéité	Déclin progressif
Attention et FE	Atteintes variables	+	Déclin progressif
Cognition sociale	+++	Proche contrôles sains dans les épreuves neutres, anomalies dans les épreuves émotionnelles	+
Réponse cortisolémique à un stress social	Proche des contrôles sains	Hyposécrétions	- Adultes : hyposécrétions - VEOS/COS : hypersécrétions
EEG	-	Anomalies SPEM	
Génétique	Anomalies communes (22q11)		

Tableau 2: Synthèse rapports TSA – MCDD - TSS, d'après (Fournier, Georgieff, and Franck 2013)

- Cette revue de la littérature mettait en relief dans un premier temps les rapports étroits que partagent les spectres autistique et schizophrénique, supportés par des trames étiopathogéniques croisées. A la fois liées et distinctes, ces 2 pathologies peuvent être représentées le long d'un

continuum, à l'interface duquel le MCDD constituerait un intermédiaire tant par ses aspects cliniques qu'évolutifs.

- Dans un second temps, nous avons repris les études qui comparaient ces groupes au MCDD. Elles sont rares, mais les résultats présents suggèrent à la fois des chevauchements partiels et l'autonomie du groupe. Cette indépendance se retrouve dans les trajectoires évolutives qui sont variées et non prévisibles : troubles de l'humeur, TSS et schizophrénies, ou caractéristiques d'autisme, voire maintien du même tableau clinique ambigu.

4.1 Constitution et analyse descriptive d'une cohorte MCDD

Le MCDD constitue un groupe diagnostique intéressant pour des enfants présentant une clinique polymorphe et partageant des traits autistiques et psychotiques mais ne relevant pas véritablement de ces registres. Les critères du MCDD ont fait preuve d'un bon niveau de validité et plusieurs études vont bien dans le sens d'un groupe partageant à la fois des caractéristiques de l'autisme et de la schizophrénie tout en leur restant indépendant (Gadow and DeVinent 2012; Kyriakopoulos et al. 2015; Towbin et al. 1993; COHEN, PAUL, and VOLKMAR 1986; R. J. Van der Gaag et al. 1995). Cependant, nous avons constaté qu'il existait très peu d'études sur le MCDD. En comparaison, la littérature est bien plus abondante pour la schizophrénie précoce, pathologie pourtant beaucoup plus rare.

De plus, les études comparatives MCDD/TSS/TSA sont extrêmement rares, malgré l'hypothèse très relayée que le MCDD représenterait un intermédiaire neurodéveloppemental aux 2 spectres.

Nous avons souhaité constituer une cohorte de sujets MCDD pour une analyse descriptive dans un premier temps, à comparer aux données de la littératures en tenant aussi compte des données concernant l'autisme et la schizophrénie.

4.2 Evaluation du devenir clinique : surrisque de psychose ou profils TSA ?

Les études longitudinales sur des groupes MCDD sont aussi très rares. La première étude réalisée montrait 64% d'évolution vers un TSS. Elle concluait que le MCDD pourrait constituer un précurseur des TSS. En cela, elle suggérait à la fois un surrisque de psychoses (17% de schizophrénie) et de troubles de la personnalité qui sont aussi étroitement liés aux TSA (47% de troubles de la personnalité schizoïde et schizotypique), allant avec ces perspectives dans le même sens que les auteurs psychodynamiciens (Van Engeland and Van der Gaag 1994; Misès R. and Horiassius M. 1973; Dinsdale et al. 2013)

Les psychoses dont fait partie la schizophrénie, sont les premières causes d'invalidité, d'hospitalisations et de coûts en psychiatrie (M. Coldefy 2015). Le pronostic est plus sévère dans les

formes à début précoce (Joa et al. 2015). Le facteur pronostic le plus répliqué est le retard de prise en charge ou durée de maladie non traitée (DPNT ou PUD) (Fraguas et al. 2014; Díaz-Caneja et al. 2015)

Elles sont au centre d'un secteur de recherche très dynamique ciblant le dépistage précoce et la prévention, pour réduire cette période et améliorer, voire empêcher le développement d'une psychose. Les critères cliniques définissant un ultra haut risque (UHR) de psychose en sont issus, développés pour des adolescents et jeunes adultes présentant des symptômes atténués et n'ayant pas forcément d'antécédents prémorbides (Yung AR and McGorry PD 2008).

Les fortes similitudes cliniques que partagent les MCDD avec ces profils dits à risque (UHR/ARMS et personnalité schizotypique) ont été confirmées dans une étude. Comparables sur le plan clinique, les sujets UHR différaient par un premier recours aux soins plus tard à l'adolescence, moins d'anomalies développementales prémorbides et moins de traits autistiques, et les altérations neurofonctionnelles similaires aux MCDD seraient apparues secondairement. A noter que les études de groupes avec UHR incluent certainement des sujets MCDD ; près d'1/4 ont une histoire médicale précoce (Sprong et al. 2008; Fusar-Poli et al. 2013). Sur les plans neuropsychologiques, les données vont dans le sens d'anomalies intermédiaires entre sujets sains et schizophrènes dans les UHR et le MCDD.

Le MCDD pourrait donc constituer un diagnostic intéressant dans une perspective de dépistage au même titre que les UHR, pour une population à haut risque mais plus jeune, donc au pronostic susceptible d'être plus sévère. De plus, la DPNT dans les psychoses précoces serait plus longue que chez les adultes (Díaz-Caneja et al. 2015)

Il n'existe aucune recommandation pour la prise en charge du MCDD, l'axe principal est psychothérapique, très documenté. Aussi, nous discuterons des prises en charge explorées pour les UHR : les premières méta-analyses d'essais cliniques (axes de soin pharmacologiques, interventions psychosociales et cognitives) ont démontré une réduction significative du risque de transition vers une psychose et parallèlement une amélioration de la symptomatologie et du fonctionnement social des sujets avec UHR (van der Gaag et al. 2013; Preti and Cella 2010; Fusar-Poli et al. 2013; Hutton and Taylor 2014)

Nous évaluerons donc le devenir clinique de sujets MCDD pour tester l'hypothèse d'un risque accru de psychose. La cohorte sera constituée de sujets âgés aujourd'hui de plus de 18 ans et ayant présenté un tableau de MCDD dans l'enfance. L'analyse sera donc rétrospective.

4.3 Devenir clinique et fonctionnel : facteurs de risque

Il est possible que ces présentations psychotic-like à différents âges (MCDD dans l'enfance, UHR à l'adolescence) soient des manifestations phénotypiques différentes des trajectoires neurodéveloppementales déviantes d'une pathologie psychotique : illustratives des différentes *trajectoires évolutives (pathways)* vers la psychose. Certaines études explorent l'hypothèse d'une continuité développementale entre troubles prémorbides et psychose précoce avec des résultats inconstants (Sporn et al. 2004; Díaz-Caneja et al. 2015)

Il n'est pas possible de répondre à une question prédictive, à savoir la distinction d'un état prodromique ou de vulnérabilité. Au sein des groupes UHR où les risques de transition psychotique sont particulièrement élevés par rapport à la population générale, la majorité ne développera pas une psychose. Il restera difficile comme pour les MCDD de faire la part des choses entre un *état prodromique* d'une psychose ou un *état indépendant de vulnérabilité*.

Il est possible de s'appuyer sur des **faisceaux de facteurs de risque** :

→ Les facteurs de risque de transition vers une psychose mis en évidence dans les UHR sont : un diagnostic de personnalité schizotypique, des abus de substances, un déclin fonctionnel récent, de moins bonnes performances neurocognitives, et des symptômes positifs plus sévères (Joa et al. 2015; J. Israël 2015; M. Nordentoft and A. thorup 2006; Ziermans et al. 2014)

→ Et d'autre part, les facteurs de mauvais pronostic pour une psychose précoce sont : une prise en charge tardive (DPNT), l'existence de troubles prémorbides (moins bon niveau d'adaptation prémorbide et troubles développementaux), la sévérité initiale des symptômes notamment négatifs et de désorganisation, un moins bon niveau intellectuel (corrélé à l'insight), et certains marqueurs biologiques ou de neuroimagerie (plus faibles niveaux d'antioxydants, plus fortes modifications anatomiques : amincissement des régions corticales et du volume de matière grise), une moins bonne adhésion initiale aux traitements (Díaz-Caneja et al. 2015)

Si des évolutions vers des psychoses sont effectivement confirmées, nous essaierons de repérer si elles étaient associées à des facteurs de risque.

V PROTOCOLE D'ETUDE

A PROBLEMATIQUE

En plus d'apporter des données descriptives sur le MCDD, peu représenté dans la littérature pour une pathologie non rare mais délicate à dépister, ce travail s'intéressera à leurs trajectoires évolutives et à rendre visibles d'éventuels facteurs de risque. Peu d'études descriptives et longitudinales ont été menées, et bien que leurs résultats soient inconstants, elles suggèrent un risque accru de pathologies psychotiques. Etant donné la sévérité des psychoses et un pronostic aggravé dans les formes précoces, le MCDD constituerait dans l'enfance un groupe clinique d'intérêt dans la prévention.

B OBJECTIFS

Cette étude propose en premier objectif l'analyse descriptive rétrospective d'une cohorte d'enfants avec MCDD.

En deuxième objectif, nous évaluerons leur devenir clinique et social en fin d'adolescence, avec l'hypothèse que le MCDD constitue un groupe à risque de développer une psychose précoce.

En fonction de ce résultat, nous essaierons en troisième objectif de repérer d'éventuels facteurs de risque chez les sujets ayant développé une psychose précoce.

C MATERIEL ET METHODE

1 Groupes d'étude : cohortes MCDD et SUIVI

Il s'agit d'une étude monocentrique. Les sujets sont recrutés sur dossier dans un service de psychiatrie infanto-juvénile à l'Hôpital Neurologique de Lyon.

Une des missions de ce service est une activité d'expertise pour les troubles des apprentissages. De manière générale, le suivi de ces patients se fait en libéral ou en CMP, mais ils peuvent être amenés à être revus dans le service dans le cadre d'une surveillance annuelle.

Du fait de cette spécificité, nous nous attendions à ne pas avoir d'informations sur le plan évolutif pour tous les patients que nous aurions pu inclure. C'est pourquoi nous avons choisi de réaliser l'analyse descriptive d'une population infantile avec MCDD sur une première cohorte qui incluerait tous les sujets répondant aux critères, sans exclure ceux qui n'auront pas été secondairement suivis dans le service.

En élargissant l'échantillon, ce choix nous permettait d'obtenir des résultats plus robustes et représentatifs du MCDD.

- Nous avons appelé cette première **cohorte « MCDD »**.
- Une seconde **cohorte « SUIVI »** a été constituée en excluant les sujets n'ayant pas eu de suivi ultérieur dans le service, avec une borne à 15 ans.
- Seront définis comme **Psychoses** les diagnostics de : schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble schizophréniforme, trouble délirant, trouble psychotique non spécifié, ainsi que les troubles bipolaire et dépressif avec symptômes psychotiques.

→ Le choix d'un groupe « phénotype étendu » des psychoses plutôt qu'une analyse en sous-groupes diagnostiques (schizophrénies et trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques) nous paraissait plus pertinent : **1)** à cause de la petite taille de notre échantillon en premier lieu, **2)** à cause des similitudes (cliniques, cognitives, biologiques, facteurs de risque) qu'ils partagent (Arango, Fraguas, and Parellada 2013), **3)** et enfin parce qu'une part non négligeable (>40%) des diagnostics initiaux posés au décours de premiers épisodes psychotiques peuvent être modifiés avec le suivi (généralement vers les troubles schizophréniques ou bipolaires) (Castro-Fornieles et al. 2011; Pina-Camacho et al. 2015).

→ Les épisodes psychotiques brefs ne seront pas inclus : nous nous intéressons à l'aspect chronique de la maladie psychotique, et il s'agit d'un diagnostic très peu stable. Sur une étude de suivi à 2 ans après un premier épisode psychotique précoce, *tous* les diagnostics d'épisodes psychotique brefs avaient été modifiés, dont près de la moitié pour une *absence de diagnostic* (rémission depuis plus d'un an) (Castro-Fornieles et al. 2011).

→ Nous nous intéresserons spécifiquement aux **PSYCHOSES PRECOCES (PP)**, débutant avant 18 ans : **1/** pour des raisons pratiques : s'agissant d'un service de pédopsychiatrie, les patients sont rarement suivis au-delà de cet âge, on risque une perte de données après 18 ans **2/** les anomalies développementales prémorbides sont plus fréquentes dans les psychoses à début précoce que celles débutant chez l'adulte (Driver, Gogtay, and Rapoport 2013), et nous avons d'autre part discuté d'une proximité entre MCDD et COS dans notre revue de littérature.

1.1 Cohorte MCDD : Critères d'inclusion

Le recrutement des sujets s'est fait en lien avec le DIM :

- Cote diagnostique de la CIM 10 correspondant à un TED NS : F84.8 ou F84.9 (convention d'équivalence pour le MCDD avec la CIM).
- Âge actuel supérieur à 18 ans, c'est-à-dire au moment de notre étude être né en 1996 ou avant.
- Répondre aux critères de recherche de MCDD (Buitelaar and van der Gaag 1998).

L'expérience a montré que le 3ème critère, correspondant à des troubles de la pensée, pouvait être discret ou transitoire, et donc parfois absent cliniquement lors des consultations mais se révéler sur tests projectifs ; c'est sur ce critère qu'un diagnostic de DP/MCDD est établi dans leurs dossiers.

1.2 Cohorte MCDD : Critères d'exclusion

Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

1.3 Cohorte SUIVI : critères d'inclusion

- Avoir été suivi dans le service au-delà de l'âge de 15 ans,
- Situation clinique et psychosociale stables depuis plus d'un an.

1.4 Cohorte SUIVI : critères d'exclusion

- Devenir clinique et socioprofessionnel insuffisamment renseignés dans le dossier.

2 Mesures

2.1 Variables étudiées

	Suivi dans le service et âge aux dernières consultations Cursus scolaire (milieu ordinaire, spécialisé), situation socio-professionnelle (pour la cohorte de suivi) Evènements psychosociaux (adoption, information préoccupante)
Antécédents familiaux	Antécédents familiaux psychiatriques aux premier et deuxième degrés, antécédents somatiques
Histoire développementale précoce	Complications obstétricales, néonatales, poids de naissance Antécédents somatiques personnels Trouble développemental ou affectif <3 ans
Diagnostic de MCDD	Age au premier recours médical pour un motif en lien avec le MCDD, orientation (école, parents) et motif Comorbidités Bilans neuropsychologiques (WISC IV, WAIS III, bilans attentionnels, TOM) Bilans projectifs (conclusions des tests : patte noire, TAT, Rorschach) Bilans d'orthophonie et psychomotricité Examens paracliniques : EEG, IRM cérébrale, CGH-Array
Prise en charge	Age en début de prise en charge Modalités : institution, CMP, libéral ; disciplines : psychothérapie, orthophonie, psychomotricité Continuité Traitements médicamenteux Hospitalisation (hors bilan, séquentiel ou HDJ)
Suivi	Evolution clinique (épisode psychotique, dysthymique) et du diagnostic Consommation de toxiques, évènements de vie négatifs, suicide ou tentative de suicide

Tableau 3: Données recueillies

2.2 Analyse statistique

Etant donné que l'ensemble de ces informations ne pouvait être systématiquement renseigné sur tous les dossiers, le total des données disponibles par rapport auquel auront été faits les calculs sera

indiqué sur les tableaux de présentation.

Les données ont été informatisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel® 2013. Les variables nominales (qualitatives) sont présentées en effectifs et en pourcentage de la population. Les variables ordinales (quantitatives) sont présentées en moyenne et en écart type.

Les critères de nature qualitative ont été testés par des tests de Chi-2 (si 2 valeurs) ou par une ANOVA (si 3 valeurs). Si l'ANOVA est significative, des tests de comparaison multiple de Tuckey ont été réalisés. Les critères de nature quantitative paramétrique (P) ont été testés par un test de Student avec correction de Welch, après test de la normalité de la distribution par un test d'Agotisno-Pearson.

VI RESULTATS

A Introduction

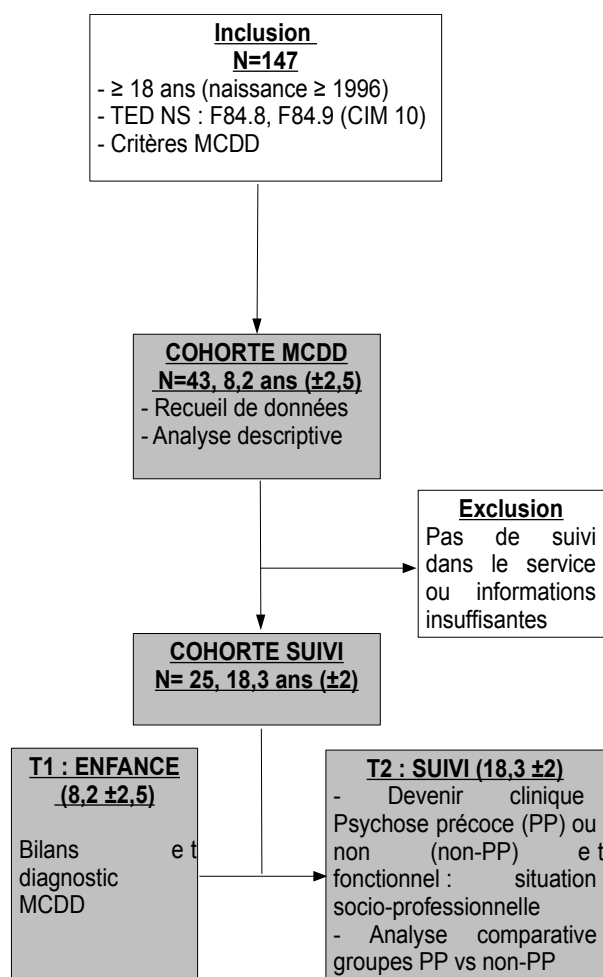


Illustration 2: Protocole de l'étude

Pour le **premier objectif** d'analyse descriptive du MCDD, nous avons constitué une **cohorte MCDD** de 43 patients. Parmi eux, 25 ont eu un suivi de longue durée dans le service (15-24 ans) : ils constitueront notre **cohorte suivi**. Pour répondre au **second objectif**, nous étudierons leur devenir clinique (changements de diagnostic en fin de suivi) et fonctionnel (situation socio-

professionnelle en fin de suivi). Si des évolutions vers des psychoses sont confirmées, pour répondre au **troisième objectif** nous essaierons de repérer des facteurs de risque par analyse comparative entre les sujets ayant développé une psychose précoce (groupe **Psychose Précoce**) et les autres (groupe **non-Psychose précoce**).

B COHORTE MCDD

1 Constitution et aspects méthodologiques

147 dossiers ont été sélectionnés par le DIM sur les critères de diagnostic TED NS (RSS F84.8, F84.9) et d'année de naissance ≤ 1996 . Pour des raisons liées à l'informatisation des archives, aucun dossier antérieur à 2001 n'a pu être intégré ; les patients les plus âgés de cette sélection sont nés en 1987. Les sujets étaient donc âgés de **18 à 28 ans** au moment de l'étude.

A partir de cette sélection, **43 dossiers ont été inclus dans la cohorte MCDD (près de 30%)** sur les critères définis pour la recherche (Buitelaar and van der Gaag 1998). Cette étape d'inclusion s'est faite par une double lecture des dossiers avec un clinicien sénior. Si la plupart des dossiers ont été inclus sans réserve, d'autres ont été discutés pour une meilleure homogénéité, c'était notamment le cas des dossiers avec contextes d'adoption. Les situations d'adoptions tardives n'ont généralement pas été retenues (pertes de données, possibilité de facteurs traumatiques méconnus, tonalité différente des symptômes).

La discussion a aussi porté sur des aspects sémiologiques, illustrant les rapports équivoques des dimensions symptomatiques au sein de la nosographie. Cela concernait notamment le 3ème critère des troubles de la pensée (intrusions, bizarreries, incohérences) : délicat à discriminer par rapport aux idées fixes ou aux intérêts répétitifs dans les TED ; aux pensées répétitives, intrusives ou aux conduites compulsives dans les TOC ; ou encore à des coqs à l'âne, un discours ou des conduites relativement désorganisées dans un TDAH.

Certaines données n'ont pas pu être analysées statistiquement : concernaient trop peu de sujets ou mode de recueil trop inconstant (examens paracliniques : IRMc, EEG, CGH-Array ; recherche à l'interrogatoire de consommations de toxiques pour la cohorte SUIVI ; types de prise en charge).

Il n'y avait pas d'échelles (CGI, GAF, BPRS, ADI), utiles pour objectiver la sévérité des troubles, des dimensions exprimées, ou du retentissement fonctionnel.

2 Présentation générale

	Cohorte MCDD	
	%	n
Effectif		43
Données socio-démographiques		
Sexe		
F	14,0% (43)	6
G	86,0% (43)	37
Age moyen au premier recours médical pour un motif lié au MCDD		5,2 ans $\pm$ 2,0
Age moyen au bilan – diagnostic MCDD		8,5 ans $\pm$ 2,5
Scolarité en primaire		
Cursus ordinaire	70,3% (37)	26
Spécialisé (ITEP, CLIS)	29,7% (37)	11
Antécédents familiaux (sujets ayant $\geq$ 1 atcd familial)		
Psychiatriques		
1e degré	43,2% (37)	16
Psychose		
1e degré	0,0% (37)	0
2e degré	2,7% (37)	1
Histoire médicale précoce		
Complications obstétricales	31,6% (38)	12
Antécédents personnels somatiques	20,9% (43)	9
Retard développemental		
Langage	30,8% (39)	12
Motricité	5,1% (39)	2
Interactions sociales	15,4% (39)	6
Diagnostic MCDD		
Bilan cognitif WISC III		
Verbal		99,2 $\pm$ 24,3
Performance		88,5 $\pm$ 20,7
Comorbidités		
TDAAH	89,7% (39)	35
TOP	43,6% (39)	17
Trouble du langage oral	43,6% (39)	17
Troubles spécifiques des apprentissages	46,2% (39)	18
Trouble de la coordination motrice	69,2% (39)	27
Tics	33,3% (39)	13
TOC	23,1% (39)	9
Niveau fonctionnel T1		
Faible	29,7% (37)	11
Intermédiaire	40,5% (37)	15
Bon	29,7% (37)	11
Prise en charge		
Âge en début de prise en charge		6,1 ans $\pm$ 2,5
Âge 1e traitement médicamenteux toutes classes		9,8 ans $\pm$ 3,6

Tableau 4: Cohorte MCDD (n=43) - Résultats généraux

3 Caractéristiques socio-démographiques

	Cohorte MCDD	
	%	n
Effectif		43
Données socio-démographiques		
Sexe		
F	14,0% (43)	6
G	86,0% (43)	37
Saison de naissance		
Hiver	27,9% (43)	12
Printemps	18,6% (43)	8
Été	23,3% (43)	10
Automne	30,2% (43)	13
Facteurs de risque psychosocial	14,0% (43)	6
Age moyen au 1er recours médical pour un motif lié au MCDD		5,2 ans $\pm$ 2,0
Age moyen au bilan – diagnostic MCDD		8,5 ans $\pm$ 2,5
T2 : Âge en fin de suivi dans le service		15,5 ans $\pm$ 4,4
Scolarité en primaire		
Cursus ordinaire	70,3% (37)	26
Spécialise (CLIS, IME)	29,7% (37)	11

Tableau 5: Cohorte MCDD - Caractéristiques socio-démographiques

3.1 Sexe

Les garçons étaient nettement majoritaires, 86% pour 14% de filles.

3.2 Saison de naissance

Des associations avec des saisons de naissance sont retrouvées pour la schizophrénie (Brown 2011) et l'autisme (Sturm, Fernell, and Gillberg 2004; Hebert, Miller, and Joinson 2010), mais pour différentes périodes : davantage de naissances en hiver-printemps dans la schizophrénie, et printemps-été pour l'autisme.

On observe une supériorité des naissances en automne (30%) et en hiver (28%)¹.

3.3 Age aux bilans et diagnostic MCDD

Les enfants ont en moyenne **8,2 ans au moment des évaluations** présentées ici ; c'est pour la plupart l'âge auquel le diagnostic a été évoqué pour la première fois.

Ils ont en moyenne **5,2 ans au moment de la première consultation** (médecin généraliste, pédiatre, pédopsychiatre, psychologue, orthophoniste) en lien avec un symptôme du MCDD.

¹ En tenant compte de cette répartition : printemps (mars-mai), été (juin-août), automne (septembre-novembre), hiver (décembre-février)

3.4 Facteurs de risque psycho-sociaux

Nous avons considéré ici les situations de recours social qui témoignaient de dysfonctionnements au sein de la famille : placement en foyer d'hébergement (MECS), aide éducative administrative (AEA), information préoccupante (IP). Ces situations concernaient **14%** des sujets.

3.5 Scolarité pendant le primaire

La **majorité, 70%**, suivait une scolarité en milieu ordinaire, avec des aménagements pédagogiques pour 95% d'entre eux (AVS, supports spécifiques, tiers-temps).

Des réorientations spécialisés ont été faites pour près de **30%** d'entre eux au cours du primaire ou avant, dont 16% en CLIS et 14% en ITEP.

Au total, **42%** avaient redoublé au moins une classe pendant le primaire.

4 Antécédents familiaux

	Cohorte MCDD	
	%	n
Effectif		43
Antécédents familiaux (sujets ayant ≥ 1 atcd familial)		
Psychiatriques		
1e degré et 2e degré	48,6% (37)	18
1e degré	43,2% (37)	16
2e degré	16,2% (37)	6
Psychose		
1e degré + 2e degré	2,7% (37)	1
1e degré	0,0% (37)	0
2e degré	2,7% (37)	1
Trouble de l'humeur		
1e degré + 2e degré	29,7% (37)	11
1e degré	27,0% (37)	10
2e degré	8,1% (37)	3
Abus de substances		
1e degré + 2e degré	13,5% (37)	5
1e degré	5,4% (37)	2
2e degré	8,1% (37)	3
Troubles anxieux		
1e degré + 2e degré	5,4% (37)	2
1e degré	2,7% (37)	1
2e degré	2,7% (37)	1
Troubles développement	10,8% (37)	4

Tableau 6: Cohorte MCDD - Antécédents familiaux

4.1 Antécédents familiaux psychiatriques

Près de la moitié des sujets, **48,6%**, comptait **au moins 1** antécédent familial psychiatrique au-delà du premier degré. Ils étaient **43,2%** en ne considérant que les antécédents au **premier degré**.

- **Antécédents de psychose** : Nous ne retenons ce critère que lorsqu'un diagnostic était cité. Sur certains dossiers, il arrivait que les parents décrivent des situations évoquant fortement un trouble schizophrénique sans nommer de diagnostic ; nous ne les avons pas retenus.

Aucun n'a été compté dans les antécédents au premier degré, et au deuxième degré un cas de schizophrénie chez un sujet (**2,7%** de l'échantillon).

- **Troubles de l'humeur** : Aucun antécédent de trouble bipolaire n'était retrouvé. Des antécédents de dépression chez **29,7%** des sujets, dont **27%** au premier degré.

- **Abus de substance** : Il s'agissait pour toutes ces situations d'alcoolisme : chez **13,5%** des sujets, dont **5,4%** dans les antécédents au premier degré.

- **Autres antécédents psychiatriques familiaux** : On a retenu ici des cas de troubles obsessionnels compulsifs et de Gilles de la Tourette, dans les antécédents au premier et au second degré de **5,4%** des sujets.

- **Troubles du développement** : Il s'agissait de situations de retard de langage, de dyslexie, de retard des acquisitions ou de troubles praxiques, signalés dans les antécédents **au premier degré** chez **11%** des sujets.

5 Histoire médicale précoce

		Cohorte MCDD	
		%	n
Effectif			43
Histoire médicale précoce			
Complications obstétricales		31,6% (38)	12
Poids de naissance (g)	3097 ±798,3		
Antécédents personnels somatiques		20,9% (43)	9
Retard développemental			
Langage		30,8% (39)	12
Motricité		5,1% (39)	2
Interactions sociales		15,4% (39)	6
Manifestations autres avant 3 ans			
Fonctions instinctuelles : sommeil, appétit		35,9% (39)	14
Agitation psychomotrice		28,2% (39)	11
Dysrégulation affective		38,5% (39)	15

Tableau 7: Cohorte MCDD - Histoire médicale précoce

- **Complications obstétricales** : Retenues pour **31,6%** des sujets, en se basant sur les critères de l'échelle de Lewis et Murray (Lewis SW and Murray R 1987) : prématurité (<37 SA), RCIU, poids de naissance <2500g, diabète gestationnel. Les accouchements par césarienne indiqués aux dossiers n'ont pas été retenus en l'absence de notion d'urgence ou de complications néonatales.
- **Antécédents personnels somatiques** : nous avons retenu les pathologies neurologiques, présentes chez 21% (n=9) des sujets : AVC à la naissance (n=3), épilepsie ou crises comitiales (n=2), intoxication au mercure (n=1), méningite (n=1), traumatisme crânien (n=2).
- **Retard développemental** : **30,8%** des sujets ont présenté un retard de langage, **15,4%** des interactions sociales précoces (regards, attention conjointe, sourire-réponse), **5,1%** dans le développement moteur. Au total, **36%** présentaient au moins 1 retard développemental.
- **Autres manifestations précoces** : nous rapportons ici la part importante de manifestations signant davantage des perturbations du développement affectif. Elles sont rapportées fréquemment par les parents, et donc d'appréciation subjective, comme symptômes marquants dans la petite enfance chez près de **69%** des sujets : **agitation psychomotrice** pour plus de **28%** des sujets, **perturbations affectives** chez **38,5%** (« pleurs excessifs, anxiété débordante, réactions de panique, ne supporte pas d'être séparé... »), et des **fonctions instinctuelles** chez **36%** des sujets (troubles du sommeil et de l'appétit).

=> **Au total, près de 80%** des sujets présentaient au moins 1 signe précoce (retard développemental ou manifestations autres), et plus de 2 signes dans la majorité des cas.

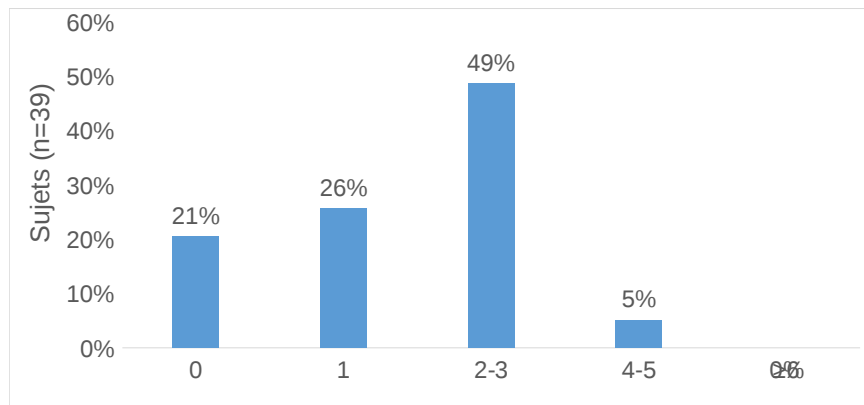


Tableau 8: Cohorte MCDD : nombre de symptômes précoces (retards développementaux et manifestations aspécifiques)

6 Caractéristiques cliniques et bilans réalisés

	Cohorte MCDD	
	%	n
Effectif		43
Diagnostic MCDD : bilan et caractéristiques cliniques		
Âge au 1 ^{er} recours médical pour un motif lié au MCDD		5,2 ans $\pm$ 2,0
Orientation		
Parents	35,9% (39)	14
Ecole	64,1% (39)	25
Bilan cognitif WISC III		
Verbal		99,2 $\pm$ 24,3
Performance		88,5 $\pm$ 20,7
Comorbidités		
TDAH	89,7% (39)	35
TOP	43,6% (39)	17
Trouble du langage	43,6% (39)	17
Troubles spécifiques des apprentissages	46,2% (39)	18
Trouble de la coordination motrice	69,2% (39)	27
Tics	33,3% (39)	13
TOC	23,1% (39)	9
Niveau fonctionnel T1		
Faible	29,7% (37)	11
Intermédiaire	40,5% (37)	15
Bon	29,7% (37)	11

Tableau 9: Cohorte MCDD : Caractéristiques cliniques et bilans

6.1 Age et motif d'orientation initiale

Les sujets ont en moyenne **5,2 ans** lors du premier recours médical pour un motif lié au MCDD ; les bilans réalisés dans le service, et à la suite desquels ce diagnostic a été porté pour la plupart des cas, a eu lieu 3 ans plus tard à **8,5 ans** en moyenne. Ils sont pour les **deux tiers (64%) orientés par**

l'école, et pour 36% par les parents.

Parmi les motifs initiaux, l'agitation psychomotrice est le plus fréquent (63% des motifs), puis **les difficultés d'apprentissages** (50%), puis **les troubles externalisés** : « comportements agressifs, opposants, d'intolérance à la frustration » (38%), **l'anxiété et les troubles affectifs** (18%), **les retards développementaux** (15%), et enfin **les difficultés relationnelles** : « isolement, inhibition, retrait » (13%).

6.2 Comorbidités

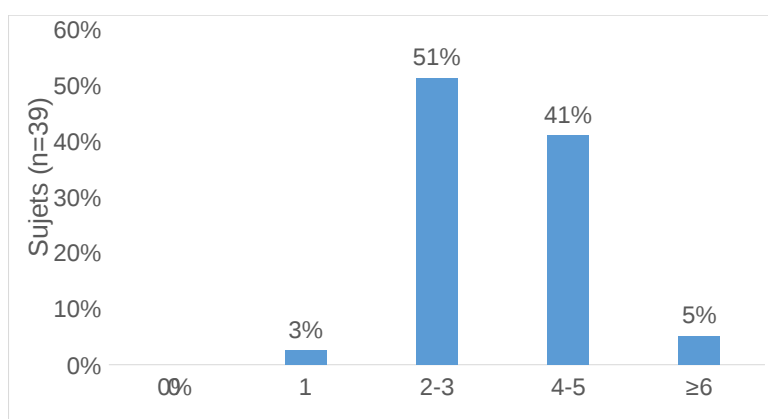


Illustration 3: Cohorte MCDD - Nombre de comorbidités

Nous avons relevé les diagnostics (DSM-IV) qui ont été mentionnés dans les dossiers, et secondairement remplacés par le diagnostic de MCDD qui englobait ces dimensions. Il nous a paru intéressant d'en tenir compte, car ils illustrent bien l'étendue des anomalies dans le développement cognitif, relationnel, et de la sphère affective.

Le **TDAH** était évoqué chez 90% d'entre eux, les **troubles de la coordination motrice** (retard et dyspraxie) chez 70%, des **troubles spécifiques des apprentissages** (dyslexie, dysorthographe, dyscalculie) chez 46%, des **troubles du langage** (retard et dysphasie) chez 44%, un **trouble oppositionnel avec provocation** chez 44%, des **tics** chez 33% et des **troubles obsessionnels compulsifs** chez 23%.

La quasi-totalité (97%) des sujets présentait au moins 2 comorbidités.

6.3 Bilans cognitifs

Cohorte MCDD			
Effectif	%	43	
WISC III	58,1%	25	
Verbal		99,2	±24,3
Performance		88,5	±20,7
WISC IV	34,9%	15	
Verbal		93,7	±23,6
Perceptif		88,8	±17,3
Mémoire de travail		85,7	±11,9
Vitesse de traitement		73,6	±14,7
Hors dysphasie (WISC III)			
Verbal		103,6	±22,2
Perceptif		86,0	±20,7
Hors dyspraxie (WISC IV)			
Verbal		85,9	±22,0
Perceptif		93,5	±17,0
Mémoire de travail		80,4	±10,9
Vitesse de traitement		72,5	±11,7

Illustration 4: Cohorte MCDD : Bilans cognitifs

Les résultats étaient disponibles pour seulement 30 des enfants (70% de l'effectif), et avec deux types de tests en fonction des périodes où ils ont été réalisés (WISC III et WISC IV)^m.

Les scores totaux ne pouvaient pas être calculés étant donnée **l'hétérogénéité** entre les différents indices.

Les scores se situent globalement **dans la moyenne à moyenne faible**. **L'hétérogénéité** est importante. Sur la WISC III il y a un écart de 11 points entre le QIV (99) et le QIP (88,5). Sur la WISC IV il y a un écart de 20 points entre l'ICV et l'IVT (94 et 74). L'IRP est en moyenne plus faible que l'ICV (89 contre 94) ce qui est d'autant plus marqué en excluant les sujets avec dysphasie (86 contre 104 en verbal). Ces données reflètent la clinique : 90% présentent un TDAH, et la prédominance des troubles praxiques (69%) par rapport aux troubles du langage (44%).

Le domaine touché (langage ou praxique) est variable au sein de la cohorte, et en retirant des calculs les sujets avec dyspraxie, le profil général s'inverse avec de meilleures performances moyennes en

^m La WISC III et la WISC IV sont les troisième et quatrième éditions de l'échelle de Wechsler (Wechsler Intelligence Scale for Children). La WISC IV est parue en 2003 aux Etats-Unis et en 2005 en France. La WISC permet d'évaluer l'efficacité cognitive d'un enfant d'âge scolaire (primaire et collège), échelonné pour des âges de 6 ans à 16 ans 11 mois. Le chiffre correspond au QI (quotient intellectuel), considéré comme une mesure de l'efficacité cognitive.

La WISC IV comprend dans sa structure :

L'indice de Compréhension Verbal (ICV) évalue l'aptitude verbale faisant appel au raisonnement, à la compréhension, à la conceptualisation.

L'indice de Représentation Perceptive (IRP) évalue l'aptitude de raisonnement perceptif et d'organisation.

L'indice Mémoire de Travail (IMT) évalue l'attention, la concentration et la mémoire de travail.

L'indice Vitesse de Traitement (IVT) évalue la vitesse de traitement au niveau intellectuel et graphomoteur.

La WISC III était différente et calculait 2 QI : Verbal (QIV) et Performance (QIP). Le QIP englobait les compétences visuo-praxiques, des épreuves de mémoire de travail et vitesse de traitement.

Cotation : moyenne (90-110), moyenne faible (80-90), moyenne forte (110-120), limite (70-80), retard (<70).

perceptif par rapport au verbal (86 contre 93,5).

6.4 Bilans projectifs

Nous avons eu accès aux conclusions des tests projectifs de **32** des sujets (74% de l'effectif). Etant donnée la dispersion de ces données en termes d'âge (de 5 à 13 ans, pour une moyenne à **10 ans**) et de support (Patte Noire, TAT, Rorschach), nous proposerons ici une simple analyse typologique des éléments qui nous paraissaient les plus représentatifs. Dans une tentative d'objectivité, nous avons regroupé les éléments de conclusion par thèmes en cotant leur présence.

On retrouvait ainsi :

→ **des troubles du contact avec la réalité** (dans 70% des conclusions) : « fantasmagie riche, envahissante, irruptive ; réponses confabulées ; échappement dans l'imaginaire et confusion avec le réel ; manque d'adaptation au réel ; perceptions inadéquates, particulières, incomplètes »,

→ **l'angoisse** était soulignée dans 67% des conclusions,

→ **des problématiques archaïques** (60%) : « angoisses de mort, dévoration, morcellement ; crudité, thèmes morbides, violence, destructivité »,

→ **des problématiques identitaires** (60%) : « confusion des sexes et des générations, mauvaise construction de la personnalité »

→ **la désorganisation** (47%) : « réponses incongrues, bizarres, déstructurées ; confusion, effondrement, signes dissociatifs ; risque de désorganisation »

→ **et concernant les affects** (43%) : « affects dépressifs, hypomanie, dysphorique »

6.5 Niveaux fonctionnels

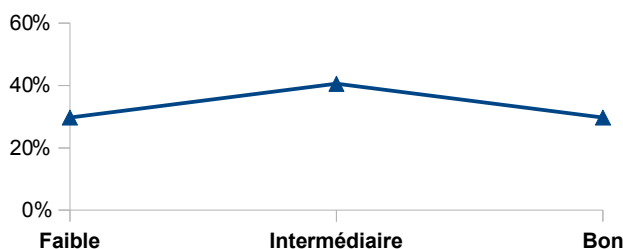


Illustration 5: Cohorte MCDD - Niveaux fonctionnels

Il était difficile d'objectiver le niveau fonctionnel des sujets en l'absence de cotation dans les dossiers. **Nous avons constitué une échelle graduée de 0 à 2 pour définir 3 niveaux :**

0 = faible : orientation en milieu spécialisé avant l'entrée au collège,

1 = intermédiaire : scolarité en milieu ordinaire et prise d'un traitement antipsychotique,

2 = bon : scolarité en milieu ordinaire et pas de traitement antipsychotique.

On obtenait une répartition relativement gaussienne des sujets : **29,5% à des niveaux faible ou bon, et 40,5% à un niveau intermédiaire.**

7 Prise en charge

	Cohorte MCDD	
	%	n
Effectif		43
Prise en charge		
Âge en début de prise en charge		6,1 ans $\pm$ 2,5
Âge 1 ^e traitement médicamenteux		9,8 ans $\pm$ 3,6
Âge 1 ^e traitement antipsychotique		10,5 ans $\pm$ 2,7

Tableau 10: Cohorte MCDD - Prise en charge

7.1 Age en début de prise en charge et modalités

Ils ont en moyenne **6,1 ans** lorsqu'une prise en charge est initiée quelle qu'elle soit (suivi psychothérapique, rééducatif..), soit **un an en moyenne après la première consultation** pour un symptôme du MCDD.

Les informations disponibles ne permettaient pas de faire une analyse précise de ces prises en charge, la plupart se faisant à l'extérieur du service. Il s'agissait le plus souvent de suivis pluridisciplinaires, associant une psychothérapie (individuels, groupal, ou familial), et au moins un soin rééducatif (orthophonie, psychomotricité), dans un cadre institutionnel (CMP, HDJ) ou en ambulatoire. Sans qu'on puisse l'illustrer de manière objective, puisque ces informations n'étaient pas systématiquement retranscrites dans les dossiers, on observait des **disparités dans la continuité** voire même l'adhésion aux suivis.

7.2 Traitements médicamenteux

Un premier traitement médicamenteux est prescrit près de **4 ans** après le début de la prise en charge, à **9,8 ans en moyenne, pour 86% des sujets.**

Les classes les plus prescrites en première intention étaient :

- les Antipsychotiques Atypiques : 60% des prescriptions, à visée anxiolytique ou dans les troubles du comportement,
- puis les Antidépresseurs (19%) : à visée anxiolytique notamment dans les situations accompagnées de troubles du sommeil à l'endormissement,
- les psychostimulants (16%),
- les anxiolytiques (5%).

Les molécules les plus prescrites en première intention étaient le RISPERDAL et le LAROXYL, puis la RITALINE et l'ATARAX.

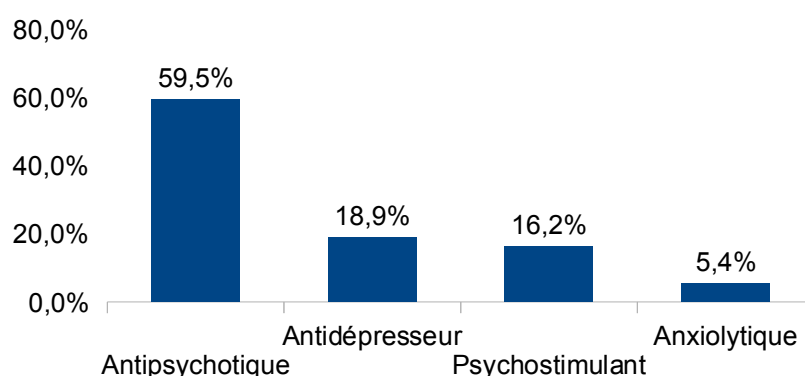


Illustration 6: Cohorte MCDD : prescriptions initiales, classes thérapeutiques

C Cohorte MCDD : SYNTHESE

Au total, 43 sujets ont été inclus dans la cohorte MCDD : ils représentent près de 30% des sujets avec TED NS (RSS) admis dans le service entre 2001 et 2008.

- Il s'agissait très majoritairement de garçons (86%) âgés en moyenne de 8,5 ans au moment des évaluations.
- **La première démarche médicale** en lien avec un symptôme du MCDD a lieu vers l'âge de 5 ans, et majoritairement sur orientation de l'école (2/3).
- **Des signes non spécifiques** du MCDD sont repérés très tôt dans la vie de l'enfant et très fréquemment (80%). Par ordre décroissant : des manifestations affectives et anxieuses (38,5%), des troubles du sommeil (36%), un retard de langage (31%), une agitation psychomotrice (28%), des

troubles des interactions sociales et des troubles moteurs.

- **Les comorbidités** les plus fréquentes étaient : un TDAH (90%) et des troubles praxiques (70%), puis chez près d'un sujet sur deux : des troubles du langage oral (43%), des troubles spécifiques des apprentissages (46%), des troubles oppositionnels avec provocation (43%) ; les tics (33%) et les troubles obsessionnels compulsifs (23%) sont moins répandus. Ces diagnostics, analysés dans ce travail en tant que comorbidités, doivent plutôt être considérées comme **des dimensions cliniques interdépendantes** (cognitives, affectives, anxieuses) du syndrome plus large que constitue le MCDD. Les tests attentionnels par exemple, insuffisants ici pour permettre une analyse, concluaient généralement dans ce sens, faisant l'observation d'un déficit neuropsychologique modulé par une dimension affective des troubles.

- **Le bilan cognitif** illustre bien l'hétérogénéité développementale avec jusqu'à 20 points d'écart entre les indices (en moyenne : ICV 94, IRP 89, IMT 86, IVT 74). Les meilleures performances se situaient dans la moyenne (verbal) de la population générale et les moins bonnes dans la limite (vitesse de traitement). L'indice de raisonnement perceptif est en moyenne plus faible que le verbal. Ces données reflètent la clinique : 90% présentent un TDAH, et la prédominance des troubles praxiques (69%) par rapport aux troubles du langage (44%). Si les compétences attentionnelles sont quasi constamment touchées, il y a une alternance entre les domaines verbal (IRP > ICV quand calculs hors dyspraxies) ou praxique (plus fréquent).

- **Sur le plan scolaire**, près d'un tiers d'entre eux avait été réorienté dès le primaire vers une éducation spécialisée, en lien avec les difficultés d'acquisitions scolaires (CLIS : 16%) ou les troubles comportementaux (ITEP : 14%). La scolarité des enfants qui suivaient un cursus ordinaire en primaire (70%) n'a pas été simple : près d'un sur deux a redoublé au moins une classe, et la quasi totalité a nécessité des aménagements.

- **Les bilans projectifs** rendaient compte d'éléments psychotiques ou prépsychotiques. Les thématiques les plus fréquemment retrouvées étaient : des troubles du contact avec la réalité (70%), l'anxiété (67%), des problématiques archaïques (60%), des problématiques identitaires (60%), une désorganisation (47%) et des perturbations des affects (43%).

- **Des antécédents familiaux psychiatriques** étaient présents chez près d'1 sujet sur 2 (43%) : antécédents de dépression, troubles développementaux (retards de langage, troubles praxiques, troubles spécifiques des apprentissages) ou d'abus de substances.

- **Des complications obstétricales**, chez près d'un tiers (32%) des sujets (prématurité, RCIU, petit poids de naissance, diabète gestationnel).

- **Les facteurs de risque psychosociaux** sont rares : 14%.

• **Les prises en charge** débutaient en moyenne 1 an après la première consultation en lien avec le MCDD, vers l'âge de 6 ans. Elles étaient généralement multidisciplinaire (orthophonie, psychomotricité), aménagées autour d'un travail psychothérapique. Un traitement médicamenteux était prescrit chez près de 90% d'entre eux, vers l'âge de 10 ans, 4 ans après le début des soins. Les antipsychotiques atypiques représentaient 60% des prescriptions (risperidone) ; et pour une minorité, des prescriptions d'antidépresseurs (19%), de psychostimulants (16%) et d'anxiolytiques (5%).

D Cohorte SUIVI

1 Constitution et aspects méthodologiques

La cohorte SUIVI a été constituée à partir de la cohorte MCDD, en retenant les sujets avec un suivi au-delà de l'âge de 15 ans, sous condition d'informations suffisantes quant au statut social et diagnostique.

Au total, **25 sujets** ont été inclus pour une moyenne d'âge de **18,3 ans** (15-24 ans) avec un délai moyen de **10 ans** entre les première (**T1** : 8,8 ans) et dernière évaluations (**T2** : 18,3 ans).

Les informations étaient renseignées soit par courrier extérieur (hospitalisation ou bilan diagnostic notamment au CEDA) soit dans le cadre d'une réévaluation dans le service.

Les caractéristiques principales des cohortes MCDD et SUIVI sont comparées sur le tableau ci-dessous. **On peut supposer que le sous-groupe SUIVI présente des troubles plus sévères** par rapport à la cohorte MCDD, puisqu'un suivi a été maintenu.

Nous avons relevé :

→ Des différences en faveur d'une sévérité supérieure dans le sous-groupe SUIVI : davantage de facteurs de risque psychosociaux (20% vs 14%), d'antécédents psychiatriques familiaux (50% vs 43%), d'antécédents personnels somatiques (28% vs 21%), de difficultés précoces dans les interactions sociales (22% vs 15%) et de régulation affective (48% vs 38,5%), et des niveaux cognitifs plus faibles (env. 2 points d'écart).

Ces différences n'étaient pas significatives ($p > 0,05$).

→ Des similitudes sur des marqueurs assez robustes comme les âges : du premier recours médical, début de prise en charge, du premier traitement médicamenteux et antipsychotique.

→ Et des différences en faveur d'une moindre sévérité dans le sous-groupe SUIVI : davantage de

sujets scolarisés en milieu ordinaire (76% vs 70,3% : différence non significative), et avec un « bon » niveau fonctionnel (40% vs 29,7% avec $p=0,049$).

Au total, la seule différence significative qui ressortait était plutôt en faveur d'une **moindre sévérité** du groupe SUIVI par rapport à la cohorte MCDD initiale. Concernant les « *perdus de vue* » du groupe MCDD initial : **1/** certains remplissaient les conditions de suivi au-delà de 15 ans mais n'ont pas été retenus car les informations étaient insuffisantes pour connaître le statut diagnostique ou social, **2/** nous avons noté qu'un certain nombre ne vivaient pas ou plus dans la région Rhône Alpes, **3/** de plus, étant données les spécificités du service, l'absence de réévaluations n'exclut pas un suivi ailleurs.

En fin de compte, même s'il n'est pas possible de le confirmer, beaucoup d'arguments sont en faveur d'une représentativité assez robuste de la cohorte SUIVI par rapport à la cohorte MCDD initiale.

	Cohorte MCDD		Cohorte Follow-up	
	%	n	%	n
Effectif		43		25
Données socio-démographiques				
Sexe				
F	14,0% (43)	6	8,0% (25)	2
G	86,0% (43)	37	92,0% (25)	23
Facteurs de risque psychosocial	14,0% (43)	6	20,0% (25)	5
Age moyen au bilan – diagnostic MCDD		8,5 ans $\pm$ 2,5		8,8 ans $\pm$ 2,5
Scolarité en primaire				
Cursus ordinaire	70,3% (37)	26	76,0% (25)	19
Spécialisé (CLIS, ITEP)	29,7% (37)	11	24,0% (25)	6
Antécédents familiaux (sujets ayant $\geq$ 1 atcd familial)				
Psychiatriques				
1e degré et 2e degré	48,6% (37)	18	54,5% (22)	12
1e degré	43,2% (37)	16	50,0% (22)	11
Histoire médicale précoce				
Complications obstétricales	31,6% (38)	12	30,4% (23)	7
Antécédents personnels somatiques	20,9% (43)	9	28,0% (25)	7
Retard développemental				
Langage	30,8% (39)	12	30,4% (23)	7
Motricité	5,1% (39)	2	8,7% (23)	2
Interactions sociales	15,4% (39)	6	21,7% (23)	5
Manifestations autres avant 3 ans				
Fonctions instinctuelles : sommeil, continence, appétit	35,9% (39)	14	39,1% (23)	9
Agitation psychomotrice	28,2% (39)	11	26,1% (23)	6
Dysrégulation affective	38,5% (39)	15	47,8% (23)	11
Diagnostic MCDD : bilan et caractéristiques cliniques				
Âge au 1e recours médical pour un motif lié au MCDD		5,2 ans $\pm$ 2,0		4,9 ans $\pm$ 2,2
Bilan cognitif WISC III				
Verbal		99,2 $\pm$ 24,3		97,7 $\pm$ 24,9
Performance		88,5 $\pm$ 20,7		85,9 $\pm$ 20,8
Comorbidités				
TDAH	89,7% (39)	35	82,6% (23)	19
TOP	43,6% (39)	17	34,8% (23)	8
Trouble du langage	43,6% (39)	17	43,5% (23)	10
Troubles spécifiques des apprentissages	46,2% (39)	18	43,5% (23)	10
Trouble de la coordination motrice	69,2% (39)	27	73,9% (23)	17
Tics	33,3% (39)	13	47,8% (23)	11
TOC	23,1% (39)	9	39,1% (23)	9
Niveau fonctionnel T1				
Faible	29,7% (37)	11	24,0% (25)	6
Intermédiaire	40,5% (37)	15	36,0% (25)	9
Bon	29,7% (37)	11	40,0% (25)	10
Prise en charge				
Âge en début de prise en charge		6,1 ans $\pm$ 2,5		5,8 ans $\pm$ 2,6
Âge 1e traitement médicamenteux		9,8 ans $\pm$ 3,6		9,9 ans $\pm$ 3,8
Âge 1e traitement antipsychotique		10,5 ans $\pm$ 2,7		10,6 ans $\pm$ 2,4

Tableau 11: Cohortes MCDD et SUIVI : comparatif

1.1 Devenir clinique en fin d'adolescence

Dans les situations où un changement de diagnostic n'avait pas été renseigné, il a été établi sur la

base du dossier médical (historique des observations et parcours de soin) et du DSM-5. En cas de diagnostics comorbides, l'affection principale retenue était celle responsable de l'altération fonctionnelle et/ou pour laquelle étaient prescrites les prises en charge exploratoires ou de soins. Il s'agissait pour ces situations, principalement des sujets avec TSA, chez qui des comorbidités étaient mentionnées (TOC, trouble anxieux) mais dont la faible intensité n'avait pas donné lieu à des prises en charge plus spécifiques : le recours aux soins dans leurs situations était davantage à visée exploratoire (CEDAⁿ) ou dans le cadre de consultations de surveillance annuelle.

1.1.1 Résultats généraux

DIAGNOSTICS PRINCIPAUX	Cohorte SUIVI	
	%	n
Effectif		25
Trouble du spectre schizophrénique	40,0%	10
schizophrénie	8,0%	2
Trouble schizoaffectif	8,0%	2
Trouble psychotique NS	8,0%	2
Episode psychotique bref isolé	12,0%	3
Trouble délirant	4,0%	1
Trouble du spectre bipolaire	8,0%	2
TBI avec caractéristiques psychotiques	4,0%	1
Trouble cyclothymique	4,0%	1
Trouble du spectre autistique	28,0%	7
Asperger	12,0%	3
TED NS	12,0%	3
Autisme typique	4,0%	1
TOC	4,0%	1
Trouble des conduites	4,0%	1
Trouble anxieux NS	4,0%	1
Absence de syndrome DSM	12,0%	3

Tableau 12: Cohorte SUIVI - Diagnostics Principaux

Au total, en fin d'adolescence (18,3 ans : 15-24 ans) les diagnostics retrouvés étaient :

- **40% (n=10) de trouble du spectre schizophrénique** : schizophrénie (n=2) ; trouble schizoaffectif (n=2) ; trouble psychotique non spécifié (n=2) ; épisode psychotique bref isolé (n=3) ; trouble délirant (n=1).
- **8% de trouble du spectre bipolaire (n=2)** : trouble bipolaire de type II (TB II) avec caractéristiques psychotiques (n=1) ; trouble cyclothymique (n=1).
- **28% de trouble du spectre autistique (TSA) (n=7)** : autisme (n=1) ; Syndrome d'Asperger (n=3) ; TED NS (n=3) (catégories DSM IV).
- **4% avec un trouble obsessionnel compulsif TOC (n=1), un trouble des conduites TC (n=1),**

ⁿ CEDA : Centre d'Evaluation et de Diagnostic de l'Autisme

un trouble anxieux non spécifié (n=1).

• 12% sans correspondance avec un syndrome du DSM (n=3).

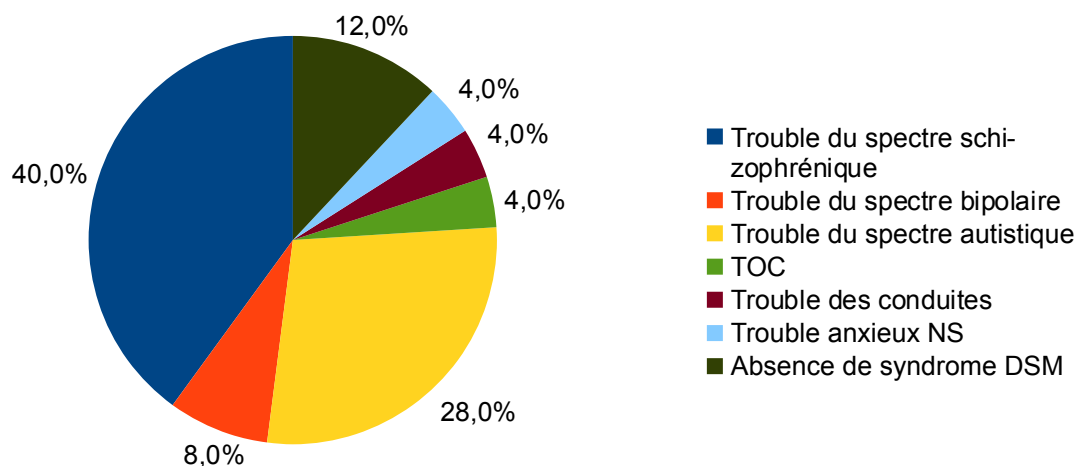


Illustration 7: Cohorte SUIVI - Diagnostics Principaux

1.1.2 Catégorie la plus représentée : troubles psychotiques

Troubles psychotiques		Cohorte SUIVI	
			25
Effectif	%	n	
Troubles psychotiques précoces <18 ans (dont épisodes psychotiques brefs)	44,0%	11	
Troubles psychotiques à début très précoce <13 an (dont épisodes psychotiques brefs)	12,0%	3	
Psychoses précoces <18 ans (sans épisodes psychotiques brefs)	32,0%	8	

Tableau 13: Cohorte SUIVI : Troubles Psychotiques

On compte parmi les troubles psychotiques les affections caractérisées par une altération des perceptions et de la pensée, entraînant une perte de contact avec la réalité (symptômes psychotiques : hallucinations, délire) : schizophrénie (8%, n=2), trouble schizophréniforme, trouble schizoaffectif (8%, n=2), trouble psychotique NS (8%, n=2), trouble délirant (4%, n=1), épisode psychotique bref (12%, n=3), trouble bipolaire (4%, n=1) et trouble dépressif avec symptômes psychotiques. Soit au total 44% de troubles psychotiques dans notre cohorte.

• **Mode d'installation :** pour la plupart (9/11 : 82%) des sujets ayant développé un trouble psychotique, le début a été marqué par un **épisode aigu inaugural**, sauf pour 2 cas (trouble

psychotique NS et trouble délirant) à début plus insidieux. Pour un cas de trouble psychotique bref, l'épisode était apparu après interruption spontanée d'un traitement antipsychotique, et résolu à la reprise.

- **L'âge de début** est avant 18 ans pour tous, définissant des troubles psychotiques précoces. Pour 3 sujets il a eu lieu avant 13 ans: 1 cas de schizophrénie (12 ans), 1 cas de TB II avec caractéristiques psychotiques (12 ans), et 1 cas d'épisode psychotique bref (11 ans).

- **On retrouvait au total** : 44% de troubles psychotiques à début précoce (n=11), dont près d'1 tiers à début très précoce avant 13 ans représentant 12% de la cohorte (n=3). Les cas de schizophrénie précoce représentaient 8% de la cohorte (n=2), dont 1 cas de schizophrénie à début très précoce avant 13 ans représentant 4% de la cohorte.

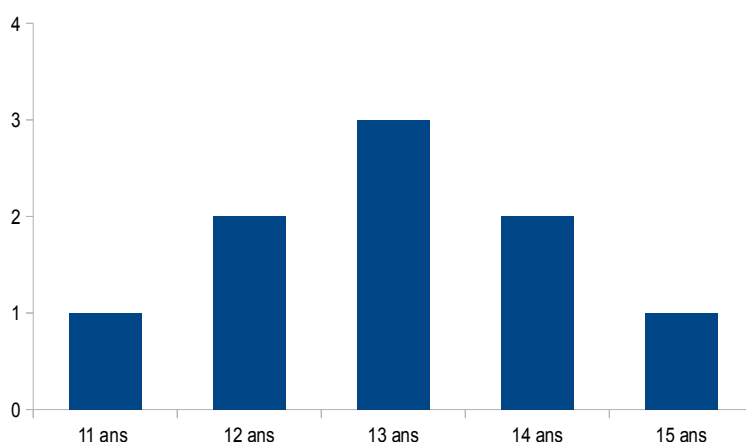


Illustration 8: Cohorte Suivie : Age au premier épisode psychotique aigu (concernait 9 sujets sur 11 avec troubles psychotiques).

- **Concernant les diagnostics d'épisode psychotique bref** (12%), les 3 sujets étaient en rémission complète depuis au moins un an. Malgré la présence pour 2 d'entre eux de troubles associés et persistants (TOC, trouble des conduites), nous avons retenu le trouble psychotique en affection principale pour rester dans l'axe de ce travail sur la vulnérabilité à la psychose.

Comme prévu dans le protocole, ces cas d'épisodes psychotique bref ne seront pas inclus dans le groupe **Psychoses Précoces** : nous nous intéressons à l'aspect *chronique* de la maladie psychotique, et il s'agit d'autre part d'un diagnostic *très peu stable* (Castro-Fornieles et al. 2011).

- **Les Psychoses Précoces représenteront donc 32% de la cohorte SUIVI** : schizophrénie (8%,

n=2), trouble schizoaffectif (8%, n=2), trouble psychotique NS (8%, n=2), trouble délirant (4%, n=1), trouble bipolaire (4%, n=1) avec symptômes psychotiques.

1.1.3 Seconde catégorie la plus représentée : Troubles du Spectre Autistique

Ils concernaient 28% (n=7) de la cohorte. Ces diagnostics avaient été établis au CEDA, et les observations rendaient compte d'un apaisement (voire une extinction) avec l'âge des critères MCDD (1) de dysrégulation affective et (3) de troubles du contenu de la pensée.

Il existait 3 cas de syndrome d'Asperger et 3 cas de TED NS (DSM-IV : version sous laquelle les diagnostics ont été faits). Chez ces sujets, des comorbidités étaient régulièrement associées : troubles praxiques, trouble déficitaire de l'attention, trouble anxieux léger, TOC léger. On comptait chez l'un d'entre eux un antécédent d'épisode dépressif majeur à 14 ans. Il existait un cas d'autisme typique, associé à des troubles du comportement externalisés.

1.1.4 Absence de syndrome DSM

Nous avons compté 3 sujets (12% de la cohorte) pour lesquels les observations décrivaient des améliorations progressives de la clinique infantile. Ces 3 sujets avaient maintenu une surveillance annuelle dans le service, et ne prenaient aucun traitement en fin de suivi. L'un d'entre eux n'en avait jamais eu, les deux autres avaient suivi un traitement antipsychotique à partir de 13,5 ans. Etant donné que la moyenne d'âge du premier traitement se situait à 10 ans pour l'ensemble de la cohorte, on peut supposer qu'il s'agissait de sujets chez qui la symptomatologie était d'emblée moins sévère.

1.2 Devenir fonctionnel en fin d'adolescence

	Cohorte SUIVI	
	%	n
Effectif		25
Niveau fonctionnel T1		
Faible	24,0% (25)	6
Intermédiaire	36,0% (25)	9
Bon	40,0% (25)	10
Niveau fonctionnel T2		
Faible	44,0% (25)	11
Intermédiaire	16,0% (25)	4
Bon	40,0% (25)	10
Evolution fonctionnelle		
Stable	52,0% (25)	13
En régression	28,0% (25)	7
En progression	20,0% (25)	5

Illustration 9: Cohorte SUIVI : Devenir fonctionnel

Nous avons utilisé les mêmes critères de cotation que dans la population infantile avec **3 niveaux d'autonomie** :

- faible : (T1) scolarité en milieu spécialisé ; (T2) vie en institution et/ou hospitalisation, et/ou travail en milieu protégé,
- intermédiaire : (T1) scolarité ordinaire et traitement antipsychotique ; (T2) travail en milieu ordinaire et traitement antipsychotique,
- et bon : (T1) scolarité ordinaire sans traitement antipsychotique ; (T2) formation ou travail en milieu ordinaire sans prescription d'antipsychotique.

On rappelle les **2 temps d'évaluation** :

- **T1** : évaluations initiales à l'âge moyen de **8,8 ans**,
- **T2** : en fin de suivi, à l'âge moyen de **18,3 ans**.

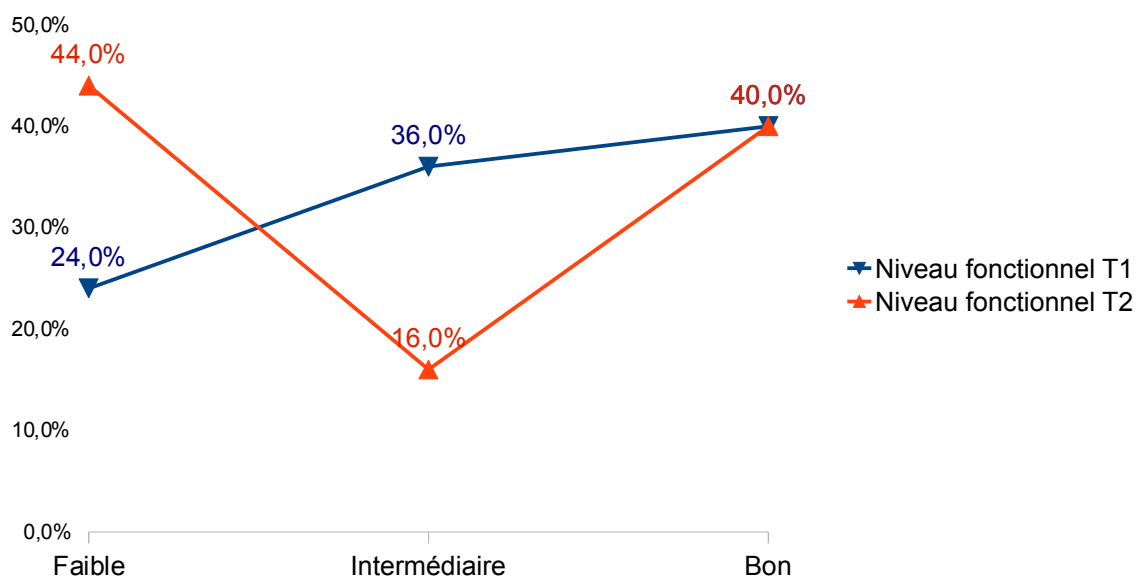


Illustration 10: Cohorte SUIVI : Evolution fonctionnelle en début (T1) et fin (T2) de suivi

• **Mouvements des niveaux d'autonomie entre T1 et T2 :**

En fin de suivi, le niveau fonctionnel :

→ est resté stable pour la *majorité* (52%),

→ s'est dégradé pour 28% des sujets (de 1 à 2 niveaux de différence),

→ s'est amélioré pour 20% (1 niveau de différence).

• **A T2 : le niveau moyen de la cohorte est plus faible en fin de suivi qu'au début.** La proportion de sujets évalués :

→ à un faible niveau d'autonomie a presque *doublé*,

→ à un niveau intermédiaire d'autonomie sont *2 fois moins nombreux*,

→ à un bon niveau d'autonomie est restée la *même*.

En pratique, il ne s'agit pas des sujets à un niveau intermédiaire au T1 qui se seraient secondairement dégradés. Les mouvements des niveaux fonctionnels de T1 à T2 sont représentés ci-dessous:

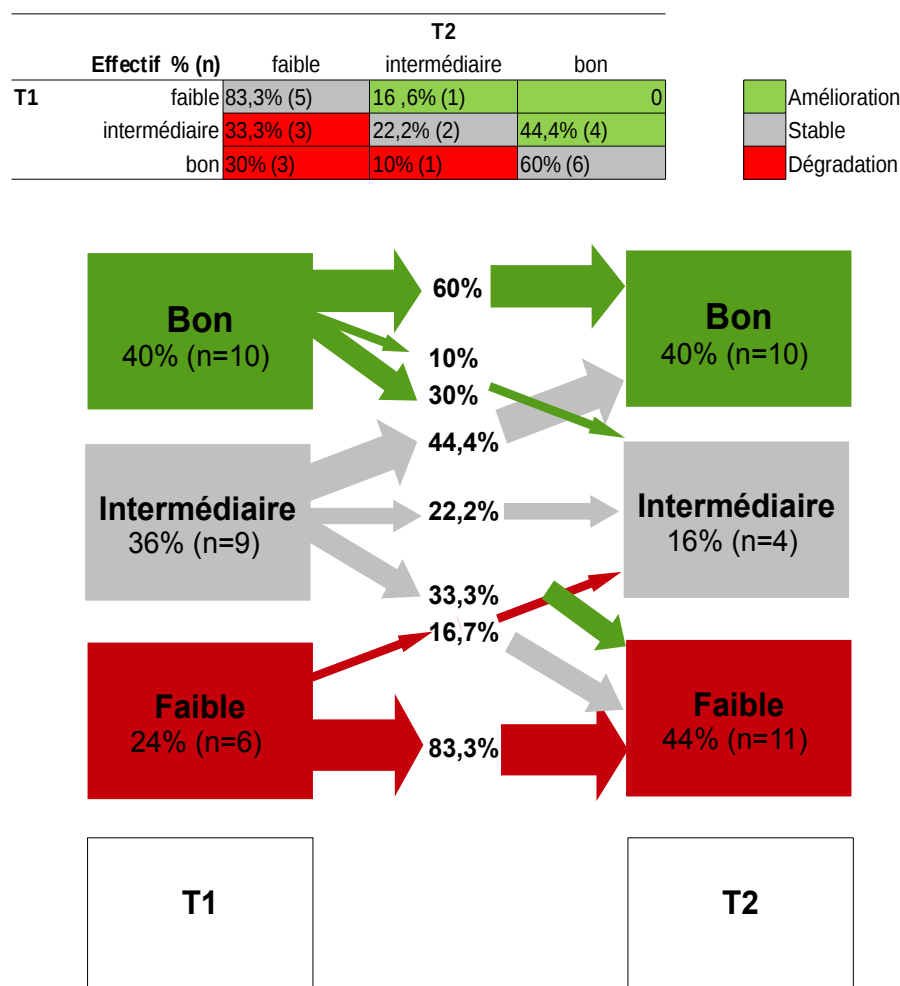


Illustration 11: Cohorte SUIVI - Mouvements des niveaux fonctionnels entre le début (T1) et la fin du suivi (T2)

- **Un niveau faible initial était significativement associé à un niveau fonctionnel faible en fin de suivi** ($p=0,026$), c'est-à-dire à une forte stabilité. La quasi totalité des sujets à un niveau d'autonomie évalué à faible à T1 le sont restés à T2 (83,3%, $n=5$), un sujet a connu une amélioration vers un niveau intermédiaire (16,6%).

- Les sujets évalués à un niveau d'autonomie **intermédiaire à T1 ont connu le plus de mouvements**, 44% ont présenté une amélioration fonctionnelle et 33% se sont dégradés.

- Parmi les sujets qui étaient situés à un **bon niveau d'autonomie à T1, 60%** le sont restés à T2, et 40% ont eu une dégradation dont **30% vers un niveau faible d'autonomie**.

=> Ainsi, le niveau d'autonomie est un marqueur robuste du devenir fonctionnel pour les sujets qui se situeraient initialement à un niveau faible (83% des sujets le restent), tandis qu'un bon niveau initial n'assure pas automatiquement un bon pronostic (seulement pour 60% des sujets).

E Cohorte suivie : SYNTHÈSE

Dans cette seconde partie, nous nous sommes intéressés aux trajectoires évolutives cliniques et sociales des sujets qui présentaient un tableau de MCDD dans l'enfance. 25 ont été inclus (15-24 ans) pour un délai moyen proche de 10 ans entre les premières (T1 : 8,8 ans) et dernières évaluations (T2 : 18,3 ans).

• Sur le plan clinique :

→ **44% ($n=11$) ont développé un trouble psychotique à début précoce (avant 18 ans) :** schizophrénie (8%, $n=2$), trouble schizoaffectif (8%, $n=2$), trouble psychotique NS (8%, $n=2$), trouble délirant (4%, $n=1$), épisode psychotique bref (12%, $n=3$), TB II avec symptômes psychotiques (4%, $n=1$).

- Pour la plupart (9/11 : 82%) le mode d'installation a été un **épisode aigu** initial (sauf pour le trouble délirant et un cas de trouble psychotique NS).
- Dans un tiers des cas, le premier épisode a eu lieu **avant l'âge de 13 ans**, dont un cas (4% de la cohorte) de schizophrénie à début très précoce.
- **D'évolution chronique pour 32%** (hors épisodes psychotiques brefs) : ils constitueront le groupe Psychose Précoce (PP).

→ **28%** présentent en fin de suivi un **trouble du spectre autistique** : de type Asperger ou d'autisme atypique (TED NS) dans la majorité des cas (24%, $n=6$), et un cas d'autisme typique (4%, $n=1$).

→ Parmi les autres diagnostics, des cas isolés (4%) de trouble cyclothymique, TOC, trouble des conduites, trouble anxieux non spécifié.

→ Enfin, 12% (n=3) **sans diagnostic** : ils présentaient une amélioration clinique et ne s'inscrivaient plus dans un cadre psychopathologique.

Au total, on comptait donc 40% de trouble du spectre schizophrénique, 28% de trouble du spectre autistique, 8% de trouble du spectre bipolaire, 12% de troubles divers (TOC, trouble anxieux NS, trouble des conduites) et 12% sans diagnostic (amélioration clinique).

• **Sur le plan fonctionnel**, entre T1 (8,8 ans) et T2 (18,3 ans), même si certains ont accédé à un meilleur niveau d'autonomie (20%), **près d'un tiers (28%) ont eu une perte d'autonomie et le niveau moyen de la cohorte a faibli**. Dans la moitié des cas (52%), le niveau fonctionnel initial restait stable en fin de suivi. **Un niveau fonctionnel faible initial était significativement prédictif d'un niveau fonctionnel faible à long terme.**

A l'issue de cette étude sur le devenir clinique et social dans le MCDD :

• **Sur le plan clinique :**

→ Un tiers (32%) des sujets a développé une psychose précoce pendant l'adolescence, débutant le plus souvent de manière aiguë (moyenne du premier épisode à 13 ans), et d'évolution chronique. En tenant compte des cas d'épisodes psychotique bref, près de la moitié (44%) ont développé un trouble psychotique à l'adolescence.

→ Parmi les deux autres tiers, le groupe clinique le plus représenté est le spectre autistique (28%), puis un groupe de sujets avec amélioration clinique (sans diagnostic DSM : 12%) et des cas d'épisodes psychotiques bref en rémission depuis au moins 1 an (12%).

• **Sur le plan fonctionnel** : le niveau fonctionnel moyen de la cohorte a faibli. Un niveau faible initial était significativement prédictif d'un maintien à un niveau faible à long terme. Tandis qu'un bon niveau initial était plus instable et moins garant d'un maintien à long terme.

Ces résultats confirment notre hypothèse initiale qui envisageait le MCDD comme un groupe à risque de psychose précoce, constituant un diagnostic d'intérêt dans le dépistage et la prévention dans l'enfance, comparable aux groupes UHR définis dans des populations adolescentes et jeunes adultes.

F Comparatif groupes Psychose Précoce et non Psychose Précoce

	Psychoses précoces			Non psychoses précoces		
	% (PP)	% (FU)	n	% (Non PP)	% (FU)	n
Effectif			8			17
Données socio-démographiques						
Sexe						
F	25,0% (8)	8,0% (25)	2	0,0% (17)	0,0% (25)	0
G	75,0% (8)	24,0% (25)	6	100,0% (17)	68,0% (25)	17
Age moyen au 1er recours médical pour un motif lié au MCDI			6,1 ans $\pm$ 2,1			4,2 ans $\pm$ 1,9
Age moyen au bilan – diagnostic MCDD			9,4 ans $\pm$ 2,6			8,5 ans $\pm$ 2,5
T2 : Âge en fin de suivi dans le service			18,0 ans $\pm$ 1,6			18,5 ans $\pm$ 2,3
T2 : Situation socio-professionnelle en fin de suivi						
Fin de cursus ou travail en milieu ordinaire	12,5% (8)	4,0% (25)	1	76,5% (17)	52,0% (25)	13
En institution, travail en milieu protégé	87,5% (8)	28,0% (25)	7	23,5% (17)	16,0% (25)	4
Antécédents familiaux (sujets ayant $\geq$ 1 atcd familial)						
Psychiatriques						
1e degré	85,7% (7)	27,3% (22)	6	33,3% (15)	22,7% (22)	5
Histoire médicale précoce						
Complications obstétricales	14,3% (7)	4,3% (23)	1	37,5% (16)	26,1% (23)	6
Antécédents personnels somatiques	25,0% (8)	8,0% (25)	2	29,4% (17)	20,0% (25)	5
Retard développemental						
Langage	28,6% (7)	8,7% (23)	2	31,3% (16)	21,7% (23)	5
Motricité	0,0% (7)	0,0% (23)	0	12,5% (16)	8,7% (23)	2
Interactions sociales	28,6% (7)	8,7% (23)	2	18,8% (16)	13,0% (23)	3
Manifestations autres avant 3 ans						
Fonctions instinctuelles : sommeil, continence, appétit	71,4% (7)	21,7% (23)	5	25,0% (16)	17,4% (23)	4
Agitation psychomotrice	28,6% (7)	8,7% (23)	2	25,0% (16)	17,4% (23)	4
Dysrégulation affective	57,1% (7)	17,4% (23)	4	25,0% (16)	17,4% (23)	4
Diagnostic MCDD : bilan et caractéristiques cliniques						
Âge au 1e recours médical pour un motif lié au MCDD			6,1 ans $\pm$ 2,1			4,2 ans $\pm$ 1,9
Orientation						
Parents	25,0% (8)	8,7% (23)	2	53,3% (15)	34,8% (23)	8
Ecole	75,0% (8)	26,1% (23)	6	46,7% (15)	30,4% (23)	7
Bilan cognitif WISC III						
Verbal			90,8 $\pm$ 15,9			101,1 $\pm$ 28,6
Performance			77,0 $\pm$ 22,2			90,3 $\pm$ 19,7
Evolution fonctionnelle						
Stable	25,0% (8)	8,0% (25)	2	64,7% (17)	44,0% (25)	11
Dégradation	75,0% (8)	24,0% (25)	6	5,9% (17)	4,0% (25)	1
Amélioration	0,0% (8)	0,0% (25)	0	29,4% (17)	20,0% (25)	5
Prise en charge						
Âge en début de prise en charge			6,4 ans $\pm$ 2,3			5,5 ans $\pm$ 2,7
Âge 1e traitement médicamenteux			11,1 ans $\pm$ 2,5			9,4 ans $\pm$ 4,2
Âge 1e traitement antipsychotique			10,8 ans $\pm$ 2,3			10,6 ans $\pm$ 2,5
Au moins 1 atcd d'hospitalisation (hors bilan, séquentiel ou H	87,5% (8)	28,0% (25)	7	11,8% (17)	8,0% (25)	2

Tableau 14: Groupes Psychose précoce et Non-PP : Caractéristiques Générales

- Le groupe Psychoses Précoces (PP) représente donc 32% de la cohorte SUIVI, répondant aux

critères d'un trouble psychotique d'évolution chronique : schizophrénie (8%, n=2), trouble schizoaffectif (8%, n=2), trouble psychotique NS (8%, n=2), trouble délirant (4%, n=1), trouble bipolaire (4%, n=1) avec symptômes psychotiques.

• **Le groupe non-Psychose Précoce (nonPP) représente 68% de la cohorte SUIVI** : TSA (28%, n=7), absence de diagnostic (12%, n=3), épisodes psychotique bref avec rémission depuis ≥ 1 an (12%, n=3), diagnostics isolés (4% $\times$ 4, n=1 $\times$ 4) de trouble cyclothymique, TOC, trouble anxieux non spécifié et trouble des conduites.

1.1 Caractéristiques socio-démographiques

	Cohorte SUIVI		Psychoses précoces		Non psychoses précoces	
	%	n	% (PP)	n	% (Non PP)	n
Effectif		25		8		17
Données socio-démographiques						
Sexe						
F	8,0% (25)	2	25,0% (8)	2	0,0% (17)	0
G	92,0% (25)	23	75,0% (8)	6	100,0% (17)	17
Saison de naissance						
Hiver	24,0% (25)	6	25,0% (8)	2	23,5% (17)	4
Printemps	28,0% (25)	7	25,0% (8)	2	29,4% (17)	5
Eté	24,0% (25)	6	0,0% (8)	0	35,3% (17)	6
Automne	24,0% (25)	6	50,0% (8)	4	11,8% (17)	2
Facteurs de risque psychosocial	20,0% (25)	5	25,0% (8)	2	17,6% (17)	3
Age moyen au 1er recours médical pour un motif lié au MCDI		4,9 ans $\pm$ 2,2		6,1 ans $\pm$ 2,1		4,2 ans $\pm$ 1,9
Age moyen au bilan – diagnostic MCDD		8,8 ans $\pm$ 2,5		9,4 ans $\pm$ 2,6		8,5 ans $\pm$ 2,5
Orientation						
Parents	43,5% (23)	10	25,0% (8)	2	53,3% (15)	8
Ecole	56,5% (23)	13	75,0% (8)	6	46,7% (15)	7
T2 : Âge en fin de suivi dans le service		18,3 ans $\pm$ 2,1		18,0 ans $\pm$ 1,6		18,5 ans $\pm$ 2,3
Scolarité en primaire						
Cursus ordinaire	76,0% (25)	19	75,0% (8)	6	76,5% (17)	13
Spécialisé (CLIS, ITEP)	24,0% (25)	6	25,0% (8)	2	23,5% (17)	4

Tableau 15: Comparatif Groupes PP et nonPP : Caractéristiques Sociodémographiques

1.1.1 Sexe, Saison de naissance, facteurs de risque psychosocial

- **Sexe** : Il n'y a aucune filles dans le groupe NonPP contre 25% (n=2) dans le groupe PP. A noter qu'il n'y avait dans la cohorte MCDD de départ que 6 filles sur les 43 sujets, dont 2 incluses dans la cohorte SUIVI ; toutes les deux ont évolué vers une psychose.
- **Saison de naissance** : la majorité du groupe PP est associée à des naissances en automne (50% vs 12%). A l'inverse, la majorité du groupe nonPP est associé à des naissances l'été (35% contre 0%).
- **Facteurs de risque psychosociaux** : ils sont supérieurs dans le groupe PP (25% contre 17%,6%).

N'étaient comptés comme facteurs de risque psychosociaux que les situations de recours social, témoignant de dysfonctionnements au sein de la famille : placement en foyer d'hébergement (MECS), aide éducative administrative (AEA), information préoccupante (IP).

- Sur un plan statistique, le fait d'être une **filles** et un **environnement psychosocial** négatif étaient significativement associés au développement d'une psychose. La différence observée de saisons de naissance (PP : prédominance en automne ; nonPP : prédominance en été) n'était pas significative.

1.1.2 Ages et orientation initiale

- Il y a un **retard de près de 2 ans pour le premier recours médical** pour le groupe PP par rapport au nonPP (à 6 ans en moyenne contre 4 ans ; médianes équivalentes).
- **Les bilans initiaux** de MCDD réalisés dans le service ont aussi eu lieu **plus tard** dans le groupe PP (9,4 ans en moyenne contre 8,5 ans).

Sur un plan statistique, ces différences de 2 à 1 an n'étaient pas significatives.

- **L'orientation initiale** a été plus fréquemment par le biais de l'école dans le groupe PP que sur initiative des parents (75% par l'école contre 47% dans le groupe nonPP). Dans le groupe nonPP, les orientations par l'école ou sur initiative des parents sont plus équilibrés : il faut tenir compte du fait qu'ils ont été adressés plus tôt donc susceptibles de ne pas être encore scolarisés.

1.1.3 Scolarité pendant le primaire

Du point de vue du cursus scolaire pendant le primaire les 2 groupes sont **comparables** à la cohorte globale, avec trois quarts des sujets en cursus ordinaire et un quart orientés vers une éducation spécialisés.

1.2 Antécédents familiaux

	Cohorte SUIVI		Psychoses précoces		Non psychoses précoces	
	%	n	% (PP)	n	% (Non PP)	n
Effectif		25		8		17
Antécédents familiaux (sujets ayant ≥ 1 atcd familial)						
Psychiatriques						
1e degré et 2e degré	54,5% (22)	12	85,7% (7)	6	40,0% (15)	6
1e degré	50,0% (22)	11	85,7% (7)	6	33,3% (15)	5
2e degré	18,2% (22)	4	28,6% (7)	2	13,3% (15)	2
Trouble de l'humeur						
1e degré + 2e degré	27,3% (22)	6	57,1% (7)	4	13,3% (15)	2
1e degré	22,7% (22)	5	42,9% (7)	3	13,3% (15)	2
Troubles neurodéveloppementaux	18,2% (22)	4	42,9% (7)	3	6,7% (15)	1

Tableau 16: Comparatif groupes PP et nonPP : Antécédents familiaux

Les antécédents étaient très nettement **supérieurs** dans le groupe PP : 86% contre 33% comptaient au moins 1 antécédent chez les apparentés au premier degré. Ils concernaient :

→ Les troubles de l'humeur (dépressions) : 43% contre 13%,

→ et les troubles neurodéveloppementaux (troubles praxiques, troubles du langage, dyslexie) : 43% contre 7%.

On ne retrouvait aucun antécédent de trouble psychotique dans la cohorte SUIVI.

Ces différences observées n'étaient pas statistiquement significatives.

1.3 Histoire médicale précoce

	Cohorte SUIVI		Psychoses précoces		Non psychoses précoces	
	%	n	% (PP)	n	% (Non PP)	n
Effectif		25		8		17
Histoire médicale précoce						
Complications obstétricales	30,4% (23)	7	14,3% (7)	1	37,5% (16)	6
Antécédents personnels somatiques	28,0% (25)	7	25,0% (8)	2	29,4% (17)	5
Retard développemental						
Langage	30,4% (23)	7	28,6% (7)	2	31,3% (16)	5
Motricité	8,7% (23)	2	0,0% (7)	0	12,5% (16)	2
Interactions sociales	21,7% (23)	5	28,6% (7)	2	18,8% (16)	3
Manifestations autres avant 3 ans						
Fonctions instinctuelles : sommeil, appétit	39,1% (23)	9	71,4% (7)	5	25,0% (16)	4
Agitation psychomotrice	26,1% (23)	6	28,6% (7)	2	25,0% (16)	4
Dysrégulation affective	47,8% (23)	11	57,1% (7)	4	25,0% (16)	4

Tableau 17: Comparatif Groupes PP et nonPP : Histoire médicale précoce

1.3.1 Complications obstétricales et Antécédents somatiques personnels

- **Les complications obstétricales** étaient significativement plus fréquentes dans le groupe nonPP (plus du double par rapport au groupe PP : 37,5% contre 14%).
- **Les antécédents somatiques personnels** étaient aussi significativement plus fréquents dans le groupe nonPP (29% contre 25%). Il s'agissait : d'AVC à la naissance, d'épilepsie, d'un cas d'intoxication au mercure à 12 mois.

1.3.2 Retards de développement et manifestations précoces

- Le groupe PP compte davantage de manifestations « subjectives » perçues précocément par les parents : perturbation des fonctions instinctuelles, du sommeil et de l'appétit (71% contre 25%) ; agitation psychomotrice (29% contre 25%) ; dysrégulation affective (57% contre 25%). Les différences d'anomalies développementales plus « objectives » sont moins nettes : retard de langage comparables (29% contre 31%) ; moins de retard moteur dans le groupe PP (0% contre 12,5%) ; et davantage de troubles des interactions sociales précoces (29% contre 19%).
- Paradoxalement, alors que les parents du groupe PP ont plus fréquemment perçu des difficultés précoces, les premières consultations ont eu lieu 2 ans plus tard que dans le groupe nonPP, et plus souvent adressés par l'école.

1.4 Caractéristiques cliniques et bilans réalisés

	Cohorte SUIVI		Psychoses précoces		Non psychoses précoces	
	%	n	% (PP)	n	% (Non PP)	n
Effectif		25		8		17
Diagnostic MCDD : bilan et caractéristiques cliniques						
Âge au 1 ^{er} recours médical pour un motif lié au MCDD		4,9 ans $\pm$ 2,2		6,1 ans $\pm$ 2,1		4,2 ans $\pm$ 1,9
Orientation						
Parents	43,5% (23)	10	25,0% (8)	2	53,3% (15)	8
Ecole	56,5% (23)	13	75,0% (8)	6	46,7% (15)	7
Bilan cognitif WISC III						
Verbal		97,7 $\pm$ 24,9		90,8 $\pm$ 15,9		101,1 $\pm$ 28,6
Performance		85,9 $\pm$ 20,8		77,0 $\pm$ 22,2		90,3 $\pm$ 19,7
Comorbidités						
TDAH	82,6% (23)	19	50,0% (8)	4	100,0% (15)	15
TOP	34,8% (23)	8	37,5% (8)	3	33,3% (15)	5
Trouble du langage oral	43,5% (23)	10	37,5% (8)	3	46,7% (15)	7
Troubles spécifiques des apprentissages	43,5% (23)	10	12,5% (8)	1	60,0% (15)	9
Trouble de la coordination motrice	73,9% (23)	17	75,0% (8)	6	73,3% (15)	11
Tics	47,8% (23)	11	62,5% (8)	5	40,0% (15)	6
TOC	39,1% (23)	9	37,5% (8)	3	40,0% (15)	6

Tableau 18: Comparatif Groupe PP et non PP : Caractéristiques cliniques

1.4.1 Comorbidités

Le groupe **nonPP** présente plus de comorbidités : TDAH (100% contre 50%), troubles du langage oral (47% contre 37,5%), et des troubles des apprentissages (60% contre 12,5%) par rapport au groupe PP.

1.4.2 Bilans cognitifs

Le groupe PP présente des scores **inférieurs** au groupe nonPP, avec des écarts de 10 points en verbal (91 : à la limite de la zone moyen faible, contre 101 pour le groupe nonPP dans la moyenne) et jusqu'à 13 points en performance (77 : zone limite, contre 90,3 pour le groupe nonPP). Pour les deux groupes, les aptitudes verbales largement meilleures avec des différences de 11 (nonPP) à 13 points (PP) entre les indices verbal et performance.

Nous ne disposons pas des bilans de tous les sujets, ne nous permettant pas de vérifier la corrélation.

1.4.3 Bilans projectifs

Le cadre méthodologique ne se prêtait pas à une étude comparative de ces bilans : nous ne disposons que des conclusions, et il requiert une grille d'analyse spécifique.

1.5 Devenir psychosocial

1.5.1 Situation socio-professionnelle en fin de suivi (T2)

	Cohorte SUIVI		Psychoses précoces		Non psychoses précoces	
	%	n	% (PP)	n	% (Non PP)	n
Effectif		25		8		17
Données socio-démographiques						
T2 : Situation socio-professionnelle en fin de suivi						
Fin de cursus ou travail en milieu ordinaire	56,0% (25)	14	12,5% (8)	1	76,5% (17)	13
En institution, travail en milieu protégé	44,0% (25)	11	87,5% (8)	7	23,5% (17)	4

Tableau 19: Comparatif groupes PP et nonPP : Situation socio-professionnelle (T2)

En fin de suivi, la majorité des sujets PP (87,5%) n'a pas pu finir un cursus scolaire classique (soins études, IMPro). Ils travaillent en milieu protégé (ESAT), ou bénéficient d'un hébergement en institution ou d'hospitalisations séquentielles.

Les proportions sont inversées dans le groupe nonPP où la majorité des sujets poursuivent une formation en milieu ordinaire (CAP, BAC Pro, licence, école).

1.5.2 Niveau fonctionnel

	Cohorte SUIVI		Psychoses précoces		Non psychoses précoces	
	%	n	% (PP)	n	% (Non PP)	n
Effectif		25		8		17
Diagnostic MCDD : bilan et caractéristiques cliniques						
Niveau fonctionnel T1						
Faible	24,0% (25)	6	25,0% (8)	2	23,5% (17)	4
Intermédiaire	36,0% (25)	9	25,0% (8)	2	41,2% (17)	7
Bon	40,0% (25)	10	50,0% (8)	4	35,3% (17)	6
Niveau fonctionnel T2						
Faible	44,0% (25)	11	87,5% (8)	7	23,5% (17)	4
Intermédiaire	16,0% (25)	4	12,5% (8)	1	17,6% (17)	3
Bon	40,0% (25)	10	0,0% (8)	0	58,8% (17)	10
Evolution fonctionnelle						
Stable	52,0% (25)	13	25,0% (8)	2	64,7% (17)	11
Dégradation	28,0% (25)	7	75,0% (8)	6	5,9% (17)	1
Amélioration	20,0% (25)	5	0,0% (8)	0	29,4% (17)	5

Tableau 20: Comparatif groupes PP et nonPP : Evolution fonctionnelle

- En fin de suivi, la majorité des sujets PP (75% contre 5,9%) se sont dégradés sur le plan de l'autonomie, tandis que la majorité des sujets nonPP (65% contre 25%) est restée à un niveau **stable**, et a même connu une **amélioration** pour 30% d'entre eux (contre 0%). Ainsi, alors que le groupe PP comptait davantage de sujets à un bon niveau en début de suivi (50% contre 35,3%), il n'en reste

plus en fin de suivi, et la proportion de sujets évalués à un **faible** niveau est devenue très supérieure au groupe nonPP (87,5% contre 23,5%).

- Dans le groupe nonPP, de la même façon que des **améliorations cliniques** étaient observées (absence de diagnostic, ou diminution des critères (1) et (3) pour les TSA), ils présentent parallèlement une **amélioration fonctionnelle** en fin de suivi avec un passage de **35% à 60% des sujets à un bon** niveau d'autonomie. Dans ce groupe, le nombre de sujets évalués à un niveau faible est resté le même entre les 2 temps du suivi.

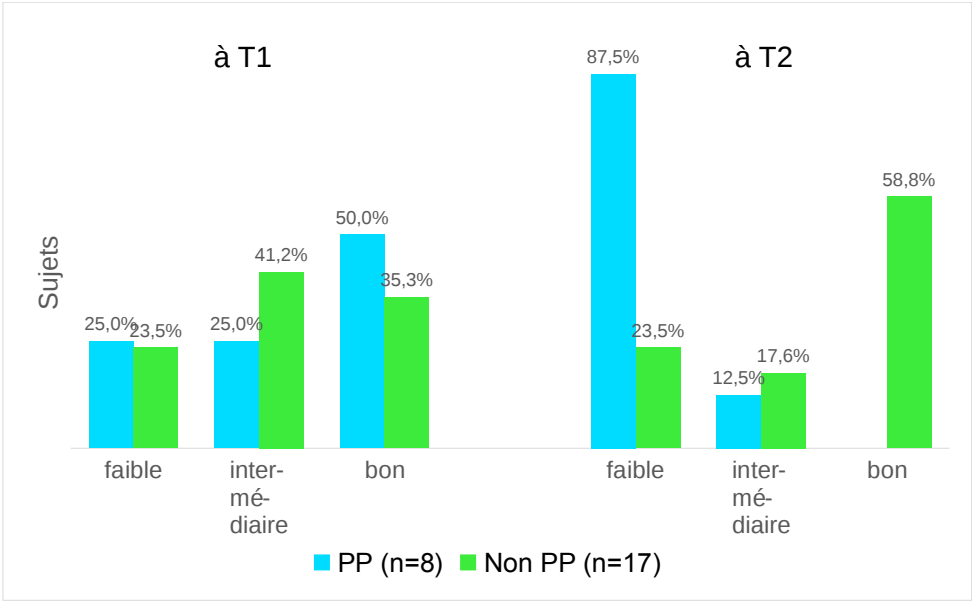


Illustration 12: Comparatif Groupes PP et non PP : Evolution des niveaux fonctionnels

1.6 Prise en charge

	Cohorte SUIVI		Psychoses précoces		Non psychoses précoces	
	%	n	% (PP)	n	% (Non PP)	n
Effectif		25		8		17
Prise en charge						
Âge en début de prise en charge		5,8 ans ±2,6		6,4 ans ±2,3		5,5 ans ±2,7
Âge 1e traitement médicamenteux		9,8 ans ±3,7		10,8 ans ±2,5		9,4 ans ±4,2
Âge 1e traitement antipsychotique		10,8 ans ±2,5		11,1 ans ±2,5		10,6 ans ±2,5
Au moins 1 atcd d'hospitalisation (hors bilan, séquentiel ou HI	36,0% (25)	9	87,5% (8)	7	11,8% (17)	2

Tableau 21: Comparatif groupes PP et nonPP : Prises en charge

1.6.1 Age en début de prise en charge

Elle est **plus tardive de 1 an dans le groupe PP**, à 6,4 ans contre 5,5 ans dans le groupe nonPP, mais non significative.

1.6.2 Traitement médicamenteux

Dans les 2 groupes, le **premier traitement médicamenteux** (toutes classes) a été prescrit 4 ans (à l'âge de 10 ans) en moyenne après le début des prises en charge, et donc **plus tard pour le groupe PP** avec un écart entre les groupes de près **d'1 an et demi** (1,4 mois).

Cet écart se resserre ensuite, avec un premier **traitement antipsychotique (APA)** initié ensuite avec 0,5 ans entre les groupes, toujours plus tardivement pour le groupe PP (11,1 ans contre 10,6 ans).

=> **Les âges plus tardifs de prises en charge** (1 an), d'instauration d'un traitement toutes classes (1,5 ans) et APA (0,5 ans) associés au groupe PP n'étaient pas statistiquement significatifs.

1.6.3 Hospitalisations

Nous n'avons pas retenu ici les hospitalisations séquentielles ou en hôpital de jour, que nous avons référées au statut psychosocial (critères de niveau d'autonomie).

Les antécédents d'hospitalisations pour les **sujets PP sont très nettement supérieurs** aux sujets nonPP, à 87,5% contre 11,8%.

G Comparatif groupes Psychose Précoce et non Psychose Précoce : SYNTHESE

Lien entre les critères et l'évolution des sujets vers une psychose précoce : i) Les critères de nature qualitative ont été testés par des tests de Chi-2 (si 2 valeurs) ou par une ANOVA (si 3 valeurs). Si l'ANOVA est significative, des tests de comparaison multiple de Tuckey ont été réalisés. ii) Les critères de nature quantitative paramétrique (P) ont été testés par un test de Student avec correction de Welch, après test de la normalité de la distribution par un test d'Agostino-Pearson.

	nature du critère	évolution vers une PP
Genre	qualitatif	*
Age 1er contact médical	quantitatif (P)	ns
Age bilans MCDD	quantitatif (P)	ns
Age 1er traitement toutes classes	quantitatif (P)	ns
Age 1er traitement Antipsychotique	quantitatif (P)	ns
Situation psychosociale	qualitatif	*
Saison de naissance	qualitatif	ns
Complications obstétricales	qualitatif	*
Atcd Somatique	qualitatif	*
Atcd familiaux	quantitatif (P)	ns
Niveau fonctionnel	qualitatif	*

Dans cette 3ème partie, nous avons cherché à repérer des facteurs associés au risque de développer une psychose chez des sujets ayant présenté un tableau de MCDD dans l'enfance.

A partir de la cohorte SUIVI, nous avons comparé 32% (n=8) des sujets ayant développé une Psychose Précoce « PP », aux 68% (n=17) n'ayant pas développé de psychose « non-PP » sur différents critères issus des évaluations en début (T1) et en fin de suivi (T2).

• **Sur le plan fonctionnel**, le groupe PP était significativement associé à une dégradation du niveau d'autonomie (75% contre 5,9%). A T2, ils sont 87,5% évalués à un niveau faible d'autonomie (contre 23,5%). Le groupe nonPP conserve en majorité son niveau initial (65% stables), voire s'améliore pour 30% d'entre eux. A T1, le groupe PP comptait pourtant plus de sujets évalués à un bon niveau (50% contre 35%).

=> **Le niveau fonctionnel initial n'était pas prédictif d'une évolution clinique vers une psychose ou non. En revanche, un niveau fonctionnel faible initial était significativement associé au maintien d'un niveau d'autonomie faible à long terme. Parmi les 2/3 (68%) des sujets de la cohorte n'ayant pas développé de psychose : la majorité gardait un niveau fonctionnel stable et près d'1/3 avait un meilleur niveau à long terme.**

• **Critères associés au groupe PP (facteurs de risque) :**

→ **Le genre** : il y a moins de filles avec MCDD mais elles étaient significativement plus à risque d'une complication psychotique.

→ **Des facteurs de risque psychosociaux** sont significativement plus fréquents,

→ **Une spécificité des saisons de naissance** était difficilement évaluable sur ce faible effectif, mais on relevait une rythmicité opposée entre le groupe PP (davantage en automne : 50% contre 12%) et non PP (en été : 35% contre 0%),

→ **Des antécédents familiaux** non spécifiques de trouble dépressifs et de troubles neurodéveloppementaux, étaient plus fréquents (86% contre 33%). A noter qu'on ne retrouvait aucun antécédent familial de psychose ou de trouble bipolaire.

→ **Des retards de prise en charge** importants étaient associés au groupe PP : dans le premier recours médical (écart de 2 ans par rapport au nonPP), le début des prises en charge (1 an), la première prescription médicamenteuse toutes classes (1,5 ans), et un premier traitement APA (0,5 ans).

→ **Une orientation** plus fréquente par le biais de l'école (75% contre 47%) que sur l'initiative des parents.

→ **Des manifestations précoces** plus fréquemment perçues par les parents dans le groupe PP, de nature plutôt subjectives (troubles du sommeil, de l'appétit, agitation psychomotrice, dysrégulations affectives). Leur plus grande fréquence contraste avec l'orientation plus tardive vers le soin, et davantage le fait de l'école.

→ **Plus faible niveau cognitif** : de 10 à 13 points par rapport aux moyennes du groupe nonPP (QIV 91 vs 101 ; QIP 77 vs 90).

→ **Davantage d'hospitalisations** : 87,5 contre 12%.

→ **Des données n'ont pas pu être exploitées** : les informations concernant **des consommations de toxiques ou des événements de vie négatifs, les examens paracliniques (neuroimagerie), les bilans projectifs** (recueil insuffisant).

• **Des critères étaient associés au groupe non PP :**

→ **Des complications obstétricales** plus fréquentes (37,5% contre 14%),

→ **Des comorbidités somatiques (neurologiques)** plus fréquentes (29,4% contre 25%),

→ **Des naissances** majoritairement en été (35,3% contre 0% dans le groupe PP),

→ **Davantage de comorbidités neurodéveloppementales** : TDAH (100% contre 50%), trouble du langage (47% contre 37,5%) et spécifiques des apprentissages (60% contre 12,5%).

• **Sur le plan statistique**, les tests n'ont pas toujours pu être appliqués, les effectifs étant de très

petite taille (PP : n=8) et les données n'étant pas toujours disponibles pour tous les sujets.

→ Des associations significatives ($p < 0,05$) ont été retrouvées entre le développement d'une psychose précoce et : le genre (féminin), un environnement psychosocial à risque, une dégradation fonctionnelle.

→ Des associations significatives ($p < 0,05$) ont aussi été retrouvées associées au groupe n'ayant pas développé de psychose : une plus grande fréquence de complications obstétricales et de comorbidités somatiques.

• Un lien entre la sévérité symptomatique initiale et le développement d'une psychose aurait été intéressant à évaluer. En l'absence d'échelles (CGI), nous avons essayé de nous baser sur des critères indirects de sévérité :

→ des critères de moindre sévérité étaient retrouvés dans le groupe PP comme : 1/ un meilleur niveau fonctionnel initial (50% à un bon niveau contre 35% et équivalents à un niveau faible), 2/ la démarche plus tardive de soins mais qui peut aussi traduire un environnement défaillant, 3/ moins de comorbidités (TDAH, troubles du langage et des apprentissages).

→ dans leur scolarité les 2 groupes étaient comparables (75% en ordinaire).

→ **Au total**, sans pouvoir conclure, certains indicateurs dénotent paradoxalement d'une symptomatologie initiale plus discrète dans le groupe PP.

Dans notre cohorte, suivant le devenir clinique et social de sujets avec MCDD (n=25), nous avons constaté :

• **qu'un tiers développait une psychose précoce**, pendant l'adolescence (en moyenne 4 ans après les évaluations initiales) associée à une **dégradation fonctionnelle**. Des facteurs associés ont été analysés :

→ Des critères montraient une *association significative* avec une transition psychotique : être une filles, et l'existence de facteurs de risque psychosociaux.

→ D'autres critères étaient *reliés mais statistiquement non significatifs* (trop faible effectif, les tests n'ont pas pu être réalisés dans certains cas) : un retard de prise en charge, d'avantage d'antécédents familiaux de dépression ou neurodéveloppementaux, un plus faible niveau cognitif, d'avantage de manifestations précoces aspécifiques, une surreprésentation des naissances en automne.

→ La relation avec la sévérité symptomatique initiale n'a pas pu être évaluée en l'absence d'échelle.

Cependant, au regard de certains marqueurs indirects, la symptomatologie initiale pourrait être *plus discrète* dans le groupe PP et donc *non prédictive* d'une transition psychotique.

→ La relation avec le niveau d'autonomie initial : qui n'est *pas prédictive* du devenir clinique. Au contraire, les sujets ayant développé une Psychose présentaient plus fréquemment un bon niveau fonctionnel.

• **Deux tiers ne développaient pas de psychose précoce, avec un niveau fonctionnel stable pour la majorité, voire une amélioration pour près d'un tiers.** Dans ce groupe, les symptômes cliniques tendaient à s'améliorer (12% sans diagnostic ; 28% avec un diagnostic de TSA qui ne remplissaient plus les critères de dysrégulation thymique ou de symptômes psychotic-like du MCDD). Des facteurs associés ressortaient :

→ *significatifs* : comme une plus grande fréquence de complications obstétricaux et de comorbidités somatiques,

→ *non significatifs* : une rythmicité des naissances associée à l'été, davantage de comorbidités neurodéveloppementales (TDAH, troubles du langage et des apprentissages).

• **Un retard de prise en charge** est associé au groupe ayant développé une psychose précoce : il constituerait un axe de prévention. Etant donné le manque de littérature dans ce domaine pour les MCDD, nous ferons une synthèse en dernière partie des données actuelles concernant les UHR.

VII Discussion

A Cohorte MCDD

1 Rappel des résultats

Au total, 43 sujets ont été inclus dans la cohorte MCDD : ils représentent près de 30% des sujets avec TED NS (RSS) admis dans le service entre 2001 et 2008.

- Il s'agissait très majoritairement de garçons (86%) âgés en moyenne de 8,5 ans au moment des évaluations.
- **La première démarche médicale** en lien avec un symptôme du MCDD a lieu vers l'âge de 5 ans, et majoritairement sur orientation de l'école (2/3).
- **Des signes non spécifiques** du MCDD sont repérés très tôt dans la vie de l'enfant et très fréquemment (80%). Par ordre décroissant : des manifestations affectives et anxieuses (38,5%), des troubles du sommeil (36%), un retard de langage (31%), une agitation psychomotrice (28%), des troubles des interactions sociales et des troubles moteurs.
- **Les comorbidités** les plus fréquentes étaient : un TDAH (90%) et des troubles praxiques (70%), puis chez près d'un sujet sur deux : des troubles du langage oral (43%), des troubles spécifiques des apprentissages (46%), des troubles oppositionnels avec provocation (43%) ; les tics (33%) et les troubles obsessionnels compulsifs (23%) sont moins répandus. Ces diagnostics, analysés dans ce travail en tant que comorbidités, doivent plutôt être considérées comme **des dimensions cliniques interdépendantes** (cognitives, affectives, anxieuses) du syndrome plus large que constitue le MCDD. Les tests attentionnels par exemple, insuffisants ici pour permettre une analyse, concluaient généralement dans ce sens, faisant l'observation d'un déficit neuropsychologique modulé par une dimension affective des troubles.
- **Le bilan cognitif** illustre bien l'hétérogénéité développementale avec jusqu'à 20 points d'écart entre les indices (en moyenne : ICV 94, IRP 89, IMT 86, IVT 74). Les meilleures performances se situaient dans la moyenne (verbal) de la population générale et les moins bonnes dans la limite (vitesse de traitement). L'indice de raisonnement perceptif est en moyenne plus faible que le verbal. Ces données reflètent la clinique : 90% présentent un TDAH, et la prédominance des troubles praxiques (69%) par rapport aux troubles du langage (44%). Si les compétences attentionnelles sont quasi constamment touchées, il y a une alternance entre les domaines verbal (IRP > ICV quand calculs hors dyspraxies) ou praxique (plus fréquent).
- **Sur le plan scolaire**, près d'un tiers d'entre eux avait été réorienté dès le primaire vers une

éducation spécialisée, en lien avec les difficultés d'acquisitions scolaires (CLIS : 16%) ou les troubles comportementaux (ITEP : 14%). La scolarité des enfants qui suivaient un cursus ordinaire en primaire (70%) n'a pas été simple : près d'un sur deux a redoublé au moins une classe, et la quasi totalité a nécessité des aménagements.

- **Les bilans projectifs** rendaient compte d'éléments psychotiques ou prépsychotiques. Les thématiques les plus fréquemment retrouvées étaient : des troubles du contact avec la réalité (70%), l'anxiété (67%), des problématiques archaïques (60%), des problématiques identitaires (60%), une désorganisation (47%) et des perturbations des affects (43%).
- **Des antécédents familiaux psychiatriques et neurodéveloppementaux** étaient présents chez près d'1 sujet sur 2 (43%) : antécédents de dépression, troubles développementaux (retards de langage, troubles praxiques, troubles spécifiques des apprentissages) ou d'abus de substances.
- **Des complications obstétricales**, chez près d'un tiers (32%) des sujets (prématurité, RCIU, petit poids de naissance, diabète gestationnel).
- **Les facteurs de risque psychosociaux** sont rares : 14%.
- **Les prises en charge** débutaient en moyenne 1 an après la première consultation en lien avec le MCDD, vers l'âge de 6 ans. Elles étaient généralement multidisciplinaire (orthophonie, psychomotricité), aménagées autour d'un travail psychothérapique. Un traitement médicamenteux était prescrit chez près de 90% d'entre eux, vers l'âge de 10 ans, 4 ans après le début des soins. Les antipsychotiques atypiques représentaient 60% des prescriptions (risperidone) ; et pour une minorité, des prescriptions d'antidépresseurs (19%), de psychostimulants (16%) et d'anxiolytiques (5%).

2 Discussion

- **Il existe peu de cohortes MCDD** ou de ces équivalents à notre connaissance (à Yale (Towbin et al. 1993), au NIMH pour le MDI (Kumra et al. 1998), aux Pays-Bas (B. E. Lahuis 2008; Sprong et al. 2008; Van Engeland and Van der Gaag 1994), en France pour la Dysharmonie Psychotique (Xavier et al. 2011), et ce travail de constitution peut ouvrir la voie à d'autres projets d'étude à partir des premières données exploratoires retrouvées ici (prédictibilité des tests projectifs par exemple).

Certaines données sont rarement analysées (parcours scolaire) ou n'ont jamais été recueillies (saison de naissance, bilans projectifs, traitements médicamenteux).

- **Les 43 sujets inclus** représentent près d'un tiers (29% de 147 dossiers) des sujets avec diagnostic de TED NS (>18 ans) admis entre 2001 et 2008. 2001 était une limite « technique » des archives : parmi ces dossiers, la primo admission pouvait être antérieure (1997-2000).

• **La conformité vis-à-vis des critères MCDD** s'est faite par une double évaluation avec un clinicien sénior. La discussion a surtout porté sur des aspects sémiologiques, illustrant les rapports équivoques des dimensions symptomatiques au sein de la nosographie. Cela concernait notamment le 3ème critère des troubles de la pensée (intrusions, bizarreries, incohérences) : délicat à discriminer par rapport aux idées fixes ou aux intérêts répétitifs dans les TED ; aux pensées répétitives, intrusives ou aux conduites compulsives dans les TOC ; ou encore à des coqs à l'âne, un discours ou des conduites relativement désorganisées dans un TDAH. Si la plupart des dossiers ont été inclus sans réserve, d'autres ont été discutés pour une meilleure homogénéité, c'était notamment le cas des dossiers avec contextes d'adoption. Les situations d'adoptions tardives n'ont généralement pas été retenues (pertes de données dont facteurs traumatiques méconnus, tonalité différente des symptômes).

• **Les données recueillies étaient conformes à la littérature** : très forte prédominance masculine, premières démarches de soin entre 4 et 6 ans, grande diversité des motifs initiaux et leur aspécificité. Très fréquemment des difficultés sont repérées avant 3 ans : objectivables comme des anomalies développementales chez près d'un enfant sur 2, mais majoritairement subjectives pour près de 2 enfants sur 3 (manifestations affectives ou comportementales : pleurs, colères, agitation, troubles du sommeil). La clinique est polymorphe, marquée notamment par des composantes instrumentales et un TDAH, avec un profil cognitif hétérogène (Dahl 1986; Xavier et al. 2011).

• **Concernant la scolarité, ils présentaient le double de redoublements, et des orientations très supérieures en CLIS ou en ITEP par rapport à la populations générale** (en primaire dans les années 1990-2000) :

Ils étaient :

- 70% en cursus classique avec des aménagements pédagogiques. Près d'un sur 2 (42%) a redoublé au moins 1 fois au cours du primaire. C'est 2 fois plus que dans la population générale qui comptait moins de 20% de redoublements (au moins 1 classe redoublée) en 2000 (25% en 1990) (Haut Conseil de l'Education 2007; J-P Caille 2004).
- 16% en CLIS, contre 1% dans la population générale (part des élèves de CLIS en élémentaire dans les années 2000) (DEPP 2015).
- 14% en ITEP, sachant : **1/** que les places prévues en Rhône Alpes sont de 0,14% (estimations 2012 pour les enfants de 0 à 19 ans) et **2/** que les enfants correspondant au primaire (6-11 ans) représentent un très faible pourcentage des jeunes en ITEP (18% selon les estimations ARS Île de France en 2011) (ARS Rhone-Alpes 2012; ARS 2012).

• **La première démarche médicale** en lien avec un symptôme du MCDD coïncide avec le début de la scolarité. L'orientation de soins a d'ailleurs été initiée par l'école dans près des deux tiers des cas, pour des motifs variés, alors que 80% des parents décrivent des difficultés précoces. Cette *orientation majoritaire* par l'école vient souligner leurs difficultés d'adaptation, où sont mises à l'épreuve compétences sociales et d'apprentissage. Elle constitue indirectement un marqueur de sensibilité accrue au stress chez ces enfants dont les aptitudes sont débordées, et où le stress va jouer un rôle gâchette dans l'expression des symptômes (Towbin et al. 1993). Pour autant, ces enfants feront preuve de capacités adaptatives, les 2/3 poursuivant en primaire une scolarité classique. Une expression plus intense des symptômes en lien avec le contexte scolaire comme facteur de stress a déjà été observé dans une étude chez des enfants similaires aux MCDD (présentaient à la fois des traits autistiques et schizophréniques) où étaient comparées des échelles remplies par les enseignants et par les parents (Gadow and DeVincent 2012).

• **Différents marqueurs d'une vulnérabilité biologique permettent un rattachement à un modèle neurodéveloppemental dans le MCDD** : Des marqueurs génétiques, comme la prédominance des garçons ; l'existence d'au moins un antécédent neuropsychiatrique familial au premier degré chez près d'un sujet sur deux (dépression -aussi facteur de risque environnemental, troubles instrumentaux) ; un profil cognitif 'type' rendant compte de troubles praxiques et attentionnels.

• **La répartition des saisons de naissance** n'est pas homogène, avec une surreprésentation des naissances en automne puis hiver. Une rythmicité saisonnière est aussi attachée à la schizophrénie (printemps-hiver) et à l'autisme (printemps-été) (Brown 2011; Hebert, Miller, and Joinson 2010). Elle témoigne de l'impact différent de facteurs environnementaux en fonction de l'âge gestationnel ou stade développemental, et de spécificités saisonnières. Les naissances en automne correspondent à des conceptions en hiver ; les 1er et 2ème trimestre en hiver et printemps peuvent coïncider avec des pics épidémiques, à un moindre ensoleillement (hypovitaminose D). Si ces facteurs restent spéculatifs, il est intéressant de constater : **1/** qu'il existe une rythmicité des naissances, **2/** qu'elle est différente de celle des phénotypes autistiques ou schizophréniques impliquant des voies pathogéniques différentes **3/** et que cette même surreprésentation en automne puis hiver a aussi été retrouvée dans une population comparables au MCDD (présentant des traits autistiques et schizophréniques communs). Cette donnée répliquée conforte une participation biologique délimitée des TSA et TSS (Gadow and DeVincent 2012).

• **Les complications obstétricales chez près d'un tiers des sujets** (prématurité, RCIU, petit poids

de naissance, diabète gestationnel) peuvent refléter des anomalies foetales comme des facteurs environnementaux, mais constituent des marqueurs aspécifiques, comparables ici aux taux en population générale : 25 à 30% des naissances compteraient au moins 1 complication à l'échelle de Lewis-Murray (Cannon et al. 2002).

- **Les antécédents familiaux** sont principalement des antécédents de dépression et neurodéveloppementaux. Nous n'avons retrouvé qu'un cas d'antécédent familial de psychose, association qui avait été aussi rarement trouvée dans une étude antérieures (Dahl 1986). De manière plus anecdotique, nous avons retrouvé 11% d'antécédents familiaux au premier degré de pathologies immuno inflammatoires de prévalence très rare dans la population générale (maladie d'Addison, Lupus, toxémie gravidique, maladie coeliaque).

- **Les facteurs de risque psychosociaux** sont peu fréquents dans notre cohorte par rapport à des études antérieures (Dahl 1986).

→ Cela peut questionner l'évolution des critères depuis les premières études. Le point de départ était le trouble borderline, où les facteurs traumatiques environnementaux tiennent un rôle important (Ad-Dab'bagh and Greenfield 2001). Il est possible que les critères se soient déplacés vers un groupe à facteurs pathogéniques plus endogènes, dont l'impact se situerait à un niveau plus précoce et plus étroit du faisceau neurodéveloppemental. Cela dit, le diagnostic est basé sur des critères descriptifs, indépendamment d'une question étio-chronologique ou d'un déterminisme plus biologique qu'environnemental. Et le MCDD recouvre aussi bien des enfants à caractéristiques plus borderline (angoisses désorganisantes, instabilité des relations) ou plus TED (retrait ou mauvaise compréhension des situations sociales, comportements ritualisés, répétitifs) comme cela a été mis en évidence dans une étude (Howard B. Demb 2001).

→ Le moindre taux de facteurs psychosociaux questionne aussi la représentativité de notre groupe. On peut évoquer **1/** un biais de recrutement : monocentrique et spécificités du service **2/** notre méthodologie : nous n'avons comptabilisé que des situations « extrêmes » avec intervention des services sociaux. Or beaucoup d'études tiennent compte des diagnostics « Z » de la CIM 10, qui regroupent des critères variables allant des situations de maltraitance aux situations de divorce **3/** nous n'avons pas retenu des situations d'adoptions tardives où il existait probablement des problématiques de carences ou de maltraitements : à la fois en raison d'une perte de données, mais aussi à cause d'une ambiguïté diagnostique.

3 Limites et perspectives

- **Pour une meilleure représentativité du groupe MCDD**, il aurait été intéressant de consulter

aussi les diagnostics de TP NS : les équivalences diagnostiques TED NS ne sont pas forcément des équivalences de comorbidité et il est possible que devant un tel tableau clinique la cote TP NS ait été enregistrée comme dans le MID (de Bruin et al. 2007; Kumra et al. 1998).

- **Un groupe contrôle** manque au protocole pour comparer les données.
- **Les informations issues des examens neuropédiatriques et paracliniques (imagerie, EEG, bilans génétiques)** n'ont pas pu être exploitées : trop insuffisantes (une seule évaluation neuropédiatrique) ou sur des méthodes différentes (IRM ou TDM) ou, notamment pour l'imagerie, certaines anomalies constatées dans des cadres de recherche ne sont pas celles recherchées en pratique clinique. Des conclusions normales n'excluant pas nécessairement des anomalies mineures. Dans les observations de neuropédiatrie, on s'intéressait à la présence d'anomalies morphologiques mineures ou des signes neurologiques discrets (soft signs)[°]. Ils sont fréquemment rapportés dans les syndromes autistiques (Miles et al. 2005) mais aussi dans les psychoses dont les formes prodromiques (Bombin, Arango, and Buchanan 2005). C'était le cas pour un des sujets de notre cohorte (mais a priori le seul à avoir été évalué). Concernant les EEG, des index pronostiques du risque de transition psychotique ont pu être établis chez des sujets UHR, combinant les données cliniques de symptômes négatifs et EEG (J. Israël 2015).

[°] Les soft signs désignent les signes neurologiques discrets, non localisateurs et ne pouvant être liés à un syndrome neurologique défini comme : les fonctions d'intégration sensorielles, la coordination et la planification motrice, retrouvées chez 50 à 60% des sujets schizophrènes (5% en groupe contrôle sain) (Bombin, Arango, and Buchanan 2005).

B A propos du devenir clinique et fonctionnel

1 Rappel des résultats

Dans la seconde partie, nous avons étudié les trajectoires évolutives cliniques et sociales des sujets qui présentaient un tableau de MCDD dans l'enfance. 25 ont été inclus dans la cohorte SUIVI (15-24 ans) sous conditions de données suffisantes jusqu'à l'âge de 15 ans au minimum. Au total, le délai moyen de suivi était proche de 10 ans entre les premières (T1 : 8,8 ans) et dernières évaluations (T2 : 18,3 ans).

• Sur le plan clinique :

→ **44% (n=11) ont développé un trouble psychotique à début précoce (avant 18 ans) :** schizophrénie (8%, n=2), trouble schizoaffectif (8%, n=2), trouble psychotique NS (8%, n=2), trouble délirant (4%, n=1), épisode psychotique bref (12%, n=3), TB II avec symptômes psychotiques (4%, n=1).

- Pour la plupart (n=9/11 : 82%) le mode d'installation a été un **épisode aigu** initial (sauf pour le trouble délirant et un cas de trouble psychotique NS).
- Pour moins d'un tiers (12% de la cohorte, n=3), le premier épisode a eu lieu **avant l'âge de 13 ans**, dont un cas (4%) dans la cohorte de schizophrénie à début très précoce. En moyenne, le 1er épisode avait lieu à 13 ans (11-15 ans), soit **4 ans après** les évaluations diagnostics du MCDD.
- **D'évolution chronique pour 1/3 de la cohorte : 32%** (hors épisodes psychotiques brefs).

→ **28%** présentent en fin de suivi un **trouble du spectre autistique** : de type Asperger ou d'autisme atypique (TED NS) dans la majorité des cas (24%, n=6), et un cas d'autisme typique (4%, n=1).

→ Parmi les autres diagnostics, des cas isolés (4%) de trouble cyclothymique, TOC, trouble des conduites, trouble anxieux non spécifié.

→ Enfin, 12% (n=3) **sans diagnostic** : ils présentaient une amélioration clinique et ne s'inscrivaient plus dans un cadre psychopathologique.

Au total, on comptait donc 40% (n=10) de trouble du spectre schizophrénique, 28% (n=7) de trouble du spectre autistique, 8% (n=2) de trouble du spectre bipolaire dont 1 avec symptômes psychotiques, 12% (n=3) de troubles divers (TOC, trouble anxieux NS, trouble des conduites) et 12% (n=3) sans diagnostic (amélioration clinique).

- **Sur le plan fonctionnel**, entre T1 (8,8 ans) et T2 (18,3 ans), même si certains ont accédé à un meilleur niveau d'autonomie (20%), près d'un tiers (28%) ont eu une perte d'autonomie et **le niveau moyen de la cohorte a faibli**. Dans la moitié des cas (52%), le niveau fonctionnel initial restait stable en fin de suivi.

Un niveau fonctionnel faible initial était significativement prédictif d'un faible niveau fonctionnel en fin de suivi. Tandis qu'un bon niveau initial n'était pas garant d'un bon pronostic.

2 Discussion

- **Nous disposons d'un intervalle de suivi important, proche de 10 ans**, malgré un âge moyen limité à 18 ans en fin de suivi (pour des raisons méthodologiques : les données étant issues d'un service de pédopsychiatrie).

- **Nos résultats confirmaient notre hypothèse initiale**, qui envisageait le MCDD comme un groupe à risque de psychose précoce (32%).

→ En comparaison, la prévalence des psychoses dans la population générale est estimée à 3%, et est beaucoup plus faible dans les formes à début précoce qui n'en représenteraient que 11 à 18% (Díaz-Caneja et al. 2015).

→ La prévalence dans la population générale de la schizophrénie est estimée à 0,9% ; les formes *précoces* (<18 ans) sont estimées à moins de 0,2% contre 8% dans notre cohorte, et les formes à début *très précoce* (<13 ans) ont une très faible estimation à moins de 0,01% contre 4% dans notre cohorte (Dalery, Amato, and Saoud 2012; Perälä J et al. 2007; Driver, Gogtay, and Rapoport 2013; Starling and Feijo 2012).

Le MCDD constituerait un diagnostic d'intérêt dans le dépistage et la prévention des psychoses.

2.1 Par rapport aux populations UHR

Les critères d'état à haut risque de psychose (UHR) ont été établis pour des populations plus âgées d'adolescents et jeunes adultes.

- **Le rapprochement phénotypique** entre adolescents MCDD et ARMS (UHR) avait déjà été mis en évidence dans une étude, avec la nuance que les sujets MCDD présentaient davantage d'anomalies développementales précoces et avaient consulté plus tôt (Sprong et al. 2008). Les sujets MCDD pourraient représenter la proportion de sujets UHR (jusqu'à 25%) avec antécédents d'anomalies développementales dont TSA (Corcoran et al. 2003). Le MCDD et les UHR reflètent

l'existence de *différentes trajectoires (pathways)* vers les psychoses, sur des développements antérieurs peu à fortement altérés.

- **Le transfert des critères UHR aux populations infantiles** pose question, et le diagnostic MCDD pourrait être une réponse adéquate. En effet, même s'il existe des échelles UHR plus adaptées aux enfants (SPI-CY^p), elles sont moins pertinentes quant à leur spécificité (vis-à-vis de diagnostics différentiels ou de phénomènes plutôt physiologiques) et leur prédictibilité par rapport à une psychose (Schimmelmann, Walger, and Schultze-Lutter 2013). L'applicabilité de critères de risque chez des populations plus jeunes avait déjà été évaluée par une méta-analyse de 2012 : ils étaient peu fiables car les expériences psychotiques ou *psychotic-like experiences (PLEs)* isolées y sont des phénomènes fréquents, d'autant plus que le sujet est jeune : ils étaient estimés à 17% chez les 9-12 ans, et 7,5% chez les 13-18 ans, sans corrélation spécifique à une pathologie psychotique (physiologique ou mode d'expression clinique préférentiel d'une autre pathologie) (Kelleher and Connor 2012). Leur persistance dans le temps sera en revanche plus prédictive d'un risque de psychose d'autant plus s'ils sont associés à des troubles développementaux (Bartels-Velthuis et al. 2011).

=> De fait, le MCDD remplit ces conditions, tout en restant délimité des autres groupes diagnostiques, et la validité de ses critères est établie (Buitelaar and van der Gaag 1998; R. J. Van der Gaag et al. 1995; Towbin et al. 1993).

- **Le risque d'évolution vers une psychose** était déjà documenté dans le MCDD, mais par des analyses en *catégories diagnostiques* (jusqu'à 17% de schizophrénie, 11,5% de trouble schizoaffectif, 31% de trouble psychotique non spécifié (Van Engeland and Van der Gaag 1994; Stayer et al. 2005; Nicolson et al. 2001)) et non *pas sur un spectre large de psychoses*. Nous avons préféré nous intéresser au spectre large des psychoses en raison : 1/ de la petite taille de notre échantillon, 2/ et parce que ces diagnostics restent relativement instables au décours du premier épisode psychotique (mouvements internes au spectre en général). C'est d'ailleurs pour cette raison que nous ne retenons pas les cas d'épisode psychotique bref dans le groupe des psychoses, une étude de suivi mettant en évidence qu'à 2 ans de follow-up près de la moitié évoluent vers une *absence de diagnostic* (Castro-Fornieles et al. 2011).

Dans notre étude, le taux de transitions à l'âge 18 ans vers une psychose, d'évolution *chronique*, était de 32%. Mais 44% avaient présenté un trouble psychotique en tenant compte des cas d'épisodes psychotique bref, en rémission. L'âge moyen du 1er épisode était 13 ans (11-15 ans), soit en moyenne moins de 4 ans après les évaluations diagnostiques. En comparaison, le risque de

^p SPI-CY : Schizophrenia Proneness Instrument Child and Youth Version

transition après un diagnostic d'UHR a été évalué dans une méta-analyse de 2012 à 22% à un an, 29% à 2 ans, 32% à 3 ans et 36% au-delà (Fusar-Poli P et al. 2012).

Ainsi, le risque de transition vers une psychose est comparable aux groupes UHR, mais à pronostic probablement plus sévère puisque plus précoces (Remschmidt and Theisen 2005).

• **L'hypothèse d'un surrisque de psychoses préférentiellement à début précoce dans le MCDD par rapport aux UHR** est liée au fait que ces formes précoces présentent plus fréquemment des anomalies développementales prémorbides. Jusqu'à 67% présenteraient des perturbations antérieures dans les domaines relationnel, du langage ou moteur, et 27% rempliraient les critères d'un TSA avant l'installation des troubles psychotiques (avec une corrélation entre la sévérité de ces troubles et le pronostic de la maladie), perturbations communes dans le MCDD (Driver, Gogtay, and Rapoport 2013).

=> **Au total, dans un cadre de dépistage précoce des états à risque de psychose, le MCDD** pourrait être un diagnostic plus adapté qu'un transfert des critères UHR à une **population infantile**, en termes de spécificité de ses critères, mais aussi de prédictibilité, notamment pour les psychoses **précoces** à risque **pronostic plus sévère**. A noter que nous ne connaissons pas le taux de transition après 18 ans dans notre cohorte.

2.2 Par rapport aux études longitudinales antérieures sur le MCDD

La comparaison avec les études longitudinales antérieures doit tenir compte des tailles des échantillons (maximum 32 sujets), des différents délais de follow-up (au maximum 20 ans pour une moyenne d'âge de 25 ans), et des critères utilisés (MID : moins de caractéristiques autistiques par rapport au MCDD).

• Nous avons conclu dans notre revue de littérature que, malgré des résultats variés, **2 tendances évolutives apparaissaient :**

→ Evolution plus productive, sur un versant :

- psychotique : jusqu'à 11,5% de troubles schizoaffectif et 31% de TP NS dans le MID (Nicolson et al. 2001; Stayer et al. 2005). Dans le MCDD jusqu'à 17% de schizophrénie chez des sujets âgés de 25 *ans* contre 8% dans notre étude à 18 *ans* (Van Engeland and Van der Gaag 1994). Il serait intéressant de connaître le statut actuel de notre cohorte, dont les sujets les plus âgés ont aujourd'hui 28 ans.
- ou thymique : jusqu'à 38% de TB I dans le MID (Stayer et al. 2005). A noter que selon les études, le TB I peut être associé au groupe des psychoses, sans condition de symptômes

psychotiques associés, étant donnés leurs chevauchements endo- et phénotypiques (Arango, Fraguas, and Parellada 2013; Perälä J et al. 2007). Les troubles de l'humeur sont moins fréquents dans notre étude sur critères MCDD (8%).

→ ou évolution plus restrictive, avec des profils autistique ou de personnalité schizoïde. Ces profils ont été retrouvés dans le MCDD mais aussi en moindre proportion dans le MID -peut-être lié à une caractéristique moins autistique (Van Engeland and Van der Gaag 1994; Stayer et al. 2005). Ils sont aussi énoncés pour la Dysharmonie Psychotique, où les auteurs décrivent des évolutions *plutôt* de type déficitaire, ou instrumentales complexes (comorbidités instrumentales fréquentes chez les sujets avec TSA dans notre étude), et chez qui finalement la mise en œuvre de modalités contraignantes et de restrictions dans les échanges interpersonnels permettent une relative adaptation et le contrôle des symptômes (CFTMEA - R 2012; Misès R. and Horiassius M. 1973; JEAMMET and GUEDENEY 1989).

=> **On peut établir un rapprochement** entre ces 2 tendances productives / restrictives, avec les résultats de notre étude, où les spectres les plus représentés étaient ceux de la psychose (32% à 44%) et de l'autisme (28%).

• Malgré tout, les résultats issus de ces études sont difficilement généralisables, du fait des limites évoquées. **Nous retrouvons en revanche des proximités avec les observations plus empiriques des psychodynamiciens dans la dysharmonie psychotique :**

1/ la psychose n'est pas le mode évolutif privilégié (JEAMMET and GUEDENEY 1989) : bien qu'il concerne près d'1/3 de notre cohorte, la majorité des évolutions s'est faite vers d'autres organisations : autisme atypique, anxieuse, amélioration clinique (absence de diagnostic), trouble des conduites (ils constitueront notre groupe nonPP),

2/ les décompensations psychotiques sont plus souvent aiguës et le fait de formes légères de dysharmonie psychotique (Misès R. and Horiassius M. 1973) : ce que nous avons observé dans notre étude, où la majorité des troubles psychotiques s'est développée sur un épisode aigu. Sans échelle pour évaluer la sévérité symptomatique initiale (CGI), nous retrouvons cependant dans la 3ème partie de notre étude des signes indirects d'une présentation initiale peut-être plus discrète dans le groupe PP : l'âge plus tardif de premier recours médical (6 ans contre 4 ans), de premier traitement médicamenteux (11 ans contre 9 ans), davantage à un « bon » niveau fonctionnel initial (50% contre 35% dans le groupe nonPP).

3/ Un fonctionnement prépsychotique dans l'enfance implique un risque de réorganisation psychotique à l'adolescence (Diatkine R. 1969; Chabert C. and Azoulay C. 2011) : les transitions

psychotiques observées à l'adolescence dans notre étude, en moyenne à l'âge de 13 ans (11-15 ans), contrastent avec les âges habituels dans la population générale : rares avant 18 ans et d'autant plus avant 13 ans (Dalery, Amato, and Saoud 2012).

- **Une amélioration clinique avec une absence de diagnostic en fin de suivi** était retrouvée pour 12% dans notre cohorte (n=3). Des améliorations cliniques et fonctionnelles (régression des symptômes psychotiques et des troubles du comportement, bon niveau de fonctionnement social et scolaire, meilleurs résultats psychométriques, arrêt des traitements) étaient aussi retrouvées dans une étude chez des sujets avec MID, et c'est un mode évolutif aussi retrouvé dans la dysharmonie psychotique (Stayer et al. 2005). Les 3 sujets de notre étude avaient maintenu une surveillance annuelle dans le service, et ne prenaient aucun traitement en fin de suivi. L'un d'entre eux n'en avait jamais eu, les deux autres avaient suivi un traitement antipsychotique à partir de 13,5 ans. Etant donné que la moyenne d'âge du premier traitement se situait à 10 ans pour l'ensemble de la cohorte, on peut supposer qu'il s'agissait de sujets chez qui la symptomatologie était d'emblée moins sévère.

=> Malgré ces nuances, la réplication de ce résultat rend compte de l'intérêt du diagnostic de MCDD devant de tels tableaux dans l'enfance. Ils peuvent évoquer des diagnostics différentiels dont l'annonce porte d'autres implications (caractère de gravité et d'irréversibilité pour une schizophrénie, ou d'une moindre sévérité pour un trouble anxieux, instrumental, un TDAH ; de stabilité pour un TED NS (Raynaud 2011)). Les cliniciens du NIMH qui s'intéressent particulièrement aux schizophrénies précoces, constatent que 30 à 50% des diagnostics de COS sont erronés (Driver, Gogtay, and Rapoport 2013). La continuité évolutive n'est pas confirmée et le **MCDD constitue-là un diagnostic intermédiaire « d'attente » intéressant, car tout en prenant compte des risques graves, il ouvre des potentialités évolutives.**

- **Sur le plan fonctionnel** enfin, les études longitudinales avaient majoritairement retrouvé une altération fonctionnelle associée aux diagnostics de psychoses ou troubles de l'humeur, mais divergeaient pour les sujets dont le diagnostic restait ambigu (Nicolson et al. 2001; Stayer et al. 2005). Dans la dysharmonie psychotique, une certaine autonomie se construit au prix de défenses névrotiques (obsessionnelles) et de restrictions dans la vie pulsionnelle et sociale (R. Misès 1999).

Dans notre étude, le niveau fonctionnel moyen de la cohorte a faibli en fin de suivi. Il s'est dégradé pour près d'un tiers des sujets (28%), mais est resté stable pour la moitié (52%) et s'est même amélioré pour une minorité (20%). Nous n'avions pas prévu dans notre protocole d'étudier les facteurs associés au devenir fonctionnel mais ceux associés au développement d'une psychose.

Dans les études antérieures, les résultats étaient inconstants, retrouvant : un bon niveau de

fonctionnement initial comme facteur protecteur (Stayer et al. 2005), et comme facteurs de risque un moins bon niveau cognitif et une plus forte sévérité des symptômes initiaux (Nicolson et al. 2001).

Nos résultats sont en contradiction : un bon niveau fonctionnel initial n'était pas garant d'un maintien à long terme (40% avec dégradation), en revanche un niveau faible initial était prédictif d'un maintien à un niveau faible d'autonomie (pour 83%).

Dans la 3ème partie de notre travail, nous avons relevé que le groupe Psychose Précoce était associé à une forte dégradation fonctionnelle à long terme (75%), tandis que le groupe nonPP (constitué à majorité de TSA, ainsi que : troubles anxieux et absence de diagnostic) était majoritairement stable (65%) sur le plan fonctionnel voire s'améliorait (29%). Cette donnée est en conformité avec les observations concernant la Dysharmonie Psychotique.

- **Au total**, si cette étude nous a permis de mettre en lumière le risque élevé de développer une psychose précoce chez les sujets MCDD, elle démontre aussi que ce n'est pas le cas pour la majorité des sujets au follow-up. La plupart des sujets MCDD présentera une réduction de la symptomatologie et un niveau fonctionnel stable ou amélioré par rapport à l'enfance avec une autonomie sociale (formation et travail en milieu ordinaire).

3 Limites et perspectives

- **Diagnostics vie entière** : Pour des raisons méthodologiques (dossiers issus d'un service de pédopsychiatrie), nous nous sommes intéressés aux psychoses précoces, débutant avant 18 ans. Les sujets inclus dans la cohorte sont aujourd'hui plus âgés (jusqu'à 28 ans : nés en 1987). Il serait intéressant de proposer un protocole d'étude interventionnelle pour évaluer la répartition diagnostique vie entière. Un objectif serait d'évaluer si le risque de transition psychotique dans le MCDD est circonscrit à la période d'adolescence ou s'il existe au-delà. Dans une étude de 2013 avec un follow-up à 10 ans de sujets UHR, 86% des transitions avaient eu lieu dans les 5 premières années, suggérant que le risque de développer une psychose est confiné à une période critique (Nelson et al. 2013).

Ce protocole réduirait d'autres limites de notre méthodologie : **1/** liée aux diagnostics établis sur la base des observations et du DSM lorsqu'ils ne figuraient pas dans le dossier, **2/** liée à la représentativité de notre groupe SUIVI par rapport à la cohorte MCDD initiale (suivis plus longtemps donc symptomatologie plus sévère?). Elle reste incertaine, malgré l'analyse que nous avons faite (partie résultats) : où nous ne retrouvons pas de différence significative entre les groupes, et même plutôt un argument en faveur d'une *moindre sévérité dans la cohorte SUIVI*

(niveau fonctionnel significativement meilleur).

De plus, tous les diagnostics d'autisme apparaissant dans nos résultats sont issus d'un bilan au CEDA, et on peut s'interroger sur le statut d'autres sujets non adressés au CEDA (cas de TOC et de trouble anxieux par exemple).

Un protocole d'étude interventionnelle pourrait inclure des échelles diagnostiques comme la MINI DSM, la SCID, et un QA⁹.

• **Les facteurs associés au pronostic fonctionnel** n'ont pas été étudiés ici. Nous avons uniquement observé qu'il existait une corrélation significative entre un niveau d'autonomie faible initial et à long terme. Chez les sujets UHR, les facteurs associés à un mauvais pronostic dans une psychose sont : une prise en charge tardive (DPNT), l'existence de troubles prémorbides (moins bon niveau d'adaptation prémorbide et troubles développementaux), la sévérité initiale des symptômes notamment négatifs et de désorganisation, un moins bon niveau intellectuel (corrélé à l'insight), et certains marqueurs biologiques ou de neuroimagerie (plus faibles niveaux d'antioxydants, plus fortes modifications anatomiques : amincissement des régions corticales et du volume de matière grise), une moins bonne adhésion initiale aux traitements (Díaz-Caneja et al. 2015).

Il serait aussi intéressant de connaître les facteurs protecteurs, associés à une amélioration du niveau d'autonomie, observé chez 20% de notre cohorte.

• **L'ouverture des trajectoires évolutives** rend compte de la dynamique du MCDD. Contrairement à l'autisme où les troubles sont stables, et à la schizophrénie où l'évolution est cyclique avec un déclin progressif, le MCDD rend compte de réaménagements fonctionnels ou au contraire d'une fixation pathologique de certaines atteintes. Il serait intéressant d'évaluer dans un protocole prospectif si la prédominance d'une dimension clinique du MCDD ((1) dysrégulation émotionnelle ; (2) troubles des interactions sociales (3) troubles du contenu de la pensée) est prédictive du type d'évolution clinique (vers un trouble thymique, psychotique ou autistique).

⁹ - La MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) est une échelle conçue pour rechercher les principales pathologies de l'axe I du DSM, sous la forme d'entretiens structurés (Sheehan et al. 1998) (Y. Lecrubier et al pour la version française).

- La SCID (Structured Clinical Interview for DSM) permet d'identifier, dans le cadre d'un auto-questionnaire suivi d'un entretien semi-dirigé, les dix troubles de la personnalité sur l'axe II du DSM (Lobbestael, Leurgans, and Arntz 2011) (J. Cottraux 1999 pour la version française).

- Le QA (Quotient du Spectre Autistique, version pour adultes) est un autoquestionnaire qui évalue la présence de traits associés à l'autisme chez des personnes sans retard mental. Il est composé de 50 questions qui explorent différents domaines : les compétences sociales, l'attention, la communication et l'imagination (Baron-Cohen et al. 2001).

C A propos des facteurs de risques associés au développement d'une psychose précoce

1 Rappel des résultats

Nous avons constaté dans notre cohorte :

• **qu'un tiers développait une psychose** pendant l'adolescence (en moyenne 4 ans après les évaluations initiales) associée à une **dégradation fonctionnelle**. Des facteurs associés ont été analysés :

→ Des critères montraient une *association significative* avec une transition psychotique : être une filles, et l'existence de facteurs de risque psychosociaux.

→ D'autres critères étaient *associés mais statistiquement non significatifs* (trop faible effectif, les tests n'ont pas pu être réalisés dans certains cas) : un retard de prise en charge (1,5 ans), davantage d'antécédents familiaux de dépression ou neurodéveloppementaux (86% contre 33%), un plus faible niveau cognitif (écart de 10 à 13 points), davantage de manifestations précoces aspécifiques, une surreprésentation des naissances en automne (50% contre 12%).

→ La relation avec la sévérité symptomatique initiale n'a pas pu être évaluée en l'absence d'échelle. Cependant, au regard de certains marqueurs indirects, la symptomatologie initiale pourrait être *plus discrète* dans le groupe PP et donc *non prédictive* d'une transition psychotique.

→ La relation avec le niveau d'autonomie initial : qui n'est *pas prédictive* du devenir clinique. Au contraire, les sujets ayant développé une psychose présentaient plus fréquemment un *bon* niveau fonctionnel.

• **Deux tiers ne développaient pas de psychose précoce**, avec un **niveau fonctionnel stable pour la majorité, voire une amélioration pour près d'un tiers**. Dans ce groupe, les symptômes cliniques tendaient à s'améliorer (12% sans diagnostic ; 28% avec un diagnostic de TSA qui ne remplissaient plus les critères de dysrégulation thymique ou de symptômes psychotic-like du MCDD). Des facteurs associés ressortaient :

→ *significatifs* : une plus grande fréquence de complications obstétricales et de comorbidités somatiques neurologiques,

→ *non significatifs* : une rythmicité des naissances associée à l'été (35% contre 0%), davantage de comorbidités neurodéveloppementales (TDAH, troubles du langage et des apprentissages).

- Des données n'ont pas pu être exploitées : les informations concernant des consommations de toxiques ou des événements de vie négatifs, les examens paracliniques, les bilans projectifs (recueil insuffisant).

2 Discussion

- **L'association de marqueurs d'une plus forte sévérité initiale au groupe n'ayant pas développé une psychose est paradoxale** : une plus grande fréquence de complications obstétricales et de comorbidités somatiques, davantage de comorbidités neurodéveloppementales (TDAH, troubles du langage et des apprentissages), et une prise en charge plus tôt (de 2 à 1 an).

→ La sévérité clinique initiale ne serait pas prédictive d'un risque de psychose : un protocole prospectif avec échelles (CGI) permettrait de tester plus fidèlement cette hypothèse. Elle rejoint cependant les observations concernant la Dysharmonie Psychotique, où *les décompensations psychotiques sont plus souvent le fait de formes légères de dysharmonie psychotique* (Misès R. and Horiassius M. 1973).

→ Le groupe diagnostic le plus représenté chez les sujets n'ayant pas développé de psychose était **l'autisme** atypique. Cette relation entre groupe nonPP et plus forte sévérité initiale pourrait refléter le plus fort déterminisme biologique dans l'autisme, associé à des troubles plus profonds mais aussi plus stables. Elle questionne sur la *valeur protectrice* d'une plus forte dimension autistique dans le MCDD vis-à-vis d'une psychose, ou indirectement celle d'aménagements défensifs dont les traits recoupent le phénotype autistique (rigidité, caractéristiques obsessionnelles). Seuls les patients du groupe nonPP ayant été évalués au CEDA ont un diagnostic de TSA : il serait intéressant de connaître le statut des autres patients (questionnaires QA dans un protocole interventionnel?), ou les aménagements défensifs privilégiés, obsessionnels par exemple (réévaluation par tests projectifs?).

- **D'autres arguments sont en faveur d'une valence plus autistique dans le groupe nonPP, sur la base de marqueurs à plus fort déterminisme biologique** : significativement plus de garçons, de complications obstétricales, de comorbidités somatiques neurologiques, moins de facteurs psychosociaux, et une association saisonnière des naissances (en été : 35% contre 0%, -association à l'autisme constatée dans d'autres études (Hebert, Miller, and Joinson 2010)).

→ Ces associations sont retrouvées communément dans l'autisme et la schizophrénie précoce, avec un gradient plus élevé dans l'autisme : le sex ratio est très déséquilibré dans l'autisme (garçons), et à l'équilibre dans les schizophrénies chez l'adulte, intermédiaire dans la schizophrénie précoce. (Dalery, Amato, and Saoud 2012; Fombonne 2009).

Pour les complications obstétricales on retrouve un gradient similaire : elles sont plus fréquentes dans les formes précoces de schizophrénies que chez l'adulte (Murray et al. 1992), et donc plus associées à des formes à fréquentes anomalies développementales dont autistiques.

Les facteurs psychosociaux sont plus faibles. Dans la littérature, la composante psychosociale dans l'autisme serait moins forte : tous les milieux socio-économiques sont représentés, et les cas de syndromes autistiques carenciels (défaut de stimulation, d'apport affectif) sont décrits comme exceptionnels (HAS 2010).

• **Dans le groupe PP, le gradient évolue vers des marqueurs de plus fort déterminisme environnemental : sex ratio moins déséquilibré, plus de facteurs environnementaux (risques psychosociaux, retard de prise en charge).** Concernant le *sex ratio*, la même différence a été observée dans une étude comparant des sujets avec caractéristiques TSA, et des sujets proches des MCDD (caractéristiques TSA + TSS) : les filles étaient plus représentées dans le groupe TSA+TSS (Gadow and DeVinent 2012). Concernant les *facteurs environnementaux*, ils sont fréquemment associés à la schizophrénie et chez les sujets UHR (faible niveau socio-économique, une communication intrafamiliale dysfonctionnelle, les milieux urbains et les situations d'immigration). Le risque de psychose s'élèverait avec le nombre de facteurs de risque auxquels le sujet est exposé (effet cumulatif) (Dalery, Amato, and Saoud 2012). A noter que ces facteurs ne sont pas exclusivement le reflet de facteurs environnementaux : ils peuvent aussi refléter des antécédents psychiatriques familiaux ou encore traduire une conséquence de la maladie. Les facteurs environnementaux et les difficultés du sujet sont en étroite interdépendance : des troubles psychodéveloppementaux chez un enfant peuvent par exemple entraîner des réponses inadaptées de la part des parents, peuvent avoir des retentissements psychologiques chez les parents (dépression), et sont davantage associés à des situations de maltraitance (M. Isohanni and P. Jones 2000).

=> Ces résultats iraient dans le sens d'un gradient entre un déterminisme plus biologique dans le groupe nonPP et plus environnemental dans le groupe PP, en conformité avec la littérature pour les TSA et les TSS (Bernard Crespi and Badcock 2008).

On notera aussi que les filles sont moins fréquemment concernées par un MCDD, mais lorsque c'est le cas il sera plus grave, associé à un mauvais pronostic clinique et fonctionnel.

• **Concernant les saisons de naissance**, nous nous attendions à une surreprésentation de l'hiver, conformément à la littérature pour la schizophrénie (Brown 2011). En fait, la cohorte MCDD était

d'avantage associée à des naissances en automne (autour de 30%) puis hiver, et cette association s'accroissait fortement dans le groupe PP (50% contre 12% dans le groupe nonPP). Cette donnée est assez paradoxale par rapport à la littérature, où l'automne est à l'inverse plutôt associé à une réduction du risque de schizophrénie (Brown 2011), tandis qu'une association avec l'autisme est retrouvée dans certaines études (Hebert, Miller, and Joinson 2010). Ce résultat était concordant avec une étude chez des enfants au profil MCDD (présentant à la fois des traits autistiques et de schizophrénie), où une surreprésentation des naissances en automne puis hiver était retrouvée. Il témoigne d'une assise étiopathogénique du MCDD délimitée de l'autisme et de la schizophrénie : avec des facteurs de risque saisonniers spécifiques à impact différent en fonction de l'âge gestationnel. Il témoigne aussi des différentes trajectoires développementales de la psychose (Sprong et al. 2008).

- **Concernant le plus faible niveau cognitif** dans le groupe PP, c'est un facteur de risque déjà retrouvé dans les études chez les sujets UHR (Joa et al. 2015; J. Israël 2015; Lee et al. 2014) et après un premier épisode psychotique : prédictif d'une schizophrénie (Consoli et al. 2014).

- **Concernant le retard de prise en charge** dans le groupe PP par rapport au nonPP (de 2 ans par rapport au premier recours médical, 1,5 ans par rapport au premier traitement médicamenteux) : il constitue dans les études UHR un facteur confirmé de mauvais pronostic (Díaz-Caneja et al. 2015). Améliorer le délai dans le dépistage et la prise en charge de ces enfants constitue une cible de prévention, afin de réduire, si ce n'est le développement de la maladie, son impact sur la dépendance à long terme.

3 Limites et perspectives

Les limites concernaient la petite taille des sous-groupes et l'absence d'échelles standardisées notamment pour les critères d'autonomie (GAF), ou la sévérité des symptômes.

- **Étendre l'étude à l'ensemble de la cohorte MCDD (n=43)** permettrait d'avoir des données *plus robustes* (de nombreuses associations ont été mises en évidence mais peu étaient significatives sur un plan statistique) et de connaître le risque de psychose *vie entière* (les sujets les plus âgés sont nés en 1987 : 28 ans). Nous étions limités à l'évaluation des psychoses à l'adolescence par un protocole d'étude rétrospective à partir de données de pédopsychiatrie.

- **Concernant les traitements médicamenteux**, nous avons pu faire un recueil préliminaire intéressant dont l'analyse pourra faire l'objet d'un autre volet d'étude.

- **L'analyse des facteurs associés au devenir fonctionnel** n'a pas été faite ici, elle peut constituer un autre volet d'étude.

- **Concernant les données qui n'ont pas pu être exploitées :**

→ Sur le plan neuroanatomique, il serait intéressant de comparer dans des analyses dynamiques (de T1 à T2) les groupes PP et nonPP aux données connues dans les UHR (réduction des volumes corticaux de MG), qui s'accompagnent d'altérations neuropsychologiques dont la *sévérité* s'associe à un surrisque de transition psychotique (J. ISRAEL 2015; Fusar-Poli et al. 2013).

→ Les bilans projectifs n'ont pas pu être exploités dans l'analyse comparative des groupes PP et nonPP non pas à cause d'un manque de données, mais parce que leur analyse requiert un *protocole à part entière*. Ils sont très rarement pris en compte dans ce type d'étude (données qualitatives et subjectivité), et de part leur assise psychodynamique. Or dans notre étude nous avons vu que la mise en perspective de ressources psychodynamiques et neurobiologiques n'était pas incompatible : les données « empiriques » d'origine psychodynamique convergeaient avec les « preuves de l'EBM » tout en apportant un éclairage complémentaire. Une étude française récente a proposé un protocole pour traiter des données de tests projectifs (Rorschach, TAT), en les convertissant en scores CGI. Les auteurs ont testé leur pertinence comme outil pronostique chez des adolescents (n=40) après un épisode dysthymique. Ils ont mis en évidence une bonne fiabilité pour évaluer le risque de conversion vers une schizophrénie et le risque de désinsertion psychosociale (Louët et al. 2010).

→ les évènements négatifs de vie, des antécédents de tentative de suicide, d'abus de substances : sont des données qui n'ont pas pu être étudiées car non systématiquement renseignées. Nous ne pouvons pas affirmer leur absence et considérons ces critères comme non informés. Des évènements négatifs de vie (décès, séparation, maltraitance : pouvant être évalués par l'échelle d'Amiel-Lebigre (A. Lebigre, Pelc I, and Lagorce A 1984)), des consommations de toxiques, un faible niveau socio-économique, sont attachés aux psychoses et à un mauvais pronostic fonctionnel (Consoli et al. 2014; Starling and Feijo 2012; Fusar-Poli et al. 2013). Il existe de plus un surrisque de tentatives et suicides dans les psychoses, supérieur dans les formes à début précoce (Remschmidt and Theisen 2005).

VIII Etat des connaissances concernant les prises en charge dans les UHR

A Introduction

- **Les psychoses** constituent la principale cause d'invalidité, d'hospitalisation et de coût en psychiatrie : 1,1% des dépenses de santé en France pour la schizophrénie, classée parmi les 10 maladies les plus invalidantes selon l'OMS (M. Coldefy 2015).

Chez les adolescents et les adultes jeunes, elles représentent une des principales causes de maladie lourde, au pronostic d'autant plus sévère qu'elles débutent précocément (Gore et al. 2011; Starling and Feijo 2012). **Les états à haut risque de psychose (UHR, ARMS)** ont été définis sur la base des prodromes de la maladie, pour dépister et intervenir précocément afin d'améliorer le pronostic en réduisant **le retard de prise en charge ou durée de maladie non traitée (PUD ou DMNT)**, qui est un des facteurs les plus répliqués d'évolution péjorative des psychoses (Yung AR and McGorry PD 2008).

→ **Dans une perspective préventive, des dispositifs d'intervention précoce** se sont développés et plusieurs **essais thérapeutiques** ont été publiés depuis 2002. Ils sont au stade de recherche, il n'existe pas de recommandation actuellement.

- **Concernant le MCDD**, il pourrait représenter un diagnostic pertinent dans un cadre de dépistage des états à haut risque de psychose **en population infantile**, et ciblant plus spécifiquement **les psychoses à début précoce**. Des similitudes dans le phénotype clinique et cognitif ont été mises en évidence, mais sur un plan diachronique la fréquence des anomalies développementales prémorbides et de transition psychotique dès l'adolescence souligne les différentes voies de passage vers la psychose que représentent le MCDD (population infantile) et les UHR (adolescents et jeunes adultes)(Sprong et al. 2008).

→ Il n'existe pas de recommandations pour **la prises en charge** dans le MCDD, et elle est en pratique psychothérapique et rééducative (orthophonie, psychomotricité), avec un apport important des psychodynamiciens (R. Misès 1999).

Sur le plan pharmacologique il n'existe comme pour les UHR pas d'AMM. Nous avons relevé dans notre étude que la plupart des sujets avait eu un traitement médicamenteux (86%) vers l'âge moyen de 10 ans, soit 4 ans après le début des prises en charge. La classe la plus prescrite était les

Antipsychotiques Atypiques (APA : 60%, Risperdal), puis les Antidépresseurs (ATD : 19%), les psychostimulants (16%) et les anxiolytiques (5%).

Dans la littérature, nous n'avons retrouvé qu'un seul essai dans le MCDD (n=4 sur 6 mois), avec un APA (aripiprazole) décrit au paragraphe A-5 (Siracusano et al. 2011).

Nous avons proposé une mise en perspective des MCDD avec les UHR pour le dépistage des états à risque de psychose dans une population plus jeune. Le retard de prise en charge est le facteur de risque d'évolution péjorative le plus répliqué. Il n'existe pas actuellement de recommandation pour la prise en charge de ces états, qui se base essentiellement sur des axes psychothérapiques et rééducatifs. Une recherche active dans les UHR développe des essais thérapeutiques (stratégies psychothérapiques, cognitives et pharmacologiques). Etant donnée la fréquence des prescriptions médicamenteuses dans notre étude (chez 86% des sujets à 10 ans), le retard de prise en charge associé au groupe ayant développé une psychose (1,5 ans), et le manque de littérature dans le domaine, nous présenterons les données actuelles pour les UHR.

B Axes de prise en charge dans les UHR

Les premières méta-analyses ont démontré que les différents **axes de prise en charge** (généralement associés : pharmacologiques, interventions psychosociales, TCC) étaient significativement associés à une **réduction du risque de transition psychotique, et parallèlement à une amélioration de la symptomatologie et du fonctionnement social** (M. van der Gaag et al. 2013; Preti and Cella 2010; Fusar-Poli et al. 2013; Hutton and Taylor 2014). De plus, étant donnés les enjeux économiques, plusieurs études ont évalué l'impact des programmes d'intervention, mettant en évidence une **réduction du coût** à long terme (Ising et al. 2015; Valmaggia et al. 2009).

1 Stratégies pharmacologiques

Il existe encore peu d'essais sur l'utilisation *préventive* des psychotropes, avec des résultats inconstants et des limites méthodologiques : petits effectifs, manque d'homogénéité (d'âge, d'échelles d'inclusion : stades prodromiques potentiellement différents, possibilité d'autres traitements concomittents), les durées d'essai et d'observation sont variables et souvent insuffisantes pour repérer une transition psychotique ou évaluer la iatrogénie (risques métaboliques des APA), les objectifs ne sont pas toujours les mêmes (risque de transition vers une psychose, amélioration des symptômes et/ou du niveau fonctionnel), et ils ne sont pas toujours réalisés en double aveugle (Dreesen et al. 2015).

Psychotropes évalués :

• **Antipsychotiques atypiques (APA) à faibles doses :** dans les pathologies psychotiques installées, leurs bénéfices et leurs effets indésirables (EI), potentiellement graves, sont connus. Leur prescription *préventive* chez les UHR présente en revanche des enjeux éthiques. Les premiers résultats dans des populations UHR vont dans le sens d'une réduction des symptômes et des risques de transition. Cependant, les résultats sont inconstants ; une étude de 2013 n'a pas montré de différence d'efficacité par rapport à une psychothérapie TCC (TCC+APA vs TCC+placebo) (Patrick D. McGorry et al. 2013). De plus, leurs EI sont difficilement évaluables dans ce cadre : **1/** certains EI ne sont visibles que sur le long terme (syndrome métabolique), **2/** et concernant les sujets qui n'auraient pas développé la maladie leurs impacts sur un développement cérébral encore immature sont inconnus (Liu and Demjaha 2013).

Etant donné un contexte de durée de prescription incertain (existe-t-il une période *critique* de transition psychotique?), à visée préventive (chez des sujets potentiellement *faux positifs*), et les risques iatrogènes des APA, certains auteurs ne recommandent pas leur prescription en première intention (Patrick D. McGorry et al. 2013).

Les molécules qui ont été testées sont : la risperidone (PD McGorry and AR Yung 2002; Phillips et al. 2009; Patrick D. McGorry et al. 2013), l'olanzapine (T. H. McGlashan and R. B. Zipursky 2006), l'amisulpride (Ruhmann et al. 2007), l'aripiprazole (Woods et al. 2007), la quétiapine (sujets à risque de TBI) (DelBello et al. 2007).

• **Antidépresseurs (ATD) :** Les essais sont moins nombreux, naturalistes, comparant des ATD (ISRS^r et autres ATD) à des APA (BA Cornblatt 2007; P. Fusar-Poli 2007; Walker et al. 2009). Les premiers résultats sont plutôt en faveur des ATD avec moins de transitions psychotiques, une meilleure tolérance et une meilleure observance. Cependant, s'agissant d'études non randomisées, il est possible que les APA aient été prescrits chez des sujets plus symptomatiques de psychose (désorganisation de la pensée), et à risque accru de transition par rapport à ceux ayant reçu un ATD. Mais il n'est pas impossible que les ATD aient une influence indirecte sur le risque de psychose : en restaurant l'humeur, en réduisant l'anxiété et l'impact du stress chez ces sujets qui y sont particulièrement vulnérables (Dreesen et al., n.d.).

• **Les acides gras omega-3 (polyunsaturated fatty acids : PUFA) :** ils constituent une alternative intéressante dans un cadre préventif (maintien potentiel sur le long terme), de part leur innocuité et une action neuroprotectrice, basé au départ sur l'hypothèse d'altérations neuropsychologiques et neuroanatomiques (dont réduction membranaires des PUFA) chez les sujets UHR et schizophrènes (Dreesen et al., n.d.; G P Amminger et al. 2015).

^r ISRS : Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

Des résultats positifs ont été publiés dans un premier essai (n=76 ; 13-25 ans), avec un protocole de traitement sur 3 mois et une réévaluation à 1 an indiquant une supériorité significative par rapport au placebo sur le risque de transition psychotique, sur la symptomatologie et le niveau fonctionnel, sans EI (GP Amminger 2010). Il a été complété par un nouveau follow-up à 7 ans qui confirmait le maintien de ces résultats et mettait en évidence des effets positifs sur le risque d'autres comorbidités psychiatriques (G. Paul Amminger et al. 2015).

Pour étendre ces essais, un protocole d'étude multicentrique a été publié (NEURAPRO-E), randomisé en double insu, chez des sujets UHR âgés de 13 à 40 ans, comparant un groupe avec traitement combiné TCC-Omega-3(1,4mg/j) à un groupe TCC-placebo (Markulev et al. 2015).

Une étude est en cours chez des sujets avec syndrome de délétion 22q11.2 (22q11DS), dont le phénotype est comparable au MCDD : associant des troubles développementaux multiples dont traits autistiques (ou symptômes négatifs) et un risque élevé d'évolution vers une psychose (30%). L'étude, dont le protocole a été publié en 2014, a inclu 80 sujets âgés de 12 à 26 ans, est randomisée, prospective, comparant en double aveugle un groupe recevant un traitement par omega-3 à un groupe recevant un placebo, avec des évaluations du risque de transition psychotique jusqu'à 1 an (Armando et al. 2014).

Essais cliniques dans des populations UHR

Auteur, année	n, âge	durée	Stratégie	Molécule (posologie)	Essai	Transition psychose	Symptômes, fonctionnement	EI
Antipsychotiques atypiques								
McGorry, 2002	N=59, 14-29 ans	6 mois	APA +TCC vs SH	Risperidone (1,3mg/j)	Rand, ctr, ovt	A 6 mois 9,7% vs 35,7% (p=0,03), ns à 12 mois	APA + TCC <=> SH + TCC	asthénie, myalgies
Ruhrmann, 2007	N=124, >18 ans	3 mois	APA + SH vs SH	Amisulpride (118,7mg/j)	Rand, ctr, ovt	non étudié	Ami+SH > SH, significatif	HyperPL, pds, ESRS, bio h
McGlashan, 2006	N=60, 12-36 ans	1 an	APA vs pb	Olanzapine (5-15mg)	Rand, ctr, DI	A 2 ans (1 an après arrêt): 26% vs 45%, ns	pas de différence	Pds, asthénie
Woods, 2007	N=15, moy 17,1 ans	2 mois	pas de contrôle	Aripiprazole (5-30mg/j)	Ovt		0 (+)	ESRS, pds, asthénie
McGorry, 2013	N=115, moy 18 ans	12 mois	APA+TCC, pb+TCC, SH+pb	Risperidone	Rand, ctr, DI	A 12 mois : 10,7% (TCC-Risp), 9,6% (TCC-pb), 21,8% (SS-pb), ns	(+) dans les 3 groupes	
Antidépresseurs								
Cornblatt, 2007	N=48, moy 15,8 ans	6 mois	ATD vs APA		Naturaliste	ATD (0%) > AP (42,9%)		mésobs APA>ATD
Walker, 2009	N=191, moy 18,65 ans	6 mois	ATD vs APA		Naturaliste	(-)	(+) dans les 2 groupes, APA > AT(-)	
Acides gras								
Amminger 2010	N=76, (13-25 ans)	3 mois	O3 vs pb	1,2mg/j	Rand, ctr, DI	A 1 an O3 (4,9%) > pb (27,5%)	(+)	(-)
Amminger, 2015	N=81, (13-25 ans)	3 mois	O3 vs pb	1,2mg/j	Rand, ctr, DI	A 6 ans O3 (9,8%) > pb (40%)	(+)	(-)
Armando, 2014	N=80 (12-26 ans) 22q11DS		O3 vs pb		Rand, ctr, DI	Non publiés		
Markulev, 2015	(13-40 ans)		O3 + TCC vs pb + TCC	1,4mg/j		Protocole NEURAPRO-E		

Ns : non significatif ;SH : Soins habituels ; Pb : placebo ; FU : follow-up ; Rand : Randomisé ; Ctr : Contrôlé ; Ovt : Ouvert ; DI : Double Insu ; ESRS : extrapyramidal symptoms ; BLIPS : Brief limited intermittent positive symptoms ; APS : Attenuated positive symptoms ; O3 : Omega3 ; APA : Antipsychotique atypique ; ATD : Antidépresseur ; pds : poids

1.1 Méta-Analyses

Les essais les plus récents sont basés sur des protocoles combinés (interventions pharmacologiques et psychosociales : TCC, entraînement cognitif et social).

- **Une première méta-analyse en 2010 des 5 premiers essais contrôlés randomisés (n= 337)** incluait des essais avec antipsychotiques, oméga-3, et par thérapie cognitive et prises en charge psychosociale intégratives. Elle concluait à un risque d'évolution vers une psychose significativement réduit de 64% (11% de transition à 1 an contre 31,6% dans les groupes contrôle avec suivi habituel). Les contrôles à 2 et 3 ans montraient que les effets de ces thérapies ciblées ne se maintenaient pas dans le temps ; proposées sur une période courte, elles avaient permis de retarder l'évolution vers une psychose. Cette donnée privilégie des interventions dont l'inocuité autorise des prises en charge sur le long terme : stratégies psychosociales ou traitements par oméga-3 (Preti and Cella 2010).

- **En 2013, 2 méta-analyses ont été publiées :**

- une première sur 7 études, (n= 554), retrouvant une réduction du risque de transition significativement réduit de 66% (Fusar-Poli et al. 2013).

- nous décrivons la seconde qui intégrait plus d'essais (10 essais, n= 1112) : traitements par antipsychotique, oméga-3 et TCC. Elle retrouvait toujours un risque significativement réduit, de 54 – 52% dans la première année, et de 37 à 35% entre 2 et 4 ans. Donc bien que les effets diminuent sur le long terme, une réduction du risque est maintenue jusqu'à 4 ans après le début de l'intervention. Ces résultats sont toujours en faveur de stratégies à maintenir ou répéter sur le long terme. Les auteurs rappelaient que les sujets n'ayant pas développé de psychose ne sont pas des « faux positifs » sains, mais qu'ils présentent des troubles psychiques (anxiété, symptômes dépressifs) et sociaux avec retentissements fonctionnel, justifiant la promotion des programmes d'intervention précoce dont les objectifs ciblent autant l'amélioration de l'autonomie et de l'intégration sociale de ces sujets que la réduction du risque de développer une psychose (van der Gaag et al. 2013)

2 Stratégies psychosociales

Il s'agit pour la plupart de programmes d'entraînement cognitif et social, ou d'interventions de type TCC.

Une méta-analyse récente des prises en charge préventives par TCC et sans traitement antipsychotique associé publiées entre 2011 et 2012 (6 essais randomisés contrôlés retenus sur

1924), retrouvait un risque relatif de transition psychotique significativement réduit de plus de 50% par rapport aux prises en charge habituelles, pour des suivis à 6 et 12 mois (n=800), et jusqu'à 18-24 mois (n=452). Elles étaient aussi associées à une amélioration de la symptomatologie prodromique à 12 mois. Des effets sur le niveau de fonctionnement n'avaient pas pu être observés (Hutton and Taylor 2014), et d'autres approches intégrant entraînement cognitif et social aux résultats positifs pourraient être développées (French et al. 2007; M. Nordentoft and A. thorup 2006).

3 En synthèse

Il n'existe pas actuellement de recommandation pour les UHR, et comme dans toute stratégie de **médecine préventive** la question de l'intervention repose sur un équilibre entre bénéfices et risques (Dalery, Amato, and Saoud 2012).

- **Les enjeux** sont principalement ceux : **1/** des sujets 'faux positifs' (cristallisés par la question des EI des APA) : dans les études naturalistes, la majorité des sujets répondant aux critères UHR ne développeront pas une psychose, et **2/** de l'incertitude quant à la persistance des effets de ces interventions sur le long terme et la question de quand arrêter un traitement préventif (un premier épisode évité signifie-t-il une *prévention* de la psychose ou uniquement une psychose *différée*?). Sur ce dernier point, les données montrent que le risque de transition s'accroît avec la durée du suivi (Fusar-Poli P et al. 2012) mais que 86% des transitions auraient lieu dans les 5 premières années (Nelson et al. 2013).

- **Malgré tout les données actuelles sont en faveur de prises en charge préventives**, car même en l'absence de transition psychotique, outre le fait qu'elles en réduisent significativement le risque, elles montrent des bénéfices dans la symptomatologie et le fonctionnement social (van der Gaag et al. 2013; Preti and Cella 2010; Fusar-Poli et al. 2013; Hutton and Taylor 2014). De plus, elles montrent des impacts positifs étendus, l'évolution pouvant se faire vers d'autres troubles psychiatriques (dépression, troubles de la personnalité) (G. Paul Amminger et al. 2015). Enfin, un signe indirect est le bénéfice sur les coûts des prises en charge à long terme (Ising et al. 2015; Dreesen et al. 2015; Valmaggia et al. 2009; Gore et al. 2011; McCrone et al. 2013).

=> **En conclusion, les auteurs privilégient des stratégies combinées, associant interventions psychosociales (TCC, entraînement cognitif et social, interventions familiales) et pharmacologiques inoffensives.**

→ En cela, les **APA** ne sont pas recommandés en première intention : trop d'inconnues **1/** sur les EI qui plus est dans un contexte neurodéveloppemental immature, **2/** la prédictivité d'une psychose

(question de la iatrogénie dans le traitement des « faux positifs », 3/ et sur la durée de traitement. Ils sont au centre des enjeux éthique des interventions préventives et de la limite du traitement précoce des sujets à risque aux risques du traitement précoce (Solida and Conus 2012). C'est pourquoi, bien que la plupart des essais montrent une réduction significative du risque psychotique, les auteurs préconisent plutôt qu'ils soient prescrits en seconde intention et à faible dose (Patrick D. McGorry et al. 2013).

→ Les premiers essais positifs sur les **Omega 3** les placent en meilleure alternative pour un traitement de première intention. Bien qu'il y ait aussi des données favorables dans la schizophrénie (G P Amminger et al. 2015), il s'agit pour les UHR de 2 essais monocentriques du même auteur, et il sera intéressant de connaître les résultats du protocole multicentrique en cours (NEURAPRO-E) (Markulev et al. 2015; Cadenhead 2013).

4 Limites d'application aux MCDD

Elles recoupent celles soulevées dans les UHR, avec la dimension supplémentaire d'une **population plus jeune à conditions neurodéveloppementales différentes**. Aucune étude n'a encore abordé la question des prises en charge chez les enfants qui présenteraient des critères à risque. La réponse thérapeutique dans la schizophrénie de l'enfant ne serait pas aussi bonne que chez l'adulte, mais les essais sont très rares dans cette population (Schimmelmann, Walger, and Schultze-Lutter 2013). Ces questions concernent essentiellement l'utilisation des APA et peuvent être synthétisées en 3 points :

→ **les effets indésirables** seraient plus fréquents chez l'enfant (métaboliques), mais ils sont bien moins étudiés et connus que chez l'adulte (Liu and Demjaha 2013; O. Bonnot and Holzer 2012).

→ **la durée** inconnue d'intervention : quand débiter et quand arrêter un traitement. Le début d'un état UHR peut être mieux défini (apparition de symptômes psychotiques atténués ou altération fonctionnelle) ce n'est pas le cas pour le MCDD qui relève davantage d'une dysmaturité développementale constitutionnelle. L'arrêt aussi pose question : est-ce que la période de l'adolescence est la période la plus critique, comme vu dans notre étude, ou existe-t-il des risques de développer une psychose au-delà ?

→ **le bénéfice thérapeutique** des APA dans les schizophrénies précoces serait moindre par rapport aux populations adultes, et dans le MCDD il n'aurait pas été démontré (Bailly and Mouren 2007). Dans une étude longitudinale chez des sujets MDI les auteurs observaient une mauvaise réponse (Nicolson et al. 2001). Par rapport aux UHR, malgré les similitudes, ils semblent relever de physiopathologies différentes qui ne répondent pas forcément aux mêmes traitements (symptômes psychotic like et immaturité affective). Cependant, nous n'avons retrouvé qu'un petit essai dans la

population MCDD, aux résultats favorables (Siracusano et al. 2011), et d'autres études sont nécessaires. Il est possible que l'action des APA sur certains objectifs soient moindres, mais il serait intéressant de mieux connaître leur impact sur des cibles comme l'anxiété ou l'impulsivité, et des conséquences de leur réduction sur le long terme.

IX Conclusion

L'objectif de ce travail était de mieux connaître le MCDD et d'évaluer la pertinence de ce diagnostic dans le dépistage des sujets à risque de psychose en population infantile.

Les psychoses sont parmi les affections les plus invalidantes et coûteuses en psychiatrie, avec une prévalence de 3% dans la population générale. Plus rares avant 18 ans (11 à 18% des psychoses), elles représentent chez les sujets jeunes une des principales cause de maladie lourde. Ces psychoses à début précoce sont associées à un pronostic fonctionnel plus sévère, et s'installent plus fréquemment dans des contextes d'anomalies développementales prémorbides (M. Coldefy 2015; Perälä J et al. 2007; Gore et al. 2011; Díaz-Caneja et al. 2015).

Le MCDD est un diagnostic de pédopsychiatrie plus employé en France sous le nom de Dysharmonie Psychotique. Il concerne des enfants présentant des anomalies développementales dans les domaines relationnels, émotionnels et cognitifs, avec des manifestations d'allure psychotique. Il est peu étudié car non inscrit dans les classifications nosographiques, et il existe très peu de cohortes dans le monde à notre connaissance. Des études suggéraient un risque accru chez ces sujets de développer une psychose à long terme (Van Engeland and Van der Gaag 1994; Nicolson et al. 2001).

Nous avons constitué une cohorte de sujets ayant présenté un MCDD dans l'enfance. Nous avons réalisé une analyse rétrospective en 2 temps d'évaluation : dans l'enfance, et en fin d'adolescence, **avec un recul de 10 ans.**

• **Dans l'enfance (n=43 ; 8,8 ans)**, les données recueillies étaient conformes à la littérature, rendant compte de la représentativité de notre groupe. Sur le plan étiopathogénique, des données témoignaient d'une participation biologique avec des indicateurs proches de ceux retrouvés dans l'autisme et la schizophrénie précoce : forte prédominance des garçons, antécédents neuropsychiatriques familiaux chez un sujet sur 2, profil cognitif type. Des données soutenaient l'hypothèse d'un trouble intermédiaire à l'autisme et la schizophrénie sur un même continuum neurodéveloppemental : les premiers troubles s'observent plus tardivement que dans l'autisme et plus tôt que la schizophrénie précoce (entre 4 et 6 ans), et on confirmait une surreprésentation des naissances en automne-hiver retrouvée dans une autre étude, allant dans le sens de spécificités entre facteurs environnementaux et âge gestationnel distinctes de l'autisme (printemps-été) et de la schizophrénie (printemps-hiver) (Gadow and DeVincent 2012). **Sur le plan fonctionnel**, ces enfants sont en grande difficulté par rapport à la population générale, comme en témoigne leur scolarité (double de redoublement, orientations très supérieures en CLIS : 16% contre 1%, et ITEP :

14% contre moins de 0,14%) (Haut Conseil de l'Éducation 2007; DEPP 2015; ARS Rhone-Alpes 2012). **Il n'existe pas de guidelines pour la prise en charge** du MCDD, et nous avons relevé qu'à l'âge de 10 ans, près de 90% avaient une prescription médicamenteuse, dont 60% d'antipsychotiques.

• **En fin d'adolescence (n=25 ; 18,3 ans)**, nous avons étudié le devenir de ces enfants. Les résultats confirmaient notre hypothèse de départ, avec une prévalence de psychoses précoces très élevée par rapport à la population générale (32% contre moins de 0,5% (Díaz-Caneja et al. 2015) associée à une forte perte d'autonomie. Nous avons aussi observé qu'une majorité des sujets n'ayant pas développé une psychose présentaient une relative amélioration clinique vers des profils majoritairement autistiques voire asymptomatiques, et une meilleure autonomie. Ces données se rapprochaient des observations faites par les cliniciens psychodynamiciens dans la dysharmonie psychotique. **Sur le plan fonctionnel**, même si certains avaient connu une amélioration (20%), le niveau moyen de la cohorte a faibli. *Un niveau fonctionnel faible initial était significativement prédictif d'un faible niveau fonctionnel en fin de suivi.* Tandis qu'un bon niveau initial n'était pas garant d'un bon pronostic.

• **Des facteurs étaient associés au risque de développer une psychose** : significatifs comme être une *filles* et l'existence de *facteurs de risque psychosociaux*. Nous avons observé des relations avec d'autres critères : *un retard de prise en charge* (1,5 ans), davantage d'*antécédents familiaux* de dépression ou neurodéveloppementaux (86% contre 33%), un plus faible *niveau cognitif* (de 10 à 13 points). Les filles étaient donc moins fréquemment concernées par un MCDD, mais lorsque c'était le cas le pronostic clinique et fonctionnel était plus grave.

La relation avec la *sévérité symptomatique initiale* n'a pas pu être évaluée en l'absence d'échelle. Cependant, au regard de certains marqueurs indirects, la symptomatologie initiale pourrait être *plus discrète* dans le groupe PP et donc *non prédictive* d'une transition psychotique.

Le niveau d'autonomie initial n'était *pas prédictif* du devenir clinique. Au contraire, les sujets ayant développé une psychose présentaient plus fréquemment un bon niveau fonctionnel initial.

• **Paradoxalement, des marqueurs d'une plus forte sévérité initiale étaient associés au groupe n'ayant pas développé une psychose** : une plus grande fréquence de complications obstétricales et de comorbidités somatiques neurologiques (significatifs), et davantage de comorbidités neurodéveloppementales (TDAH, troubles du langage et des apprentissages). Le groupe diagnostic le plus représenté chez les sujets n'ayant pas développé de psychose était l'autisme atypique ; on retrouvait d'ailleurs une surreprésentation des naissances en été (35% contre 0%). Cette relation

pourrait refléter le plus fort déterminisme biologique dans l'autisme, associé à des troubles plus profonds mais aussi plus stables. Elle questionne sur la valeur protectrice d'une plus forte dimension autistique dans le MCDD vis-à-vis d'une psychose, ou indirectement celle d'aménagements défensifs dont les traits recourent le phénotype autistique (rigidité, caractéristiques obsessionnelles).

- **Cette étude comporte des limites, et en perspectives** il serait intéressant de confronter ces données à un groupe témoin, et de l'étendre à l'ensemble de la cohorte initiale pour donner plus de poids à ces résultats exploratoires. Les facteurs associés au devenir fonctionnel n'avaient pas été analysés ici. Certaines informations recueillies n'ont pas été incluses non plus dans l'analyse et pourraient ouvrir d'autres volets comparatifs, notamment les traitements médicamenteux et les tests projectifs, dont la valeur prédictive pourrait être testée dans le MCDD ; des résultats intéressants ont été observés chez des adolescents au décours d'un premier épisode dysthymique (Louët et al. 2010). Un protocole d'étude interventionnelle ne nous limiterait plus à l'évaluation des psychoses avant 18 ans mais vie entière, les sujets inclus dans cette cohorte sont aujourd'hui jeunes adultes. Enfin, un protocole prospectif parallèle pourrait être pensé, pour vérifier notamment la relation entre sévérité symptomatique initiale et risque de psychose.

Nous retenons deux points de conclusion par rapport au diagnostic de MCDD :

- **Dans son usage en pédopsychiatrie**, il témoigne d'un dynamisme interne positif, avec des potentialités de réajustements et de compensations fonctionnelles. Il peut constituer un diagnostic d'attente chez l'enfant devant des tableaux atypiques, laissant ouverte des perspectives évolutives malgré des tableaux initiaux inquiétants, et sans ignorer des risques évolutifs graves malgré une présentation initiale rassurante.

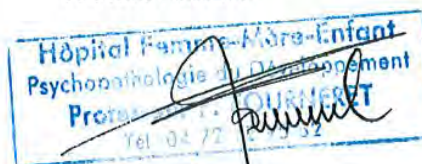
- **Dans un cadre de dépistage et de prévention des psychoses**, son usage paraît pertinent dans une population infantile, et un parallèle nous a paru intéressant avec les états UHR définis pour des populations plus âgées. Des similitudes dans le phénotype clinique et cognitif avaient déjà été mises en évidence, à la différence d'anomalies développementales prémorbides plus fréquentes dans le MCDD qui témoignent d'un surrisque plus spécifique vers les psychoses précoces. Améliorer le délai dans le dépistage et la prise en charge de ces enfants constitue une cible de prévention, afin de réduire, si ce n'est le développement de la maladie, son impact sur la dépendance à long terme.

Nom, prénom du candidat : Viorrain Marie

CONCLUSIONS

Le Multiple Complex Developmental Disorder (MCDD) est un diagnostic pédopsychiatrique défini par des atteintes développementales précoces des domaines émotionnel, relationnel et cognitif. En rapport étroit avec les spectres de l'autisme et de la schizophrénie, le MCDD constitue un groupe intermédiaire sur un même continuum neurodéveloppemental. Un risque élevé d'évolution vers le spectre schizophrénique à l'âge adulte a été suggéré dans la littérature, or la schizophrénie et les psychoses en général représentent la première cause d'invalidité et de coût en psychiatrie. Il existe très peu d'études sur le MCDD. Nous avons réalisé une étude rétrospective de cohorte MCDD avec 3 objectifs : 1/ l'analyse descriptive du groupe (n=43) 2/ le devenir clinique en fin d'adolescence (n=25) 3/ la recherche de facteurs pronostiques. Les résultats ont montré des modes évolutifs variés, avec un taux élevé de psychoses précoces pour lesquelles nous avons repéré des marqueurs pronostiques : genre, antécédents familiaux psychiatriques, niveau cognitif, facteurs psychosociaux, délai de prise en charge. Pour conclure, le MCDD représente un diagnostic d'intérêt : 1/ pour éviter un diagnostic prématuré chez l'enfant en développement 2/ dans la prévention des psychoses, pour dépister un groupe à risque dès l'enfance, sur le modèle des groupes à ultra haut risque (UHR) définis pour l'adolescence.

Le Président de la thèse,
Pr Pierre Fourneret



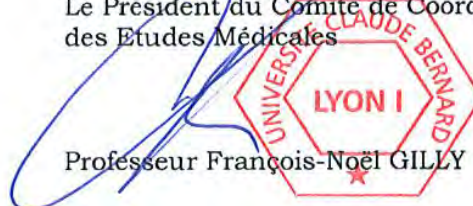
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 18 septembre 2015
25 SEP. 2015

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY

LISTE DES ABREVIATIONS

ARMS : At Risk Mental State

DPNT : Durée de Psychose Non Traitée

DSM : Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders

DUP : Duration of Untreated Psychosis

GAF : Global Assessment of Functioning

MCDD : multiple complex developmental disorder

MDI : Multidimensionally Impaired

TED : Trouble Envahissant du Développement (NS : non spécifié)

TP : Trouble Psychotique (NS : non spécifié)

TSA : Trouble du spectre autistique

TSS : Trouble du spectre schizophrénique

UHR : Ultra High Risk for psychosis

CRITERES DYSHARMONIE PSYCHOTIQUE (CFTMEA) ET MID (NIMH)

<i>Dysharmonie multiple et complexe du développement, CFTMEA (2012) (CFTMEA - R 2012)</i>
1. Expression manifeste à partir de l'âge de 3 à 4 ans
2. La symptomatologie varie d'un cas à l'autre et pour le même enfant, elle se modifie en cours d'évolution.
On rencontre, parmi les motifs de consultation : les manifestations somatiques ou comportementales, l'instabilité, les inhibitions sévères, les manifestations phobiques, hystériques ou obsessionnelles, les dysharmonies dans l'émergence du langage et de la psychomotricité sans que le déficit intellectuel mesuré aux tests occupe une place centrale, au moins dans la période initiale. Les échecs dans les essais de scolarisation sont fréquents (phobies scolaires, difficultés d'apprentissage).
3. Derrière cette symptomatologie variable, les traits et mécanismes de la série psychotique constituent un élément commun :
- Menace de rupture avec le réel, absence ou mauvaise organisation du sentiment de soi et des rapports avec la réalité ; - Tendance au débordement de la pensée par des affects et des représentations d'une extrême crudité ; - Expression directe des pulsions dans des conduites agies, dans des fantasmes et dans certains phénomènes de somatisation ; - Les angoisses sont de divers types : angoisses de néantisation, angoisses dépressives et de séparations, parfois attaques de panique ; - Dominante d'une relation duelle avec incapacité d'accès aux conflits et aux modes d'identification les plus évolués ; - Prédominance de positions et d'intérêts très primitifs.
4. En dépit de ces traits et mécanismes propres à la psychose, les capacités d'adaptation et de contrôle assurent souvent une protection contre les risques de désorganisation.
Ainsi, les modes d'expression pathologique peuvent être limités à certains domaines ou ne se manifester ouvertement que dans certaines phases évolutives. Cette adaptation repose toutefois sur la mise en oeuvre de modalités défensives contraignantes impliquant des restrictions notables dans les échanges avec autrui.
5. - Inclure, lorsqu'ils répondent aux critères précédents : les dysharmonies évolutives de structure psychotique. - Exclure les autres sous-catégories des psychoses de l'enfant, les pathologies de la personnalité (catégorie 3), les troubles névrotiques (catégorie 2).

<i>Critères des MDI (Multidimensionally Impaired), d'après Kumra et al. 1998 (Kumra et al. 1998)</i>
1. Episodes psychotiques et hallucinatoires brefs, transitoires, et typiquement réactionnels à un stress (Imagination excessive ou inappropriée à l'âge, mal différenciée de la réalité, pensée magique)
2. Labilité émotionnelle, réactions disproportionnées (sauts d'humeur, épisodes d'agressivité ou d'angoisse, impulsivité)
3. Perturbation des relations sociales malgré des tentatives pour interagir avec ses pairs
4. Troubles cognitifs multiples : attention, traitement de l'information
5. Pas de trouble franc du cours de la pensée (différenciation difficile notamment en cas de troubles du langage)

- Abel, Kathryn M., Christina Dalman, Anna C. Svensson, Ezra Susser, Henrik Dal, Selma Idring, Roger T. Webb, Dheeraj Rai, and Cecilia Magnusson. 2013. "Deviance in Fetal Growth and Risk of Autism Spectrum Disorder." *American Journal of Psychiatry* 170 (4): 391–98. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12040543.
- Ad-Dab'bagh, Yasser, and Brian Greenfield. 2001. "Multiple Complex Developmental Disorder: The 'multiple and Complex' Evolution of the 'childhood Borderline Syndrome' Construct." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 40 (8): 954–64.
- A. Lebigre, Pelc I, and Lagorce A. 1984. "Événements Existentiels et Dépression Une étude Comparative de Plusieurs Types de Déprimés." *Annales Médico-Psychologiques* 142 (7): 937–58.
- Amminger, G. Paul, Miriam R. Schäfer, Monika Schlögelhofer, Claudia M. Klier, and Patrick D. McGorry. 2015. "Longer-Term Outcome in the Prevention of Psychotic Disorders by the Vienna Omega-3 Study." *Nature Communications* 6 (August): 7934. doi:10.1038/ncomms8934.
- Amminger, G P, A Mechelli, S Rice, S-W Kim, C M Klier, R K McNamara, M Berk, P D McGorry, and M R Schäfer. 2015. "Predictors of Treatment Response in Young People at Ultra-High Risk for Psychosis Who Received Long-Chain Omega-3 Fatty Acids." *Translational Psychiatry* 5 (1): e495. doi:10.1038/tp.2014.134.
- Andrew, Alison, Martin Knapp, Paul R. McCrone, Michael Parsonage, and Marija Trachtenberg. 2012. "Effective Interventions in Schizophrenia: The Economic Case." <http://eprints.lse.ac.uk/47406/>.
- Arango, C., D. Fraguas, and M. Parellada. 2013. "Differential Neurodevelopmental Trajectories in Patients With Early-Onset Bipolar and Schizophrenia Disorders." *Schizophrenia Bulletin* 40 (Suppl 2): S138–46. doi:10.1093/schbul/sbt198.
- Armando, Marco, Franco De Crescenzo, Stefano Vicari, Maria Cristina Digilio, Maria Pontillo, Francesco Papaleo, and G. Paul Amminger. 2014. "Indicated Prevention with Long-Chain Polyunsaturated Omega-3 Fatty Acids in Patients with 22q11DS Genetically at High Risk for Psychosis. Protocol of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Treatment Trial." *Early Intervention in Psychiatry*, October. doi:10.1111/eip.12197.
- ARS. 2012. "Enquête Sur Les Enfants Dits 'sans Solution' à Domicile." <http://www.ars.iledefrance.sante.fr>.
- ARS Rhone-Alpes. 2012. "Schéma Régional D'organisation Médico-Sociale."
- BA Cornblatt. 2007. "Can Antidepressants Be Used to Treat the Schizophrenia Prodrome? Results of a Prospective, Naturalistic Treatment Study of Adolescents." *J Clin Psychiatry* 68 (4): 546–57.
- Bailly, D., and M.-C. Mouren. 2007. *Les Prescriptions Médicamenteuses En Psychiatrie de L'enfant et de L'adolescent*. Elsevier Masson.
- Barbe V. 2015. "Le Trouble Limite de L'enfant : Une Histoire de Groupe?" Lyon 1: Claude Bernard.
- Baron-Cohen, S., S. Wheelwright, R. Skinner, J. Martin, and E. Clubley. 2001. "The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/high-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 31 (1): 5–17.
- Bartels-Velthuis, Agna A., Gerard van de Willige, Jack A. Jenner, Jim van Os, and Durk Wiersma. 2011. "Course of Auditory Vocal Hallucinations in Childhood: 5-Year Follow-up Study." *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 199 (4): 296–302. doi:10.1192/bjp.bp.110.086918.
- Billstedt, Eva, I. Carina Gillberg, Carina Gillberg, and Christopher Gillberg. 2005. "Autism after Adolescence: Population-Based 13- to 22-Year Follow-up Study of 120 Individuals with Autism Diagnosed in Childhood." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 35 (3): 351–60.

- Bombin, Igor, Celso Arango, and Robert W. Buchanan. 2005. "Significance and Meaning of Neurological Signs in Schizophrenia: Two Decades Later." *Schizophrenia Bulletin* 31 (4): 962–77. doi:10.1093/schbul/sbi028.
- Bonnard-Couton. 2013. "Exploration de La Cognition Sociale Chez Des Adolescents Présentant Une Schizophrénie Précoce Ou Un Trouble Du Spectre Autistique." Nice.
- Bonnot, O., and L. Holzer. 2012. "Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent." *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 60 (1): 12–19. doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003.
- Bonnot, Olivier. 2007. "Etude Du Stress Psychosocial, Physique et Nociceptif Dans Les Schizophrénies à Début Précoce et L'autisme." Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.
- Brown, Alan S. 2011. "The Environment and Susceptibility to Schizophrenia." *Progress in Neurobiology* 93 (1): 23–58. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.09.003.
- Bruin, Esther I. de, Robert F. Ferdinand, Sijfra Meester, Pieter F. A. de Nijs, and Fop Verheij. 2006. "High Rates of Psychiatric Co-Morbidity in PDD-NOS." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 37 (5): 877–86. doi:10.1007/s10803-006-0215-x.
- Buitelaar, Jan K., and Rutger Jan van der Gaag. 1998. "Diagnostic Rules for Children with PDD-NOS and Multiple Complex Developmental Disorder." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 39 (6): 911–19. doi:10.1017/S0021963098002820.
- Cadenhead. 2013. "NAPLS Omega-3 Fatty Acid Versus Placebo Study." www.clinicaltrials.gov.
- Cannon, Mary, Avshalom Caspi, Terrie E. Moffitt, HonaLee Harrington, Alan Taylor, Robin M. Murray, and Richie Poulton. 2002. "Evidence for Early-Childhood, Pan-Developmental Impairment Specific to Schizophreniform Disorder: Results from a Longitudinal Birth Cohort." *Archives of General Psychiatry* 59 (5): 449–56.
- Caplan, R., D. Guthrie, B. Tang, S. Komo, and R. F. Asarnow. 2000. "Thought Disorder in Childhood Schizophrenia: Replication and Update of Concept." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39 (6): 771–78. doi:10.1097/00004583-200006000-00016.
- Castro-Fornieles, Josefina, Immaculada Baeza, Elena de la Serna, Ana Gonzalez-Pinto, Mara Parellada, Montserrat Graell, Dolores Moreno, Soraya Otero, and Celso Arango. 2011. "Two-Year Diagnostic Stability in Early-Onset First-Episode Psychosis: Diagnostic Stability in Psychosis." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52 (10): 1089–98. doi:10.1111/j.1469-7610.2011.02443.x.
- CFTMEA - R. 2012. *Classification Française Des Troubles Mentaux de L'enfant et de L'adolescent – R-2012 - 5e édition*. Presses de l'école des hautes études en santé publique. <http://www.psychiatrie-francaise.com/Data/Documents/files/CFTMEA%20-%20R-2012.pdf>.
- Chabert C., and Azoulay C. 2011. *12 études En Clinique Projective*. Dunod.
- Chagnon, Jean-Yves, and Marie-Laure Durand. 2007. "La prépsychose : un concept toujours actuel en psychopathologie de l'enfant ?" *Psychologie clinique et projective* 13 (1): 123. doi:10.3917/pcp.013.0123.
- Cochran, David M., Yael Dvir, and Jean A. Frazier. 2013. "'Autism-Plus' Spectrum Disorders: Intersection with Psychosis and the Schizophrenia Spectrum." *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, Psychosis in Youth, 22 (4): 609–27. doi:10.1016/j.chc.2013.04.005.
- Cohen de Lara, Aline, Maïa Guinard, Emmanuelle Lacaze, Florence Pinton, Jean Chambry, and Catherine Billard. 2007. "Hyperactivité et psychose de l'enfant : l'intérêt de la méthodologie projective dans l'affinement des diagnostics." *Psychologie clinique et projective* 13 (1): 173. doi:10.3917/pcp.013.0173.
- COHEN, DONALD J., RHEA PAUL, and FRED R. VOLKMAR. 1986. "Issues in the Classification of Pervasive and Other Developmental Disorders: Toward DSM-IV." *Journal*

- of the American Academy of Child Psychiatry 25 (2): 213–20. doi:10.1016/S0002-7138(09)60228-4.
- Consoli, Angèle, Julie Brunelle, Nicolas Bodeau, Estelle Louët, Emmanuelle Deniau, Didier Perisse, Claudine Laurent, and David Cohen. 2014. “Diagnostic Transition towards Schizophrenia in Adolescents with Severe Bipolar Disorder Type I: An 8-Year Follow-up Study.” *Schizophrenia Research* 159 (2-3): 284–91. doi:10.1016/j.schres.2014.08.010.
- Corcoran, Cheryl, Larry Davidson, Rachel Sills-Shahar, Connie Nickou, Dolores Malaspina, Tandy Miller, and Thomas McGlashan. 2003. “A Qualitative Research Study of the Evolution of Symptoms in Individuals Identified as Prodromal to Psychosis.” *The Psychiatric Quarterly* 74 (4): 313–32.
- Crespi, Bernard, and Christopher Badcock. 2008. “Psychosis and Autism as Diametrical Disorders of the Social Brain.” *Behavioral and Brain Sciences* 31 (03). doi:10.1017/S0140525X08004214.
- Crespi, B., P. Stead, and M. Elliot. 2010. “Comparative Genomics of Autism and Schizophrenia.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 (suppl_1): 1736–41. doi:10.1073/pnas.0906080106.
- Dahl. 1986. “Clinical and Multivariate Approaches to the Nosology of Pervasive Developmental Disorders.” *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 25 (2): 170–80. doi:10.1016/S0002-7138(09)60223-5.
- Dalery, Jean, Thierry d’Amato, and Mohamed Saoud. 2012. *Pathologies schizophréniques*. Lavoisier.
- de Bruin, Esther I., Pieter F. A. de Nijs, Fop Verheij, Catharina A. Hartman, and Robert F. Ferdinand. 2007. “Multiple Complex Developmental Disorder Delineated from PDD-NOS.” *Journal of Autism and Developmental Disorders* 37 (6): 1181–91. doi:10.1007/s10803-006-0261-4.
- DelBello, Melissa P., Caleb M. Adler, Rachel M. Whitsel, Kevin E. Stanford, and Stephen M. Strakowski. 2007. “A 12-Week Single-Blind Trial of Quetiapine for the Treatment of Mood Symptoms in Adolescents at High Risk for Developing Bipolar I Disorder.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 68 (5): 789–95.
- Demouy, Julie, Monique Plaza, Jean Xavier, Fabien Ringeval, Mohamed Chetouani, Didier Périsse, Dominique Chauvin, et al. 2011. “Differential Language Markers of Pathology in Autism, Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified and Specific Language Impairment.” *Research in Autism Spectrum Disorders* 5 (4): 1402–12. doi:10.1016/j.rasd.2011.01.026.
- DEPP. 2015. “Repères et Références Statistiques.” Ministère de l’éducation nationale. <http://www.education.gouv.fr/cid57096/reperes-et-references-statistiques.html>.
- De Vriendt-Goldman, Claire, Laurence Brenig, and Pascale Desgives. 2004. “La classe maternelle thérapeutique : un outil pour des enfants présentant une dysharmonie d’évolution.” *La psychiatrie de l’enfant* 47 (1): 229. doi:10.3917/psy.471.0229.
- Diatkine R. 1969. “L’enfant Prépsychotique.” *La Psychiatrie de L’enfant* 12 (2): 413–46.
- Díaz-Caneja, Covadonga M., Laura Pina-Camacho, Alberto Rodríguez-Quiroga, David Fraguas, Mara Parellada, and Celso Arango. 2015. “Predictors of Outcome in Early-Onset Psychosis: A Systematic Review.” *Npj Schizophrenia* 1.
- Dinsdale, Natalie L., Peter L. Hurd, Akio Wakabayashi, Mick Elliot, and Bernard J. Crespi. 2013. “How Are Autism and Schizotypy Related? Evidence from a Non-Clinical Population.” Edited by Andrew Whitehouse. *PLoS ONE* 8 (5): e63316. doi:10.1371/journal.pone.0063316.
- Dreesen, T., D. Lecompte, E. De Bleeker, C. Mertens, F. Vandendriessche, and M. Wampers. n.d. “Sens et Non-Sens Des Interventions Prodromiques Chez Les Individus Courant Un Risque élevé de Développer Une Psychose Schizophrénique.”

- Driver, David I., Nitin Gogtay, and Judith L. Rapoport. 2013. "Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders." *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 22 (4): 539–55. doi:10.1016/j.chc.2013.04.001.
- DSM-5. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Association.
- DSM IV TR. 2000. *Manuel Diagnostique et Statistique Des Troubles Mentaux - Texte Révisé*. American Psychiatric Association. Masson.
- Dumas, N., and O. Bonnot. 2013. "Schizophrénies à Début Précoce."
- Elsabbagh, Mayada, Gauri Divan, Yun-Joo Koh, Young Shin Kim, Shuaib Kauchali, Carlos Marcín, Cecilia Montiel-Nava, et al. 2012. "Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: Global Epidemiology of Autism." *Autism Research* 5 (3): 160–79. doi:10.1002/aur.239.
- Esterberg, Michelle L., Hanan D. Trotman, Joy L. Brasfield, Michael T. Compton, and Elaine F. Walker. 2008. "Childhood and Current Autistic Features in Adolescents with Schizotypal Personality Disorder." *Schizophrenia Research* 104 (1–3): 265–73. doi:10.1016/j.schres.2008.04.029.
- Fombonne, Eric. 2009. "Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders." *Pediatric Research* 65 (6): 591–98.
- . 2012. "Épidémiologie de L'autisme." *Hôpital de Montréal Pour Enfants, CANADA*.
- Fourneret, P., C. Boutiere, and O. Revol. 2005. "Trouble Hyperactif Avec Déficit de L'attention Ou Dysharmonie D'évolution? Soyons Sûrs..." *Archives de Pédiatrie* 12 (7): 1168–73.
- Fourneret, P., N. Georgieff, and N. Franck. 2013. "La schizophrénie infantile : données actuelles et principes de prise en charge thérapeutique." *Archives de Pédiatrie* 20 (7): 789–99. doi:10.1016/j.arcped.2013.04.021.
- Fraguas, David, Ángel del Rey-Mejías, Carmen Moreno, Josefina Castro-Fornieles, Montserrat Graell, Soraya Otero, Ana Gonzalez-Pinto, et al. 2014. "Duration of Untreated Psychosis Predicts Functional and Clinical Outcome in Children and Adolescents with First-Episode Psychosis: A 2-Year Longitudinal Study." *Schizophrenia Research* 152 (1): 130–38. doi:10.1016/j.schres.2013.11.018.
- French, P., N. Shryane, R. P. Bentall, S. W. Lewis, and A. P. Morrison. 2007. "Effects of Cognitive Therapy on the Longitudinal Development of Psychotic Experiences in People at High Risk of Developing Psychosis." *The British Journal of Psychiatry. Supplement* 51 (December): s82–87. doi:10.1192/bjp.191.51.s82.
- Fusar-Poli, Paolo, Stefan Borgwardt, Andreas Bechdolf, Jean Addington, Anita Riecher-Rössler, Frauke Schultze-Lutter, Matcheri Keshavan, et al. 2013. "The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review." *JAMA Psychiatry* 70 (1): 107. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.269.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, and et al. 2012. "Predicting Psychosis: Meta-Analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk." *Archives of General Psychiatry* 69 (3): 220–29. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472.
- Gadow, Kenneth D., and Carla J. DeVincent. 2012. "Comparison of Children with Autism Spectrum Disorder with and Without Schizophrenia Spectrum Traits: Gender, Season of Birth, and Mental Health Risk Factors." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 42 (11): 2285–96. doi:10.1007/s10803-012-1473-4.
- Gardener, H., D. Spiegelman, and S. L. Buka. 2009. "Prenatal Risk Factors for Autism: Comprehensive Meta-Analysis." *The British Journal of Psychiatry* 195 (1): 7–14. doi:10.1192/bjp.bp.108.051672.
- Gogtay, Nitin, Jay N. Giedd, Leslie Lusk, Kiralee M. Hayashi, Deanna Greenstein, A. Catherine Vaituzis, Tom F. Nugent, et al. 2004. "Dynamic Mapping of Human Cortical Development during Childhood through Early Adulthood." *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America* 101 (21): 8174–79. doi:10.1073/pnas.0402680101.
- Gore, Fiona M., Paul J. N. Bloem, George C. Patton, Jane Ferguson, Véronique Joseph, Carolyn Coffey, Susan M. Sawyer, and Colin D. Mathers. 2011. “Global Burden of Disease in Young People Aged 10-24 Years: A Systematic Analysis.” *Lancet (London, England)* 377 (9783): 2093–2102. doi:10.1016/S0140-6736(11)60512-6.
- GP Amminger. 2010. “Long-Chain Omega-3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders: A Randomized, Placebo-Controlled Trial.” *Arch Gen Psychiatry* 67 (2): 146–54.
- Greenstein, Deanna, Jason Lerch, Philip Shaw, Liv Clasen, Jay Giedd, Peter Gochman, Judith Rapoport, and Nitin Gogtay. 2006. “Childhood Onset Schizophrenia: Cortical Brain Abnormalities as Young Adults.” *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 47 (10): 1003–12. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01658.x.
- HAS. 2010. “Autisme et Autres Troubles Envahissants Du Développement.” In .
- Haut Conseil de l'Éducation. 2007. “L'école Primaire - Bilan Des Résultats.”
- Hazlett, Heather Cody, Michele Poe, Guido Gerig, Rachel Gimpel Smith, James Provenziale, Allison Ross, John Gilmore, and Joseph Piven. 2005. “Magnetic Resonance Imaging and Head Circumference Study of Brain Size in Autism: Birth through Age 2 Years.” *Archives of General Psychiatry* 62 (12): 1366–76. doi:10.1001/archpsyc.62.12.1366.
- Hebert, Karen J., Laura L. Miller, and Carol J. Joinson. 2010. “Association of Autistic Spectrum Disorder with Season of Birth and Conception in a UK Cohort.” *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research* 3 (4): 185–90. doi:10.1002/aur.136.
- Herba, Catherine M., Esther de Bruin, Monika Althaus, Fop Verheij, and Robert F. Ferdinand. 2008. “Face and Emotion Recognition in MCDD Versus PDD-NOS.” *Journal of Autism and Developmental Disorders* 38 (4): 706–18. doi:10.1007/s10803-007-0438-5.
- Howard B. Demb. 2001. “Série de Cas Mcdd vs Bdl.pdf.” *Mental Health Aspects of Developmental Disabilities* 4 (2).
- Hurst, Ruth M., Rosemary O. Nelson-Gray, John T. Mitchell, and Thomas R. Kwapil. 2006. “The Relationship of Asperger's Characteristics and Schizotypal Personality Traits in a Non-Clinical Adult Sample.” *Journal of Autism and Developmental Disorders* 37 (9): 1711–20. doi:10.1007/s10803-006-0302-z.
- Hutton, P., and P. J. Taylor. 2014. “Cognitive Behavioural Therapy for Psychosis Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Psychological Medicine* 44 (03): 449–68. doi:10.1017/S0033291713000354.
- Ising, H. K., F. Smit, W. Veling, J. Rietdijk, S. Dragt, R. M. C. Klaassen, N. S. P. Savelsberg, et al. 2015. “Cost-Effectiveness of Preventing First-Episode Psychosis in Ultra-High-Risk Subjects: Multi-Centre Randomized Controlled Trial.” *Psychological Medicine* 45 (07): 1435–46. doi:10.1017/S0033291714002530.
- Jansen, L. M. C., C. C. Gispen-de Wied, R. J. Van der Gaag, F. ten Hove, S. W. M. Willemsen-Swinkels, E. Harteveld, and H. Van Engeland. 2000. “Unresponsiveness to Psychosocial Stress in a Subgroup of Autistic-like Children, Multiple Complex Developmental Disorder.” *Psychoneuroendocrinology* 25 (8): 753–64. doi:10.1016/S0306-4530(00)00020-2.
- Jansen, Lucres MC, Christine C. Gispen-de Wied, Rutger-Jan van der Gaag, and Herman van Engeland. 2003. “Differentiation between Autism and Multiple Complex Developmental Disorder in Response to Psychosocial Stress.” *Neuropsychopharmacology* 28 (3): 582–90. doi:10.1038/sj.npp.1300046.
- Jansen, Lucres M. C., Christine C. Gispen-de Wied, and René S. Kahn. 2000. “Selective Impairments in the Stress Response in Schizophrenic Patients.” *Psychopharmacology* 149 (3): 319–25. doi:10.1007/s002130000381.
- Jardri. 2013. “Hallucinations de L'enfant et de L'adolescent.” *EMC - Psychiatrie/Pédopsychiatrie* 10.
- JEAMMET, Philippe, and Nicole GUEDENEY. 1989. “Aux frontiÃ`res de La Psychose Infantile :

- L'impact de L'adolescence." *L'information Psychiatrique* vol. 65, n° 1: pp. 33–42.
- J. Israël. 2015. "Prédiction de La Psychose : Revue de La Littérature."
- Joa, Inge, Jens Gisselgård, Kolbjørn Brønnick, Thomas McGlashan, and Jan Olav Johannessen. 2015. "Primary Prevention of Psychosis through Interventions in the Symptomatic Prodromal Phase, a Pragmatic Norwegian Ultra High Risk Study." *BMC Psychiatry* 15 (1). doi:10.1186/s12888-015-0470-5.
- J-P Caille. 2004. "Le Redoublement à L'école élémentaire et Dans L'enseignement Secondaire : évolution Des Redoublements et Parcours Scolaires Des Redoublants Au Cours Des Années 1990-2000." *Education & Formations*, no. 69.
- Kelleher, and Connor. 2012. "Prevalence of Psychotic Symptoms in Childhood and Adolescence: A Systematic Review and Metaanalysis of Population-Based Studies." *Psychological Medicine*, no. 9: 1–7.
- Kolevzon, Alexander, Raz Gross, and Abraham Reichenberg. 2007. "Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism: A Review and Integration of Findings." *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 161 (4): 326–33. doi:10.1001/archpedi.161.4.326.
- Konstantareas, M. M., and T. Hewitt. 2001. "Autistic Disorder and Schizophrenia: Diagnostic Overlaps." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 31 (1): 19–28.
- Kumra, S., L. K. Jacobsen, M. Lenane, T. P. Zahn, E. Wiggs, J. Alaghband-Rad, F. X. Castellanos, et al. 1998. "'Multidimensionally Impaired Disorder': Is It a Variant of Very Early-Onset Schizophrenia?" *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 37 (1): 91–99. doi:10.1097/00004583-199801000-00022.
- Kumra, S., and A. Sporn. 2001. "Smooth Pursuit Eye-Tracking Impairment in Childhood-Onset Psychotic Disorders." *Am J Psychiatry*, no. 158: 1291–98.
- Kyriakopoulos, Marinos, Argyris Stringaris, Sofia Manolesou, Maja Drobnic Radobuljac, Brian Jacobs, Avi Reichenberg, Daniel Stahl, Emily Simonoff, and Sophia Frangou. 2015. "Determination of Psychosis-Related Clinical Profiles in Children with Autism Spectrum Disorders Using Latent Class Analysis." *European Child & Adolescent Psychiatry* 24 (3): 301–7. doi:10.1007/s00787-014-0576-1.
- Lahuis, Bertine Enrica. 2008. *Exploring the Labyrinth of the Brain Neurobiological Parameters in Multiple Complex Developmental Disorder, a Subtype of the Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified*. Utrecht University. <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/29547>.
- Lahuis, Bertine, Chantal Kemner, and Herman Van Engeland. 2003. "Magnetic Resonance Imaging Studies on Autism and Childhood-Onset Schizophrenia in Children and Adolescents – a Review." *Acta Neuropsychiatrica* 15 (3): 140–47. doi:10.1034/j.1601-5215.2003.00021.x.
- Lewis SW, and Murray R. 1987. "Obstetric Complications, Neurodevelopmental Deviance and Risk of Schizophrenia." *Psychiatr Res*, no. 21: 413–21.
- Lincoln, ALAN J., DAWN BLOOM, MARK KATZ, and NANCY BOKSENBAUM. 1998. "Neuropsychological and Neurophysiological Indices of Auditory Processing Impairment in Children With Multiple Complex Developmental Disorder." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 37 (1): 100–112. doi:10.1097/00004583-199801000-00023.
- Liu, and Demjaha. 2013. "Antipsychotic Interventions in Prodromal Psychosis Safety Issues." *CNS Drugs* 27 (3): 197–205.
- Lobbestael, Jill, Maartje Leurgans, and Arnoud Arntz. 2011. "Inter-Rater Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II)." *Clinical Psychology & Psychotherapy* 18 (1): 75–79. doi:10.1002/cpp.693.
- Louët, Estelle, Angèle Consoli, Raffaella Lucanto, Nicole Duplant, Marie-José Bailly-Salin, Annie Lemoigne, Michèle Martin, et al. 2010. "Psychodynamic-Oriented Psychological Assessment Predicts Evolution to Schizophrenia at 8-Year Follow-up in Adolescents

- Hospitalized for a Manic/mixed Episode: Interest of an Overall Subjective Rating.” *Journal of Physiology-Paris* 104 (5): 257–62. doi:10.1016/j.jphysparis.2010.08.004.
- Lugnegård, Tove, Maria Unenge Hallerbäck, and Christopher Gillberg. 2012. “Personality Disorders and Autism Spectrum Disorders: What Are the Connections?” *Comprehensive Psychiatry* 53 (4): 333–40. doi:10.1016/j.comppsy.2011.05.014.
- Markulev, Connie, Patrick D. McGorry, Barnaby Nelson, Hok Pan Yuen, Miriam Schaefer, Alison R. Yung, Andrew Thompson, et al. 2015. “NEURAPRO-E Study Protocol: A Multicentre Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids and Cognitive-Behavioural Case Management for Patients at Ultra High Risk of Schizophrenia and Other Psychotic Disorders.” *Early Intervention in Psychiatry*, August. doi:10.1111/eip.12260.
- McCrone, Paul, Swaran P. Singh, Martin Knapp, Jo Smith, Michael Clark, David Shiers, and Paul A. Tiffin. 2013. “The Economic Impact of Early Intervention in Psychosis Services for Children and Adolescents: The Economic Impact of EI in under 18s.” *Early Intervention in Psychiatry* 7 (4): 368–73. doi:10.1111/eip.12024.
- McGorry, Patrick D., Barnaby Nelson, Lisa J. Phillips, Hok Pan Yuen, Shona M. Francey, Annette Thampi, Gregor E. Berger, et al. 2013. “Randomized Controlled Trial of Interventions for Young People at Ultra-High Risk of Psychosis: Twelve-Month Outcome.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 74 (04): 349–56. doi:10.4088/JCP.12m07785.
- McGorry, P. D., D. McKenzie, H. J. Jackson, F. Waddell, and C. Curry. 2000. “Can We Improve the Diagnostic Efficiency and Predictive Power of Prodromal Symptoms for Schizophrenia?” *Schizophrenia Research* 42 (2): 91–100.
- M. Coldefy. 2015. “IRDES : La Variabilité de La Prise En Charge de La Schizophrénie Dans Les établissements de Santé En 2011.” *Questions D’économie de La Santé*, Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé, 206.
- Meyer, Urs, Joram Feldon, and Olaf Dammann. 2011. “Schizophrenia and Autism: Both Shared and Disorder-Specific Pathogenesis Via Perinatal Inflammation?.” *Pediatric Research* 69 (5 Part 2): 26R – 33R. doi:10.1203/PDR.0b013e318212c196.
- M. Ghaziuddin. 2013. “Autism Spectrum Disorders and Inborn Errors of Metabolism: An Update.” *Pediatr Neurol* 49: 232–36.
- Miles, J. H., T. N. Takahashi, S. Bagby, P. K. Sahota, D. F. Vaslow, C. H. Wang, R. E. Hillman, and J. E. Farmer. 2005. “Essential versus Complex Autism: Definition of Fundamental Prognostic Subtypes.” *American Journal of Medical Genetics. Part A* 135 (2): 171–80. doi:10.1002/ajmg.a.30590.
- Miller, Brian, Erick Messias, Jouko Miettunen, Antti Alaräsänen, Marjo-Riita Järvelin, Hannu Koponen, Pirkko Räsänen, Matti Isohanni, and Brian Kirkpatrick. 2011. “Meta-Analysis of Paternal Age and Schizophrenia Risk in Male versus Female Offspring.” *Schizophrenia Bulletin* 37 (5): 1039–47. doi:10.1093/schbul/sbq011.
- Misès R., and Horiassius M. 1973. “Les Dysharmonies évolutives Précoces de Structure Psychotique.” *Revue de Neuropsychiatrie Infantile* 21 (12).
- M. Isohanni, and P. Jones. 2000. “Childhood and Adolescent Predictors of Schizophrenia in the Northern Finland 1966 Birth Cohort - a Descriptive Life-Span Model.” *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, no. 250: 311–19.
- M. Lemay. 2004. *L’autisme Aujourd’hui*. O. Jacob.
- M. Nordentoft, and A. thorup. 2006. “Transition Rates from Schizotypal Disorder to Psychotic Disorder for First-Contact Patients Included in the OPUS Trial. A Randomized Clinical Trial of Integrated Treatment and Standard Treatment.” *Schizophrenia Research* 83: 29–40.
- Mouridsen, S. E., B. Rich, and T. Isager. 2008. “Psychiatric Disorders in Adults Diagnosed as Children with Atypical Autism. A Case Control Study.” *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 115 (1): 135–38. doi:10.1007/s00702-007-0798-1.
- Murray, R. M., E. O’Callaghan, D. J. Castle, and S. W. Lewis. 1992. “A Neurodevelopmental

- Approach to the Classification of Schizophrenia.” *Schizophrenia Bulletin* 18 (2): 319–32. doi:10.1093/schbul/18.2.319.
- Nelson, Barnaby, Hok Pan Yuen, Stephen J. Wood, Ashleigh Lin, Daniela Spiliotacopoulos, Annie Bruxner, Christina Broussard, et al. 2013. “Long-Term Follow-up of a Group at Ultra High Risk (‘prodromal’) for Psychosis: The PACE 400 Study.” *JAMA Psychiatry* 70 (8): 793–802. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1270.
- Nicolson, Rob, Marge Lenane, Frances Brookner, Peter Gochman, Sanjiv Kumra, Lori Spechler, Jay N. Giedd, Gunvant K. Thaker, Marianne Wudarsky, and Judith L. Rapoport. 2001. “Children and Adolescents with Psychotic Disorder Not Otherwise Specified: A 2- to 8-Year Follow-up Study.” *Comprehensive Psychiatry* 42 (4): 319–25. doi:10.1053/comp.2001.24573.
- Nicoud, Estelle. 2008. “Mélody dans le désert : Apport des méthodes projectives dans la comparaison des troubles psychotiques et Asperger chez l’enfant.” *Cahiers de PréAut* 5 (1): 85. doi:10.3917/capre.005.0085.
- Obacz, Claire. 2010. “Clinique Des Phases Prémorbides et Prodromiques de La Schizophrénie.” Nancy: Henri Poincaré.
- Oranje, Bob, Bertine Lahuis, Herman van Engeland, Rutger Jan van der Gaag, and Chantal Kemner. 2013. “Sensory and Sensorimotor Gating in Children with Multiple Complex Developmental Disorders (MCDD) and Autism.” *Psychiatry Research* 206 (2-3): 287–92. doi:10.1016/j.psychres.2012.10.014.
- Paris, JOEL, Phyllis Zelkowitz, Jaswant Cuzder, Shari Joseph, and Ronald Feldman. 1999. “Neuropsychological Factors Associated With Borderline Pathology in Children.” *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 38 (6): 770–74. doi:10.1097/00004583-199906000-00026.
- PD McGorry, and AR Yung. 2002. “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* 59 (10): 921–28.
- Pelletier, Andrea L., and Vijay A. Mittal. 2012. “An Autism Dimension for Schizophrenia in the next Diagnostic and Statistical Manual?” *Schizophrenia Research* 137 (1-3): 269–70. doi:10.1016/j.schres.2012.01.033.
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, and et al. 2007. “Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population.” *Archives of General Psychiatry* 64 (1): 19–28. doi:10.1001/archpsyc.64.1.19.
- P. Fusar-Poli. 2007. “Can Antidepressants Prevent Psychosis?” *Lancet (London, England)* 370 (9601): 1746–48.
- Phillips, Lisa J., Barnaby Nelson, Hok Pan Yuen, Shona M. Francey, Magenta Simmons, Carrie Stanford, Margaret Ross, et al. 2009. “Randomized Controlled Trial of Interventions for Young People at Ultra-High Risk of Psychosis: Study Design and Baseline Characteristics.” *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 43 (9): 818–29. doi:10.1080/00048670903107625.
- Pina-Camacho, Laura, Juan Garcia-Prieto, Mara Parellada, Josefina Castro-Fornieles, Ana M. Gonzalez-Pinto, Igor Bombin, Montserrat Graell, et al. 2015. “Predictors of Schizophrenia Spectrum Disorders in Early-Onset First Episodes of Psychosis: A Support Vector Machine Model.” *European Child & Adolescent Psychiatry* 24 (4): 427–40. doi:10.1007/s00787-014-0593-0.
- Preti, Antonio, and Matteo Cella. 2010. “Randomized-Controlled Trials in People at Ultra High Risk of Psychosis: A Review of Treatment Effectiveness.” *Schizophrenia Research* 123 (1): 30–36. doi:10.1016/j.schres.2010.07.026.
- Raja, Michele, and Antonella Azzoni. 2010. “Autistic Spectrum Disorders and Schizophrenia in the Adult Psychiatric Setting: Diagnosis and Comorbidity.” *Psychiatria Danubina* 22 (4): 514–

- Rapoport, Judith, Alex Chavez, Deanna Greenstein, Anjene Addington, and Nitin Gogtay. 2009. "Autism Spectrum Disorders and Childhood-Onset Schizophrenia: Clinical and Biological Contributions to a Relation Revisited." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 48 (1): 10–18. doi:10.1097/CHI.0b013e31818b1c63.
- Raynaud, Jean-Philippe. 2011. "« Ce qui reste et n'a pas été pris en compte : les TED-NOS »." *L'information psychiatrique* 87 (5): 387. doi:10.3917/inpsy.8705.0387.
- Remschmidt, H., and F. M. Theisen. 2005. "Schizophrenia and Related Disorders in Children and Adolescents." In *Neurodevelopmental Disorders*, 121–41. Springer.
- Ringeval, Fabien, Julie Demouy, György Szaszák, Mohamed Chetouani, Laurence Robel, Jean Xavier, David Cohen, and Monique Plaza. 2011. "Automatic Intonation Recognition for the Prosodic Assessment of Language-Impaired Children." *Audio, Speech, and Language Processing, IEEE Transactions on* 19 (5): 1328–42.
- R. Misès. 1999. *Les Pathologies Limites de L'enfance*. PUF.
- Rondeau, Emélie, Leslie S. Klein, André Masse, Nicolas Bodeau, David Cohen, and Jean-Marc Guilé. 2011. "Is Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified Less Stable Than Autistic Disorder? A Meta-Analysis." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 41 (9): 1267–76. doi:10.1007/s10803-010-1155-z.
- Rouillon, F., G. Y. Dansette, and C. Le Floch. 1994. "[Therapeutic management of schizophrenic patients and its cost]." *L'Encéphale* 20 (3): 303–9.
- Ruhrmann, Stephan, Andreas Bechdolf, KAI-UWE KÜHN, Michael Wagner, Frauke Schultze-Lutter, Birgit Janssen, Kurt Maurer, et al. 2007. "Acute Effects of Treatment for Prodromal Symptoms for People Putatively in a Late Initial Prodromal State of Psychosis." *The British Journal of Psychiatry* 191 (51): s88–95.
- Rutter, M. 1968. "Concepts of Autism: A Review of Research." *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 9 (1): 1–25.
- Rutter, Michael, Jana Kreppner, Carla Croft, Marianna Murin, Emma Colvert, Celia Beckett, Jenny Castle, and Edmund Sonuga-Barke. 2007. "Early Adolescent Outcomes of Institutionally Deprived and Non-Deprived Adoptees. III. Quasi-Autism." *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 48 (12): 1200–1207. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01792.x.
- Scandurra, Valeria, Maria R. Scordo, Roberto Canitano, and Esther I. de Bruin. 2013. "22q11 Deletion Syndrome and Multiple Complex Developmental Disorder: A Case Report." *Journal of Clinical Medicine Research* 5 (2): 135–39. doi:10.4021/jocmr1222w.
- Schimmelmann, Benno Graf, Petra Walger, and Frauke Schultze-Lutter. 2013. "The Significance of At-Risk Symptoms for Psychosis in Children and Adolescents." *Canadian Journal of Psychiatry* 58 (1): 32.
- Sheehan, D. V., Y. Lecrubier, K. H. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, T. Hergueta, R. Baker, and G. C. Dunbar. 1998. "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10." *The Journal of Clinical Psychiatry* 59 Suppl 20: 22–33;quiz 34–57.
- Siracusano, R., E. Germanò, T. Calarese, A. Magazù, V. Cigala, M. Lamberti, E. Spina, and A. Gagliano. 2011. "Aripiprazole in Children with Multiple Complex Developmental Disorder (MCDD): A Case Series," no. 26: 1284.
- Solida, Alessandra, and Philippe Conus. 2012. "Du Traitement Précoce Des Sujets à Risque Aux Risques Du Traitement Précoce." *Psychiatrie* 354 (32): 1781–84.
- Solomon, M., S. Ozonoff, C. Carter, and R. Caplan. 2008. "Formal Thought Disorder and the Autism Spectrum: Relationship with Symptoms, Executive Control, and Anxiety." *J Autism Dev Disord*, no. 38: 1474–84.

- Speranza, Mario, and Giovanni Valeri. 2010. "Trajectoires développementales en psychopathologie : apprentissages et construction de soi chez l'enfant et l'adolescent." *Développements* 6 (3): 5. doi:10.3917/devel.006.0005.
- Sporn, Alexandra L, Anjené M Addington, Nitin Gogtay, Anna E Ordoñez, Michele Gornick, Liv Clasen, Deanna Greenstein, et al. 2004. "Pervasive Developmental Disorder and Childhood-Onset Schizophrenia: Comorbid Disorder or a Phenotypic Variant of a Very Early Onset Illness?" *Biological Psychiatry* 55 (10): 989–94. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.019.
- Sprong, M., H.E. Becker, P.F. Schothorst, H. Swaab, T.B. Ziermans, P.M. Dingemans, D. Linszen, and H. van Engeland. 2008. "Pathways to Psychosis: A Comparison of the Pervasive Developmental Disorder Subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the 'At Risk Mental State.'" *Schizophrenia Research* 99 (1-3): 38–47. doi:10.1016/j.schres.2007.10.031.
- Stahlberg, O., H. Soderstrom, M. Rastam, and C. Gillberg. 2004. "Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Other Psychotic Disorders in Adults with Childhood Onset AD/HD And/or Autism Spectrum Disorders." *Journal of Neural Transmission* 111 (7). doi:10.1007/s00702-004-0115-1.
- Starling, Jean, and Isabelle Feijo. 2012. "Schizophrénie et Autres Troubles Psychotiques à Début Précoce."
- Stayer, Catherine, Alexandra Sporn, Nitin Gogtay, Julia W. Tossell, Marge Lenane, Peter Gochman, Deanna Greenstein, Wendy Sharp, and Judith L. Rapoport. 2005. "Multidimensionally Impaired: The Good News." *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 15 (3): 510–19.
- Steinberg, S, S de Jong, M Mattheisen, J Costas, D Demontis, S Jamain, O P H Pietiläinen, et al. 2014. "Common Variant at 16p11.2 Conferring Risk of Psychosis." *Molecular Psychiatry* 19 (1): 108–14. doi:10.1038/mp.2012.157.
- S. Tordjman. 2011. "Évolution Du Concept D'autisme : Nouvelles Perspectives à Partir Des Données Génétiques." *L'information Psychiatrique* 87 (5).
- Sturm, Harald, Elisabeth Fernell, and Christopher Gillberg. 2004. "Autism Spectrum Disorders in Children with Normal Intellectual Levels: Associated Impairments and Subgroups." *Developmental Medicine & Child Neurology* 46 (07): 444–47.
- Tantam. 1991. In *Autism and Asperger Syndrome - Asperger Syndrome in Adulthood*, Frith U, 147–83. Cambridge.
- T. H. McGlashan, and R. B. Zipursky. 2006. "Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine Versus Placebo in Patients Prodromally Symptomatic for Psychosis." *Am J Psychiatry*, no. 163: 790–99.
- Tordjman, S., P. Ferrari, B. Golse, C. Bursztejn, M. Botbol, S. Lebovici, and D. J. Cohen. 1997. "Dysharmonies psychotiques et multiplex developmental disorder : Histoire d'une convergence." *La Psychiatrie de l'enfant* 40 (2): 473–504.
- Tordjman, Sylvie. 2008. "Reunifying Autism and Early-Onset Schizophrenia in Terms of Social Communication Disorders." *Behavioral and Brain Sciences* 31 (03). doi:10.1017/S0140525X08004391.
- Towbin, K. E., E. M. Dykens, G. S. Pearson, and D. J. Cohen. 1993. "Conceptualizing 'Borderline Syndrome of Childhood' and 'Childhood Schizophrenia' as a Developmental Disorder." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 32 (4): 775–82. doi:10.1097/00004583-199307000-00011.
- Valmaggia, L. R., P. McCrone, M. Knapp, J. B. Woolley, M. R. Broome, P. Tabraham, L. C. Johns, et al. 2009. "Economic Impact of Early Intervention in People at High Risk of Psychosis." *Psychological Medicine* 39 (10): 1617–26. doi:10.1017/S0033291709005613.
- van der Gaag, Mark, Filip Smit, Andreas Bechdolf, Paul French, Don H. Linszen, Alison R. Yung, Patrick McGorry, and Pim Cuijpers. 2013. "Preventing a First Episode of Psychosis: Meta-

- Analysis of Randomized Controlled Prevention Trials of 12month and Longer-Term Follow-Ups.” *Schizophrenia Research* 149 (1-3): 56–62. doi:10.1016/j.schres.2013.07.004.
- Van der Gaag, R. J., J. Buitelaar, E. Van den Ban, M. Bezemer, L. Nij, and H. Van Engeland. 1995. “A Controlled Multivariate Chart Review of Multiple Complex Developmental Disorder.” *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34 (8): 1096–1106.
- Van der Gaag, RJ, R Caplan, H Van Engeland, F Loman, and JK Buitelaar. 2005. “A Controlled Study of Formal Thought Disorder in Children with Autism and Multiple Complex Developmental Disorders.” *J Child*, no. 15: 465–76.
- Van Engeland, H., and RJ Van der Gaag. 1994. “MCDD in Childhood : A Precursor of Schizophrenic Spectrum Disorders.” *Schizophrenia Research*, 197–197.
- Vannetzel, Léonard, Laurence Chaby, Fabienne Cautru, David Cohen, and Monique Plaza. 2011. “Neutral versus Emotional Human Stimuli Processing in Children with Pervasive Developmental Disorders Not Otherwise Specified.” *Research in Autism Spectrum Disorders* 5 (2): 775–83. doi:10.1016/j.rasd.2010.09.005.
- van Rijn, Sophie, Leo de Sonnevill, Bertine Lahuis, Jolijn Pieterse, Herman van Engeland, and Hanna Swaab. 2013. “Executive Function in MCDD and PDD-NOS: A Study of Inhibitory Control, Attention Regulation and Behavioral Adaptivity.” *Journal of Autism and Developmental Disorders* 43 (6): 1356–66. doi:10.1007/s10803-012-1688-4.
- Volkmar, F. R., and D. J. Cohen. 1991. “Comorbid Association of Autism and Schizophrenia.” *The American Journal of Psychiatry* 148 (12): 1705–7. doi:10.1176/ajp.148.12.1705.
- Volkmar, Fred R., and Julie M. Wolf. 2013. “When Children with Autism Become Adults.” *World Psychiatry* 12 (1): 79–80.
- Walker, Elaine F., Barbara A. Cornblatt, Jean Addington, Kristin S. Cadenhead, Tyrone D. Cannon, Thomas H. McGlashan, Diana O. Perkins, et al. 2009. “The Relation of Antipsychotic and Antidepressant Medication with Baseline Symptoms and Symptom Progression: A Naturalistic Study of the North American Prodrome Longitudinal Sample.” *Schizophrenia Research* 115 (1): 50–57. doi:10.1016/j.schres.2009.07.023.
- Weisbrot, Deborah M., and Gabrielle A. Carlson. 2005. “Who Are the ‘Diagnostically Homeless’?”
- Woods, Scott W., Elizabeth M. Tully, Barbara C. Walsh, Keith A. Hawkins, Jennifer L. Callahan, Shuki J. Cohen, Daniel H. Mathalon, Tandy J. Miller, and THOMAS H. McGLASHAN. 2007. “Aripiprazole in the Treatment of the Psychosis Prodrome An Open-Label Pilot Study.” *The British Journal of Psychiatry* 191 (51): s96–101.
- Xavier, Jean, Léonard Vannetzel, Sylvie Viaux, Arthur Leroy, Monique Plaza, Sylvie Tordjman, Christian Mille, Claude Bursztejn, David Cohen, and Jean-Marc Guile. 2011. “Reliability and Diagnostic Efficiency of the Diagnostic Inventory for Disharmony (DID) in Youths with Pervasive Developmental Disorder and Multiple Complex Developmental Disorder.” *Research in Autism Spectrum Disorders* 5 (4): 1493–99. doi:10.1016/j.rasd.2011.02.010.
- Yung AR, and McGorry PD. 2008. “Validation of ‘Prodromal’ Criteria to Detect Individuals at Ultra High Risk of Psychosis: 2 Year Follow up.” *Schizophr Res*.
- Ziermans, Tim, Sanne de Wit, Patricia Schothorst, Mirjam Sprong, Herman van Engeland, René Kahn, and Sarah Durston. 2014. “Neurocognitive and Clinical Predictors of Long-Term Outcome in Adolescents at Ultra-High Risk for Psychosis: A 6-Year Follow-Up.” *PLoS ONE* 9 (4): e93994. doi:10.1371/journal.pone.0093994.

RESUME : Le Multiple Complex Developmental Disorder (MCDD) est un diagnostic pédopsychiatrique défini par des atteintes développementales précoces des domaines émotionnel, relationnel et cognitif. En rapport étroit avec les spectres de l'autisme et de la schizophrénie, le MCDD constituerait un groupe intermédiaire sur un même continuum neurodéveloppemental. Un risque élevé d'évolution vers le spectre schizophrénique à l'âge adulte a été suggéré dans la littérature, or la schizophrénie et les psychoses en général représentent la première cause d'invalidité et de coût en psychiatrie. Il existe très peu d'études sur le MCDD.

Nous avons réalisé une étude rétrospective de cohorte MCDD avec 3 objectifs : 1/ l'analyse descriptive du groupe (n=43) 2/ le devenir clinique en fin d'adolescence (n=25) 3/ la recherche de facteurs pronostiques.

Les résultats ont montré des modes évolutifs variés, avec un taux élevé de psychoses précoces (32%) pour lesquelles nous avons repéré des facteurs associés : genre, facteurs psychosociaux, antécédents familiaux neuropsychiatriques, niveau cognitif, délai de prise en charge.

Pour conclure, le MCDD représente un diagnostic d'intérêt : 1/ pour éviter un diagnostic prématuré chez l'enfant en développement 2/ dans la prévention des psychoses, pour dépister un groupe à risque dès l'enfance, sur le modèle des groupes à ultra haut risque (UHR) définis pour l'adolescence.

MOTS CLES : MCDD, autisme, TSA, schizophrénie, psychoses, UHR, cohorte

JURY :

Président : Monsieur le Professeur P. FOURNERET

Membres : Monsieur le Professeur N. GEORGIEFF

Monsieur le Professeur V. DES PORTES

Monsieur le Docteur O. REVOL

DATE DE SOUTENANCE : 19 octobre 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR : marie-viorrain@hotmail.fr