

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2013

20XX TOU3 15XX

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Lara NELSON

Le 02 Octobre 2013

FACTEURS GENETIQUES CHEZ L'ENFANT ET TROUBLE
PSYCHIATRIQUE CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE :
état des lieux, réflexions et perspectives

Directeur de thèse : Pr. Jean-Philippe RAYNAUD

JURY

Président :	Pr. Laurent SCHMITT
1er assesseur :	Pr. Jean-Philippe RAYNAUD
2ème assesseur :	Pr. Thierry LANG
3ème assesseur :	Dr. Rémy KLEIN
Suppléant :	Dr. Laure MESQUIDA
Membre invité :	Dr. Allys GUERANDEL



REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT, vous nous faites l'honneur de présider ce jury. Nous sommes reconnaissante d'avoir eu la chance de bénéficier de la qualité de votre enseignement. Veuillez recevoir ici le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe RAYNAUD, vous nous avez fait l'honneur de nous proposer ce sujet et de diriger ce travail de thèse. Nous avons beaucoup appris à votre contact et sommes reconnaissante d'avoir eu la chance de bénéficier de votre enseignement à la fois clinique et théorique. Nous avons toujours apprécié votre ouverture d'esprit et votre bienveillance. Nous sommes admirative de votre volonté et de votre énergie pour innover et améliorer les soins psychiques à l'enfant et leurs familles. Soyez assurés de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Thierry LANG, vous nous faites l'honneur de participer à ce jury. Nous vous remercions de votre présence et de l'extrême gentillesse et spontanéité avec lesquelles vous avez répondu à notre demande. Nous espérons que ce travail vous aura intéressé. Veuillez recevoir le témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

A Monsieur le Docteur Rémy KLEIN, c'est un honneur que tu aies accepté de participer à ce jury. J'apprécie ton sens de la pédagogie, ta disponibilité et ta curiosité scientifique qui font de toi un enseignant de qualité. Sois assuré de ma gratitude et de mon respect.

A Madame le Docteur Laure MESQUIDA, je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. C'est un honneur que tu me fais. Ton accessibilité, ton humour et ta gentillesse m'ont beaucoup touchées. J'admire l'énergie et l'enthousiasme avec lesquels tu exerces tes fonctions, ainsi que ton aisance en tant qu'oratrice. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon affection.

A Madame le Docteur Allys GUERANDEL, je suis touchée et honorée que vous ayez accepté de participer à ce jury de thèse. Je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de faire cet inter-CHU à Dublin, et d'y croiser votre chemin. Votre accueil, votre disponibilité, vos encouragements et votre enseignement m'ont été très précieux. J'admire votre finesse clinique ainsi que la détermination avec laquelle vous créez des enseignements de qualité plus accessibles aux étudiants. J'apprécie toujours beaucoup nos échanges, et suis reconnaissante pour votre écoute attentive et vos conseils. Soyez assurée de ma sincère gratitude et de mon affection.

A tous les psychiatres d'adultes du CHU de Purpan et du CHS Marchant, qui ont accepté de me rencontrer de discuter dans le cadre de la réflexion autour de ce projet de recherche. Au Dr Jouselin également pour son intérêt pour ce projet et sa présentation de l'Accueil Familial Thérapeutique.

Aux personnes des services de psychiatrie dans lesquels j'ai fait mes stages, votre dévouement pour les patients, votre savoir-faire, vos réflexions...m'ont donné une formation de qualité au cours de ces 4 ans d'internat. Je suis reconnaissante pour des années d'une richesse humaine incroyable :

A toute l'équipe de pédopsychiatrie d'Albi, en particulier à Catalina Otobicu, Maria Puech-Morel les soignants de l'unité Dolto qui m'ont fait découvrir les joies de la pédopsychiatrie.

A l'équipe du secteur 3 du CHS de Montauban, aux Docteurs Paquis, Crémel, Bosc, pour tout ce qu'ils m'ont appris ; à Manuela, une belle rencontre, et à toute l'équipe infirmière pour le plaisir que j'ai eu de travailler avec vous.

Au secteur 4 du CHS Marchant, en particulier au Docteur Parry-Pousse dont la présence manque déjà beaucoup, au Dr Varet qui m'a marquée par son investissement auprès des patients et sa vision à long terme du soin. A Samia et Zeynep ; et à Katia, ce fût un plaisir de partager ce stage avec toi !

Au Docteur Granier et à toute l'équipe de l'UF2, pour la richesse du travail d'art-thérapie et l'accompagnement des familles, proposant un soin personnalisé auprès des patients. A mes co-internes préférées Marie et Elodie qui ont rendu ces 6 mois inoubliables !

A toute l'équipe de Dublin 4 qui m'a fait découvrir la psychiatrie différemment, et aux Registrars for the good times spent together, especially to Zetti but also Megan, Janka, Shannon, Deirdre, Sylvester, Oke, Hugh...

To the Lucena Clinic team C for their warm welcome, special thanks to Blanaid who taught me so much about CBT, to Eileen, an amazing and devoted nurse, Adrian, Eimear, Lynn, Fiona and Jo...for so much good care and interesting work.

A toute l'équipe de l'hôpital de jour des grands, qui m'a fait découvrir la prise en charge intégrative de l'enfant, dans la bonne humeur, l'esprit d'équipe et la volonté de proposer des soins de qualité. A tous merci pour votre accueil chaleureux et tout ce que vous m'avez appris!

A toute l'équipe de la PMI et la MDS d'Aucamville, pour cette ambiance de travail conviviale, Aux Docteurs Mauriès et Barbail, aux puéricultrices et à Marie-Pierre. A l'équipe de PMI de St-Gaudens également pour son accueil et tout particulièrement au Dr Céline Venner. Merci à toutes de m'avoir fait découvrir le monde de la petite enfance et l'importance de cette prévention! Votre passion est contagieuse! Merci aussi pour votre patience et votre soutien au cours des derniers mois difficiles de la thèse...

A toutes les secrétaires hors pairs pour leur aide précieuse : Nathalie, Cathy, Paddy, Sabrina, Gisèle.

A Pascal, superviseur génial, spécialiste de la formule choc : ton second degré, ton recul et ton éclairage furent toujours précieux. A Sophie et Christophe, chers co-supervisés ; ces supervisions conviviales en votre compagnie à tous les 3 resteront des "highlights" de mon internat en psychiatrie.

A tous les internes que j'ai eu le plaisir de rencontrer au cours des formations et des stages, et en particulier les amies : A Steph, une amie sur qui on peut compter et une maman parfaite! A Laureen qui a partagé et égayé ces derniers mois ardu de thèse! A Aurélia, ma voisine préférée pour ses bons petits plats et sa bonne humeur. A Sophie, pour ton amitié et le plaisir de nos discussions. Et à tous les autres...

A mes amies de longue date : Adeline, pour ton enthousiasme et tes relectures ; Fedna pour tes encouragements ; Gaëlle pour ton écoute ; Amandine pour tes réflexions toujours à pic ; Odile pour toutes les années de médecine passées ensemble à Paris XII puis Toulouse...

A Dominique et Reinold, pour votre soutien, vos encouragements et votre accueil parisien toujours chaleureux.

To my grand-ma for her love & ongoing support et à ma famille élargie !

A Moïza, ma cousine... qui est là depuis le début et sans qui j'aurais certainement lâché cette affaire depuis longtemps ! ;)

A mes hermanitos : Youri et Célio qui m'avez soutenue pendant ces années de labeur. A toute la petite famille aussi, Elise, ma bel'sis, et les petits Noah, Sarah et Isaac. I miss you all !

A mes parents pour leur soutien inconditionnel en toutes circonstances, pour leur amour, leur joie de vivre et leur sens de l'accueil. Je ne peux pas dire à quel point tout ce que vous m'avez transmis a compté, et fait de moi quelqu'un de meilleur et de plus solide. Merci pour tout, et aussi pour vos relectures attentives!

A Niall, mon fiancé :) for providing "technical support" and being always by my side with love and humour.

Aux patients sans qui nous ne serions pas là aujourd'hui. A tous ceux dont j'ai croisé la route pendant mon internat mais aussi mon externat, petits et grands. C'est vous qui m'avez appris et m'apprenez encore le coeur de mon métier. A ceux qui luttent tous les jours contre la maladie. La guérison est rarement celle que l'on attend.

LISTE DES ABREVIATIONS:

CBCL : Child Behavior Check-List

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMP : Centre Médico-Psychologique

CNVs : Copy Number Variations

DS : Déviation Standard

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EQKS : Eastern Quebec Kindred Study

GABA : Gamma-AminoButyric Acid

GAF : Global Assessment Functioning

GAS : Global Assessment Scale

HR : Hazard Ratio

HSV2 : Herpes Simplex Virus 2

IC : Intervalle de Confiance

K-SADS : Kids-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

K-SADS-C : K-SADS "Current version"

K-SADS-E : K-SADS "Epidemiologic version"

K-SADS-L : K-SADS "Lifetime version"

NMDA : . N-methyl-D-aspartate receptor

OR : Odds Ratio

PCP : Phéncyclidine

QI : Quotient Intellectuel

SCID : Structured Clinical Interview for DSM-IV

SNVs : Single Nucleotide Polymorphisms

SZ : Schizophrénie

TC : Trouble des Conduites

TDAH : Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité

TBP : Trouble Bipolaire

TED : Trouble Envahissant du Développement

TED-NS : TED Non Spécifié

TDR : Trouble Dépressif Récurrent

TMS : Transcranial Magnetic Stimulation

TOP : Trouble Oppositionnel avec Provocation

RDC : Research Diagnostic Criteria

Tables des Matières

Introduction :.....	11
- PARTIE 1 -	13
Schizophrénie et Trouble Bipolaire de l'adulte: Facteurs de vulnérabilité et hypothèses étiopathogéniques.....	13
1. Introduction.....	13
2. Evolution des hypothèses étiopathogéniques : le cas de la schizophrénie	14
2. A. Introduction	14
2. B. Les débuts du concept de schizophrénie : une pathologie neurologique.....	15
2. C. L'apparition de la théorie psychanalytique	17
2. D. Les hypothèses neuro-chimiques	18
2. E. L'ère de la génomique.....	20
3. Une hypothèse étiopathogénique actuelle : L'hypothèse neurodéveloppementale	21
3. A. Apparition du modèle neurodéveloppemental pour la schizophrénie.....	22
3. A1. Du modèle neurodégénératif au modèle neurodéveloppemental	22
3. A2. Hypothèse d'un modèle neurodéveloppemental tardif.....	23
3. A3. Hypothèse d'un modèle neurodéveloppemental précoce.....	23
3. A4. Intégration des hypothèses neurochimiques dans le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie	24
3. B. Définition actuelle de ce modèle pour la schizophrénie.....	24
3. C. Question du modèle neurodéveloppemental pour le trouble bipolaire.....	25
3. D. Réflexions sur les intérêts du modèle neurodéveloppemental	26
4. Schizophrénie et Trouble Bipolaire : épidémiologie et facteurs de vulnérabilité	27
4. A. Épidémiologie descriptive de la schizophrénie	27
4. A1. Incidence de la Schizophrénie.....	28
4. A1.1. Difficultés méthodologiques	28
4. A1.2. Estimations d'incidence de la Schizophrénie à travers le monde.....	28
4. A1.3. Facteurs influençant l'incidence de la Schizophrénie :.....	29
4. A2. Prévalence de la Schizophrénie.....	32
4. A2.1. Définition de la prévalence.....	32
4. A2.2. Estimations de la prévalence pour la schizophrénie	33
4. A2.3. Facteurs influençant la prévalence de la schizophrénie.....	33
4. A3. Intérêt de ces découvertes épidémiologiques	34
4. B. Épidémiologie des Troubles Bipolaires	35
4. B1. Introduction	35
4. B2. Prévalence du trouble bipolaire	36
4. B3. Influence du "statut de migrant" dans le Trouble Bipolaire.....	37
4. C. Epidémiologie de la schizophrénie, approche analytique : facteurs de vulnérabilité environnementaux.....	38
4. C1. Facteur de vulnérabilité : définition	38
4. C2. Facteurs de vulnérabilité périnataux :.....	38
4.C2.1. Période anténatale : les infections et les déficits nutritionnels sévères	39
4.C2.2. Complications obstétricales et périnatales	39
4.C2.3. La saison de naissance.....	40
4. C3. Facteurs de vulnérabilité pendant l'enfance.....	40

4. D. Différences et Similitudes Épidémiologiques entre Schizophrénie et Trouble Bipolaire : facteurs de vulnérabilité.....	41
4. E. Discussion.....	41
5. Les études génétiques.....	42
5. A. Les différents types d'études génétiques	42
5. A1. Les études génétiques cliniques :.....	42
5. A2. Les études de liaison et études des anomalies chromosomales.....	43
5. A3. Les études d'association et les gènes de susceptibilité :.....	44
5. A4. Les études de gènes "knock-out" et études associées.....	45
5. B. Gènes de susceptibilité initialement décrits pour la schizophrénie et hypothétiquement communs au trouble bipolaire.....	45
5. B1. Le gène NRG1	46
5. B1.1. Localisation génomique.....	46
5. B1.2. Fonction et expression protéinique.....	46
5. B1.3. NRG1 et Trouble Bipolaire	47
5. B2. Le gène DTNBP1 (dystrobevin binding protein 1 ou dysbindin).....	47
5. B2.1. Localisation génomique.....	47
5. B2.2. Fonction et expression protéinique.....	47
5. B2.3. DTNBP1 et Trouble Bipolaire	48
5. B3. Le gène DISC1 (Disrupted in Schizophrenia-1)	48
5. B3.1 Découverte et localisation génomique.....	48
5. B3.2. Fonction et expression protéinique.....	49
5. B3.3. DISC1 et Schizophrénie, Trouble Schizo-Affectif, Trouble Bipolaire	49
5. B4. Le gène COMT (Cathéchol-O-MéthylTransférase)	50
5. B4.1. Localisation génomique.....	50
5. B4.2. Fonction protéinique	51
5. B4.3. Polymorphismes de COMT et modifications fonctionnelles	51
5. B4.4. Localisations cérébrales.....	51
5. B4.5. COMT et Schizophrénie, Trouble Bipolaire.....	52
5. B5. Le gène GRM3 (Metabotropic Glutamate Receptor-3)	52
5. B5.1. Découverte et localisation génomique.....	52
5. B5.2. Expressions protéiniques et polymorphismes.....	52
5. B5.3. Fonction et localisation protéinique.....	53
5. B6. Le gène G72 (et DAAO = D-amino acid oxydase).....	53
5. B6.1. Découverte et localisation génomique.....	53
5. B6.2. Fonction et expression protéinique.....	54
5. B6.3. G72 (DAOA) / G30 et Trouble Bipolaire.....	54
5. C. Gènes potentiellement impliqués - Conclusion	55
5. D. Découvertes en lien avec les polymorphismes de l'ADN.....	56
5. D1. La micro-délétion 22q11	57
5. E. Difficultés de la recherche génétique en psychiatrie	57
6. Les interactions gène-environnement dans la schizophrénie	58
- PARTIE 2 -	63
<u>Développement et psychopathologie chez l'enfant avec vulnérabilité génétique</u>	
pour la schizophrénie et/ou le trouble bipolaire.....	63
1. Psychopathologie chez les enfants et adolescents avec vulnérabilité SZ et TBP :	64

1. A. Enfants descendants de parents avec SZ et TBP : une étude diagnostique dans une cohorte multi-générationnelle	65
1. B. Enfants avec Vulnérabilité TBP : psychopathologie dans l'enfance et l'adolescence	68
1. B.1. Prévalence de troubles psychopathologiques.....	68
1. B.1.1. Prévalence	68
1. B.1.2. Comparaison avec enfants de parents non malades.....	69
1. B.1.3. Limites de ces études	69
1. B.1.4. Prévalence de troubles mentaux chez l'adulte avec vulnérabilité TBP	69
1. B.1.5. Comparaison d'enfants de parents avec TBP et Trouble Dépressif Récurrent (TDR).....	70
1. B.2. Troubles "non affectifs" fréquemment rencontrés dans cette population.....	70
1. B.2.1. Troubles internalisés : troubles anxieux.....	71
1. B.2.2. Troubles externalisés : Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) et autres troubles du comportement	72
1. B.2.3. Autres caractéristiques de l'enfant :.....	74
1. B.3. TBP chez l'enfant ou l'adolescent avec vulnérabilité génétique : caractéristiques d'apparition.....	75
1. B.4. Conclusions et Discussion	82
1. B.4.1. Quelques points importants.....	82
1. B.4.2. Discussion sur les critères d'exclusion des études dites "à haut risque" de TBP.....	83
1. B.5. Facteurs familiaux et environnementaux.....	85
1. B.5.1. Caractéristiques du trouble parental et statut de l'autre parent	85
1. C. Enfants avec vulnérabilité SZ : Psychopathologie dans l'enfance et l'adolescence	91
1. C.1. Parent avec schizophrénie et schizophrénie de l'enfant.....	92
1. C.2. Diagnostics psychopathologiques : comparaison de deux études.....	92
1. C.2.1. Taux de diagnostic de l'axe I :	93
1. C.2.2. Troubles du spectre schizophrénique :.....	93
1. C.2.3. Troubles du comportement externalisés.....	94
1. C.2.4. Relations entre troubles du comportement externalisés et troubles pré-morbides :.....	94
1. C.2.5. Troubles anxieux et dépression	95
1. C.3. Symptomatologie non diagnostique	96
1. C.3.1. Fréquence de symptomatologie non spécifique	96
1. C.3.2. Symptômes prédicteurs de SZ future dans cette population	96
1. C.4. Comportement et compétences sociales.....	97
1. C.4.1. Généralités : caractéristiques sociales détectées en milieu scolaire.....	97
1. C.4.2. Caractéristiques sociales et comportementales prédictrices d'une SZ future	97
1. C.5. Facteurs environnementaux et interactions familiales	98
1. C.5.1. Psychose maternelle et attachement :.....	98
1. C.5.2. Qualité des relations familiales	99
1. C.5.3. Troubles de la communication chez les parents et enfants avec vulnérabilité SZ	100
1. C.5.4. Facteurs sociaux	101
1. D. Symptômes psychotiques dans l'enfance et schizophrénie future dans la population générale.....	101
2. Anomalies de développement chez les enfants avec vulnérabilité TBP et SZ.....	103
2. A. Développement moteur et neurologique chez enfants de parent avec SZ	103
2. B. Troubles cognitifs.....	104
Quelques rappels de définitions et outils communément utilisés dans l'évaluation des troubles cognitifs :	104
2. B.1. Troubles cognitifs chez les patients adultes et leurs apparentés	104
2. B.1.1. Schizophrénie	104
2. B.1.2. Trouble Bipolaire	106

2. B1.3. Études comparant le fonctionnement cognitif chez les adultes avec schizophrénie et troubles thymiques	106
2. B1.4. Fonctionnement cognitif chez les apparentés adultes non malades des patients et Endophénotypes	108
2. B.2. Troubles cognitifs dans l'enfance et l'adolescence des enfants avec vulnérabilité TBP et SZ ...	110
2. B2.1. Enfant avec Vulnérabilité SZ.....	110
2. B2.2. Vulnérabilité TBP.....	111
2. B2.3. Vulnérabilité retrouvée dans une cohorte "mixte"	111
Trajectoire d'un marqueur cognitif : la mémoire épisodique.....	112
2. B.3. La notion de trajectoires développementales pour les marqueurs cognitifs.....	114
2. C. Anomalies de mesures physiologiques :	116
2. C.1. Anomalies à l'Electro-rétinogramme (ERG)	116
2. C1.1. Principe de l'ERG :	116
2. C1.2. Modifications de l'ERG chez les enfants et adolescents non malades	117
avec vulnérabilité SZ ou TBP :.....	117
2. D. Discussion	118
- PARTIE 3 -	119
Réflexions et Perspectives	119
1. Intervention thérapeutique et enfants avec vulnérabilité SZ et TBP	119
2. Présentation du projet de recherche de M. Maziade, Université de Laval, Québec.....	122
2. A. L'équipe	122
2. B. Hypothèses et Objectifs	122
2. C. Population cible : définition d'un "syndrome de risque"	122
2. D. Interventions proposées.....	123
3. Discussion et Réflexions éthiques.....	124
3. A. Prédire la maladie ?	124
3. B. Infléchir les trajectoires ?.....	125
3. C. Quelles interventions à visée préventives ?.....	126
3. D. Autres considérations éthiques :	128
4. Intérêts pour la clinique à l'heure actuelle.....	129
5. Importance des liens entre psychiatres d'adultes et d'enfants dans le cadre d'un projet de prévention.....	130
5. A. Quelle place pour la parentalité en psychiatrie d'adultes ?	130
5. B. Les enfants en psychiatrie d'adultes : recommandations.....	131
5. C. Information et prise en charge des enfants en psychiatrie d'adultes.....	133
a) Pourquoi informer les enfants?	133
b) Comment parler avec l'enfant, en psychiatrie d'adultes ?	134
6. Proposition de trois niveaux d'intervention pour les enfants de parents avec SZ, TBP et TDR :	135
6. A. Objectifs.....	135
6. B. Définition des niveaux d'intervention.....	135
6. C. En pratique.....	136
Conclusion :	137
Bibliographie	139
ANNEXES	152

Introduction :

Schizophrénie, Trouble Bipolaire et Trouble Dépressif Récurrent sont des troubles psychiatriques chroniques invalidants, au retentissement fonctionnel important sur la vie des patients. Ils touchent une partie non négligeable de la population et les enjeux de prise en charge de ces maladies posent de réelles questions de santé publique.

Le point de départ de cette thèse est un projet de recherche proposé par une équipe canadienne et auquel nous souhaitons nous associer. Cette recherche a pour objectif de suivre et d'analyser les trajectoires d'enfants dont les parents ont un diagnostic de schizophrénie, trouble bipolaire et dépression récurrente ; et de proposer des interventions à but préventif et thérapeutique. En effet, nous verrons que ces enfants ont une fragilité particulière sur le plan psychologique mais aussi développemental. Même si l'étiologie et les mécanismes de ces fragilités restent obscurs, il est certain que les troubles psychiatriques de l'adulte sont déterminés par des facteurs multiples, à la fois génétique et environnementaux, intervenant dès la grossesse, l'enfance et l'adolescence.

Le postulat initial du projet de recherche est que la schizophrénie, le trouble bipolaire et le trouble dépressif récurrent partagent un socle initial commun sur le plan génétique, phénotypique et développemental et ne se différencieront que plus tard vers des trajectoires psychopathologiques différentes.

Cette thèse est donc constituée d'une revue de littérature sur l'état des connaissances sur le sujet et d'une réflexion sur les perspectives de mise en place d'un projet de recherche similaire en France, à Toulouse, mettant en lien psychiatres d'enfants et psychiatres d'adultes.

Dans une première partie, nous étudierons et comparerons les facteurs de vulnérabilité épidémiologiques et génétiques pour la schizophrénie et le trouble bipolaire. Nous prendrons l'exemple de la schizophrénie pour montrer l'évolution de modèles étiologiques pour cette maladie. Nous évoquerons aussi l'hypothèse de la trajectoire neuro-développementale, potentiellement commune à ces deux maladies, et qui est en tout cas l'hypothèse retenue par l'équipe canadienne de Michel Maziade dans l'élaboration du projet de recherche initial.

Dans un second temps, nous nous intéresserons au développement et à la possible psychopathologie des enfants de parent avec schizophrénie et trouble bipolaire. En effet, ces enfants présentent une fragilité génétique particulière, et évoluent dans un contexte particulier, qui les rend plus vulnérables que les autres à une maladie mentale future. Savoir comment ces facteurs interagissent exactement, et pourquoi certains auront des difficultés et pas d'autres, est encore une énigme. Cependant, nous tenterons d'exposer quels sont les facteurs de fragilité génétique et environnementaux dans ce contexte. L'enjeu est de pouvoir mettre en évidence quels sont les marqueurs prédictifs d'une maladie future, et laquelle, dans l'objectif de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, et l'espoir de mettre en place des stratégies de prévention ciblées et mieux adaptées. Au delà de ces enjeux, il est aussi pertinent d'interroger l'expérience et le vécu subjectif de l'enfant en situation de trouble parental, pour pouvoir accompagner ses questionnements et lui offrir un lieu d'échange, d'écoute, individuellement et/ou en famille.

Nous présenterons ensuite les différents axes du projet de recherche proposé en collaboration avec l'équipe canadienne, ses objectifs, une rapide description des outils, et les aspects éthiques.

Nous évoquerons enfin les liens à créer entre professionnels de psychiatrie d'adulte et ceux de psychiatrie d'enfant autour des familles avec fragilités pour les troubles mentaux, en particulier : la schizophrénie, le trouble bipolaire et le trouble dépressif récurrent.

En ce qui concerne la méthodologie, nous avons utilisé les moteurs de recherche de pubmed et psychnet, nous avons aussi interrogé la base de données de l'université sur science direct. Les références des articles importants nous ont aussi donné des pistes de lecture pour d'autres articles relatifs au sujet. Nous nous sommes également appuyés sur quelques livres et ouvrages de référence en psychiatrie.

- PARTIE 1 -

Schizophrénie et Trouble Bipolaire de l'adulte: **Facteurs de vulnérabilité et hypothèses étiopathogéniques**

1. Introduction

Trouble bipolaire et schizophrénie partagent des caractéristiques communes, bien qu'elles aient aussi leurs spécificités. Il n'est pas rare, sur le plan clinique, que les limites entre ces deux troubles soient floues, et que les psychiatres aient beaucoup de mal à les différencier l'un de l'autre. L'entité du trouble schizo-affectif, mêlant caractéristiques psychotiques et symptômes thymiques, en est un bon exemple. La question est donc de savoir s'il s'agit de deux pathologies distinctes, ou bien s'il ne s'agit, comme le suggère van Os, que d'une variation quantitative des symptômes plutôt psychotiques ou thymiques, en réponse à une adversité environnementale et sur un terrain de fragilité neurobiologique et génétique. (cf. chapitre 6: Interactions gènes-environnement)

Dans cette première partie, nous ferons donc l'état des lieux des connaissances des facteurs connus comme influençant l'épidémiologie de ces troubles, d'approcher quelques théories étiologiques et de faire un rapide point sur les études génétiques.

Nous avons fait le choix, dans cette première partie, de nous attarder plus longuement sur la schizophrénie, car les données de la littérature et de la recherche nous ont apparues plus exhaustives en ce qui concerne les données épidémiologiques et les facteurs de vulnérabilité. La recherche nous a semblé aussi plus avancée dans l'élaboration d'hypothèses étiopathogéniques ; c'est peut être que les caractéristiques de la psychose en général, et de la schizophrénie en particulier, sont mieux définies. C'est aussi probablement la maladie psychiatrique chronique la plus invalidante.

Nous traiterons en parallèle le trouble bipolaire de manière moins approfondie, en le reliant et en le comparant aux données concernant la schizophrénie. Nous avons conscience que ce parti pris ne fait pas pleinement justice au trouble bipolaire, pour lequel d'autres types de théories ont été élaborées, mais étant donné l'étendue du sujet, nous avons été contraints de faire des choix.

Par ailleurs, nous nous sommes limités au champ psychiatrique et n'avons pas détaillé ici les hypothèses et théories psychanalytiques ou psycho-dynamiques sur l'apparition d'un trouble mental.

2. Evolution des hypothèses étiopathogéniques : le cas de la schizophrénie

2. A. Introduction

Une meilleure compréhension des causes et des mécanismes d'une maladie est indispensable pour permettre d'avancer dans l'élaboration d'interventions thérapeutiques et préventives plus efficaces. D'où la difficulté en ce qui concerne les troubles psychiatriques en général, la schizophrénie et le trouble bipolaire en particulier, puisque la connaissance de l'étiologie et la physiopathologie conduisant à l'apparition de la maladie reste limitée et hypothétique.

Contrairement à des maladies telles que la lèpre et la tuberculose, pour lesquelles les progrès ont été considérables au cours du dernier siècle, pour ce qui est des maladies mentales, et notamment de la schizophrénie, il n'y a eu d'évolution ni de la prévalence de la maladie ni du handicap engendré. (Insel, 2010)

En effet, ces maladies sont des troubles psychiatriques graves, chroniques, dont la rémission est difficile et incertaine avec un retentissement fonctionnel quotidien important sur la qualité de vie. Elles sont invalidantes sur le plan de la vie sociale, affective, familiale mais aussi professionnelle. Le taux d'emploi par exemple, selon les données de la "European Cohort Schizophrenia Study", est de moins de 20% pour les européens avec schizophrénie (sur 1208 personnes avec schizophrénie vivant en France, en Allemagne et au Royaume Uni, et étant en contact avec des services psychiatriques de seconde ligne). (Marwaha, 2007)

Il est donc important et urgent de mieux comprendre ces maladies pour pouvoir mieux les prendre en charge, et si possible les prévenir, ou peut-être même, les guérir? Même si on manque de réponses, les suppositions, les propositions, les tentatives de construction de modèles et d'hypothèses pour mieux appréhender ces maladies se sont succédés. D'un modèle étiologique totalement neurologique et biologique, à un modèle où tout serait psychologique, en passant par "la révolution génétique", le modèle actuel est plutôt

intégratif. En effet, il faut dépasser les clivages entre biologique, génétique et psychologique "polygéniques et multifactoriels" où facteurs psychologiques et environnementaux, sont pris en compte au même titre que les facteurs neuro biologiques. Cette compréhension est importante pour mieux prendre en charge les patients dans les différentes dimensions de leur personne.

Ici, nous allons tenter de retracer brièvement l'évolution de quelques modèles étiologiques proposés au cours du temps dans le cas de la schizophrénie, pour mieux illustrer la difficulté et le chemin parcouru jusqu'aux hypothèses étiologiques actuelles et notamment celle d'un modèle neurodéveloppemental, qui est l'hypothèse initiale du projet de recherche canadien.

2. B. Les débuts du concept de schizophrénie : une pathologie neurologique

C'est Emil Kraepelin (1856-1926), psychiatre allemand, encore considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique moderne, qui définit l'entité nosographique de la démence précoce « dementia praecox », ensuite reprise par Bleuler sous le nom de schizophrénie. C'est lui aussi qui fera la distinction et séparera « démence précoce » - future schizophrénie - de « folie maniaco-dépressive ». C'est ce que certains appellent la « dichotomie kraepelinienne » reprise dans les classifications internationales par la distinction schizophrénie/psychose et trouble bipolaire. Cette dichotomie est donc toujours d'actualité même si elle est très discutée par un certain nombre de chercheurs et de cliniciens (voir notamment les travaux de Craddock et al).

Il ne faut pas oublier qu'à l'époque où apparaît le "concept de schizophrénie", la séparation entre la psychiatrie et la neurologie n'a pas encore eu lieu. Kraepelin avait une vision purement organique somatique du trouble mental qui aurait pour origine une pathologie cérébrale. Il était persuadé que ce qu'il appelait alors la démence précoce, s'avérerait avoir une anatomopathologie, une neurophysiologie, une neurochimie, une étiologie très précises qui ne tarderaient pas à être découvertes et permettraient de valider cette entité nosographique. (Jablensky, 2010) Force est de reconnaître que cela n'est toujours pas le cas. Même si la recherche scientifique dans ces domaines avance, nous sommes encore bien loin de connaître les mécanismes sous-jacents précis.

En 1911, Eugene Bleuler (1857-1939), psychiatre suisse, reprend la classification de Kraepelin, non pas pour créer une nouvelle approche diagnostique de la maladie (il est plutôt d'accord sur sa description clinique même s'il y ajoute certaines choses) mais plutôt pour introduire des aspects psychiques dans la compréhension de la maladie. En effet, sa théorie est moins celle d'une pathologie strictement organique, et il s'inspire des théories psychanalytiques de Freud, son contemporain, pour étendre le champ de la « psychopathologie schizophrénique ». (Hoenig, 1983)

"Nous désignons sous le nom de démence précoce ou schizophrénie un groupe de psychoses qui évolue tantôt sur le mode chronique, tantôt par poussées, qui peut s'arrêter ou rétrocéder à n'importe quel stade, mais qui ne permet sans doute pas de "restitutio ad integrum" complète. Ce groupe est caractérisé par une altération de la pensée, du sentiment et des relations avec le monde extérieur d'un type spécifique et que l'on ne rencontre nulle part ailleurs." (Bleuler, 1911, dans *La démence précoce ou le groupe des schizophrénies*).

Bleuler ne reprendra pas le concept de stade terminal de détérioration de la maladie, défini par Kraepelin. Il introduit en revanche une différence fondamentale entre les symptômes basiques, obligatoirement présents, et les symptômes dits « accessoires » qu'il considère être le délire et les hallucinations, alors que les symptômes constitutifs de base seraient : le relâchement des associations, l'ambivalence, la non congruence des affects et le retrait affectif dit « retrait autistique ». (Jablensky, 2010)

Ainsi, pour Kraepelin, ce qu'il appelait la démence précoce, était une maladie neurodégénérative, irréversible et conduisant à un état général de détérioration. (Insel, 2010) Pour lui, les désordres fondamentaux étaient les troubles cognitifs et les dysfonctions exécutives. Bleuler, lui, insiste surtout sur « la scission des fonctions psychiques » qui est « l'un de ses caractères les plus importants », mais ne semble pas certain de la nature neurodégénérative de la maladie. (Hoenig, 1983).

Cette vision organique du trouble mental s'opposait à celle de Freud, contemporain de Kraepelin, fondateur de la psychanalyse et des théories psychanalytiques, lesquelles sont centrées sur le sujet et son histoire personnelle : on y reconnaît donc plutôt la valeur des déterminants environnementaux.

2. C. L'apparition de la théorie psychanalytique

Malgré cette définition initiale de la schizophrénie comme pathologie neurologique, pour Insel, avec la prédominance de la théorie psychanalytique pendant la majeure partie du 20^{ème} siècle, « on étudia l'esprit en ignorant le cerveau », avant de repartir dans l'excès inverse avec les théories neurochimiques. (Insel, 2010)

On ne peut ignorer l'apport majeur que la psychanalyse a apporté à la psychiatrie, notamment en proposant une vision différente des symptômes comme ayant un sens dans l'histoire personnelle du sujet, et pas seulement comme résultat d'une maladie organique. En effet, pendant que les neuropsychiatres de l'époque, convaincus de "l'organogénèse" des troubles mentaux, recherchent de lésions cérébrales pouvant expliquer l'origine de ces troubles, Freud, lui, après son passage à Paris chez Charcot qui cherchait l'origine anatomique de l'hystérie, a l'intuition que cette dernière est plutôt d'origine psychogénétique. C'est la découverte de l'Inconscient, et les débuts de la psychanalyse qui s'intéresse surtout aux névroses. C'est ainsi que naît réellement le courant de ceux convaincus de la "psychogénèse" des troubles mentaux, par opposition à ceux croyant à leur "organogénèse". (Postel, 2007)

Postel, dans le manuel de psychiatrie de Guelfi, le résume en ces termes : "En découvrant le conflit intrapsychique et en affirmant que tout symptôme a un sens, le Viennois fait basculer l'édifice de la psychiatrie classique, et dénonce l'illusion organiciste". (Postel, 2007)

Cependant, même si Freud a initialement une approche médicale des troubles qu'il décrit, avec la volonté de pouvoir y apporter un traitement, "la théorie psychanalytique s'est éloignée, avec certains de ses théoriciens, de la logique médicale pour s'élaborer comme modèle humain, c'est-à-dire comme discours philosophique". Pour M.-C. Hardy-Baylé, au delà de la découverte de l'inconscient, l'intérêt des découvertes freudiennes pour la psychiatrie est de proposer des théories utiles à la "compréhension des modalités de fonctionnement du sujet" pour permettre de meilleures "attitudes soignantes" dans la relation et la pratique soignantes. C'est ainsi que la psychanalyse et les découvertes freudiennes sont à l'origine de la psychologie "dite psycho-dynamique". (Hardy-Baylé, 2007)

Comme nous l'avons déjà souligné, ce clivage entre théorie de l'organogénèse et de la psychogénèse des troubles mentaux doit maintenant être dépassé. En psychiatrie, on

reconnait maintenant à la fois l'influence des facteurs génétiques, biologiques mais aussi environnementaux dans la genèse des troubles mentaux.

2. D. Les hypothèses neuro-chimiques

Pour Insel, avec l'émergence des médicaments neuroleptiques dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, l'attention se tourna vers la « chimie cérébrale » au détriment de « l'esprit ». (Insel, 2010)

Les découvertes neurochimiques conduiront à considérer la schizophrénie d'abord comme un « trouble dopaminergique » puis plus récemment, comme « un trouble glutamatergique ».

L'hypothèse dopaminergique est née de la découverte que les amphétamines et la cocaïne (et autres substances sécrétrices ou agonistes de la dopamine) qui sont responsables d'hyperactivité de la transmission dopaminergique, peuvent causer délires et hallucinations, et même induire des psychoses. Par ailleurs les traitements antipsychotiques qui sont efficaces dans les troubles psychotiques en diminuant notamment la symptomatologie positive, agissent sur les récepteurs dopaminergiques en diminuant l'activité des signaux dopaminergiques au niveau cérébral. On en a donc déduit que la dopamine aurait un rôle causal dans la schizophrénie. Le circuit impliqué dans la schizophrénie serait le circuit dopaminergique méso-cortico- limbique.

Pour expliquer la symptomatologie négative, Weinberger émettait aussi l'hypothèse que l'hyperactivité dopaminergique intervienne au niveau sous-cortical, et qu'il s'agisse au niveau préfrontal d'une hypoactivité dopaminergique laquelle serait responsable en partie des troubles cognitifs et de ces symptômes négatifs. (Lotstra, 2006)

En ce qui concerne le trouble bipolaire, il est bien connu que les épisodes maniaques peuvent aussi être déclenchés par des substances telles que amphétamine et cocaïne. Par ailleurs, l'efficacité des médicaments antipsychotiques dans le trouble bipolaire suggère que la dérégulation dopaminergique est commune aux deux maladies. (Murray, Sham, Os, Zanelli, Cannon, & McDonald, 2004)

L'hypothèse glutamatergique est plus récente. En effet, le lobe frontal et l'hippocampe, qui sont impliqués dans la schizophrénie, appartiennent aux régions corticales du cerveau. Or les neurotransmetteurs omniprésents dans le cortex sont le glutamate et le GABA, alors que la dopamine se limite à certaines régions cérébrales (striatum, système limbique et lobes frontaux). Le glutamate est un neurotransmetteur primordial pour les communications "à distance" entre les cellules cérébrales des régions corticales, mais aussi du cortex à la moelle épinière et même jusqu'au système nerveux périphérique.

On pense que le blocage de certains récepteurs glutamatergiques, notamment le récepteur NMDA, aurait un lien avec la schizophrénie. En effet, la prise d'une drogue appelée PCP (phencyclidine) qui bloque le récepteur NMDA, peut induire des états pseudo-psychotiques associés à des modifications des fonctions cognitives (mémoire, apprentissage, traitement de l'information, capacités attentionnelles) qui sont également des caractéristiques de la schizophrénie. Ce récepteur est aussi impliqué dans la régulation de la libération de dopamine. (Lotstra, 2006)

Cette vision de la schizophrénie comme d'un trouble neurochimique est sans doute réductrice mais ces recherches ont permis d'aboutir à des médicaments qui ont révolutionné le traitement de la psychose, permettant à des patients d'être traités en ambulatoire, et dans certains cas, conduisant à la rémission des symptômes principaux de la maladie (idées délirantes et hallucinations surtout). Malgré tout, ils n'ont pas permis d'améliorer la rémission fonctionnelle (par exemple l'accès à l'emploi) des personnes avec schizophrénie. C'est peut-être que le handicap fonctionnel est plus lié aux déficits cognitifs (en attention ou en mémoire de travail) sur lesquels ces médicaments n'agissent pas.

Même si l'étude des antipsychotiques a permis d'avancer, la physiopathologie de la maladie n'est toujours pas réellement comprise. Ainsi il n'est toujours pas possible d'établir si les récepteurs dopaminergiques D2 ou les récepteurs des inter-neurones NMDA ont véritablement un lien avec la cause de la maladie.

(Insel, 2010)

2. E. L'ère de la génomique

Succédant à « l'ère neurochimique », c'est « l'ère de la génomique » qui a dominé la première décennie du siècle actuel. (Insel, 2010)

Les études familiales de jumeaux débutées au siècle dernier avaient déjà permis de déterminer une héritabilité importante (concordance rapportée d'approximativement 50% pour les jumeaux monozygotes). (Tsuang, 2000) Ces dix dernières années, les chercheurs se sont beaucoup intéressés aux études pan-génomiques et à la recherche de gènes candidats pour tenter de trouver des variations communes associées à la schizophrénie. Cependant il est difficile d'en tirer des conclusions. En effet, les découvertes initiales de gènes candidats n'ont pu être répliquées, et les études à grande échelle n'ont pas donné de résultats significatifs sur le plan pan-génomique. (Insel, 2010) A l'heure actuelle, il semble que la piste la plus prometteuse en génétique psychiatrique est l'étude des polymorphismes de l'ADN. Ce qu'on appelle polymorphismes de l'ADN sont des variations de séquence de l'ADN tels que :

- les SNPs (= *Single Nucleotide Polymorphisms*) ou polymorphismes à nucléotide unique : il s'agit de l'étude des substitutions nucléotidiques.
- et les CNVs (= *Copy Number Variations* ou *Copy Number Variants*) qui désignent la variation du nombre de copies de segments d'ADN de grande taille, pouvant ou non contenir un ou plusieurs gènes.

Ces variations structurelles individuelles affecteraient, elles, des gènes impliqués dans le développement cérébral. Nous détaillerons certains de ces gènes plus loin.

3. Une hypothèse étiopathogénique actuelle :

L'hypothèse neurodéveloppementale

Le modèle neurodéveloppemental existe déjà comme modèle explicatif pour d'autres maladies débutant dans l'enfance, tels que le Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), la déficience intellectuelle, les troubles du spectre autistique et l'épilepsie. En ce qui concerne la schizophrénie, cette théorie neurobiologique selon laquelle l'étiopathogénie de la schizophrénie serait d'origine neurodéveloppementale est apparue depuis plusieurs années déjà. Grâce à l'étayage nouveau qu'y a apporté la recherche scientifique, on la considère désormais comme une hypothèse plausible. Cette hypothèse est depuis plus récemment considérée comme un modèle étiologique possible dans le trouble bipolaire également, du fait de certaines similitudes entre les deux pathologies, mais aussi en raison de leur co-agrégation dans les études génétiques familiales. (cf. chapitre 5.A1) (Demjaha, MacCabe, & Murray, 2012) (Sanches, Keshavan, Brambilla, & Soares, 2008)

C'est sur ce postulat initial que la schizophrénie, le trouble bipolaire et le trouble dépressif récurrent, sont des maladies neurodéveloppementales qu'est basé le projet de recherche canadien. Nous sommes conscients que cette hypothèse n'en est qu'une parmi d'autres, mais c'est celle que nous avons choisi de développer ici car elle semble refléter le mieux l'orientation des recherches scientifiques actuelles.

3. A. Apparition du modèle neurodéveloppemental pour la schizophrénie

Le modèle neurodéveloppemental avait déjà été évoqué pour la schizophrénie par T.S. Clouston en 1891, puis il fut repris il y a plus de 20 ans par Feinberg, et par Weinberger ou Murray ensuite.

3. A1. Du modèle neurodégénératif au modèle neurodéveloppemental

Le modèle neurodéveloppemental s'oppose à la vision "kraepelinienne" de la psychose comme une maladie neurodégénérative, que nous évoquons plus haut.

Une maladie neurodégénérative survient secondairement et implique qu'il y a une perte ou une modification d'une fonction acquise. La démence est par exemple une des maladies neurodégénératives les plus connues. Elle se caractérise par des lésions cérébrales évolutives que l'on peut constater sur le plan anatomopathologique.

Le modèle neurodégénératif est toujours soutenu par certains auteurs comme étant à l'origine de la schizophrénie. Pour eux, il s'agirait d'une activation excessive de mort neuronale" ou d' "une vulnérabilité accrue des cellules neuronales" qui pourrait conduire à la schizophrénie. (Hardy-Baylé, 2007) Cependant, même si cette hypothèse trouve encore des partisans à l'heure actuelle, elle semble improbable. En effet, sur le plan anatomopathologique, dans les analyses histologiques post mortem des cerveaux de sujets schizophrènes, on ne retrouve pas de cellules gliales (ou gliose). La réaction gliale est le processus de neurodégénérescence classique qui survient en cas de nécrose. Si c'était ce mécanisme qui était principalement impliqué dans la schizophrénie, on devrait donc retrouver d'avantage de cellules gliales dans le cerveau des sujets schizophrènes, ce qui n'est pas le cas. Au contraire, une diminution du nombre de cellules gliales chez ces sujets a même été décrite. (Demily & Thibaut, 2007)

3. A2. Hypothèse d'un modèle neurodéveloppemental tardif

Pour Feinberg, ce sont les phases tardives du développement qui sont affectées, au cours de l'adolescence. Selon sa théorie, ce serait une perturbation du programme d'élimination des connexions synaptiques pendant l'adolescence qui causerait la schizophrénie, et en particulier un excès d'élimination au niveau du cortex préfrontal. (Feinberg, 1982) D'après Thibaut, certaines données soutiennent cette hypothèse. En effet, on constate une diminution des dendrites des cellules pyramidales dans le cortex préfrontal des sujets schizophrènes, ainsi qu'une réduction des interneurones GABAergique.

(Thibaut, 2006)

3. A3. Hypothèse d'un modèle neurodéveloppemental précoce

Weinberger, quant à lui, suggère que le processus causal de la pathologie survient beaucoup plus tôt au cours du développement et qu'il existe de manière inactive bien avant que le diagnostic ne soit fait. En effet, ses résultats montrent la présence d'anomalies histologiques non spécifiques dans le système limbique, le diencephale et le cortex préfrontal. Pour lui les symptômes qui révéleront le diagnostic, ne correspondent qu'à une maturation normale d'aires cérébrales affectées très précocement pendant le développement, notamment dans la partie dorso-latérale du cortex préfrontal. (Weinberger, 1987)

Pour Murray également, qui se base sur la structure cérébrale et sur certaines données épidémiologiques, le processus causal de la schizophrénie commence pendant la période foetale et néonatale. En effet, il met en évidence des modifications de la structure cérébrale chez les sujets schizophrènes, repérées par neuro-imagerie et confirmées histologiquement. Il s'agit, chez certains de ces patients, d'un élargissement des ventricules cérébraux et d'une diminution du volume de certaines structures du lobe temporal. Il retrouve également en anatomopathologie une diminution du volume de l'hippocampe et la présence anormale de cellules dans le gyrus parahippocampique. Bien que les mécanismes de ces anomalies soient inconnus, Murray émet l'hypothèse que ces anomalies neurodéveloppementales soient dues à un déficit de migration neuronale. (Murray, Jones, & O'Callaghan, 1991)

3. A4. Intégration des hypothèses neurochimiques dans le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie

Comme nous l'évoquions plus haut, la plupart des travaux actuels sur les mécanismes neurobiologiques potentiels de la psychose sont centrés sur des altérations des systèmes de neurotransmetteurs. La "version" actuelle de l'hypothèse dopaminergique serait que les facteurs génétiques et environnementaux pendant le développement interagissent pour créer un excès de dopamine présynaptique. C'est alors cette hyperdopaminergie qui cause le délire et les hallucinations. Or la fonction dopaminergique est étroitement liée et régulée par divers signaux d'autres neurotransmetteurs (notamment le GABA ou le glutamate). Ainsi, les chercheurs tentent de prendre en compte dans leurs hypothèses : à la fois les anomalies de ces voies de signalisation survenant pendant le développement, mais aussi les altérations possibles de la myélinisation, la formation des synapses, du système immunitaire... Ainsi l'excès d'expositions environnementales négatives agirait sur le rétrocontrôle cognitif et modifierait ensuite les informations sensorielles dans le noyau accumbens. Ces anomalies altéreraient ensuite le développement de la capacité de mentalisation et de la représentation de soi. (van Os, Kennis, & Rutten, 2010)

3. B. Définition actuelle de ce modèle pour la schizophrénie

Pour résumer ce que l'on entend actuellement par hypothèse neurodéveloppementale, citons DaFonseca :

« Selon cette hypothèse, la schizophrénie est la conséquence d'anomalies cérébrales précoces engendrées par l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux précoces. Ces anomalies précoces présentes dès le stade in utero du développement du système nerveux central ne s'exprimeront cliniquement que dans un second temps après avoir interagi avec des facteurs environnementaux tardifs. » (DaFonseca, Rosset, Bat, Campredon, Rouviere, & M. Givaudan, 2011)

Après, une "agression environnementale" précoce, nous verrons lesquelles plus loin, il y aurait donc une période latente qui dure une grande partie du développement neuronal, et

précède l'émergence de la psychose à la fin de l'adolescence / début de l'âge adulte. D'après les données neurobiologiques actuelles, T. Insel explique ce délai d'expression de 2 façons :

- les lésions développementales précoces s'expriment beaucoup plus tard dans le développement, quand les mécanismes de modifications compensatoires ne sont plus suffisants.
- les lésions développementales ont une action sur une trajectoire ou un processus de régulation (par exemple sur la synchronisation neuronale entre synapses excitatrices ou inhibitrices dans le cortex préfrontal), dont les effets resteront discrets jusqu'à la fin de l'adolescence. Ils deviennent évidents à l'adolescence car un équilibre précis est alors requis. (Insel, 2010)

Les arguments en faveur du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie sont donc des arguments à la fois :

- épidémiologiques (facteurs de vulnérabilité environnementaux précoces) et génétiques (gènes impliqués dans le neurodéveloppement) => *cf. suite de la Partie 1*
- mais aussi cliniques (anomalies développementales, facteurs de vulnérabilité prémorbides). => *cf. Partie 2*

3. C. Question du modèle neurodéveloppemental pour le trouble bipolaire

En ce qui concerne le trouble bipolaire, les choses semblent moins claires que pour la schizophrénie. Sur le plan des données cliniques, les anomalies développementales dans l'enfance sont moins marquées que dans la schizophrénie, bien qu'elles soient présentes (*cf. Partie 2*). Sur le plan épidémiologique, le trouble bipolaire a été beaucoup moins étudié que la schizophrénie, d'où le manque d'arguments clairs.

Pour ce qui est des signes neurologiques dit "mineurs", on retrouve sur les imageries cérébrales de patients schizophrènes un volume cérébral diminué (touchant la matière grise), de même pour le volume de l'hippocampe et de l'amygdale ; ces anomalies n'ont pas été clairement constatées - ou quand c'est le cas elles sont beaucoup moins importantes -

dans le trouble bipolaire. Cependant les causes de ces anomalies sont discutées, on a constaté qu'elles s'aggravent avec la chronicité de la maladie, mais elles pourraient aussi être liées en partie aux augmentations de cortisol liées au stress, à la consommation de toxiques (cannabis, alcool, tabac excessif) et aux traitements antipsychotiques. (Demjaha, MacCabe, & Murray, 2012)

Sur le plan génétique, un certain nombre de gènes impliqués dans le neurodéveloppement sembleraient augmenter la susceptibilité aussi bien pour la schizophrénie que le trouble bipolaire. (*cf. Chapitre 5.B*)

Murray suggère que les gènes de susceptibilité partagés par la schizophrénie et le trouble bipolaire prédisposeraient le sujet à la psychose, mais que d'autres gènes et facteurs seraient plus spécifiques de la schizophrénie. Il va jusqu'à proposer que la schizophrénie soit en quelque sorte une forme compliquée du trouble bipolaire, engendrée par des anomalies développementales et de facteurs d'agression environnementaux périnataux. Le trouble bipolaire en serait la forme simple, où les anomalies développementales sont absentes (*ce qui n'est en réalité pas le cas ; elles sont quantitativement moins présentes mais pas totalement absentes*). Pour lui ce sont les facteurs évoqués, entre autres, qui feraient bifurquer la maladie vers la schizophrénie au lieu d'évoluer vers un trouble bipolaire simple. (Murray, Sham, Os, Zanelli, Cannon, & McDonald, 2004)

3. D. Réflexions sur les intérêts du modèle neurodéveloppemental

Pour M.-C. Hardy Baylé, l'hypothèse neurodéveloppementale est effectivement intéressante car elle permet de sortir du clivage entre partisans de la psychogénèse et de l'organogénèse des troubles mentaux. Ainsi elle permet d'intégrer les différentes connaissances acquises en liant dans un même modèle : déterminants biologiques et psychologiques.

Cependant M.-C. Hardy Baylé déplore que la notion d'environnement telle qu'elle est mise en avant dans ce modèle est réductrice car elle prends peu en compte les facteurs proprement psycho-affectifs, mais plutôt des données facilement observables (complications obstétricales, infections in utero que nous évoquerons plus loin) car elles se prêtent mieux à la mise en question expérimentale. Malgré ces réserves, elle reconnaît que

la compréhension du fonctionnement du cerveau est porteuse "d'une révolution dont nous ne percevons pas encore tous les possibles.", et que tout dépend de la manière dont sont utilisées les avancées des technologies biomédicales. (Hardy-Baylé, 2007)

Nous verrons que d'autres types d'études, notamment les études des interactions gènes-environnement, prennent de plus en plus en compte des données environnementales plus étendues, notamment psychologiques, malgré des difficultés de mise en oeuvre pratique. L'important comme le souligne Hardy-Baylé, est que l'utilisation de ces découvertes ne soit pas trop hâtive pour préserver une approche globale du soin en conservant l'ensemble des acquis de la discipline. (Hardy-Baylé, 2007)

4. Schizophrénie et Trouble Bipolaire : épidémiologie et facteurs de vulnérabilité

Nous proposons ici un détour épidémiologique pour tenter de comprendre quels types de populations sont touchés par ces deux maladies, et pour quelles raisons. L'épidémiologie apporte des pistes pour la recherche étiologique par l'étude de facteurs de vulnérabilité environnementaux potentiels. Il s'agira ensuite de déterminer leur implication ou non dans la schizophrénie et le trouble bipolaire.

4. A. Épidémiologie descriptive de la schizophrénie

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la schizophrénie touche plus de 24 millions de personnes à travers le monde. C'est un trouble mental sévère touchant les personnes de la population adulte jeune, qui sont, pour la plupart âgés de 15 à 35 ans. Alors que son incidence est faible, la prévalence est élevée en raison de la chronicité de la maladie.

En France, d'après les données de la HAS (juin 2007, guide ALD Schizophrénies), cela représenterait donc, pour la classe d'âge concernée, 400 000 personnes touchées par la

schizophrénie, et 10 000 nouveaux cas par an. Quatre vingt dix pour cent des patients traités ont entre 15 et 55 ans.

4. A1. Incidence de la Schizophrénie

4. A1.1. Difficultés méthodologiques

L'incidence d'une maladie est définie par le nombre de nouveaux cas apparus sur une période donnée et pour une population donnée. Comme le souligne notamment R. Tandon, la difficulté de ce type de calcul pour la schizophrénie est compliquée en l'absence de caractéristiques pathognomonique de la maladie, et de l'incertitude diagnostique engendrée par certains tableaux cliniques complexes.

Par ailleurs, la définition des cas est compliquée : à partir de quand considère-t-on qu'une personne devient "un cas"? Où classe-t-on les personnes en phase "prodromale" ou qui ont un premier épisode psychotique aiguë, et pour lesquelles on n'a pas encore le recul suffisant pour affirmer qu'il s'agit ou non d'une schizophrénie? D'autre part, l'identification des patients potentiels peut être problématique car ils ne viennent pas forcément consulter pour demander des soins, un certain nombre de cas existants ne seront donc pas pris en compte. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

Tout ceci explique les variations importantes des chiffres d'incidence selon les études. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008) (Messias, Chen, & Eaton, 2007)

4. A1.2. Estimations d'incidence de la Schizophrénie à travers le monde

Pour Tandon, qui s'appuie sur les études de Sartorius et Jablensky, les chiffres les plus fiables sont ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En effet, c'est la seule étude mondiale : elle regroupe 10 nations (la Colombie, les États-Unis, le Danemark, l'Inde, l'Irlande, le Japon, le Nigéria, le Royaume Uni, la Tchécoslovaquie, l'ex URSS) parmi lesquelles 1 379 patients de 15 à 54 ans ont été inclus puis suivi sur 2 ans. (Sartorius, et al., 1986) (Jablensky, Sartorius, Ernberg, & Anker, 1992)

Cette étude internationale de l'OMS retrouve une **incidence annuelle** allant : - de 0,16 à 0,40 / 1000 habitants / an (soit **16 à 40 pour 100 000 par an**) selon des critères diagnostiques larges de la schizophrénie (CIM-9, OMS 1978) - et de 0,07 à 0,14 / 1000 habitants / an (soit **7 à 14 pour 100 000 par an**) selon des critères plus restrictifs (schizophrénie nucléaire CATEGO S+).

Note : Les critères utilisés sont issus de deux concepts diagnostiques de la CIM-9. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

Dans une méta-analyse, Mc Grath propose une estimation de l'incidence de la schizophrénie à partir de 158 études publiées entre 1965 et 2002. Son calcul retrouve une incidence médiane à : - **15,2 / 100 000 habitants / an** avec un taux d'intervalle de confiance à 80%, du 10eme au 90eme quantile allant de **7,7 à 43 / 100 000 habitants / an** (soit 0,077 à 0,43 / 1000 / an ; ce qui correspond d'ailleurs assez bien aux valeurs extrêmes retrouvée par l'OMS). (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008)

On constate donc une variabilité importante des chiffres en fonction des critères pris en compte.

4. A1.3. Facteurs influençant l'incidence de la Schizophrénie :

4. A1.3.a. La zone géographique

A partir d'une revue d'études réalisées depuis 1965, Messias souligne des différences géographiques importantes. Les études qu'il retient sont celles qui emploient, d'après lui, une approche méthodologique correcte, qu'il définit par les critères suivants : l'étude est centrée sur la population générale d'une région géographique définie ; le diagnostic est posé par un psychiatre ; le relevé des cas se fait à partir des services intra et extra hospitaliers ; et plus de 25 000 personnes dans l'étude ont un âge compris dans la tranche d'âge "à risque". Il constate donc d'importantes variations d'incidence selon les pays avec par exemple des estimations d'incidence à Vancouver qui sont basses : de 0,04 / 1000 / an (4 pour 100 000 / an) et celles faites à Madras qui sont élevées à 0,58 / 1000 / an (58 pour 100 000 / an). (Messias, Chen, & Eaton, 2007)

Contrairement à ce qui était communément véhiculé, on constate donc des disparités entre les différents pays en terme de schizophrénie. (Messias, Chen, & Eaton, 2007) (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008)

4. A1.3.b. Le sexe

Dans la méta-analyse de Mc Grath et al, il y avait aussi une **différence significative dans la distribution homme/femme, avec un ratio médian à 1,4** pour un IC 80% (10eme-90eme quantile) de : 0,9 - 2,4 ; soit une incidence de la schizophrénie légèrement plus élevée chez l'homme. (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008) Ceci est aussi confirmé par les résultats de la méta-analyse réalisée par Aleman et al sur ce sujet, qui retrouve le même ratio homme/femme de 1,4, avec un IC à 95% : 1,3-1,6. (Aleman, Kahn, & Selten, 2003).

Contrairement aux idées reçues, la probabilité de développer une schizophrénie au cours de la vie est donc plus élevée pour un homme que pour une femme. Cependant, cette différence ne se retrouve pas dans les estimations de prévalence. (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008)

4. A1.3.c. Le statut de migrant et l'appartenance à un groupe social minoritaire

Il semblerait qu'il y ait un lien entre le fait de migrer et le risque de développer une schizophrénie. Ceci est une découverte importante des dernières décennies. En effet, l'incidence de la schizophrénie est plus élevée pour les personnes immigrées si on la compare à celle des personnes natives du pays. Ainsi, Mc Grath retrouve une médiane du ratio personnes immigrées/personnes natives à 4,6 pour la schizophrénie, IC 90% : 1,0 -12,8. (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008).

Le risque relatif est de 2,7 pour la première génération d'immigrants et de 4,5 pour la seconde génération, d'après une méta-analyse de 2005. (Cantor-Graae & Selten, 2005) (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

Il est difficile de connaître la cause et les facteurs médiateurs de l'association entre migration et schizophrénie : sont évoqués des biais diagnostiques (du fait de la barrière de la langue mais aussi culturelle), des facteurs confondants liés au statut socio-économique.

L'adversité sociale associée au fait d'immigrer (isolement, discrimination, "défaite sociale"...) pourrait aussi avoir un impact important dans cette relation ; d'autres hypothèses biologiques encore comme celle du déficit en vitamine D ou la présence de facteurs épigénétiques, sont aussi avancées. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

Un autre fait qui interroge est que les populations noires migrant vers des pays où la population est majoritairement blanche, seraient plus touchées par les troubles

psychotiques, si on les compare à des populations migrantes blanches. Il en est de même cependant pour les personnes migrant vers des régions où leur groupe ethnique est minoritaire. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008) On ne peut cependant pas mettre cela sur le compte de facteurs génétiques car pour une même ethnie, l'incidence de la schizophrénie est plus élevée chez ceux qui vont vivre à l'étranger, que chez ceux qui restent dans leur pays d'origine. (Messias, Chen, & Eaton, 2007)

Par ailleurs, une étude sur 4 pays différents, a montré que l'effet de la minorité du groupe ethnique, sur le risque de psychose d'une personne donnée, dépendait de la densité de l'ethnie d'appartenance à l'endroit où cette personne vit : plus la densité de l'ethnie d'appartenance à l'endroit où la personne habite est importante, moins son risque de psychose est important. On en revient encore à cette notion d'adversité sociale chronique et de discrimination qui conduit à une marginalisation sociale et à un état de "défaite sociale" (*social defeat* : expérience chronique d'une position sociale inférieure ou d'exclusion sociale) (van Os, Kennis, & Rutten, 2010)

4. A1.3.d. L'environnement urbain

L'incidence de la schizophrénie est plus élevée en milieu urbain qu'en milieu rural ou "mixte" (c'est à dire mi urbain - mi rural). Ainsi les estimations de la médiane en milieu urbain sont de 19 / 100 000 contre 13,3 / 100 000 en milieu rural. (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008)

La question qui fait l'objet de controverse est la suivante : est-ce le fait de vivre à la ville qui cause la schizophrénie ? Ou bien les personnes avec schizophrénie ont-elles tendance à rejoindre la ville pour se loger moins cher et y trouver un relatif anonymat ? Il existe cependant une relation dose-effet entre le degré d'urbanisation de l'environnement où le sujet naît et grandit ; et son risque de schizophrénie future. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008) (van Os, Kennis, & Rutten, 2010) Des études longitudinales montrent aussi que déménager d'un environnement urbain à un environnement rural fait diminuer le risque de psychose future. (van Os, Kennis, & Rutten, 2010)

Encore une fois, les raisons de cette association sont obscures et controversées. Certains mettent en cause la présence de polluants environnementaux ou encore le stress et les

infections liés au surpeuplement. (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). Ainsi, Kirkbride différencie les possibles facteurs biologiques (infection, malnutrition, déficit en vitamine D) et les facteurs sociaux (isolement, fracture sociale, classes sociales) qui pourraient expliquer cet effet. (Kirkbride & Jones., 2011) Mais l'augmentation du risque de schizophrénie en milieu urbain est peut-être aussi liée au taux plus élevé de consommation de drogues ou à la présence plus importante de minorités ethniques qui agissent sur le risque de schizophrénie comme facteurs confondants. (van Os, Kennis, & Rutten, 2010) Bien sûr les effets contextuels de l'environnement social global sont aussi importants. (van Os, Kennis, & Rutten, 2010)

Kirkbride et Jones suggèrent que les facteurs de migration et de vie en milieu urbain agissent sur le risque de schizophrénie par le biais de désavantages sociaux et environnementaux : "*socioenvironmental disadvantage*". Ce terme regrouperait tous les facteurs "socio-environnementaux" qui ont un impact négatif sur l'état de santé, la condition sociale et économique d'un individu. Cela inclut : les évènements de vie négatifs (abus, maltraitance), la discrimination, la discorde familiale, les abus de substance, l'isolement et la fracture sociale, ainsi que les facteurs liés aux statut socio-économique : l'accès à l'enseignement, l'emploi et le revenu ; mais aussi les "agressions causées par l'environnement" telles que les infections, la malnutrition, le déficit en vitamine D. (Kirkbride & Jones., 2011)

4. A2. Prévalence de la Schizophrénie

4. A2.1. Définition de la prévalence

La prévalence d'une maladie correspond à la proportion de personnes, dans une population donnée, qui :

- ont la maladie à un moment donné (= prévalence instantanée) ou à une période donnée (= prévalence sur un temps donné). *Dans ce calcul on aura donc à la fois les nouveaux cas et les cas existants à un temps ou à une durée t.*

- ou bien ont manifesté la maladie au cours de leur existence (= prévalence vie-entière), sans

pour autant qu'elles en soient encore affectées ; on se doute bien que pour la schizophrénie, maladie chronique avec peu d'espoir de rémission totale, c'est malheureusement rarement le cas. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

4. A2.2. Estimations de la prévalence pour la schizophrénie

D'après la méta-analyse de Saha et Mc Grath et al réalisée de manière systématique à partir de 188 études menées sur 46 pays :

La prévalence instantanée de la schizophrénie est estimée à **4,6 / 1000** personnes avec une estimation de l'intervalle de confiance à 80% (10ème-90ème quantile) allant de 1,9 à 10 / 1000. **La prévalence sur 1 an** est estimée à **3,3 / 1000** personnes avec un IC 80% (10ème-90ème quantile) de 1,3 à 8,2 / 1000. **La prévalence vie-entière** est estimée à **4,0 / 1000** avec un IC 80% (10ème-90ème quantile) de 1,6 à 12,1 / 1000. **Le taux de morbidité sur la vie entière** est estimé à **7,2 / 1000** avec un IC 80% : 3,1 - 27,1. Ceci est concordant avec d'autres revues de littérature.

En simplifiant, on pourrait donc dire que le nombre de personnes qui développeront une schizophrénie au cours de leur existence est environ de 7 pour 1000.

(Saha, Chant, Welham, & Grath, 2005) (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008) (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

4. A2.3. Facteurs influençant la prévalence de la schizophrénie

Comme pour l'incidence, la prévalence de la schizophrénie est plus élevée chez les migrants que les natifs d'un pays avec un ratio médian dans l'étude de Mc Grath de 1,8 avec IC 80% : 0,9-6,4. Cependant, ils ne retrouvent pas de différence significative pour les facteurs de sexe, d'environnement urbain ou non, sans qu'on puisse en comprendre la raison. (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008)

4. A3. Intérêt de ces découvertes épidémiologiques

Les découvertes récentes dans le champ de l'épidémiologie de la schizophrénie nous donnent des indications cruciales sur les potentiels facteurs de vulnérabilité environnementaux tels que le fait de migrer ou de vivre en milieu urbain. Pour Mc Grath, ces découvertes sont essentielles car elles permettent d'orienter les recherches futures. En effet, mieux comprendre les variations de l'incidence et la prévalence de la schizophrénie nous permettra de savoir comment les facteurs environnementaux mis en évidence influencent le développement de la maladie. (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008)

Kirkbride et Jones proposent une approche "éco-épidémiologique", c'est à dire une approche basée sur l'épidémiologie environnementale, qui pourrait permettre de mettre en place des interventions préventives pour la schizophrénie. En effet, ils soulignent que les facteurs "socio-environnementaux" sont de meilleures cibles pour la prévention que les facteurs génétiques, car ils sont à priori modifiables. De plus, "la taille d'effet" (ou rate ratio) de tous ces facteurs de risque socio-environnementaux est d'une magnitude beaucoup plus grande que presque tous les effets génétiques (en dehors du syndrome de délétion 22q11 que nous évoquerons plus loin). L'analyse des données et les découvertes épidémiologiques pourraient donc permettre des avancées considérables en matière de santé publique pour la prévention de la schizophrénie. Il faut cependant rester prudent en raison des difficultés méthodologiques à établir les rapports de causalité et de spécificité dans l'épidémiologie de la schizophrénie. (Kirkbride & Jones., 2011)

Nous voyons tout de même combien l'aspect sociétal pèse dans la balance pour ces maladies. Il s'agit donc aussi de promouvoir une politique sociale et environnementale visant à favoriser l'intégration des minorités ethniques et à minimiser les inégalités sociales ou socio-environnementales.

4. B. Épidémiologie des Troubles Bipolaires

4. B1. Introduction

Les troubles bipolaires appartiennent au groupe des troubles de l'humeur et sont caractérisés par des changements extrêmes dans la "polarité de l'humeur", avec une alternance d'épisodes de dépression et d'épisodes d'excitation dit "maniaques".

Le trouble dépressif récurrent (TDR), aussi appelé trouble unipolaire, est lui aussi un trouble de l'humeur, mais il est caractérisé comme son nom l'indique par des modifications de l'humeur toujours dans le sens de la dépression. Les épisodes dépressifs - il en faut au moins trois pour faire le diagnostic - se succèdent sans pouvoir être expliqués par des événements de vie difficiles. Certaines formes se caractérisent par la présence de symptômes résiduels entre les épisodes dépressifs, et dans les formes plus sévères les épisodes dépressifs sont chroniques, sans période réelle de rémission. Nous n'avons pas retrouvé de données épidémiologiques précises concernant le TDR.

Le trouble bipolaire de type I (TBP I) est caractérisé par la survenue d'au moins un épisode maniaque et d'épisodes dépressifs d'intensité variable. La survenue d'un seul épisode maniaque (ou mixte), en l'absence d'étiologie d'origine somatique, suffit à poser le diagnostic.

Le trouble bipolaire de type II, à la différence du TBP I est caractérisé par l'alternance d'épisodes hypomaniaques (épisodes d'excitation modérés) et d'épisodes dépressifs (au moins un). Il est donc souvent d'intensité plus modérée que le TBP I bien que l'absence d'épisodes maniaques ne présage pas de l'intensité des épisodes dépressifs.

La maladie débute typiquement pendant l'adolescence ou dans la deuxième décennie de vie. C'est une maladie chronique sévère avec peu de cas de rémissions complètes. Elle peut parfois entraîner un handicap sévère sur le plan social, familial et professionnel. Ce trouble peut aussi toucher le développement neuropsychologique.

En ce qui concerne l'épidémiologie du trouble bipolaire, nous avons constaté que la littérature était beaucoup moins dense et précise que celle de la schizophrénie. Ainsi, il ne semble pas y avoir eu de nouvelles études sur la prévalence et l'incidence de cette maladie

depuis les années 2000. Nous n'avons pas, par exemple, trouvé de méta-analyse concernant l'incidence de ce trouble.

D'autre part, les facteurs environnementaux notamment périnataux semblent également avoir été beaucoup moins étudiés que pour la schizophrénie.

4. B2. Prévalence du trouble bipolaire

Ferrari et al ont réalisé une revue systématique de la littérature récente pour évaluer les données épidémiologiques disponibles sur la prévalence du "trouble du spectre bipolaire" ainsi que leur qualité. En effet, ils constatent qu'il existe des disparités importantes entre les revues de littérature faites en Europe, qui indiquent une prévalence du trouble de 1 à 2%, alors que celles faites en Amérique du Nord retrouvent une prévalence d'au moins 5%. Ils ont donc comparé ces études pour étudier les possibles facteurs influençant ces variations (différences de critères d'inclusion, étude de la population générale plus représentative...etc.)

Cette revue systématique de littérature regroupait 20 études épidémiologiques ayant eu lieu en Amérique du Nord et en Europe de l'Est, et dont les résultats furent publiés entre 1980 et 2007. A partir de ces données, les auteurs retrouvaient :

- **une prévalence instantanée moyenne** pour l'ensemble des troubles "du spectre bipolaire" (incluant TBP I, TBP II, Cyclothymie et TBP Non Spécifié selon le DSM IV et la CIM 10) **évaluée à 0,741 % ;**

- et une **moyenne de la prévalence à 6-12 mois à 0,843%.**

Il n'y avait pas de différence significative entre les estimations de prévalence instantanée et de prévalence à 6-12 mois, ce qui reflète la chronicité du trouble bipolaire.

Ils notaient effectivement des différences significatives de prévalence entre les différentes localisations géographiques, mais pas de différence significative en terme de types de trouble bipolaire, ni de ratio homme/femme.

La différence entre les différentes zones géographiques, n'était pas en relation avec le statut économique du pays (pas de différence significative entre la prévalence du TBP dans les pays

développés comparativement aux pays émergents / en voie de développement.) (Ferrari, Baxter, & Whiteford, 2011)

4. B3. Influence du "statut de migrant" dans le Trouble Bipolaire

Une méta-analyse récente s'est également intéressée à l'influence de la migration sur le risque de troubles de l'humeur et en particulier le risque de trouble bipolaire ou unipolaire : les deux maladies étaient analysées ensemble en raison du nombre peu important d'études sur le sujet. (Swinnen & Selten, 2007)

Comme nous l'avons vu, de nombreuses études épidémiologiques montrent que le facteur de migration a une influence sur le risque de survenue de la schizophrénie, même si les facteurs médiateurs de cette association ne sont pas certains. La méta-analyse de Swinnen et Selten comprenait donc 14 études dont 2 évaluaient l'association entre migration et les troubles dépressifs, 5 concernaient le trouble bipolaire (dont 4 en Angleterre et 1 aux Pays Bas) et 9 sur des études de troubles de "polarité non spécifiée". Dans cette méta-analyse, la moyenne du risque relatif de développer un trouble bipolaire pour les migrants était de 2,47 (IC 95% : 1,33-4,59) comparativement aux natifs du pays. Cependant, les auteurs notent que ces résultats étaient essentiellement dus à un seul de groupe d'immigrants (Africain des caraïbes) vivant aux États-Unis. Dans une seconde analyse incluant tout troubles de l'humeur, la **moyenne du risque relatif** pour les migrants était **de 1,38 (IC 95% : 1,17-1,62)**. Cette fois ci les résultats n'étaient pas seulement dus à un groupe unique de migrants.

On constate donc que, pour les migrants, le risque relatif de développer une schizophrénie est plus important que celui de développer un trouble bipolaire ou un autre trouble de l'humeur. Une des hypothèses avancée était que les personnes ayant une prédisposition pour des troubles de l'humeur ont un attachement fort pour leur pays d'origine et sont moins susceptibles d'émigrer que les personnes ayant une prédisposition pour la schizophrénie. Cependant, comme on le soulignait plus haut, l'hypothèse de la "sélection" pour expliquer l'association entre schizophrénie et migration n'a pas été retenue. (Cantor-Graae & Selten, 2005) (Swinnen & Selten, 2007).

Swinnen et Selten soulignent que cette différence est peut être liée au fait que les personnes avec trouble de l'humeur sont moins souvent hospitalisées que les personnes

avec schizophrénie. En effet, la schizophrénie est une maladie dont la sévérité est souvent plus importante, et son expression conduit peut-être plus rapidement à une hospitalisation. Ainsi, ils suggèrent que les migrants présentant un trouble de l'humeur ne seraient pas autant repérés par les études épidémiologiques car moins amenés à être hospitalisés ou traités.

4. C. Epidémiologie de la schizophrénie, approche analytique : facteurs de vulnérabilité environnementaux

4. C1. Facteur de vulnérabilité : définition

La notion de "facteur de vulnérabilité" est superposable à celle de "facteur de risque" plus communément utilisée en épidémiologie. Elle désigne une caractéristique qui augmente la probabilité d'un trouble. Comme le dit H. Verdoux dans le manuel de psychiatrie de Guelfi : "ce concept constitue la pierre angulaire des modèles étiologiques multifactoriels des troubles psychiatriques. Cette approche probabiliste permet de prendre en compte une notion fondamentale, à savoir que la survenue du trouble est loin d'être inéluctable chez les sujets présentant un facteur de vulnérabilité donné, et que le trouble peut également survenir en son absence."

Pour établir une relation de causalité, il faut des facteurs d'association statistique entre un facteur donné et la survenue de la maladie. "Il faut néanmoins souligner qu'en psychiatrie, ces critères de causalité sont remplis pour un nombre très limité de facteurs de vulnérabilité génétique et environnementaux, que les **questions en suspens sont** plus nombreuses que les certitudes, et que la mise en évidence d'une relation causale est un processus long et complexe." (Verdoux, 2007)

4. C2. Facteurs de vulnérabilité périnataux :

D'après les études, un certain nombre d'expositions environnementales en anténatal ainsi que des complications périnatales et obstétricales augmenteraient la probabilité de développer une schizophrénie. Avant même la période anténatale, nous notons qu'il y aurait une association entre un âge paternel avancé et le risque futur de schizophrénie,

probablement liées à des altérations de la spermatogénèse. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

4.C2.1. Période anténatale : les infections et les déficits nutritionnels sévères

Au cours du premier et du second trimestre de la grossesse, l'exposition à certaines infections maternelles ou à des carences nutritionnelles augmenterait la vulnérabilité pour la schizophrénie.

Les agents infectieux impliqués sont le virus influenza, mais aussi la rubéole, la toxoplasmose, l'HSV2. En ce qui concerne la toxoplasmose, les personnes ayant des anticorps anti-toxoplasmose auraient une prévalence plus élevée de schizophrénie. (Messias, Chen, & Eaton, 2007) Rapoport rappelle d'ailleurs que l'exposition prénatale à la rubéole, à la toxoplasmose et à l'HSV2 sont déjà reconnues comme étant impliquées dans certains troubles du développement : retard mental, troubles des apprentissages, dysfonctions neurosensorielles. (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012)

Les mécanismes neurobiologiques de cette association entre schizophrénie et infections sont obscurs, certains évoquent une réaction immunitaire aberrante et l'action de cytokines qui interféreraient dans le développement cérébral du fœtus. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

D'après des études aux Pays-Bas et en Chine pendant des temps de famine, l'exposition à des déficits nutritionnels sévères in utero pendant le premier trimestre de la grossesse serait aussi un facteur de vulnérabilité pour la schizophrénie. (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012)

4.C2.2. Complications obstétricales et périnatales

Un certain nombre de complications obstétricales et périnatales sont retrouvées plus fréquemment dans les antécédents des enfants qui développeront plus tard une schizophrénie. D'après certaines études, ces complications multiplieraient par deux le risque de schizophrénie future, mais certains résultats sont discordants.

Les facteurs de vulnérabilité invoqués sont : la rupture prématurée des membranes, la prématurité, la nécessité de réanimation néonatale, la pré-éclampsie, mais aussi le faible poids de naissance. On ne sait pas précisément quel est le lien où le mécanisme reliant ces événements à la schizophrénie, mais la cause la plus souvent citée est l'hypoxie foetale ou

néonatale engendrée par ces différentes complications. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008) (DaFonseca, 2009)

On s'interroge aussi plus récemment sur le rôle potentiel joué par la pathologie placentaire. (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012)

4.C2.3. La saison de naissance

Les sujets avec schizophrénie naîtraient plus souvent en hiver que les sujets contrôles. Le fait de naître à cette période augmenterait le risque de schizophrénie de 5 à 10%. Certains évoquent un artéfact, mais d'autres études montreraient que cette association augmente avec la latitude géographique et la sévérité de l'hiver.

Encore une fois, il est difficile d'en connaître les causes, certains évoquent un lien avec des agents infectieux ou toxiques, ou encore une relation avec la malnutrition.

(Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

4. C3. Facteurs de vulnérabilité pendant l'enfance

Un certain nombre de facteurs psychologiques pendant l'enfance semblent augmenter la vulnérabilité pour la schizophrénie. Les traumatismes pendant l'enfance, notamment tous types de maltraitance (physique, sexuelle, négligence) sont associés à une diminution de l'épaisseur corticale. Il a aussi été montré une association entre traumatisme dans l'enfance et symptômes psychotiques rapportés pendant l'enfance. (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012)

Les traumatismes cérébraux pendant l'enfance seraient aussi impliqués, ainsi que la mort d'un parent. L'adversité sociale et les événements de vie négatifs augmenteraient également la vulnérabilité pour la maladie. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

4. D. Différences et Similitudes Épidémiologiques entre Schizophrénie et Trouble Bipolaire : facteurs de vulnérabilité

Pour l'âge de début des troubles, dans la schizophrénie comme dans le trouble bipolaire, ils apparaissent typiquement pendant l'adolescence ou chez l'adulte jeune de moins de 25 ans.

On note des différences dans l'apparition de la maladie en fonction du genre, surtout dans la schizophrénie. Ainsi, les hommes ont tendance à exprimer la maladie plus tôt que les femmes (environ 2 ans et demi avant). D'après une étude anglaise, ce serait aussi le cas dans le trouble bipolaire, en ce qui concerne le premier épisode maniaque. (Kennedy, et al., 2005) Cependant, il n'y aurait pas de différences d'incidence entre hommes et femmes pour le trouble bipolaire, contrairement à ce qui est décrit dans la schizophrénie.

Les facteurs de vie en milieu urbain, ne montrent pas de modification de l'incidence du trouble bipolaire.

Pour ce qui est des antécédents d'évènements obstétricaux et périnataux, ils ne semblent pas être plus fréquemment associés au trouble bipolaire, contrairement à ce qui est observé pour la schizophrénie. Cet argument serait donc selon certains, en défaveur d'un modèle neurodéveloppemental explicatif du trouble bipolaire. Cependant, ils ont aussi été moins étudiés dans le trouble bipolaire.

Cependant, la maltraitance pendant l'enfance est un facteur de vulnérabilité dans les deux pathologies. Une association importante a été montrée entre traumatisme dans l'enfance et présence de symptômes psychotiques, en particulier d'hallucinations auditives, dans les deux maladies. (Demjaha, MacCabe, & Murray, 2012)

4. E. Discussion

Tous ces facteurs d'exposition - le fait de naître et de grandir à la ville, d'appartenir à un groupe social minoritaire, de consommer du cannabis plus tard ou d'être exposé à un traumatisme - sont des facteurs communs auxquels une grande partie de la population est

exposée, alors que l'incidence de la psychose est plutôt basse. Comme le suggère Van Os, il existe donc des sous-groupes de la population qui sont plus vulnérables aux facteurs d'exposition énoncés. Ces facteurs d'exposition deviennent donc des facteurs de vulnérabilité environnementaux pour ces personnes là, en raison de leur vulnérabilité génétique initiale. En effet, avoir une prédisposition génétique pour la maladie (parent du premier degré atteint, frère ou soeur) rend beaucoup plus sensible à ces facteurs d'exposition et multiplie le risque de maladie. Par exemple, le risque pour une personne frère ou soeur d'un patient psychotique de développer une psychose si elle habite à la ville est très augmenté si on le compare à celui de quelqu'un sans facteur de vulnérabilité génétique, vivant à la ville aussi. (van Os, Kennis, & Rutten, 2010).

5. Les études génétiques

Malgré des avancées scientifiques et technologiques majeures de la biologie moléculaire au cours des 20 dernières années, et en particulier le séquençage du génome, la recherche génétique en psychiatrie et en particulier pour la schizophrénie n'a pas encore apporté de découvertes majeures. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008) Il en est de même pour le trouble bipolaire. Nous allons cependant décrire ici quelques-unes des pistes de recherches actuelles en ce qui concerne les liens entre trouble bipolaire et schizophrénie.

5. A. Les différents types d'études génétiques

Il existe différents types d'études génétiques qui permettent de répondre à différents types de questions :

5. A1. Les études génétiques cliniques :

Elles informent sur la présence et l'étendue de la contribution génétique au développement d'une maladie.

Les études familiales et de jumeaux, effectuées par le passé, avaient déjà permis de démontrer une héritabilité importante pour la schizophrénie. La concordance rapportée

pour les jumeaux monozygotes était approximativement de 50%. Si c'était une pathologie mendélienne, cette concordance aurait dû être de 100%, mais cela reste tout de même très significatif si on le compare à celui des jumeaux dizygotes ou des frères et sœurs. (Tsuang, 2000)

Des investigateurs anglais ont étudié la co-agrégation de la schizophrénie, du trouble schizo-affectif et de la manie dans les familles, à partir d'études de jumeaux. Ainsi, lorsque l'un des jumeaux monozygote avait une **schizophrénie**, le second jumeau avait un risque augmenté pour la manie (8,2%) et la schizophrénie (40,2%). Si le jumeau monozygote index **avait une manie**, le second jumeau était plus à risque d'avoir une schizophrénie (13,6%) ou une manie (36,4%). Pour ce qui est du **trouble schizo-affectif**, si un des jumeaux monozygotes avait ce diagnostic, le second avait des risques accrus à la fois pour la schizophrénie et la manie à un taux identique (26,1%). Il y avait donc une co-aggrégation entre ces troubles, avec une héritabilité de 82 à 85% selon les modélisations réalisées pour ces 3 syndromes (schizophrénie, trouble schizo-affectif et manie). (Murray, Sham, Os, Zanelli, Cannon, & McDonald, 2004)

Ces résultats ont été retrouvés dans des études danoises et suédoises. (Mortensen, Pederson, Melbye, Mors, & Ewald, 2003) Ainsi le risque d'avoir un trouble bipolaire était augmenté chez les personnes dont les parents ou les frères/sœurs avaient une schizophrénie. De même, une étude suédoise familiale de grande envergure montrait qu'il y avait un risque élevé, à la fois de trouble bipolaire et de schizophrénie, pour les apparentés du premier degré de personnes ayant l'une ou l'autre de ces maladies. Ceci a également été confirmé par des méta-analyses. (Demjaha, MacCabe, & Murray, 2012)

5. A2. Les études de liaison et études des anomalies chromosomales

Elles ont pour objectif de localiser dans le génome humain, des gènes conférant éventuellement un risque pour une maladie.

a) Les anomalies chromosomiques structurales (ou anomalies chromosomiques de structure) le plus souvent décrites comme pouvant avoir un lien avec la schizophrénie sont :
- la micro-délétion 22q11 que nous détaillerons plus loin ; - la translocation réciproque

équilibrée 1q42/11q14 ; - et celles impliquant le chromosome X. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

b) L'objectif des études de liaison est de recueillir des informations génétiques chez les familles très touchées par la maladie, pour identifier quelles sont les régions du génome liées à la maladie. Pour cela il faut comparer les segments chromosomiques et trouver quels sont ceux communs aux personnes atteintes, tout en étant absents chez les personnes non malades. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

"En observant la ségrégation d'un allèle d'un parent affecté vers sa progéniture, on peut identifier les locus chromosomiques dans lesquels les enfants affectés, par rapport aux enfants non affectés, héritent d'un allèle particulier." "Lorsque l'évidence de liaison est jugée suffisamment forte, on peut entreprendre la recherche moléculaire du gène de la maladie situé dans l'entourage de ce marqueur." (Maziade, Mérette, Chagnon, & Roy, 2003)

Pour la schizophrénie, les méta-analyses recensant les résultats des études de liaison retrouvent environ 4000 gènes (soit un quart de la totalité des gènes connus!) dans les régions chromosomales qui seraient associées à la schizophrénie. R. Tandon souligne donc le manque important de précision de ce type d'études. En effet, l'hétérogénéité génétique et la présence de plusieurs gènes de risque indépendants rendent ces études très peu sensibles. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

5. A3. Les études d'association et les gènes de susceptibilité :

Ces deux types d'études sont des approches moléculaires complémentaires permettant de faire un lien entre un gène et la maladie. Ces études se font à l'échelle de la population et donc pas seulement au niveau familial.

Les associations génétiques évaluent la relation entre des variants génétiques spécifiques (i.e. des variations particulières d'un gène) et le risque de développer une schizophrénie. Le principe est de comparer des séquences de gènes spécifiques et leurs variations selon qu'elles appartiennent à des individus avec ou sans schizophrénie. Ensuite les variants retrouvés de manière significativement plus fréquente chez les sujets schizophrènes ou bipolaires, seront considérés comme conférant une susceptibilité pour cette pathologie. En raison des multiples artefacts possibles, il faut bien sûr confirmer ces associations qui doivent être répliquables. Il faut ensuite évaluer si la protéine produite par le

gène de susceptibilité découvert est bien exprimée au niveau cérébral, et en déterminer sa fonction. Ainsi il faut étudier si les différentes formes du gène produisent des protéines de fonctions différentes, si les produits du gène s'expriment de manière différente chez les personnes schizophrènes, et si oui, si ces différences apportent des hypothèses plausibles en terme physiopathologique pour la maladie. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008) Beaucoup de recherche de ce type ont été effectuées au cours des 10 dernières années, pour la schizophrénie, mais il faut maintenant rassembler et mettre à jour ces résultats car ces études ont engendré un nombre important de données, qui sont parfois contradictoires entre elles. Par ailleurs les ARN messagers de beaucoup de ces gènes sont exprimés au niveau cérébral et certains résultats suggèrent que ces ARN messagers s'expriment de manière différente chez des individus avec la maladie. Les données neurobiologiques mettent en lien beaucoup de ces gènes aux processus physiopathologiques considérés comme relevant de la schizophrénie. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

A l'heure actuelle, les gènes de susceptibilité qui semblent avoir un intérêt pour la recherche de l'étiopathogénie de la schizophrénie sont majoritairement des gènes impliqués dans le neuro-développement, en lien avec la prolifération et migration neuronale, et la formation de synapses. (Insel, 2010)

On présentera plusieurs gènes de susceptibilité étudiés dans la schizophrénie, et pouvant également avoir un impact dans le trouble bipolaire. (cf. chapitre 5.B)

5. A4. Les études de gènes "knock-out" et études associées

Utilisées sur des modèles animaux, ces études indiquent quels sont les processus cérébraux spécifiques potentiellement touchés par ces variations génétiques et comment cela pourrait conduire à la schizophrénie ou au trouble bipolaire.

5. B. Gènes de susceptibilité initialement décrits pour la schizophrénie et hypothétiquement communs au trouble bipolaire

On parle ici de gènes de susceptibilité et non de gènes candidats car il est maintenant établi que ces maladies psychiatriques chroniques et complexes sont déterminées non pas par un gène unique, mais par plusieurs gènes qui conférerait donc une susceptibilité, une

vulnérabilité pour la maladie. Malgré des résultats encore insatisfaisants, les gènes que nous évoquons semblent en tout cas être, à l'heure actuelle, une piste pour continuer l'étude des polymorphismes de l'ADN.

Ces gènes sont pour la plupart impliqués dans le neuro-développement, d'où l'intérêt qu'ils suscitent, et certains sont aussi impliqués dans les métabolismes des neurotransmetteurs dopaminergiques et glutamatergiques. Ces mécanismes sont impliqués dans la symptomatologie de la schizophrénie, mais aussi du trouble bipolaire ; puisque ces voies de signalisation (en particulier celle de la dopamine) sont la cible des médicaments anti-psychotiques, médicaments qui peuvent être efficaces dans ces deux pathologies.

Les quelques gènes de susceptibilité présentés ici ne constituent pas une liste exhaustive. Cependant ils ont un intérêt dans la recherche des facteurs potentiels communs entre schizophrénie et trouble bipolaire, et sont également parmi ceux les plus cités dans la littérature scientifique psychiatrique des dernières années, comme ayant un rôle dans ces deux maladies (en dehors du gène GRM3 uniquement cité pour la SZ).

5. B1. Le gène *NRG1*

5. B1.1. Localisation génomique

Ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 8 (8p13) et code pour une protéine du nom de ***neuréguline1***. Initialement découvert grâce à des études de liaison sur le génome de familles touchées par la schizophrénie, des associations génétiques ont été retrouvées (*dans beaucoup d'études mais pas leur totalité*) entre cette maladie et certains polymorphismes non codants et haplotypes du gène (notamment l'haplotype à l'extrémité 5' du gène *NRG1*). (Stefansson, Sigurdsson, Steinthorsdottir, & al., 2002) (Harrison & Weinberger, 2005)

(NB = un haplotype est un ensemble d'allèles, de variations d'ADN qui sont localisés à proximité sur le même chromosome est sont généralement transmis ensemble à la génération suivante)

5. B1.2. Fonction et expression protéinique

La ***neuréguline 1*** est un facteur de croissance pléiotropique, important pour le développement et le fonctionnement du système nerveux central. Cette protéine serait notamment impliquée dans la modulation de la migration neuronale, la synaptogenèse, la gliogenèse (notamment la croissance des cellules de Schwann), la communication neurones-

glie, la myélinisation et la neurotransmission. (Harrison & Law, 2006) Cette protéine est donc impliquée dans la différenciation des cellules nerveuses, la neuro-plasticité, la signalisation neurale, la façon dont les nerfs vont répondre à l'environnement.

5. B1.3. NRG1 et Trouble Bipolaire

NRG1 n'a pas encore été beaucoup étudié dans le trouble bipolaire. Cependant l'étude de Green et al a démontré l'association entre le même haplotype de NRG1 et la susceptibilité pour le trouble bipolaire, avec une taille d'effet similaire à celle qui avait été retrouvée par le même groupe de chercheurs dans la schizophrénie (OR = 1,3). Ils retrouvaient ainsi une association supérieure pour le gène chez les patients bipolaires présentant des symptômes psychotiques non congruents à l'humeur (OR = 1,7), ainsi que chez les patients schizophrènes ayant eu au cours de leur vie un épisode maniaque (OR = 1,6). Cela laisserait donc suggérer que le gène NRG1 conférerait une vulnérabilité pour un phénotype combinant des caractéristiques à la fois psychotiques et maniaques. (Green, Raybould, McGregor, Gordon-Smith, Heron, & al, 2005)

5. B2. Le gène DTNBP1 (*dystrobin binding protein 1* ou *dysbindin*)

5. B2.1. Localisation génomique

Situé sur le bras court du chromosome 6 (6p24-22), le gène DTNBP1 code pour la ***dysbindine***. Il fut également découvert par le biais d'études familiales, en Irlande cette fois-ci, grâce aux études de liaison. Plusieurs études d'association à travers le monde ont ensuite permis de confirmer la relation entre schizophrénie et dysbindine.

5. B2.2. Fonction et expression protéinique

Cette découverte étant très récente, on ne connaît pas encore très bien la fonction de cette protéine, mais on sait que sa présence est diminuée dans la schizophrénie. Elle serait en lien avec les composants du complexe protéique associé à la dystrophine, au niveau des jonctions neuromusculaires et du cerveau. Les mutations de la dystrophine causent plusieurs formes de dystrophie musculaire liées à l'X. Du fait de la distribution des complexes protéiques associés à la dystrophine - ceux-ci se concentrent dans la densité post-synaptique - on pense que la dysbindine aurait également un rôle à jouer au niveau post-synaptique. (Harrison & Weinberger, 2005)

Elle est très répandue au niveau cérébral, étant exprimée par beaucoup de populations neuronales, en particulier les neurones pyramidaux dans l'hippocampe et le cortex dorsolatéral pré frontal, mais aussi dans la substance noire et le striatum. (Harrison & Weinberger, 2005)

5. B2.3. DTNBP1 et Trouble Bipolaire

Dans une étude récente, Raybould et al ont également examiné le lien entre trouble bipolaire et le gène de la dysbindine, plus précisément des SNPs de la dysbindine. Bien que l'association entre le gène et le trouble bipolaire en tant qu'entité n'aie pas été significative, la relation devenait significative si on considérait l'échantillon de patients bipolaires présentant de manière récurrente des symptômes psychotiques au cours de leurs épisodes thymiques. (Raybould, et al., 2005)

Cela suggère donc pour l'équipe de Craddock, que les variations du gène de la dysbindine confèrent un risque, davantage pour la psychose que pour les troubles thymiques. (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006)

Il semblerait également que l'haplotype de risque de la dysbindine soit retrouvé plus fréquemment chez les patients schizophrènes présentant des symptômes négatifs, d'après les résultats d'une étude irlandaise. (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006)

5. B3. Le gène *DISC1* (*Disrupted in Schizophrenia-1*)

5. B3.1 Découverte et localisation génomique

Ce gène fut découvert à partir du cas d'un jeune homme écossais atteint de trouble des conduites, pour lequel on mit en évidence la présence d'une translocation équilibrée entre les chromosomes 1 et 11 (1;11) (q42.1;q14.3). Il se trouve que près de la moitié des apparentés de ce jeune homme étaient également porteurs de la translocation et qu'il y avait chez ces derniers une fréquence élevée de schizophrénie ou de symptômes pseudo-schizophréniques. Une corrélation statistique fut donc établie entre la translocation et la présence de ces symptômes psychiatriques. Ces données ont été ensuite confirmées par d'autres études.

5. B3.2. Fonction et expression protéinique

DISC 1 est un gène complexe, et les chercheurs peinent toujours à comprendre son implication dans le développement et la plasticité. De manière assez étonnante, cette protéine s'exprime, bien qu'à des niveaux faibles, dans plusieurs tissus différents : les cellules sanguines, le coeur mais aussi au niveau cérébral avec notamment une expression importante dans l'hippocampe et le système limbique. Ainsi des données indiquent que DISC 1 serait impliqué dans le développement et la fonction de l'hippocampe. (Harrison & Weinberger, 2005)

La protéine DISC 1 est composée de plus de 800 amino-acides et serait associée à de nombreuses protéines cyto-squelettiques impliquées dans la fonction centrosomale et des micro-tubules, ainsi que la migration cellulaire, l'excroissance des neurites, le trafic membranaire des récepteurs, et peut-être également les fonctions mitochondriales. Ainsi différents domaines de DISC 1 interagiraient avec les protéines impliquées dans toutes ces fonctions. (Harrison & Weinberger, 2005) On peut donc émettre l'hypothèse que DISC 1 jouerait un rôle dans la migration neuronale et la croissance axonale mais cela reste à confirmer.

5. B3.3. DISC1 et Schizophrénie, Trouble Schizo-Affectif, Trouble

Bipolaire

Des études suggèrent que les variations du gène DISC1 influenceraient la susceptibilité pour des troubles du "spectre psychotique" comprenant la schizophrénie, le trouble schizo-affectif et le trouble bipolaire.

En effet, il a été rapporté qu'une délétion 4-bp au niveau de l'exon 12 de DISC1 coségrégent avec à la fois la schizophrénie et le trouble schizo-affectif, bien que d'après Craddock et al, il y aurait peu de probabilité pour que cette délétion constitue un allèle de risque avec une forte pénétrance pour la psychose. Par ailleurs, DISC1 serait localisé à proximité de marqueurs du chromosome 1 impliqués dans deux études de liaison finlandaise pour la schizophrénie.

Le groupe d'Édinbourg qui avait identifié DISC1 ne retrouvait pas de preuve de liaison du gène avec la schizophrénie dans leur échantillon (mais ils n'étudiaient qu'un petit nombre de marqueurs du gène), alors qu'ils retrouvaient cependant une liaison au trouble bipolaire.

Plus récemment Hamshere et al ont démontré, dans une étude de liaison, une relation entre le locus de DISC1 et le trouble schizo-affectif de type bipolaire. (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006)

D'autres études récentes portant sur un nombre plus important de marqueurs du gène, retrouvaient une relation positive entre schizophrénie ainsi que trouble bipolaire et le gène DISC1 (sans certitudes cependant quant à des marqueurs spécifiques ou des haplotypes montrant une association). Dans l'une de ces études notamment réalisée par Hodgkinson, c'était le trouble schizo-affectif qui était le plus associé avec le gène. (Hodgkinson, et al., 2004)

Cependant, Craddock et al dans leur revue, émettent des réserves en lien avec le fait que la translocation impliquée pour le gène DISC1 puisse avoir d'autres effets, par exemple sur l'expression de gènes voisins. Il appuie donc le fait qu'il faille identifier plus précisément les mutations ou les polymorphismes associés à la psychose. (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006)

Ces résultats sont cependant intéressants, s'ils se confirment, et sont d'autres arguments en faveur d'une possible re-définition des liens trans-nosologiques entre trouble bipolaire et schizophrénie.

5. B4. Le gène COMT (*Cathéchol-O-MéthylTransférase*)

Identifié en 1958, ce gène suscita un très grand intérêt en tant que gène candidat en raison de sa localisation sur le génome d'une part, et de sa fonction liée au métabolisme de la dopamine d'autre part.

5. B4.1. Localisation génomique

En effet, COMT se situe sur la région du chromosome 22 qui semble impliquée dans la schizophrénie : la région 22q11. En effet, en raison d'une erreur dans la duplication de cette région pendant la gamétogenèse, celle-ci est supprimée : c'est la "micro-délétion 22q11". Cette micro-délétion est relativement fréquente puisqu'elle survient pour 1 naissance sur 4000. Or, on sait que le risque de développer une schizophrénie pour les porteurs de cette micro-délétion est 30 fois plus élevé que celui de la population générale. (Murphy, 1999)

5. B4.2. Fonction protéinique

En ce qui concerne sa fonction, COMT est une protéine enzymatique qui catalyse la méthylation - autrement dit qui est impliquée dans la dégradation - des cathécholamines comme entre autres : la norépinéphrine, mais aussi la dopamine.

5. B4.3. Polymorphismes de COMT et modifications fonctionnelles

Plus tard le polymorphisme val158met de COMT a été très étudié. Il s'agit d'une mutation faux-sens co-dominante responsable d'une substitution d'une valine (val) par une méthionine (met) à la position 108/158. Ce changement d'acide-aminés modifie la stabilité de l'enzyme de telle manière que **val-COMT a une activité enzymatique moins importante que met-COMT**. Ce polymorphisme a été très étudié par plus de 15 études d'associations, dont les résultats sont contradictoires. (Harrison & Weinberger, 2005)

Par ailleurs, de façon assez surprenante, il a été démontré que la *schizophrénie était plus souvent associée à l'allèle val qu'à l'allèle met*. Or si on suit l'hypothèse dopaminergique, cela aurait dû être l'inverse : en effet, avec l'allèle met conférant une moins bonne activité enzymatique de dégradation de la dopamine, le taux de dopamine aurait donc été augmenté. Cependant, Egan et al ont montré que *même pour les sujets normaux, val-COMT était associé à une fonction corticale préfrontale anormale* (mesurée par des tests cognitifs et par activation d'IRM fonctionnels) si on le comparait à met-COMT ; résultats qui furent confirmés par d'autres études du même type. Ainsi Harrison et Weinberger soulignent que *si la variation de COMT est plus fortement associée aux phénotypes cognitifs intermédiaires qu'au syndrome schizophrénique en tant que tel, cela pourrait partiellement expliquer les résultats contradictoires de ces études d'association génétique*. (Harrison & Weinberger, 2005)

5. B4.4. Localisations cérébrales

Une autre donnée intéressante est la distribution de cette protéine : elle s'exprime de façon prédominante dans les cellules neuronales du cortex préfrontal, et de l'hippocampe. COMT affecterait donc la dégradation de la dopamine précisément dans les régions cérébrales qu'on pense être impliquées dans la schizophrénie. (Harrison & Weinberger, 2005)

5. B4.5. COMT et Schizophrénie, Trouble Bipolaire

Malgré ces pistes prometteuses, les études d'associations pour COMT sont restées insatisfaisantes et n'ont par permis d'établir une corrélation entre schizophrénie et présence de la variation du gène. (Harrison & Weinberger, 2005)

Pour ce gène, les études sont donc peu concluantes que ce soit pour une association directe avec la schizophrénie, ou avec le trouble bipolaire. Cependant, Craddock souligne que la susceptibilité pour le "spectre psychotique" est probablement influencée par une variation génétique dans la région du chromosome 22q11, sans qu'on sache si c'est le gène COMT ou un autre qui soit impliqué.

Dans le trouble bipolaire, une association, bien que modeste, a été retrouvée avec le polymorphisme Val/Met, dans une méta-analyse et une étude israélienne. (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006)

5. B5. Le gène *GRM3* (*Metabotropic Glutamate Receptor-3*)

5. B5.1. Découverte et localisation génomique

Ce gène découvert initialement par une équipe allemande, est situé sur le bras long du chromosome 7 en 7q21-22. (Mart, Cichon, Propping, & Nöthen, 2002) La première étude montrait des résultats équivoques mais deux autres études, l'une japonaise et l'autre américaine, confirment également la relation d'association entre le gène et la schizophrénie. (Fujii, et al., 2003) (Egan, et al., 2004)

5. B5.2. Expressions protéiniques et polymorphismes

Ce gène code pour un récepteur métabotrope du glutamate de type II, GRM3 ou (mGluR3), d'où l'intérêt pour ce gène dans la schizophrénie, étant donné la récente hypothèse neurochimique glutamatergique que nous évoquons plus haut. Bien que les autres récepteurs glutamatergiques aient été étudiés, mGluR3 est d'ailleurs le seul qui se soit révélé relativement concluant dans les études d'associations.

En étudiant les polymorphismes de ce gène, Egan et al aux Etats-Unis, ont montré qu'un certain variant modifiait la fonction de GRM3. Ainsi, cet allèle était associé, même chez les individus normaux, à des difficultés communément retrouvées chez les sujets schizophrènes

: une mémoire épisodique et une attention diminuées, une activation anormale entre autres au niveau préfrontal et hippocampique à l'IRM fonctionnelle. Ces résultats suggéraient que la variation de GRM3 influence directement et indirectement la régulation synaptique du glutamate, ce qui est cohérent avec les rôles que l'on connaît de GRM3 dans ces processus. (Egan, et al., 2004)

5. B5.3. Fonction et localisation protéinique

Par ailleurs, il a aussi été démontré que GRM3 est un "hétérocepteur" c'est à dire qu'il module la transmission et les effets d'autres neuro-transmetteurs que sont la sérotonine et la dopamine.

En terme de distribution, GRM3 est exprimé dans de nombreuses populations neuronales, avec une localisation prés-synaptique prédominante ; il est aussi exprimé au niveau des astrocytes et des oligodendrocytes. L'hypothèse émise serait donc que GRM3 serait impliqué dans la schizophrénie par le biais d'une altération de la neuro-transmission au niveau préfrontal et hippocampique. Malgré tout, il n'y a pas à l'heure actuelle de variant qui soit suffisamment convaincant pour confirmer cette hypothèse. (Harrison & Weinberger, 2005)

5. B6. Le gène G72 (et DAAO = D-amino acid oxydase)

5. B6.1. Découverte et localisation génomique

Ce gène découvert il y a une dizaine d'années par l'équipe de Chumakov, est situé dans la région de liaison du bras long du chromosome 13. Il code pour une protéine de plus de 150 acides aminés, et fait partie d'un gène plus grand : G30, situé sur le brin d'ADN opposé. (Harrison & Weinberger, 2005) Les premières découvertes eurent lieu grâce à des études d'associations sur des échantillons de populations "cas-témoins" à la fois franco-canadiens et russes. Ainsi une association a été retrouvée entre schizophrénie et plusieurs SNPs et haplotypes de la région 13q22-34 pour la population franco-canadienne. De la même manière, un de ces SNPs était impliqué dans la schizophrénie dans les études d'associations sur la population russe de l'échantillon. (Chumakov, Blumenfeld, Guerassimenko, & al, 2002) (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006)

D'autres auteurs ont également trouvé une association entre des SNPs de DAAO et la schizophrénie dans le même échantillon franco-canadien évoqué plus haut. Il y aurait

également des raisons de croire que les **SNPs** au niveau de **DAAO** et ceux au niveau de **G72** *agiraient de manière combinée sur le risque de schizophrénie*. Ces découvertes furent confirmées par une étude allemande, cependant les allèles et haplotypes avec lesquels l'association était la plus forte ne correspondaient pas à ceux découverts dans l'étude franco-canadienne initiale... (Harrison & Weinberger, 2005)

Malgré tout, les recherches suivantes (en Chine, aux Etats-Unis en Afrique du Sud...) suggèrent tout de même une association positive pour G72, de manière plus convaincante que pour DAAO.

5. B6.2. Fonction et expression protéinique

La protéine G72 active la protéine DAAO (**D-amino acid oxydase**) qui est présente au niveau cérébral. DAAO est impliquée dans le métabolisme de la D-sérine, un agoniste au site modulateur de la glycine du Récepteur glutamatergique NMDA, autrement dit : un activateur puissant de ce récepteur NMDA. C'est pour cette raison que G72 a été "renommée": D-Amino acid Oxydase Activator = DAOA. (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006) Cette découverte a donc intéressé les chercheurs étant donné son rôle dans la "théorie glutamatergique". (Harrison & Weinberger, 2005)

Il y a peu de données sur la distribution et l'expression des protéines G72 ou de DAAO, cependant il semble que la protéine DAAO soit localisés dans les peroxysomes des astrocytes et de certains neurones dans les cerveaux de rats. (Harrison & Weinberger, 2005)

5. B6.3. G72 (DAOA) / G30 et Trouble Bipolaire

Contrairement aux autres gènes de susceptibilité pour la schizophrénie, le gène G72 a été étudié de manière approfondie dans le trouble bipolaire. L'association de ce locus avec le trouble bipolaire a été rapportée dans plusieurs études indépendantes, ainsi qu'une méta-analyse, sans que l'implication d'allèles ou haplotypes spécifiques ne soient, encore une fois, clairement établis. Les mécanismes biologiques restent également inconnus. (Owen, Craddock, & Jablensky, 2007)

La plus large étude réalisée est celle de l'équipe de Williams au Royaume-Uni, qui a comparé les résultats de 709 patients schizophrènes, 706 patients avec trouble bipolaire de type I, avec 1416 sujets contrôles, appariés en fonction de l'ethnie. Neuf polymorphismes communs du gène furent testés chez les sujets malades et contrôles. Cette étude retrouvait une

association significative entre 3 SNPs et le trouble bipolaire mais aucune association n'était retrouvée pour la schizophrénie. Cependant, en analysant le sous-groupe de patients qui avaient déjà eu un épisode de trouble de l'humeur (c'est à dire tous les patients bipolaires et 112 des patients schizophrènes de l'échantillon ; n=818), ils retrouvaient une association allélique avec 4 des polymorphismes du gène pour ces patients (p=0,009). Au contraire, dans le sous groupe de patients présentant des caractéristiques psychotiques (congruentes ou non à l'humeur ; n= 1153), aucune preuve d'association allélique ou génotypique n'était retrouvée. (Williams, Green, & al, 2006)

Pour Owen et Craddock, ceci indiquerait que les variations du gène DAOA/G30 influencent *la susceptibilité pour les épisodes thymiques que ce soit chez les patients bipolaires ou schizophrènes*. Ils suggèrent donc que les associations vues dans la schizophrénie dépendent essentiellement de la proportion de sujets ayant déjà eu un épisode thymique. Ils rappellent donc l'importance d'avoir des sous-groupes dans les études d'associations génétiques, pour permettre une possible reproductibilité. (Owen, Craddock, & Jablensky, 2007)

Une autre méta-analyse publiée depuis, toujours sur les associations du gène G72/G30 et schizophrène plus trouble bipolaire, ne retrouvait pas d'association entre trouble bipolaire et variations du gène. Cependant, il y avait trop peu d'études incluses, donc des effectifs de trop petite taille pour chaque SNPs testés ainsi qu'une hétérogénéité importante. Cette méta-analyse montrait une relation d'association allélique pour la schizophrénie, bien qu'elle soit faible, et sans analyse spécifique des sous groupes avec épisodes thymiques. (Shi, Badner, Gershon, & Liu, 2008)

5. C. Gènes potentiellement impliqués - Conclusion

Il existe bien d'autres gènes candidats que nous ne citerons pas ici, mais ceux que nous avons décrits ci dessus font partie, d'après différentes méta-analyses, de ceux qui reviennent le plus souvent.

Cependant, comme nous l'avons vu et comme le rappelle Tandon, même si ces gènes sont prometteurs, il est difficile de répliquer les marqueurs et les haplotypes dans les différentes études. On ne peut donc pas affirmer avec certitude à l'heure actuelle que tel gène augmente le risque de schizophrénie. (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008)

Il faut bien garder à l'esprit également que ce que l'on recherche à l'heure actuelle n'est pas un gène unique qui conférerait un risque pour le trouble bipolaire ou la schizophrénie, mais une constellation de gènes qui contribueraient à rendre le sujet vulnérable pour ces pathologies. Certains chercheurs pensent qu'il s'agirait de 15-20 gènes d'effets importants alors que d'autres pensent qu'il y aurait beaucoup plus de gènes impliqués tous d'effets faibles. Par ailleurs, il n'y aurait bien sûr pas une seule "combinaison" de ces gènes qui confèreraient la maladie mais plusieurs.

5. D. Découvertes en lien avec les polymorphismes de l'ADN

Depuis le début du siècle, les chercheurs se sont donc beaucoup intéressés aux études pan-génomiques et à la recherche de gènes candidats pour tenter de trouver des variants communs associés à la schizophrénie. Malgré tout la recherche continue et la piste des variations des mono-nucléotidiques communs (CNVs) semble prometteuse. Ces CNVs impliquent des modifications soit par une perte (par exemple une délétion) ou un gain (par exemple une duplication) de paires de bases dans les séquences d'ADN. Ces variations structurelles concerneraient 5% du génome. (Bassett, Scherer, & Brzustowicz, 2010)

Le Consortium International de la Schizophrénie, conclut, à partir d'un grand nombre de recherches génétiques récentes, que ces variations d'ADN seraient un facteur de risque de schizophrénie. Les loci les plus probablement en jeu impliquent des trajectoires développementales à la fois immunologiques et cérébrales (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012)

Il semblerait que ces anomalies structurales chromosomiques (CNVs) soient plus fréquentes dans les schizophrénies à début très précoces. (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012) (Walsh, McClellan, McCarthy, Addington, Pierce, & Cooper, 2008)

Comme nous l'avons vu, les études d'association pan-génomiques ont montré que le TBP partageait également des allèles de risque prometteurs pour la schizophrénie, à des fréquences également élevées. Cependant, pour ce qui est des anomalies structurales chromosomiques, alors que ces Copy Number Variants (CNVs) sont retrouvés en excès dans la schizophrénie, mais aussi dans d'autres pathologies (l'autisme, le TDAH et l'épilepsie) ; ce n'est pas le cas dans le trouble bipolaire. (Demjaha, MacCabe, & Murray, 2012)

5. D1. La micro-délétion 22q11

Un exemple intéressant d'anomalie structurale chromosomale (ou CNV) est la microdélétion 22q11.2, qui est parmi la plus fréquente des troubles génomiques.

Avant que le mécanisme génétique ne soit connu, ce syndrome était connu sous le nom de Syndrome Vélocardiofacial ou encore de Syndrome de Di Georges. Cette microdélétion est associée à un syndrome polymalformatif comprenant des anomalies cardiaques et des malformations du voile du palais (la plupart de ces enfants sont repérés très jeunes par le biais de leur pathologie cardiaque) mais aussi des troubles mentaux. (Basset & Chow, 2008) Ainsi, 30% des enfants ayant la microdélétion 22q11.2 développeront une schizophrénie (Murphy, 1999) dont la forme sur le plan aussi bien clinique que neuro-cognitif, semble identique à la schizophrénie idiopathique. (Bassett & al., 2003) (Chow, Watson, Young, & Bassett) Dans 15 à 20% des cas, il s'agira d'un trouble bipolaire. (Krebs, 2006)

L'étude des trajectoires de ces enfants, du simple risque au développement ou non d'une psychose ou d'un trouble bipolaire, est une piste de recherche supplémentaire. R. Insel propose donc de comparer le développement cognitif, affectif et neurologique des enfants avec micro-délétion 22q11.2 qui développeront ensuite une psychose, avec celui des enfants aussi porteurs de la délétion mais qui ne développeront jamais de psychose. (Insel, 2010) Ce gène serait impliqué dans les processus de connectivité cérébrale (DaFonseca, Rosset, Bat, Campredon, Rouviere, & M. Givaudan, 2011)

5. E. Difficultés de la recherche génétique en psychiatrie

Pour Maziade et al, les premières "ratées" de la génétique psychiatrique dans les années 1980 - il fait allusion aux conclusions hâtives tirées suite aux premières études de liaison pour la schizophrénie puis le trouble bipolaire - ont eu lieu à cause de l'importance excessive accordée aux techniques moléculaires ultraperformantes, au détriment "des autres paramètres essentiels imposés par la génétique complexe et l'épidémiologie clinique de la schizophrénie et du trouble bipolaire", et donc en négligeant "la modélisation de la complexité et de l'incertitude du phénotype". (Maziade, Mérette, Chagnon, & Roy, 2003)

Cependant, il explique qu'à l'issue de ces premières recherches, deux certitudes émergent :

- La première est que "Schizophrénie et Trouble Bipolaire ont une composante génétique indiscutable, qui est complexe, polygénique, et implique probablement des interactions épistastiques entre les multiples sites de susceptibilité"

- "Par ailleurs, une composante de cette complexité demeure au niveau du phénotype lui-même, qui demande un effort considérable de redéfinition."

En effet, la recherche génétique en psychiatrie est complexe du fait de l'hétérogénéité des maladies et de la difficulté à définir le phénotype. Peu importe la taille de l'échantillon, il souligne qu'on ne pourra atteindre une puissance statistique suffisante qu'en augmentant la précision de la définition du phénotype. En effet, les catégories diagnostiques, bien que nécessaires, sont insuffisantes pour "établir une relation valide avec le génotype". Pour lui, il est donc indispensable d'établir des "phénotypes dimensionnels (ou agrégats de symptômes) et des phénotypes de type neurocognitif associés à ces maladies" qui seront donc moins compliqués sur le plan génétique, car certainement influencés par un moins grand nombre de gènes, et donc plus faciles à relier à un génotype. Il s'agit donc d'identifier des sous-groupes de patients et de familles, au sein même des différentes maladies, dans l'espoir que ces sous-groupes soient plus "génétiquement homogènes". (Maziade, Mérette, Chagnon, & Roy, 2003)

C'est également dans cette optique qu'a émergé la notion d'endophénotypes, qui sont des marqueurs neurobiologiques reliés à la maladie.

6. Les interactions gène-environnement dans la schizophrénie

Van Os, dans son article sur les interactions gènes-environnement dans la schizophrénie, soulève des perspectives intéressantes en montrant l'impact de l'environnement et des expériences sur la "vie biologique" du sujet.

Ainsi, il explique que pour que le cerveau humain se développe normalement, il est indispensable qu'il soit exposé à des variations environnementales, surtout pendant certaines périodes sensibles du développement. Les variations de l'environnement stimulent la connectivité neuronale qui sous-tend toutes les potentialités du fonctionnement cérébral.

Ainsi, en cas de négligences précoces ou "d'agressions environnementales" au cours de la vie, les voies de signalement du stress sont désinhibées. Cela peut alors conduire à un déficit de réactivité neuronale et à des symptômes de dysfonction corticale préfrontale profonde. L'environnement peut donc agir de manière directe sur le déficit cognitif, observé entre autres dans la psychose.

La sensibilité des cellules et des circuits neuronaux spécifiques est influencée en partie par les facteurs génétiques mais aussi par le moment de survenue de la sensibilisation à l'environnement. En effet, le développement biologique du cerveau repose aussi sur les expériences de vie. Dans les troubles psychotiques, le moment de survenue des expositions environnementales est compatible avec les altérations développementales constatées dans ces troubles, touchant les aires de la cognition et des émotions. (van Os, Kennis, & Rutten, 2010)

L'expression développementale, en fonction de l'âge, d'expériences psychotiques infracliniques pendant l'adolescence est relativement fréquente, et ces expériences sont, le plus souvent, transitoires. Cependant, Dominguez et al ont montré qu'une exposition répétée à des facteurs de risque environnementaux pouvait entraîner la persistance et l'aggravation de ces expériences psychotiques initialement infracliniques, conduisant à l'apparition d'une maladie psychotique chez quelques-uns de ces sujets. (Dominguez, Wichers, Lieb, Wittchen, & Os, 2011)

Ces résultats suggèrent, pour van Os, un mécanisme de sensibilisation : en effet, d'autres études montrent que l'adversité rencontrée précocement rend les individus plus sensibles aux effets du stress à l'âge adulte et plus sujets à des altérations perceptuelles (comme les flash-back). On appelle ce phénomène "behavioral sensitization", que nous traduisons par "sensibilisation comportementale". (van Os, Kennis, & Rutten, 2010)

La recherche étiologique en psychiatrie se focalise de manière très importante sur des causes qui seraient spécifiques à une pathologie. Cependant, Hanssen et al ont montré que certains symptômes (dysfonction cognitives, symptômes psychotiques d'hallucinations et d'idées délirantes, dysrégulation émotionnelle et affective) observés dans la schizophrénie et le trouble bipolaire, sont aussi présents dans d'autres troubles mentaux comme les troubles anxieux et la dépression. Ils montrent que les différences entre les deux groupes

sont en réalité plus quantitatives que qualitatives. (Hanssen, Peeters, Krabbendam, Radstake, Verdoux, & Os, 2003)

Ceci nous semble particulièrement intéressant notamment en psychiatrie de l'enfant où nous sommes souvent confrontés à des symptômes divers parfois très aspécifiques, symptômes psychologiques ou se répercutant sur le développement et les apprentissages, et qui ne relèvent pas toujours d'un diagnostic bien précis. Ils sont cependant le reflet d'une souffrance psychique, qu'il faut prendre en compte et tenter de soulager.

Les troubles mentaux de l'adulte sont eux aussi un signe de souffrance psychique, mais en raison de leur caractère souvent plus marqué et mieux inscrit dans les catégories nosographiques connues (même si ce n'est pas toujours le cas), posent peut-être moins question et permettent d'adopter une conduite thérapeutique plus rapide et standardisée. Cependant, il nous semble qu'on ne peut jamais vraiment faire l'économie de la recherche, avec le patient, de la cause et du sens que le patient mets lui-même sur cette souffrance.

Van Os note que la non spécificité relative des symptômes dans les troubles psychiatriques se retrouve au niveau familial. En effet, comme nous le développerons plus loin, les apparentés non atteints des personnes avec troubles psychotiques présentent également plus de troubles cognitifs que dans la population générale, même s'il ne sont pas aussi importants que ceux des patients eux-mêmes. (van Os, Kennis, & Rutten, 2010)

Par ailleurs, une étude danoise a montré que des antécédents familiaux de presque tout trouble psychiatrique, augmentaient le risque individuel pour la schizophrénie. Dans la population schizophrène, en terme de risque attribuable à la population, il y avait une histoire familiale de troubles psychiatriques quels qu'ils soient pour 27% des patients ; alors que seuls 6% des personnes schizophrènes avaient des antécédents familiaux spécifiques de schizophrénies. (Mortensen, Pedersen, & Pedersen, 2010) Une autre étude s'intéressant aux jumeaux "discordants" pour la schizophrénie, montrait que le jumeau non schizophrène avait un risque significativement plus élevé pour la dépression et le trouble anxieux que les paires de jumeaux contrôles. Il s'agissait de jumeaux élevés ensemble donc à priori exposés à des facteurs à la fois génétiques et environnementaux communs. En ce qui concerne les facteurs génétiques cependant, bien qu'aient été inclus à la fois des jumeaux monozygotes (21 paires de jumeaux "discordants" et 52 paires contrôles) et dizygotes (14 paires "discordants" et 13 paires contrôles), les auteurs n'ont pas pu faire la comparaison entre ces

deux groupes car la taille de l'échantillon aurait été trop faible pour chacun des troubles (dépression et anxiété) (Argyropoulos, et al., 2008)

Van Os et al soutiennent donc que les facteurs génétiques et environnementaux, partagés au sein d'une famille, contribuent à l'apparition de psychopathologie au sens large, pouvant s'exprimer par des troubles psychiatriques différents. Cette susceptibilité à la psychopathologie serait liée aux altérations neurodéveloppementales créées par la combinaison des facteurs environnementaux et génétiques. Les différents troubles psychiatriques occasionnés ne seraient que des variations de combinaisons des symptômes suivants : dysrégulation affective, psychose, déficit motivationnel, et altérations cognitives. (van Os, Kennis, & Rutten, 2010)

Leur équipe propose également de comparer les réponses biologiques d'un individu aux expériences affectives et environnementales, pendant la vie quotidienne, afin d'obtenir des indications sur la variation des réponses aux stress en fonction des individus, ainsi que l'influence de la psychopathologie sur ces réponses individuelles. Il souligne l'intérêt de mesurer les indicateurs biologiques sur des périodes suffisamment longues de la vie quotidienne (sur une semaine ou plus), plutôt que des mesures instantanées à un temps t, pour permettre d'avoir une vision plus large de la "réactivité environnementale". Les indicateurs biologiques utilisés sont les mesures des données physiologiques tels que la tension artérielle, la fréquence cardiaque, les ondes cérébrales et le tonus musculaire.

(van Os, Kennis, & Rutten, 2010)

Des études montrent qu'il existe une sensibilité au stress, c'est à dire une réactivité amplifiée aux affects négatifs, dans les troubles psychotiques, la dépression et le trouble de personnalité limite. Cette sensibilité au stress serait aussi plus fréquente chez les apparentés au premier degré de ces patients. De même van Os a montré que les sujets à risque familial pour la psychose, réagissent plus facilement à des petits évènements stressants de la vie quotidienne, qui s'expriment par des expériences psychotiques dites discrètes : par exemple par des anomalies perceptuelles légères ou des idées de persécution. Cette "réactivité psychotique" (psychotic reactivity), serait donc l'expression "aberrante" d'une réponse au stress quotidien, chez des sujets vulnérables à la psychose. En effet, les sujets contrôles (ni

patients ni apparentés de patients) n'avaient pas ce type de réactions au stress. Ils en concluent donc que la sensibilisation comportementale accompagnant les événements stressants serait un marqueur de vulnérabilité pour la schizophrénie, reflétant l'hyper-réceptivité dopaminergique en réponse à un stimulus environnemental. (Myin-Germeys, Delespaul, & Os, 2005)

Il existe aussi des variations génétiques moléculaires affectant l'état motivationnel et la réponse aux affects et événements positifs de la vie. Cet état motivationnel modifie aussi la neuro-imagerie expérimentale.

En conclusion, l'expérience comportementale responsable des troubles psychiatriques peut être conceptualisée comme des altérations de la sensibilité au contexte s'exprimant par la réactivité environnementale. L'origine des phénotypes de réactivité environnementale comme la sensibilité au stress, peuvent être retrouvés dans les interactions gènes-environnement survenant au cours de la vie.

Quelques réflexions...

Avec ces études récentes sur le "dialogue gènes-environnement", on en revient finalement à un modèle psycho-dynamique où la psychopathologie prend racine dans une expérience et l'histoire personnelle propre et tout à fait unique du sujet (d'où la difficulté des standardisations des outils d'évaluation de l'adversité environnementale). Le défi est plutôt d'expliquer les mécanismes biologiques faisant le lien entre événements de vie négatifs et altérations du fonctionnement cérébral et conduisant à des troubles psychiques de gravité croissante en fonction du terrain génétique et de la sévérité de l'adversité environnementale rencontrée par le sujet. On peut imaginer d'ailleurs que dans les familles très touchées par la maladie psychiatrique, les événements de vie négatifs sont plus nombreux du fait même de la maladie, et viennent se surajouter à la vulnérabilité génétique initiale.

L'objectif de la compréhension de ces phénomènes est bien sûr l'amélioration des moyens de prise en charge thérapeutique.

- PARTIE 2 -

Développement et psychopathologie chez l'enfant avec vulnérabilité génétique pour la schizophrénie et/ou le trouble bipolaire

Comme nous l'avons vu, les facteurs génétiques jouent un rôle dans la survenue des troubles psychiatriques de l'adulte et en particulier pour la schizophrénie et le trouble bipolaire.

D'après des calculs récents de Gottesman à partir de la population nationale danoise (comprenant plus de 2,6 millions de personnes), l'héritabilité de la susceptibilité à développer une schizophrénie est de 67% (IC 95% = 0,64 - 0,71), de 62% pour le trouble bipolaire (IC 95% = 0.58–0.65), et de 32% pour le trouble dépressif récurrent (IC 95% = 0.30–0.34). Ces données proviennent de calculs à partir du cumul d'incidence de SZ, TBP et TDR chez les personnes dont l'un ou les deux parents avaient l'un de ces diagnostics. (Wray & Gottesman, 2012) Il faut bien comprendre que la notion d'héritabilité n'est pas individuelle mais "populationnelle". En effet, il s'agit d'une valeur statistique estimant la proportion de variation phénotypique qui est d'origine génétique, pour une population donnée. Elle mesure la contribution génétique au phénotype (par opposition à la contribution de l'environnement).

Nous allons voir que d'une part, les patients qui développeront plus tard ces pathologies présentent souvent déjà des troubles plus ou moins spécifiques pendant leur enfance. D'autre part, la présence de la maladie dans la famille, et en particulier, le fait d'avoir un parent atteint de ces maladies, augmente considérablement la vulnérabilité de l'enfant pour le trouble psychiatrique, mais comme nous l'avons vu, pas uniquement pour le même trouble que son parent (puisque TBP et SZ peuvent co-ségréger dans les familles).

Dans les études dites "à haut risque" le terme employé pour désigner les enfants de parent avec SZ ou avec TBP est "enfants à (haut) risque de TBP" et "enfants à (haut) risque de SZ". Nous avons préféré ici utiliser plutôt le terme d'enfants avec vulnérabilité pour la

schizophrénie (= avec vulnérabilité SZ) et enfants avec vulnérabilité pour le trouble bipolaire (= avec vulnérabilité TBP), pour désigner les enfants de parent avec SZ ou de parent avec TBP. Il faut garder à l'esprit que cette vulnérabilité n'est sans doute pas uniquement que génétique mais aussi liée à l'environnement.

Parallèlement, nous désignerons par enfants "contrôles" ou "groupe contrôles", les enfants et adolescents dont les parents n'ont pas de troubles mentaux. Quand les groupes contrôles ont des caractéristiques différentes dans une étude, nous le préciserons dans le texte.

1. Psychopathologie chez les enfants et adolescents avec vulnérabilité SZ et TBP :

Étudier la psychopathologie des enfants de parents avec SZ et TBP a un intérêt à la fois pour la clinique et pour la recherche.

Sur le plan clinique, une meilleure connaissance des troubles de ces enfants et de leur possible évolution est utile à la pratique du pédopsychiatre, pour lui permettre de mieux informer et prendre en charge l'enfant et ses parents, même si la symptomatologie actuelle ne présage pas forcément de l'évolution future.

Sur le plan de la recherche, comme nous l'avons déjà évoqué, l'objectif est de mieux comprendre les mécanismes et les causes de la maladie, pour si possible retarder son apparition et tenter de la prévenir.

Il existe moins d'études sur la psychopathologie des enfants de parents avec schizophrénie (SZ), peut-être parce que les personnes avec SZ ont moins souvent des enfants que la moyenne de la population générale, ce qui n'est pas le cas pour le trouble bipolaire (TBP). (Demjaha, MacCabe, & Murray, 2012) Cela est sans doute dû au caractère souvent plus sévère et invalidant de la schizophrénie, notamment sur le plan social, comparativement au trouble bipolaire. En effet, l'altération des relations sociales est caractéristique de la schizophrénie avec un possible retrait pseudo-autistique.

Dans un premier temps nous examinerons l'étude de Maziade qui a l'avantage de présenter ensemble les enfants descendants de parents avec trouble bipolaire et schizophrénie. Effectivement, de ce fait, il constitue un groupe plus hétérogène mais cela est intéressant dans la perspective de notre projet de recherche, si on considère que TBP et SZ présentent des caractéristiques cliniques et phénotypiques communes, comme nous l'avons vu en partie.

La plupart des études à haut risque de schizophrénie, quant à elles, présentent cependant des caractéristiques développementales et comportementales sans évaluations diagnostiques. Nous examinerons tout de même quelques études qui ont l'intérêt de s'attarder sur les caractéristiques psychopathologiques.

Pour ce qui concerne les études à haut risque de trouble bipolaire, elles ont effectivement tendance à se concentrer plus sur les diagnostics des enfants que sur les caractéristiques développementales, nous synthétiserons donc leurs résultats ici.

1. A. Enfants descendants de parents avec SZ et TBP : une étude diagnostique dans une cohorte multi-générationnelle

Depuis 1989 l'équipe de Michel Maziade, à l'origine du projet présenté plus loin, suit une large cohorte de familles multi-générationnelles dont de nombreux membres sont affectés par la schizophrénie et/ou le trouble bipolaire. Cette cohorte, leur a donc permis de s'intéresser aux enfants de ces familles (appartenant à la 4ème ou la 5ème génération), et notamment les jeunes descendants spécifiquement d'un parent (père ou mère) atteint de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

L'intérêt de cette étude est donc de regrouper dans une même cohorte les descendants de parents avec TBP et avec SZ pour les comparer.

L'objectif de l'une de leurs études, que nous détaillons ci-dessous, était de déterminer chez ces enfants l'incidence de diagnostics psychiatriques selon les critères du DSM IV. Ils souhaitaient également comparer les enfants avec vulnérabilité SZ à des enfants avec vulnérabilité TBP, pour déterminer si les taux de diagnostics étaient équivalents. Ceci est

intéressant pour démontrer que schizophrénie et trouble bipolaire partagent des caractéristiques phénotypiques communes.

Méthode : 54 enfants âgés de 7 à 22 ans (avec un âge moyen à 17,5 (4,5 DS)), descendants de 21 familles touchées par ces maladies sur plusieurs générations. Pour être inclus, le père ou la mère des enfants devaient être malade. Les familles concernées étaient en moyenne composées de 26 personnes dont en moyenne 6 affectées par schizophrénie ou trouble bipolaire ; certaines familles étant "à dominante TBP", d'autres "à dominante SZ", et d'autres "mixtes SZ et TBP". Il n'y avait pas de groupe contrôle.

Les diagnostics des enfants étaient faits à l'aveugle du diagnostic parental, à l'aide du **K-SADS** (Kids-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia) pour les enfants de moins 18 ans et **le SCID** (Structured Clinical Interview for DSM-IV) pour les plus âgés.

Le **K-SADS** est un outil diagnostique validé, basé sur un entretien semi-structuré avec les parents puis l'enfant, qui inclut aussi toute autre source potentielle d'information (ex: école). Il permet d'évaluer les épisodes psychopathologiques présents et passés, sur les critères de DSM III-TR et du DSM IV. (Kaufman, et al., 1997)

Le **GAS** (Global Assessment Scale) était aussi utilisé pour évaluer la sévérité globale du diagnostic chez l'enfant (Children GAS ou GAS en fonction de l'âge). Cette échelle était aussi utilisée pour le parent afin de déterminer la sévérité de son trouble en terme de retentissement fonctionnel et social global. (Shaffer, et al., 1983)

Pour repère : un score de 100 correspond à un excellent fonctionnement, et un fonctionnement relativement normal est en général supérieur à 70.

Les résultats montrent que pour 60% des enfants de l'étude, il y avait au moins un diagnostic non psychotique nécessitant une consultation de psychiatrie (n= 19 sur 28 enfants du groupe vulnérabilité SZ ; et n= 17 sur 26 enfants du groupe vulnérabilité TBP).

L'âge moyen de début des troubles pour l'ensemble des enfants était de 10 ans (4,8 DS), sans différence significative d'âge de début dans les deux groupes.

Les deux diagnostics les plus fréquemment retrouvés pour tous les enfants (avec des taux similaires dans les deux groupes vulnérabilité SZ et TBP) étaient: - les troubles anxieux (troubles internalisés) - et les troubles du comportement (troubles externalisés).

On notait aussi un nombre important d'abus et de dépendance à l'alcool ou aux substances.

5 enfants avaient déjà développé des **troubles de l'humeur** (2 un épisode dépressif majeur dans le groupe vulnérabilité SZ et 3 un trouble bipolaire dont 2 dans le groupe vulnérabilité BP) soit un pourcentage de 9,3 % des enfants. Les auteurs n'ont pas comparé les deux groupes pour ce critère probablement en raison de la taille de l'échantillon.

Aucun des enfants des deux groupes n'avaient de **diagnostic de psychose**, mais les auteurs soulignent que les enfants de l'étude ont un âge plus jeune que celui du pic d'incidence de la schizophrénie ou la psychose.

A noter : en cas de comorbidité, c'est le diagnostic le plus invalidant, responsable du plus de retentissement sur le fonctionnement global qui était retenu comme diagnostic principal.

Le taux de comorbidités était élevé dans les deux groupes, sans différence significative entre les deux groupes en terme du nombre de sujets ayant plus d'un diagnostic ($p=0,43$). Il n'y avait pas non plus de corrélation entre la sévérité du diagnostic chez le parent (mesuré par le GAS) et la présence ou l'absence d'un diagnostic chez l'enfant (la moyenne parentale du GAS dans le groupe d'enfants avec diagnostic étant de 64,8 et celle dans le groupe d'enfants sans diagnostic de 67,8 ($p=0,52$)).

Il semble donc que **le type ou la sévérité du diagnostic du parent** n'influçait pas le statut clinique de l'enfant dans cette étude. Cependant il est à noter que le fonctionnement et la sévérité des troubles chez les enfants de parents avec SZ semblaient moins bon (avec une moyenne de score CGAS de 6 points plus basse que celle du groupe vulnérabilité TBP) mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,19$). On peut penser qu'avec un échantillon plus large, cette différence aurait pu être confirmée.

D'autre part, il semblait aussi y avoir une tendance à plus de **diagnostics de troubles des apprentissages et de la communication chez les enfants avec vulnérabilité SZ** (6/19) en comparaison aux enfants avec vulnérabilité TBP (1/17) bien que cette différence ne soit pas, à nouveau, statistiquement significative ($p=0,05$).

Bien que les enfants aient été répartis dans chaque groupe en fonction du diagnostic de leur parent (père ou mère), on se souvient qu'ils pouvaient venir de familles où le diagnostic le plus fréquent était différent (SZ, BP ou "mixte"). Ainsi les auteurs ont ré-analysé les données en fonction de trois groupes : parent bipolaire venant d'une famille avec majorité de troubles bipolaires ($n=20$) ; parent schizophrène venant d'une famille avec majorité de schizophrénies ($n=9$) ; et parent venant d'une famille où les deux diagnostics sont également présents ($n=25$). Ils trouvaient alors des résultats similaires pour : la présence ou non d'un diagnostic ; le taux de

comorbidités ; la sévérité du diagnostic. Cependant pour la sévérité du diagnostic, les auteurs notaient encore une tendance pour une plus grande sévérité des troubles (moyenne CGAS à 53 (13,5 DS)) pour les enfants HRSZ venant d'une famille très touchée par la schizophrénie, même si la différence n'était pas significative : $p=0,06$.

Les auteurs concluent que les caractéristiques des enfants de parent schizophrènes et bipolaires sont similaires, ce qui semble être en faveur de caractéristiques phénotypiques communes pour ces deux types de populations à haut risque ou "vulnérables". Ils suggèrent tout de même que les enfants venant de familles très touchées par la schizophrénie auraient peut être plus de troubles que les autres.

Nous notons cependant que comme pour un certain nombre d'études de ce type, rien n'est mentionné sur la présence ou non de psychopathologie pour le second parent, ce qui est probablement un facteur confondant.

(Maziade, et al., 2008)

1. B. Enfants avec Vulnérabilité TBP : psychopathologie dans l'enfance et l'adolescence

Nous allons maintenant passer en revue des études s'intéressant aux enfants/adolescents présentant uniquement une vulnérabilité TBP.

1. B1. Prévalence de troubles psychopathologiques

1. B1.1. Prévalence

Une méta-analyse de 2001, réalisée par Delbello et al. , compare 17 études concernant des enfants et adolescents avec vulnérabilité TBP. Selon cette méta-analyse, le taux de troubles de l'humeur chez ces enfants (âgés entre 11 et 21 ans) variait de **5 à 67%**, et le taux de troubles psychopathologiques autres de **5 à 52%**. (DelBello & Geller, 2001) Cependant, les outils d'évaluation diagnostiques étaient variables ce qui limite donc la comparabilité. Dans une revue de littérature plus récente, Jones et Bentall notent des taux de psychopathologie variant plutôt de 29 à 56%, pour les études utilisant le même outil diagnostique : en l'occurrence le SADS ou le K-SADS. (Jones & Bentall, 2008)

1. B1.2. Comparaison avec enfants de parents non malades

Dans l'étude de DelBello, sur huit études qui avaient un groupe contrôle avec des enfants de parents non malades, le taux de troubles de l'humeur variait de 0 à 38%, et le taux de troubles psychopathologiques autres de 0 à 25%. Dans la totalité de ces huit études, les taux de psychopathologie (trouble de l'humeur ou non) étaient significativement plus élevés chez les sujets à risque que chez les sujets contrôles, sans vulnérabilité génétique pour le TBP. (DelBello & Geller, 2001)

1. B1.3. Limites de ces études

Cependant, il faut noter que la taille des échantillons est souvent petite (rarement plus de 100 patients). Par ailleurs, les facteurs environnementaux et parentaux autres ne sont pas très souvent évalués. Par exemple, les investigateurs des études n'évaluaient pas ou rarement la présence de comorbidité chez le parent index, ni de psychopathologie chez le second parent. Par ailleurs, il serait intéressant de mettre en relation l'âge de début des troubles chez le parent et la présence de psychopathologie chez l'enfant, ce qui n'est pas souvent fait. (DelBello & Geller, 2001)

On peut aussi supposer qu'un lien existe entre l'état clinique ou les épisodes de décompensation des parents et l'apparition ou la fluctuation des troubles chez l'enfant à ce moment-là. Cela semble intéressant sur le plan clinique mais ce n'est pas souvent pris en compte dans les études, sans doute en lien avec des difficultés de mise en place.

1. B1.4. Prévalence de troubles mentaux chez l'adulte avec vulnérabilité TBP

Dans une méta-analyse précédente de Lapalme et al, réalisée à partir d'études d'enfants **mais aussi d'adultes** descendants de parents bipolaires, le risque de développer un trouble de l'humeur (trouble bipolaire et trouble unipolaire) était environ 4 fois plus élevé que pour les descendants de parents non malades. Par ailleurs, le risque de trouble mental était de 52% pour les descendants d'au moins un parent bipolaire contre 29% pour les contrôles descendants de parents non malades. (Lapalme, Hodgins, & LaRoche, 1997)

1.B1.5. Comparaison d'enfants de parents avec TBP et Trouble Dépressif Récurrent (TDR)

Dans 4 études de la méta-analyse de DelBello, il y avait également un groupe contrôle constitué d'enfants de parent avec un Trouble Dépressif Récurrent (TDR). Les résultats des comparaisons divergeaient selon les études, en terme de psychopathologie:

- Dans l'une des études, il y avait 22% de TDR chez les enfants de parent BP contre 13% de TDR chez les enfants de parent TDR. (Kashani, Burk, Horwitz, & Reid, 1985)
- Dans une étude, **les enfants de parent avec TBP** présentaient moins de TDR (22%) que les enfants de parent avec TDR (45% de TDR chez ces enfants-là), mais plus de troubles psychiatriques autres (50%) que les enfants de parent TDR (22%). (Hammen, Burge, Burney, & Adrian, 1990)
- Dans la dernière étude, les enfants de parents avec TBP étaient comparés aux enfants de parents avec TDR et de parents non malades, sur 3 ans : les taux de psychopathologie chez les enfants des groupes parent avec TDR et parent avec TBP étaient tous les deux plus élevés que les contrôles, mais les troubles débutaient tôt dans l'enfance chez les enfants du groupe parent avec TDR, alors que les troubles des enfants du groupe parent avec TBP débutaient à l'entrée à l'école maternelle. (Radke-Yarrow, Nottelmann, Martinez, Fox, & Belmont, 1992)

(DelBello & Geller, 2001)

1. B2. Troubles "non affectifs" fréquemment rencontrés dans cette population

Comme nous l'avons vu, les enfants de parents avec TBP, ont en moyenne, un risque accru pour la présence de psychopathologie. Ainsi, pendant l'enfance, ils ont des risques plus élevés pour notamment les troubles anxieux (troubles internalisés), le TDAH et les troubles du comportement (troubles externalisés). Ils sont aussi plus à risque de troubles thymiques : troubles dépressifs surtout pendant l'enfance, les symptômes hypomaniaques ou l'épisode maniaque survenant souvent plus tard, à l'adolescence. (Chang, Steiner, Dienes, Adleman, & Ketter, 2003)

Cependant, tous les résultats ne concordent pas sur le type de troubles prépondérants dans l'enfance de cette population, surtout pour ce qui concerne les troubles externalisés. Cela est sans doute dû à l'hétérogénéité des études, qui bien, qu'elles concernent toutes des

enfants de parent avec TBP, ne sont peut-être pas représentatives des familles avec parent TBP. Il y a probablement des biais de recrutement induit par l'acceptation des parents de participer à la recherche. En effet, cela implique qu'ils soient aptes à consentir pour leur enfant, et qu'ils soient soucieux de leur avenir et donc peut-être plus investis que ne pourraient l'être d'autres parents, peut-être trop invalidés par la maladie. Par ailleurs, dans toutes ces études, les enfants vivaient avec leurs parents.

1. B2.1. Troubles internalisés : troubles anxieux

La prévalence élevée de troubles anxieux et dépressifs chez les enfants de parents bipolaires est une constante dans toutes les études dites "à haut risque" que nous avons retrouvées. Nous évoquerons les troubles dépressifs avec le TBP dans le chapitre suivant.

Birmaher et al, à partir de la "Pittsburgh Bipolar Offspring study" (Etats-Unis) étudiant des enfants d'âges scolaires (6-18 ans), trouvaient, après ajustement pour les facteurs de confusion liés à des données démographiques, 25,8% de troubles anxieux chez les enfants de parent TBP (n=137) avec un OR de 2,3 (IC 95% = 1,3-4,0) comparés aux contrôles (n=251). (Birmaher, et al., 2009) Les résultats de Duffy sont comparables avec une incidence cumulée de troubles anxieux significativement plus élevée dans le groupe d'enfants avec parent TBP (23,4%) que dans le groupe témoin (10,42%) avec un Hazard Ratio à 2,136 ($p=0,0382$). (Duffy, Horrocks, Doucette, Keown-Stoneman, McCloskey, & Grof, 2013)

Les enfants avec vulnérabilité TBP ont donc un risque deux fois plus élevé de présenter un trouble anxieux dans l'enfance.

Les troubles anxieux présentés sont majoritairement des troubles anxieux généralisés suivis de la phobie sociale. Birmaher retrouvait aussi des diagnostics d'anxiété de séparation. Les enfants qui développaient plus de troubles anxieux avaient un tempérament plus émotif et timide dans l'étude de Duffy. (Birmaher, et al., 2009) (Duffy, Horrocks, Doucette, Keown-Stoneman, McCloskey, & Grof, 2013)

Les troubles anxieux survenaient aussi plus tôt chez les enfants avec vulnérabilité TBP : moyenne d'âge de début du trouble à 9,79 ans, alors qu'ils débutaient en moyenne à 14,84 ans chez les enfants témoins (différence significative avec $p=0,0125$).

Par ailleurs, dans cette étude canadienne les enfants avec vulnérabilité TBP, qui recevaient un diagnostic de TBP à la fin de l'adolescence-début de l'âge adulte, avaient présenté davantage de troubles anxieux dans l'enfance (cf ci-après : chapitre 1.B.2 a). Duffy et al ont également montré que si un enfant avec vulnérabilité TBP présente un trouble anxieux, il a alors un risque beaucoup plus élevé de présenter un trouble bipolaire futur (HR à 2,166 ; p=0,0004), 8,5 ans plus tard en moyenne (5,97 DS).

(Duffy, Horrocks, Doucette, Keown-Stoneman, McCloskey, & Grof, 2013)

Pour Chang et al, les symptômes précoces d'anxiété dans cette population seraient des prodromes du trouble bipolaire futurs. (Chang, Steiner, Dienes, Adleman, & Ketter, 2003)

Dans une revue de littérature européenne, la prévalence de troubles non spécifiques et en particulier de troubles anxieux précédant des épisodes dépressifs a déjà été décrite chez des adolescents de la population générale. En effet Wittchen et al montrent que sur les études prospectives dans cette population, c'est d'abord l'anxiété qui apparaît et secondairement la dépression. Ils posent la question de savoir si les troubles anxieux et les troubles dépressifs doivent être considérés comme deux entités différentes qui ont des facteurs de vulnérabilité séparés et spécifiques. Pour les partisans de cette première hypothèse, l'anxiété pourrait donc avoir un rôle causal de la dépression, par l'accumulation de sentiments de démoralisation, de comportements dépressiogènes (tels que l'évitement), ou une sensibilisation des mécanismes cognitivo-comportementaux...nécessitant une prise en charge différente de la dépression. La seconde hypothèse serait que troubles anxieux et dépressifs partagent des facteurs de vulnérabilité communs et dans ce cas l'anxiété ne serait que prodromale à la dépression tout en en marquant la sévérité. (Wittchen, Beesdo, Bittner, & Goodwin, 2003)

1. B2.2. Troubles externalisés : Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) et autres troubles du comportement

Dans les trois cohortes que nous présentons plus bas (chapitre 1.B.2), bien qu'il s'agisse plutôt d'adolescents ou de pré adolescents, les taux de troubles externalisés, notamment troubles du comportement et TDAH n'étaient pas particulièrement plus élevé chez les enfants avec vulnérabilité TBP.

Ainsi le taux de TDAH (en terme de prévalence vie entière) était de 10% dans la cohorte canadienne, 5% dans la cohorte néerlandaise (à t0), très faibles dans la cohorte Amish (chiffres non spécifiés). (Duffy, Alda, Crawford, Milin, & Grof, 2007)

Dans la cohorte néerlandaise le taux initial donné pour les troubles du comportement "Disruptive Behavior Disorder" était de 6%. (Wals, Hillegers, Reichart, Ormel, Nolen, & Verhulst, 2001)

D'autres résultats, notamment ceux de la "Pittsburgh Bipolar Offspring study" suggéraient initialement davantage de TDAH et de troubles du comportement chez les enfants avec vulnérabilité TBP (comparés aux contrôles). Cependant, après prise en compte des facteurs confondants (âge, ethnie, niveau socio-économique, le fait de vivre avec ses deux parents biologiques, et présence de deux parents avec TBP), il n'y avait plus de différence significative pour le TDAH. (Birmaher, et al., 2009)

Ces résultats divergent notamment avec ceux de Nurnberger et al qui retrouvaient eux aussi plus de troubles anxieux chez les enfants avec vulnérabilité TBP (n=141) que les enfants contrôles (n=91) mais aussi des troubles externalisés (TDAH, Trouble Oppositionnel avec Provocation, Troubles des Conduites) et ces deux types de troubles prédisaient la survenue future d'un trouble de l'humeur, s'ils survenaient avant l'âge de 12 ans. Le risque relatif pour les enfants avec vulnérabilité TBP de développer un trouble de l'humeur s'ils avaient des antécédents de troubles externalisés était de 3,6 (IC 95% = 1,4 - 9,0 ; p = 0,07). Cependant, la population des enfants avec vulnérabilité TBP dans cette étude était constituée d'enfants dont la frère, soeur, oncle, tante ou grand parent pouvait être atteint, et pas seulement le parent. Par ailleurs, pour 5 enfants, l'apparenté avait un trouble schizo-affectif. (Nurnberger, et al., 2011)

D'autres études américaines : celles de Singh et al, Zapitelli et al entre autres, retrouvaient également des prévalences significativement plus élevés de troubles externalisés chez les enfants de parents avec TBP (*pour Singh : il y avait 31% de TDAH et 22% de TC ou TOP chez les enfants de parent TBP ; contre 0% chez les contrôles (p= 0.008)*). Dans ces études, les troubles externalisés étaient également des facteurs de risque significatifs de TBP. (Singh, et al., 2007) (Zappitelli, et al., 2011)

En définitive les résultats sont plus controversés pour ce qui concerne les troubles externalisés dans la population d'enfant avec vulnérabilité TBP.

Concernant le TDAH, il peut être très compliqué de différencier, sa symptomatologie d'une symptomatologie maniaque, chez l'enfant. Chez l'adulte c'est l'exaltation de l'humeur et les idées de grandeurs qui caractérisent l'épisode maniaque alors que chez l'enfant c'est plus ardu car les symptômes sont moins spécifiques, et certains sont communs aux 2 troubles. Il avait été proposé que l'irritabilité soit caractéristique de la manie plutôt que du TDAH. Cependant, cela semble peut satisfaisant étant donné la non spécificité de l'irritabilité qui peut se retrouver dans bon nombre de troubles psychiatriques.

Par ailleurs, il faut rappeler que la prévalence du TDAH est plus élevée aux États-Unis qu'en Europe, et particulièrement en Europe non anglophone. Il est difficile de savoir si c'est parce que les enfants européens présentent réellement moins de TDAH, ou si les psychiatres d'enfants et d'adolescents sont moins habitués à poser ce diagnostic.

1. B2.3. Autres caractéristiques de l'enfant :

Une revue de littérature sur les traits de personnalité des enfants de parents bipolaires souligne qu'ils auraient davantage de comportements de désinhibition que les autres. Cela a été retrouvé, dans deux études, pour des populations âgées :

- de 2 à 6 ans : les enfants de parents TBP avaient plus de comportement d'exploration/recherche de nouveauté et d'impulsivité que les enfants témoins, mesuré en situation expérimentale face à une situation nouvelle. Cela se confirmait particulièrement chez les enfants de parent TBP de type I, et était interprété par les auteurs comme des difficultés précoces d'auto-régulation.

- de 15 à 25 ans : les adolescents de parent TBP avaient des scores plus élevés que les contrôles sur une échelle de recherche de sensations fortes.

(Jones & Bentall, 2008)

1.B.3. TBP chez l'enfant ou l'adolescent avec vulnérabilité génétique : caractéristiques d'apparition

Après avoir étudié les troubles psychopathologiques dits "aspécifiques" présents chez l'enfant et l'adolescent avec vulnérabilité TBP, nous allons maintenant nous intéresser aux troubles de l'humeur. Si ces enfants présentent plus fréquemment des troubles dépressifs, nous verrons que la prévalence des troubles bipolaires pendant l'enfance et l'adolescence, bien que plus élevée que celles des enfants contrôles, n'est pas si importante que cela. Cependant, il faut garder à l'esprit que l'incidence du TBP se situe plutôt entre l'âge de 20 et 30 ans. Ainsi, Jones et Bentall notent que pour toutes les études où les enfants sont suivis sur plusieurs années, les taux de troubles de l'humeur ou les symptômes dits "prodromaux" augmentent au cours du temps. (Jones & Bentall, 2008) Cela n'est pas surprenant, puisqu'en se rapprochant du début de l'âge adulte les enfants entrent dans la tranche d'âge de début d'incidence aussi bien du trouble bipolaire que de la schizophrénie.

Il nous a semblé intéressant de présenter et de comparer les résultats de 3 études prospectives ayant étudié l'évolution des troubles de ces enfants sur plusieurs années, pour tenter de définir quels symptômes précèdent l'apparition d'un trouble bipolaire. L'une de ces études est canadienne, l'autre néerlandaise, et la dernière a été réalisée aux États-Unis sur une population Amish. (Duffy, Alda, Crawford, Milin, & Grof, 2007) (Hillegers, Reichart, Wals, Verhulst, Ormel, & Nolen, 2005) (Egeland, Endicott, Hostetter, Allen, Pauls, & Shaw, 2012)

1. B3.1. Cohorte canadienne

Pour les études de Duffy et al, menées au Canada, le recrutement de la cohorte d'enfants avec vulnérabilité bipolaire a débuté en 1995. Les parents avec TBP ont été recrutés à partir de familles déjà impliquées dans des recherches génétiques et moléculaires, ou par des centres de consultations spécialisés dans les troubles de l'humeur. Nous allons détailler rapidement ici les différentes conclusions de leurs études sur cette cohorte.

1. B3.1.a. Premiers résultats après suivi pendant 5 ans :

caractéristiques du trouble de l'enfant en fonction

de la réponse du parent au Traitement par Lithium

Leur première étude comparait sur une durée de 5 ans, des enfants (âgés de 10 à 25 ans) de parents avec TBP répondant au lithium (n=34 enfants) et des enfants de parent avec TBP résistant au lithium¹ (n=21). Le second parent n'avait pas de pathologie psychiatrique.

Les enfants *de parents avec TBP "résistant au lithium"*, qui développaient eux mêmes un trouble de l'humeur :

- avaient un moins bon fonctionnement pré-morbide que les enfants également bipolaires mais descendants d'un parent "lithium-répondeur"
- une évolution plus chronique de leur trouble de l'humeur
- et leurs comorbidités étaient plus difficilement traitées

De même les enfants *de parents avec TBP "résistant au lithium"* présentaient des taux plus élevés : - de TDAH

- de troubles des apprentissages
- de "présentations pré-psychotiques" (personnalité du Cluster A = paranoïaques, schizotypiques ou schizoïdes)

(Duffy, et al., 2002)

Cette notion de profil différent en fonction des caractéristiques de la pathologie chez le parent, que nous retrouverons plus loin, nous semble intéressante car elle pourrait indiquer des profils phénotypiques différents chez les enfants. Ainsi le TDAH et le profil "pré-psychotique" pourraient être considérés comme des anomalies plus neurodéveloppementales, apparaissant chez des enfants de parents avec un profil de TBP particulier. La non réponse au lithium pourrait aussi être un indice de sévérité de la maladie chez le parent.

¹ La résistance au lithium était définie par une absence de réponse sur 2 épreuves thérapeutiques valables.

1. B3.1.b. Diagnostics initiaux des enfants évoluant vers un trouble bipolaire

La seconde étude publiée par la même équipe comportait un groupe d'enfant avec vulnérabilité pour le TBP (n=60+67 ; 2 sous groupes parents lithium répondeurs ou non) et également un groupe contrôle d'enfants (n=67) dont aucun des 2 parents n'était atteint de trouble psychiatrique. *Les enfants étaient âgés de 8 à 25 ans, et n'étaient pas inclus s'ils présentaient un retard mental, un trouble des apprentissages sévère ou "tout autre problème ne permettant pas de répondre aux questions de l'étude". Les auteurs ne donnent pas plus de précisions sur ce dernier critère.*

Les troubles des enfants étaient évalués annuellement par le K-SADS-PL (permettant d'évaluer la psychopathologie présente et passée), en aveugle du diagnostic parental. On peut cependant questionner la possibilité de maintenir l'aveugle puisque le recueil des données pour l'enfant se fait en partie auprès des parents.

Le taux de troubles retrouvés sur la vie entière chez les enfants avec vulnérabilité TBP (similaire dans les 2 sous-groupes) était significativement plus élevé que dans le groupe contrôle. 20% (26/127) des enfants du groupe avec vulnérabilité TBP ont reçu un diagnostic de TBP (0 dans le groupe contrôle) dans cette étude. **Les diagnostics initiaux** pour ces enfants étaient en majorité des troubles du sommeil et/ou des troubles anxieux (pour 12 enfants), et des troubles dépressifs (pour 3 d'entre eux). 8 avaient reçu le diagnostic de TBP dès le départ à la première évaluation.

Les TBP de ces enfants étaient en grande majorité de type II ou de type "non spécifié", ce que l'on peut considérer comme des formes de TBP moins sévères. Seulement 3 avaient reçu un diagnostic de TBP de type I, et pour eux les troubles n'avaient débuté qu'après l'âge de 20 ans.

Parmi les **enfants du groupe avec vulnérabilité TBP qui avaient initialement des troubles du sommeil et / ou des troubles anxieux (n=40)** : 12 ont donc reçu un diagnostic de trouble bipolaire, mais 12 autres ont acquis un trouble dépressif. L'autre moitié de ces enfants a toujours soit des troubles anxieux et/ou du sommeil, soit un trouble de l'adaptation sur la dernière évaluation.

Il faut aussi noter que les **enfants avec vulnérabilité TBP mais qui n'avaient aucun trouble** à la première évaluation (n=41), étaient toujours bien portants à l'évaluation finale.

(Duffy, Alda, Crawford, Milin, & Grof, 2007)

1. B3.1.c. Caractéristiques du TBP chez les enfants/adolescents avec vulnérabilité ayant évolué vers la maladie

Dans un autre article, Duffy et al faisait une analyse des troubles thymiques chez cette population d'enfant avec vulnérabilité pour le TBP. Ils retrouvaient un âge moyen pour le premier épisode thymique à 17 ans (4 DS), et aucun épisode thymique majeur avant l'âge de 12 ans, mais le risque d'apparition du TBP augmentait avec l'âge. Dans 90% des cas, le TBP débutait par un épisode dépressif, et la polarité était majoritairement dépressive pour la plupart des enfants. Il n'y avait pas de différence dans les caractéristiques des épisodes en fonction du genre. Peu d'enfants avaient reçu de traitement médicamenteux avant le début des troubles ce qui n'influçait donc à priori pas les résultats. Par ailleurs, ils notaient un récurrence de nouveaux épisodes thymiques de 60% sur 5 ans.

(Duffy, Alda, Hajek, & Grof, 2009)

1. B3.2. Cohorte néerlandaise

1. B3.2.a. Descriptif de la cohorte

Les participants de cette étude ont été inclus entre 1997 et 1999. Les parents bipolaires (TBP de type I ou II) étaient recrutés par le biais d'association de patients et de centres de consultations d'hôpitaux psychiatriques en zone rurale et urbaine. Il n'y avait pas de groupe contrôle dans cette étude.

Le diagnostic du parent bipolaire, et si possible de l'autre conjoint était confirmé par la partie trouble affectif du IDCL basé sur le DSM IV. Les articles manquent de clarté sur l'évaluation potentielle du second parent.

Les enfants inclus devaient être âgés de 12 à 21 ans au moment du recrutement, avoir un QI supérieur à 70 et ne pas avoir de pathologie ou handicap physique sévère.

Les enfants et adolescents étaient évalués initialement puis après 1 an (n=140), 5 ans (n=132) et 12 ans (n=108). *Les outils utilisés étaient l'entretien semi-directif du K-SADS-PL et du YSR (Youth Self Report), leurs parents étaient interrogés séparément également avec les outils suivants : K-SADS, CBCL (Child Behavior Check-List). Quand les enfants avaient plus de 18 ans, ils étaient alors évalués sur le SCID.*

1. B3.2.b. Prévalence de troubles dans cette étude

Les résultats des deux premières mesures (initialement et à 1 an) étaient peu concluants en terme d'augmentation de la prévalence de la psychopathologie (44% à T0, 49% à T1)

comparée aux données de la population générale (en l'absence de groupe contrôle). Cependant en cas de psychopathologie, il s'agissait plus souvent des troubles de l'humeur (surtout épisodes dépressifs ; seulement 3% de TBP). A 5 puis 12 ans de suivi plus tard cependant, cette différence était plus significative (chiffres en prévalence vie entière) avec 59% puis 72% de psychopathologie chez les enfants "à risque", 40% puis 54% de troubles de l'humeur et 10% puis 13% de troubles bipolaires.

1. B3.2.c. Caractéristiques initiales du TBP chez l'enfant avec vulnérabilité

A 5 ans de suivi, les "enfants" avaient entre 16 et 26 ans. **12** des 13 enfants ayant développé un TBP (5 avec un diagnostic TBP de type I, tous les autres de type II), **avaient commencé la maladie par un trouble dépressif "unipolaire"** à un âge moyen de 13,4 ans (4,2 DS), et en moyenne 4,9 ans (3,4 DS) avant le premier épisode maniaque ou hypomaniaque qui lui avait lieu à un âge moyen de 18,4 ans (2,9 DS). Il n'y avait pas de différence significative entre l'âge d'entrée dans un trouble unipolaire ou bipolaire.

(Wals, Hillegers, Reichart, Ormel, Nolen, & Verhulst, 2001) (Hillegers, Reichart, Wals, Verhulst, Ormel, & Nolen, 2005)

A 12 ans de suivi, seuls 3% des troubles bipolaires étaient des TBP de type I. Les enfants de parents TBP développant eux-mêmes un trouble bipolaire (tout types confondus), commençaient à 88% leur maladie bipolaire par un épisode dépressif, ce qui confirme les résultats de leur publication précédente.

Les troubles de l'humeur débutaient avant l'âge de 25 ans, étaient caractérisés par des récurrences fréquentes, et s'accompagnaient de comorbidités dans 67% des cas.

(Mesman, Nolen, Reichart, Wals, & Hillegers, 2013)

1. B3.3. Cohorte Amish aux Etats-Unis

1. B3.3.a. Descriptif de la cohorte

Cette étude prospective nommée CARE (Children and Adolescent Research Evaluation) a débuté en 1994 dans une population Amish des États-Unis, avec le recrutement d'enfants de parents bipolaires, appariés pour l'âge et le genre avec des enfants de parents non malades.

Les parents recrutés participaient déjà à des études génétiques de liaison et c'est à la demande de certains d'entre eux d'un repérage précoce du TBP pour leurs enfants.

La majorité des enfants (75%) était âgée de moins de 14 ans au moment du recrutement en 1994. Dans la publication la plus récente, les auteurs exposent les résultats à l'issue du suivi de ces enfants pendant 16 ans.

L'enfant et ses parents étaient reçus conjointement tous les ans pour un entretien semi-structuré évaluant les caractéristiques médicales et développementales de l'enfant ainsi que les symptômes et comportements évocateurs de bipolarité. L'outil d'évaluation utilisé : le "CARE Interview", a été créé spécifiquement pour cette étude pour s'adapter au contexte culturel et au vocabulaire de la population Amish. En effet, les auteurs expliquent que certaines questions des outils plus standardisés (tels que le K-SADS) auraient été inappropriées ou incomprises dans la communauté Amish.

Le groupe contrôle comportait 2 sous groupes : - le premier sous groupe (n=72) comprenait des enfants ayant des antécédents familiaux de TBP sur 3 générations, mais dont les parents directs n'étaient pas malades. (Il s'agissait d'enfants dont le frère ou la soeur avait un TBP, mais pas le parent.) - dans le second groupe (n=34), les enfants n'avaient ni parent avec TBP, ni histoire familiale connue de trouble de l'humeur sur 3 générations.

Le groupe d'enfants de parents bipolaires comptait 115 enfants. Tous **les parents** des enfants de ce groupe avaient un diagnostic de trouble bipolaire de **type I**, avec un **âge de début** des troubles **entre 13 et 30 ans** (pic à 22 ans, et diminution importante de début après 26 ans). **A l'issue des 16 ans de suivi, 9 enfants** au total avaient reçu un diagnostic de **trouble bipolaire de type I**. Ces enfants appartenaient tous au groupe avec vulnérabilité TBP à l'exception d'un enfant.

1. B3.3.b. Caractéristiques initiales du TBP chez les enfants avec vulnérabilité

5 des 9 enfants avaient initialement reçu un diagnostic de trouble dépressif ou de TBP de type II avant de déclarer un épisode maniaque qui signait le TBP de type I. Le **premier épisode maniaque** pour ces enfants (puisque sont uniquement rapportés des TBP de type I) avait eu lieu au plus tôt à l'âge **de 13 ans**, et au plus tard à l'âge de **29 ans**. L'âge moyen du premier épisode maniaque était de 15 ans (médiane à 18 ans). Par ailleurs tous les enfants avaient déjà présentés des symptômes psychotiques aigus au cours d'un épisode maniaque.

1. B3.3.c. Facteurs prédictifs de TBP chez les enfants avec vulnérabilité

Les auteurs ont étudié les marqueurs précoces de vulnérabilité associés dans cette étude à l'apparition future d'un TBP. Les plus significatifs dans l'enfance étaient :

- la **sensibilité "de nature"** ou constante/constitutive? (par opposition à une sensibilité transitoire, inconstante)

- **l'anxiété et les symptômes dépressifs.**

Les autres symptômes également significativement différents dans l'enfance et prédictors de TBP futurs étaient : le manque d'énergie, les changements d'humeur, l'hyper-vigilance, une tendance à pleurer souvent et des troubles du sommeil.

Cependant, à l'adolescence, certains marqueurs n'étaient plus aussi significatifs chez les jeunes bipolaires, et il n'y avait plus pour la sensibilité et l'anxiété de différence avec les adolescents contrôles. Ainsi, une symptomatologie de troubles plutôt internalisés ne laissent la place à des troubles externalisés plus ou moins précurseurs de TBP qu'à l'adolescence.

Contrairement à d'autres études, il n'y avait pas davantage de troubles externalisés tels que le TDAH, les troubles du comportement, des symptômes d'irritabilité ; ni de dysrégulation émotionnelle, pendant l'enfance dans la population Amish "à risque". Ces symptômes externalisés n'apparaissent qu'à l'entrée dans l'adolescence. *Les auteurs font l'hypothèse que cela ait un lien avec le contexte et les repères culturels Amish qui sont très ancrés dans leur façon de vivre.*

(Egeland, Endicott, Hostetter, Allen, Pauls, & Shaw, 2012)

1. B3.4. Conclusions : caractéristiques de survenue du TBP et troubles précurseurs chez les enfants avec vulnérabilité

Conformément à ce qui était déjà décrit dans la littérature, il y avait dans ces 3 cohortes, des taux plus élevés de troubles bipolaires chez les enfants avec vulnérabilité TBP.

1.B3.4.a. Troubles précédent l'apparition du TBP

Les signes précurseurs des troubles bipolaires dans l'enfance, retrouvés dans ces études étaient :

- des troubles anxieux et des troubles du sommeil (cohorte canadienne et amish)
- des troubles dépressifs (dans les 3 cohortes)

- une sensibilité émotionnelle accrue dans l'enfance (cohorte amish)

1.B3.4.b. Age de début des troubles de l'humeur et hypothèses

Dans les 3 études, il n'y avait aucune manie ou hypomanie débutant avant la puberté (âge minimum 12 ans dans la cohorte canadienne, 14 ans dans la cohorte néerlandaise, 13 ans dans la cohorte amish), mais les troubles dépressifs commençaient souvent plus tôt chez les enfants qui deviendront bipolaires (âge minimum 10 ans dans la cohorte canadienne, 9 ans dans la cohorte néerlandaise, 5 ans dans la cohorte amish).

Ces résultats sont concordants avec ceux d'autres études, notamment celle de Nurnberger, qui constate que pour les enfants de cette population avec vulnérabilité TBP développant eux-mêmes un TBP I, les épisodes thymiques commencent rarement avant l'adolescence (seulement 5 à 10% avaient un épisode thymique avant 12 ans) et que si c'est le cas ce sera dans la grande majorité des cas un épisode dépressif. (Nurnberger, et al., 2011)

Pour ce qui concerne l'âge de début du Trouble Bipolaire, on constate qu'il n'est pas aussi précoce qu'on aurait pu le croire. L'étude néerlandaise notamment retrouve un âge de début plus avancé que dans certaines études américaines d'enfants de parent TBP. Peut-être est-ce lié au fait que les enfants des Pays-Bas sont moins souvent et moins rapidement traités par antidépresseurs ou psychostimulants qu'aux Etats-Unis. L'hypothèse des auteurs est que ces traitements médicamenteux précipiteraient l'arrivée de la symptomatologie (hypo)maniaque. (Hillegers, Reichart, Wals, Verhulst, Ormel, & Nolen, 2005) Cette hypothèse avait déjà été avancée par DelBello dans sa revue de littérature de 2001 pour expliquer l'âge de début plus précoce des TBP dans ce type de population. (DelBello & Geller, 2001)

1.B.4 Conclusions et Discussion

1. B4.1. Quelques points importants

Les conclusions générales que nous pouvons tirer de l'analyse de ces articles sont les suivantes :

- La psychopathologie dans l'enfance des enfants avec vulnérabilité TBP est souvent aspécifique.

- Le taux de psychopathologie est en tout cas toujours plus élevé dans cette population que chez les enfants/adolescents de parents non malades (contrôles)
- Le taux de troubles anxieux est toujours plus élevé chez les enfants/adolescents avec vulnérabilité, il est en moyenne doublé par rapport aux enfants/adolescents de la population générale. Par ailleurs, la présence d'un trouble anxieux dans l'enfance/adolescence, combinée à la vulnérabilité génétique, augmente fortement le risque de trouble de l'humeur et en particulier le risque de TBP futur.
- Le taux de troubles externalisés (TDAH le plus souvent) est variable dans ces populations, il n'est pas toujours plus élevé que dans la population générale. Cependant, dans certaines études il constitue aussi un facteur de risque prédictif de TBP futur.
- Le TBP dans cette population commence presque toujours par un premier épisode dépressif chez un enfant avec vulnérabilité génétique TBP. On peut donc considérer que tout épisode dépressif dans cette population est un TBP jusqu'à preuve du contraire. Il est donc impératif de ne pas prescrire trop rapidement des médicaments (en particulier antidépresseurs) au risque de précipiter la survenue d'un épisode maniaque qui marque le début de la maladie.

1. B4.2. Discussion sur les critères d'exclusion des études dites "à haut risque" de TBP

Il faut noter qu'il n'y a pas toujours d'informations dans ces études sur l'autre "co-parent" et que la psychopathologie de celui-ci n'est pas toujours prise en compte. Dans la plupart des études cependant, la présence de psychopathologie du second parent était un critère d'exclusion de l'enfant dans l'étude.

On peut regretter que les enfants ayant des troubles envahissants du développement ou des retards mentaux soient presque systématiquement exclus de ces études. On comprend que l'intérêt pour les auteurs se limite à l'étude du risque de troubles bipolaires chez les enfants de parent ayant déjà ce trouble mais il aurait été intéressant d'aller plus loin.

Effectivement, pour ce qui nous concerne, nous aurions été intéressés d'avoir des données plus précises sur la prévalence de symptômes psychotiques chez les enfants de parents bipolaires ainsi qu'une possible évolution vers une psychose. Nous n'avons pas retrouvé de données de ce type dans les cohortes d'enfants uniquement avec vulnérabilité TBP. On peut penser que des troubles psychotiques, s'ils apparaissent, surviennent plus tard, comme le suggère Maziade. (Maziade, et al., 2008) Il a déjà été montré que dans les familles avec prévalence plus élevée de troubles bipolaires il y avait aussi plus de troubles psychotiques.

Le problème est que ces études s'intéressent plutôt aux diagnostics déjà établis et pas aux symptômes propres. Par exemple, on sait que la prévalence des symptômes "pseudo-psychotiques" ("psychotiques-like") chez les enfants est relativement élevée, aux alentours de 10% et constitue un facteur de risque pour les troubles psychopathologiques en général, tous confondus.

Nous avons aussi vu dans les études de Van Os sur les interactions gènes-environnement (Partie 1) que la vulnérabilité semble exister pour toute psychopathologie confondue. Effectivement, on peut penser que selon le poids génétique la balance penchera plus vers une pathologie que vers une autre. Dans l'hypothèse où troubles bipolaires et schizophrénie ont un socle neurodéveloppemental commun il apparaît intéressant de les comparer et de les évaluer ensemble. Par ailleurs, pour trouver les endophénotypes, il ne faudrait pas exclure les enfants ayant des troubles envahissants du développement, en effet, la schizophrénie de l'enfant ne faisait pas vraiment partie des classifications internationales, toutes les psychoses à début précoce ont tendance à être classifiées dans les TED-Non Spécifiés.

D'où l'intérêt de s'intéresser dans un premier temps plutôt à des caractéristiques communes qu'aux diagnostics en tant que tels. On peut aussi penser qu'en termes de prévention, détecter des signes de troubles thymiques à l'adolescence est déjà trop tard. Même si les prises en charges précoces sont importantes, tout laisse à penser que déjà des signes précurseurs étaient présents pendant l'enfance. Cependant, ces signes sont probablement plus difficiles à définir et à cibler, et il faut être prudent avant d'effectuer toutes prédictions.

On peut aussi penser que le fait de se concentrer essentiellement sur le trouble bipolaire induit des biais du côté des investigateurs et une tendance à se focaliser sur les

caractéristiques bipolaires au détriment du reste. Les comorbidités parentales ne sont pas évoquées, par exemple dans la cohorte néerlandaise le statut clinique du second parent n'est pas connu, ni dans la cohorte amish.

1.B.5. Facteurs familiaux et environnementaux

Les études prenant en compte le contexte familial ou l'impact de l'environnement sur la psychopathologie de l'enfant de parent avec TBP ne sont pas nombreuses mais il nous a semblé intéressant de présenter quelques résultats sur le sujet. En effet, comme nous le rappelions dans la première partie, l'environnement a un rôle à jouer dans l'apparition de tout trouble mental, et il est important de ne pas en négliger le poids. Encore une fois, nous n'évoquons pas ici les hypothèses psychodynamiques mais seulement les résultats d'études dites "scientifiques".

1. B5.1. Caractéristiques du trouble parental et statut de l'autre parent

L'étude d'une équipe espagnole réalisée en 2012 à partir d'une cohorte d'enfants avec vulnérabilité pour le TBP à Barcelone (n=50), s'est intéressée à la relation entre caractéristiques du trouble bipolaire parental et présence de troubles chez l'enfant. Il y avait également un groupe contrôle d'enfants de parents non malades (n=25).

Les enfants étaient âgés de 6 à 17 ans, et n'étaient pas inclus en cas de retard mental, de trouble envahissant du développement ou de pathologie neurologique. La présence de psychopathologie chez les enfants était évaluée entre autres par le K-SADS. Dans le groupe "vulnérabilité bipolaire", les 2 parents étaient évalués par le SCID-I, mais pas dans le groupe contrôle (les parents devaient simplement affirmer ne jamais avoir eu de diagnostic psychiatrique, ni pris de médicaments psychotropes).

Dans le groupe parent TBP, d'après leurs évaluations, le second parent ou "co-parent biologique" avait également un trouble psychiatrique de l'axe I (selon le DSM IV) dans 50% des cas, et un trouble de l'axe II dans 26% des cas (les troubles ne sont pas détaillés dans l'article). Cela représente donc un taux de psychopathologie parentale non négligeable chez le second parent, d'où l'importance de prendre en compte ce facteur dans ce type d'études.

Les caractéristiques sociodémographiques des parents dans les deux groupes étaient similaires, y compris en ce qui concerne le statut marital et la cohérence familiale (*"family intactness"*).

Le taux de psychopathologie des enfants était significativement plus élevé dans le groupe parent TBP, avec un taux de comorbidités très élevé, conformément à ce qui a déjà été constaté dans d'autres études. Il est intéressant de souligner que 80% de ces enfants étaient diagnostiqués pour la première fois au cours de cette étude et n'avaient donc jusque là jamais reçu d'interventions thérapeutiques.

Les auteurs ont ensuite comparé, **au sein du groupe parent TBP**, les enfants ayant reçu un diagnostic de l'axe I (n=25) et ceux ne présentant pas de diagnostic de l'axe I (n=25), pour tenter de déterminer les facteurs influençant ou non la présence du diagnostic chez l'enfant.

Ils constataient tout d'abord qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes en ce qui concerne : les données démographiques (sexe, âge, stade de Tanner, niveau socioéconomique) et la présence de complications obstétricales, contrairement à leurs hypothèses initiales.

Dans le sous groupe d'enfants AVEC diagnostic, il y avait significativement plus:

- de parents avec TBP ayant déjà présenté *des symptômes psychotiques* au cours de leur vie (OR à 15,2 ; IC 95% = 1,64-137,02)
- et aussi davantage de parents présentant un *trouble bipolaire de type II* (OR = 3,34 ; IC 95% = 1,20-9,26)
- A la première analyse, ils trouvaient aussi davantage d'évènements de vie négatifs chez l'enfant et de troubles anxieux chez le "co-parent biologique", mais ces facteurs n'étaient plus significatifs après régression logistique prenant en compte les facteurs confondants. *En ce qui concerne les évènements de vie négatifs, les auteurs font l'hypothèse que les enfants étaient peut-être encore trop jeunes pour que cela ait un poids (âge moyen = 12,17 ; 2,92 DS).*

Dans le sous-groupe d'enfants SANS diagnostic, le "co-parent biologique" avait un meilleur fonctionnement psycho-social (mesuré par un score GAF - Global Assessment Functioning - plus élevé). Avoir un parent avec un bon fonctionnement, indépendamment de toute psychopathologie chez ce parent, était donc un facteur protecteur pour l'enfant (OR = 0,85 ; IC 95% = 0,73-0,97).

Les facteurs augmentant la vulnérabilité de l'enfant pour la psychopathologie étaient donc les caractéristiques du trouble bipolaire chez le parent, et en particulier : le type II du trouble bipolaire (ce qui est surprenant si on considère que le type II est souvent moins sévère que le type I), et la présence de symptômes psychotiques associés au cours de la vie.

En revanche, avoir son deuxième parent atteint de trouble bipolaire ou de troubles de l'axe I ou II, n'augmentait pas significativement le risque de psychopathologie pour les enfants du groupe parent TBP. On peut donc en déduire que ce n'est pas tant la présence ou l'absence d'un trouble chez le co-parent qui compte mais plutôt le retentissement que cela a sur le fonctionnement du parent en question. Les auteurs ne donnaient pas d'indications concernant le score GAF du parent TBP index, mais on peut imaginer que cela avait aussi une influence sur les troubles de l'enfant. C'était d'ailleurs le cas dans l'étude de Maziade présentée plus haut. (Maziade, et al., 2008)

(Garcia-Amador, et al., 2013)

DelBello notait aussi que la chronicité de la maladie chez le parent bipolaire et la présence de psychopathologie chez le second parent augmentaient le risque de psychopathologie chez l'enfant. De plus, dans une étude s'intéressant aux enfants de mères bipolaires, le fait que le père soit en bonne santé et vive à domicile était un facteur protecteur pour les enfants dans l'évaluation du suivi à 1 an. (DeBello & Geller, 2001)

1. B5.2. Influence de l'environnement familial

Dans sa méta-analyse, DelBello souligne les résultats de plusieurs études montrant l'impact de l'environnement familial sur la psychopathologie de l'enfant avec vulnérabilité BP. Les facteurs associés à une augmentation de la psychopathologie étaient également : la discorde conjugale et le divorce parental. Concernant le statut socio-économique des parents dans ce contexte, DelBello retrouve des résultats contradictoires concernant leur influence sur la psychopathologie de l'enfant. (DeBello & Geller, 2001)

1. B5.2.a. Une étude sur l'attachement : pas plus de difficultés pour les enfants avec vulnérabilité TBP

Une équipe canadienne a également mesuré l'attachement et le tempérament d'enfants de la cohorte décrite plus haut. L'attachement perçu par les enfants (âgés de plus de 13 ans), était mesuré par l'IPPA (Inventory of Parent and Peer Attachment), outil validé

pour mesurer l'attachement des enfants à leurs parents et à leurs pairs. Il s'agit d'un questionnaire rempli par l'enfant. Pour le tempérament était utilisé le EAS (Early Adolescent Temperament Scale). Les investigateurs ne retrouvaient pas de différences significatives entre l'attachement perçu par les enfants de parents bipolaires et les enfants de parents non malades. Par ailleurs, on n'établit aucune relation entre l'attachement perçu et la survenue de troubles de l'humeur ou de psychopathologie en général. En ce qui concerne le tempérament, seule une émotionnalité élevée augmentait le risque de psychopathologie ou de trouble de l'humeur de façon modérée, chez les enfants de parent bipolaire. (Doucette, Horrocks, Grof, Keown-Stoneman, & Duffy, 2013)

*1. B5.2.b. Fonctionnement familial et psychopathologie de l'enfant
avec vulnérabilité TBP*

1. B5.2.b1. Perceptions parentales du fonctionnement familial

Chang et al ont trouvé sur 60 enfants venant de 37 familles avec au moins un parent bipolaire, que ces familles avaient moins de cohésion, plus de conflits et étaient moins structurées que les autres, d'après le ressenti des parents. Ces caractéristiques ne dépendaient pas de la présence de psychopathologie chez l'enfant, cependant ces données étaient basées sur le ressenti des parents, sans mesure du ressenti de l'enfant. (Chang, Blasey, Ketter, & Steiner, 2001) Jones et Bentall notent qu'une autre étude réalisée avec la même échelle et interrogeant les patients bipolaires adultes stabilisés sur leurs familles d'origine retrouvaient les mêmes caractéristiques. (Jones & Bentall, 2008)

Il est difficile de savoir quelle est l'influence de ces souvenirs de la famille d'origine sur le sentiment de cohésion de leurs familles actuelles, et si le sentiment d'inefficacité parentale que cela semble montrer est aussi en jeu. Par ailleurs le sentiment d'inefficacité parentale peut aussi être liés à une mauvaise estime de soi.

Une étude anglaise a évalué le style de communication parental et les relations intrafamiliales par des questionnaires remplis à la fois par les enfants (âgés de 12 à 25 ans) et les parents. Il est intéressant de noter que les parents bipolaires se considéraient comme moins expressifs, plus négatifs et directifs dans leur style de communication que les parents des familles contrôles ; alors que les réponses des enfants quant à elle ne différaient pas entre le groupe d'enfants venant de familles avec TBP ou sans TBP. (Vance, Jones, Espie, Bentall, & Tai, 2008)

On peut donc penser que les perceptions parentales ne sont pas forcément le reflet de leurs aptitudes réelles à communiquer avec leur enfant et que cela est certainement influencé par leur état clinique. Ainsi, on peut imaginer que les parents qui ont le plus conscience de leurs difficultés sont aussi plus investis auprès de leur enfant et soucieux de ce qu'ils peuvent leur transmettre.

1. B5.2.b2. Une étude sur l'enfant et ses perceptions parentales

L'équipe néerlandaise a confronté la perception qu'avaient les adolescents de l'éducation de leurs parents dans la cohorte au ressenti d'un groupe d'adolescents dont les parents étaient non malades.

L'outil utilisé était une version courte d'un questionnaire validé qui mesurait essentiellement 3 caractéristiques du comportement parental : le *rejet* (punitions physiques, hostilité, ou rejet simple de l'enfant..) ; la *chaleur affective* (attention et amour portés à l'enfant, attitudes aidantes..) ; la *surprotection* (comportements intrusifs, règles strictes...)

Les jeunes adultes qui avaient grandi avec une mère bipolaire la percevaient comme plus chaleureuse émotionnellement, moins rejetante et moins surprotectrice que les jeunes adultes de la population générale. En ce qui concerne les jeunes dont le père était bipolaire, il était perçu comme significativement moins chaleureux et moins surprotecteur que leur mère, et que pour ceux qui avaient grandi dans une famille sans trouble bipolaire. Les jeunes avec parent TBP rapportaient aussi moins de ressenti de rejet que les autres jeunes.

Cependant, en cas de ressenti de rejet parental, il y avait significativement plus de psychopathologie chez les enfants de parent TBP.

La perception de l'enfant n'était ni modifiée par la sévérité de la maladie du parent TBP, ni la présence associée d'un trouble chez le second parent.

A noter que les parents TBP de cette cohorte avaient été en partie recrutés par le biais d'associations de patients. Ainsi, ces parents sont probablement investis auprès de leurs enfants, et ont peut-être un mode de vie et des relations plus stables.

Cette étude confirme donc que la qualité de l'éducation donnée par les parents bipolaires n'est pas forcément dysfonctionnelle, au contraire, dans cet échantillon, le ressenti des enfants est plus positif que celui des jeunes de la population générale. (Reichart, et al., 2007)

1. B5.3. Évènements de vie négatifs et TBP dans cette population :

L'équipe néerlandaise de Hillegers et al, qui a suivi une cohorte d'adolescents descendants d'un parent bipolaire (décrite plus haut), a également réalisé une étude sur l'impact des évènements de vie (survenus année après année mais rapportés rétrospectivement) sur l'apparition du trouble bipolaire dans cette population.

Dans leur modélisation, ils prenaient également en compte le poids du facteur familial : c'est à dire le nombre de membres de la famille (au 1er et 2nd degré) ayant également un trouble de l'humeur (et notamment dépressif récurrent, étant donné que le trouble bipolaire était déjà présent dans la famille) et calculé dans un "index of family loading" qui était élevé ou faible.

Le "poids des évènements de vie" était calculé selon 4 modèles. Selon la première modélisation, les évènements de vie négatifs (côtés de 1 = léger à 4 = sévère) étaient additionnés année par année, et correspondaient donc à un effet cumulatif des évènements de vie sur le risque de trouble bipolaire. Dans les autres modélisations, ils prenaient en compte l'effet cumulatif des différents évènements mais aussi le facteur temps, en considérant l'effet d'atténuation du temps sur le poids des évènements stressants.

Pour les sujets qui développaient ensuite un trouble bipolaire, seuls étaient pris en compte les évènements précédant la survenue du trouble.

Leurs résultats montraient que quelque soit le modèle utilisé, **les évènements de vie négatifs augmentaient le risque de trouble bipolaire d'environ 10%** (avec un rapport de risque de 1,1 avec IC 95% = 1,064-1,137), indépendamment du poids du facteur familial. En effet, bien que le facteur familial influence la survenue du trouble bipolaire, il ne modifiait pas significativement la relation entre évènements de vie et trouble bipolaire (i.e. n'était pas un facteur confondant). Par ailleurs, selon leurs modélisations, l'impact des évènements négatifs était effectivement atténué au cours du temps, avec un effet d'atténuation de 25% par année.

Cependant la taille de l'échantillon était assez petite (n=140), sans présence de groupes contrôles (adolescents de parents non malades), et la collecte rétrospective des données pouvait induire des biais de rappel pour les évènements de vie.

(Hillegers, et al., 2004)

1. C. Enfants avec vulnérabilité SZ :

Psychopathologie dans l'enfance et l'adolescence

D'après Gottesman, le risque de développer une schizophrénie future pour un enfant dont un parent est schizophrène est de 10 à 15% (alors qu'il n'est que d'environ 1% dans la population générale), et ce risque augmente à 50% si les 2 parents sont atteints. (Gottesman, 1994)

Contrairement aux études sur les enfants de parents bipolaires, nous avons retrouvé beaucoup moins d'études sur les diagnostics psychopathologiques présentés par les enfants de parents avec schizophrénie et sur leur évolution. Pourtant cela présente un intérêt certain pour la pratique clinique du pédopsychiatre et pour mieux aménager la prévention secondaire de ces troubles.

Les études à haut-risque sont des études réalisés sur des populations des descendants de parents (le plus souvent), mais aussi les apparentés du premier degré des personnes avec schizophrénie ou "troubles du spectre schizophréniques", incluant parfois, entre autres, les troubles schizoaffectifs selon les études. Ces études recrutent en général les enfants avant l'âge d'incidence de la schizophrénie, et les suivent sur plusieurs années, parfois jusqu'à l'âge adulte. Elles permettent ainsi de déterminer l'incidence et la prévalence des troubles mentaux futurs dans ces populations, et d'étudier la relation entre apparition de la maladie et caractéristiques prémorbides pendant l'enfance. Cependant les facteurs prémorbides étudiés pendant l'enfance sont essentiellement des caractéristiques neuropsychologiques (cf. chapitre suivant) et des symptômes psychopathologiques non spécifiques, sans recensement de diagnostics précis. En effet, les auteurs semblent s'intéresser plutôt aux diagnostics établis à l'âge adulte.

Niemi et al ont réalisé en 2002 une revue de littérature comparant les données de 16 "études à haut risque" (*high risk studies*) permettant un suivi prospectif d'enfants avec vulnérabilité génétique pour la schizophrénie, jusqu'à l'âge adulte. L'objectif des études à haut risque est de rechercher l'étiologie des troubles en comparant les sujets qui développeront la maladie ou non et de déterminer quelles caractéristiques seront corrélées à l'apparition de la maladie. La prévalence de la schizophrénie dans la population générale étant faible, ces études sont dites plus "économiques".

1. C.1. Parent avec schizophrénie et schizophrénie de l'enfant

Nous n'avons pas retrouvé de données sur l'âge de début de la schizophrénie chez ces sujets avec vulnérabilité génétique particulière. On pourrait penser que les enfants de parents schizophrènes sont plus vulnérables pour les schizophrénies à début précoce (on distingue schizophrénie à début précoce - *Early Onset SZ* - avant 16 ans ; et à début très précoce ou schizophrénie de l'enfant - *Childhood Onset SZ* - avant 12 ans).

Cependant, la taille des études ne permet sans doute pas de repérer ces formes de schizophrénies qui sont très rares : la schizophrénie de l'enfant aurait une prévalence de 1 sur 10 000. (Asarnow, Tompson, & Mcgrath, 2004) Il faut également prendre en compte le fait que ce diagnostic chez l'enfant est compliqué, et qu'il est souvent difficile à distinguer d'un Trouble Envahissant du Développement (TED). On notera d'ailleurs que ces deux pathologies étaient regroupées dans la catégorie de psychose infantile jusqu'à 1970. (DaFonseca, 2009) Or dans les études sur les enfants de parents bipolaires et schizophrènes, les enfants avec TED sont souvent exclus.

Malgré tout, certains auteurs considèrent que les facteurs génétiques ont un rôle plus important dans l'apparition de la schizophrénie chez l'enfant. Ils ont aussi montré que les complications périnatales n'étaient pas aussi fréquentes dans les schizophrénies de l'enfant. (DaFonseca, 2009)

1. C.2 Diagnostics psychopathologiques : comparaison de deux études

Nous avons cependant trouvé deux articles relativement récents qui s'intéressent aux diagnostics psychopathologiques d'enfants de parents schizophrènes. Dans les deux cas, les parents avaient une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif.

Pour la première étude, il s'agit d'adolescents israéliens (de 12 à 22 ans - âge moyen 17 ans), qui avaient été recrutés dès la naissance, à partir de la "Longitudinal Jerusalem Infant Development Study", et par le biais de parents suivis dans des centres de consultations psychiatriques. (Hans, Auerbach, Styr, & Marcus, 2004).

La seconde étude est américaine : les enfants étaient recrutés également par l'intermédiaire de leurs parents, suivis pour un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, en

centre de consultation près de Pittsburgh. Ils étaient âgés de 9 à 22 ans (avec moyenne d'âge dans l'échantillon d'environ 15 ans). (Keshavan, Montrose, Rajarethinam, Diwadkar, Prasad, & Sweeney, 2008)

Les outils d'évaluation utilisés dans les deux études pour l'évaluation diagnostique sont : le K-SADS-E (E pour "Epidemiologic version") dans l'étude israélienne ; le SCID-I plus la partie développementale du K-SADS (qui est plus détaillée) dans l'étude américaine.

Les deux études bénéficiaient d'un groupe contrôle d'enfants de parents sans psychopathologie. L'étude israélienne bénéficiait d'un troisième groupe contrôle, composé d'enfants de parents avec trouble mental *non schizophrénique* : ceci était atteint de troubles de l'humeur sans caractéristiques psychotiques, de troubles anxieux ou de troubles de la personnalité.

Par ailleurs, dans le groupe d'enfants de parent avec SZ de l'étude israélienne, le second parent avait lui aussi un trouble mental dans plus de la moitié des cas (environ 10% de trouble schizophrénique, 50% de troubles autres). Cependant, dans les analyses, ce facteur éest pris en compte.

1. C2.1. Taux de diagnostic de l'axe I :

Dans l'étude américaine, 60% des enfants du groupe "à risque" avaient un diagnostic de l'axe I (avec taille du groupe d'enfants de parent SZ : n = 75). Les troubles avaient débuté dans l'enfance pour la plupart des sujets et 40% des enfants avec psychopathologie avaient une ou plusieurs comorbidités associées.

1. C2.2. Troubles du spectre schizophrénique :

Dans l'étude américaine, les jeunes ayant déjà une symptomatologie psychotique étaient exclus car les auteurs cherchaient à déterminer les caractéristiques cliniques pré-psychotiques.

Dans l'étude israélienne, après contrôle pour la pathologie du second parent, 17,5% des enfants du groupe à risque (10 garçons et 1 fille avec taille du groupe n=41) avaient développé un diagnostic de "trouble du spectre schizophrénique" (schizophrénie, personnalité schizotypique ou personnalité paranoïaque) avant l'âge de 18 ans, contre 5,3%

seulement sur l'ensemble des enfants contrôles. Le risque relatif de développer un trouble du spectre schizophrénique pour le groupe "à risque" était de 4,6 (1,2-18,0) avec $p < 0,05$.

Les jeunes diagnostiqués avec un trouble du spectre schizophrénique avaient tous (sauf 1) une ou plusieurs comorbidités comprenant : TDAH, trouble des conduites ; troubles affectif, troubles anxieux.

1. C2.3. Troubles du comportement externalisés

Dans l'étude israélienne, 31,7 % des enfants de parents avec SZ avaient un diagnostic de trouble du comportement externalisé comprenant : TDAH, Trouble Oppositionnel avec Provocation (TOP) et Troubles des Conduites (TC). Les enfants du groupe contrôle de parent avec trouble mental non SZ avaient aussi une prévalence élevée pour ce type de troubles à 30,8% contre seulement 16,7% pour le groupe contrôle d'enfants de parent sans trouble mental. (Hans, Auerbach, Styr, & Marcus, 2004)

Dans l'étude américaine, le taux de diagnostics de trouble du comportement externalisé était de 38,6% (majoritairement des TDAH mais quelques TOP et TC) pour le groupe d'enfant de parents avec SZ. Les chiffres pour le groupe contrôle n'étaient pas indiqués. Par ailleurs, ils constataient que les troubles externalisés dans cette population étaient plus fréquents que les troubles internalisés. (Keshavan, Montrose, Rajarethinam, Diwadkar, Prasad, & Sweeney, 2008)

1. C2.4. Relations entre troubles du comportement externalisés et troubles pré-morbides :

L'un des objectifs de Keshavan était de déterminer si la présence de troubles externalisés chez les enfants du groupe avec vulnérabilité SZ était un signe de gravité pour une psychopathologie future. Il a donc réparti les enfants du groupe avec parents schizophrènes en trois sous-groupes : - Troubles externalisés - Troubles non externalisés - Pas de trouble. Il a comparé ensuite la présence de difficultés prémorbides entre ces trois sous-groupes.

Les difficultés pré-morbides sont mesurées sur trois échelles : 1. adaptation prémorbide ; 2. "signes neurologiques mineurs" sur le plan cognitif et moteur ; 3. score de schizotypie (échelle de Chapman mesurant la *schizotypie positive* : pensée magique et aberrations perceptuelles ; et *schizotypie négative* : anhédonie sociale et physique)

Pour ces trois critères, comparés aux contrôles, il y avait significativement plus de difficultés : tout d'abord dans le sous-groupe Troubles externalisés - puis le sous groupe Troubles non externalisé - puis le sous-groupe avec vulnérabilité mais sans trouble.

Par ailleurs, on notait une association significative entre troubles externalisés et élévation des scores de schizotypie. Il semble qu'il y ait plus souvent de déficits attentionnels en cas de schizotypie.

(Keshavan, Montrose, Rajarethinam, Diwadkar, Prasad, & Sweeney, 2008)

1. C2.5. Troubles anxieux et dépression

Dans l'étude israélienne, au cours de leur vie, tous les adolescents des différents groupes présentaient fréquemment des troubles anxieux. Contrairement à ce que l'on aurait pu penser, les troubles anxieux étaient aussi fréquent chez les enfants du groupe contrôle que dans les deux groupes avec trouble mental du parent.

Les enfants du groupe schizophrénie avaient cependant une prévalence **plus élevée de troubles anxieux actuels** par opposition aux troubles anxieux sur l'ensemble de leur vie.

D'après les auteurs, cela viendrait du fait qu'une majorité d'enfants expérimentent à un moment ou l'autre de leur vie des symptômes d'anxiété mais que ceux-ci ont tendance à s'apaiser avec l'acquisition de plus de maturité en lien avec l'âge. Cependant chez les enfants de parents schizophrènes, les symptômes persistent jusqu'à l'adolescence tardive. Cela ne veut pas forcément dire qu'ils sont en lien avec le spectre schizophrénique, ni que ce serait des prodromes de la schizophrénie, mais il serait intéressant de voir leur évolution. Par exemple, est-ce le fait de vivre avec leurs parents avec SZ qui est source de stress, et s'ils ne vivaient plus avec eux, le trouble persisterait-il ? (Hans, Auerbach, Styr, & Marcus, 2004)

Dans l'étude américaine, la prévalence des troubles anxieux était moins élevée que celles de troubles externalisés dans le groupe avec parent SZ.

1.C.3. Symptomatologie non diagnostique

1. C3.1. Fréquence de symptomatologie non spécifique

Niemi, dans sa revue de littérature des "études à haut risque", souligne que les enfants avec vulnérabilité pour la schizophrénie, présentent effectivement plus de psychopathologie que les autres mais celle-ci est non spécifique. Ainsi, chez les enfants entre 2 et 7 ans, on retrouve plus de symptômes dépressifs, d'hyperactivité, d'immaturité. (Niemi, Suvisaari, & A. Tuulio-Henriksson, 2003)

Par ailleurs, dans une cohorte de Boston, on notait plus d'hyperactivité, de distractibilité et de labilité émotionnelle à l'âge de 7 ans chez les garçons de parent avec schizophrénie ou trouble schizo-affectif, mais pas chez les filles. (Rieder & Nichols, 1979)

Entre 8 et 12 ans, Niemi note que les enfants de parents SZ avaient plus besoin de consulter en pédopsychiatrie que les autres, une tendance à l'anhédonie ou la dépression, et à l'agression. A l'adolescence, il s'agissait plutôt d'émoussement affectif, de symptômes anxieux, de consultations nécessitées par des troubles émotionnels, troubles internalisés ou externalisés). On note aussi plus de difficultés d'adaptation. (Niemi, Suvisaari, & A. Tuulio-Henriksson, 2003)

1. C3.2. Symptômes prédicteurs de SZ future dans cette population

Dans une autre étude israélienne, les enfants à risque qui, à l'âge de 26 ans, recevaient un diagnostic de schizophrénie, étaient ceux dont les scores d'anxiété étaient les plus élevés à 16 ans. A noter : **les scores d'anxiété** étaient légèrement moins élevés (mais avec une différence significative), pour ceux qui avaient un trouble thymique à 16 ans. (Kugelmass, et al., 1995)

Cependant, selon plusieurs études, un profil psychotique sur l'Inventaire Multiphasique de la Personnalité du Minnesota (MMPI = Minnesota Multiphasic Personality Inventory), mettant en évidence la présence de symptômes d'allure psychotique (*psychotic-like symptoms*), est ce qui prédit le mieux une schizophrénie.

(Niemi, Suvisaari, & A. Tuulio-Henriksson, 2003)

1. C.4. Comportement et compétences sociales

1. C4.1. Généralités : caractéristiques sociales détectées en milieu scolaire

Dans plusieurs études, de l'âge scolaire à l'adolescence, les enfants avec vulnérabilité schizophrénique sont repérés, par les professeurs ou par leurs pairs, comme étant plus isolés, plus agressifs ou en retrait par rapport aux autres enfants. Ils ont aussi des difficultés d'adaptation en milieu scolaire, ainsi que de plus mauvaises compétences sociales et des difficultés relationnelles avec leurs pairs, constatées à la fois par les professeurs et les enfants eux-mêmes. Dans une étude finlandaise (« Helsinki High Risk Study »), on note tout de même une exception : les professeurs trouvaient ces enfants à la fois plus motivés et mieux adaptés socialement que les autres élèves de la classe.

Deux études montraient également plus de difficultés de régulation émotionnelle chez ces enfants et une estime de soi plus basse que chez les autres enfants.

Pour les enfants plus jeunes, entre 0 et 2 ans, deux études montraient également moins de réactivité et de capacités de communication chez les enfants avec vulnérabilité. On constatait également davantage de troubles du comportement et de difficultés sociales entre 2 ans et l'entrée à l'école, repérés en situations expérimentales avec un observateur. (Niemi, Suvisaari, & A. Tuulio-Henriksson, 2003)

1. C4.2. Caractéristiques sociales et comportementales prédictives d'une SZ future

Une étude danoise a trouvé une corrélation importante entre les observations des professeurs connaissant bien l'enfant et l'apparition future de la maladie chez des enfants de mères avec schizophrénie. En effet, les *garçons* qui deviendraient plus tard SZ étaient repérés comme ayant davantage de **comportements perturbateurs, inadaptés, en tension interne**. Ils étaient aussi **plus isolés et rejetés** par les autres. Quant à elles, *les filles* avec vulnérabilité SZ développerant plus tard une SZ, semblaient **plus nerveuses et passives** aux yeux des professeurs. Que ce soit pour les garçons ou les filles, les professeurs avaient le sentiment que ceux-ci seraient plus vulnérables vis à vis de problèmes psychotiques futurs. (Olin, John, & Mednick, 1995)

Cela se confirme aussi dans une étude israélienne : les enfants avec vulnérabilité devenant plus tard SZ étaient aussi repérés comme ayant plus de **comportements perturbateurs** à

l'école. On note aussi que les enfants présentant des troubles du comportement en milieu scolaire étaient plus à risque, non seulement de schizophrénie, mais aussi d'autres troubles mentaux de l'axe I, et avaient un risque accru de comorbidités.

Comme on pouvait s'y attendre, le facteur de **mauvaise compétence sociale** dans l'enfance et l'adolescence était retrouvé dans un grand nombre d'études comme associé à une schizophrénie future.

(Niemi, Suvisaari, & A. Tuulio-Henriksson, 2003)

1. C.5. Facteurs environnementaux et interactions familiales

1. C5.1. Psychose maternelle et attachement :

Une étude "à haut risque" danoise a étudié l'attachement des enfants à leur mère dans la première année de vie, en comparant les enfants de mères sans troubles mentaux et de mères avec une psychose. *L'attachement était mesuré en situation expérimentale par une adaptation de "la situation étrange" de Mary Ainsworth.*

Les enfants, dans le groupe avec mère psychotique, au cours de la première année, manifestaient davantage une absence totale de peur de l'étranger (l'un des organisateurs définis par Spitz et qui apparaît généralement aux alentours du 8ème mois). A un an, plus d'enfants de mères psychotiques avaient un attachement anxieux (attachement anxieux évitant ou anxieux ambivalent/résistant) par comparaison aux enfants témoins. Pour les mères psychotiques, le type d'attachement de l'enfant n'était pas affecté par le nombre d'hospitalisations psychiatriques de la mère, ni par son état psychique au cours de la première année. (Näslund, Persson-Blennow, McNeil, Kaij, & Malmquist-Larsson, 1984) Les attitudes maternelles corrélées au développement d'un attachement anxieux chez les mères, étaient : une moins bonne harmonie au moment de nourrir l'enfant, moins de prise en considération des besoins de l'enfant à jouer. Alors que chez les témoins, l'attitude de la mère n'avait pas d'influence sur le développement d'un attachement anxieux, les enfants avec vulnérabilité psychotique recherchaient moins le contact avec leur mère, et avaient plus facilement tendance à pleurer pendant la première année. (Persson-Blennow, Binett, & McNeil, 1988)

Il est difficile de savoir si ces attitudes étaient réactionnelles à la mère ou s'ils relevaient de caractéristiques intrinsèques de l'enfant.

Ces enfants furent suivis pendant deux ans, puis revus à l'âge de 6 ans. Les enfants présentant des troubles à l'âge de 6 ans (mesurés sur le Children's Assessment Score) étaient ceux dont les mères avaient été plus anxieuses ou manifesté plus d'attitudes négatives vis à vis de leur grossesse, et qui avaient subi davantage d'épisodes psychotiques entre 6 mois et 2 ans, pendant le post-partum : l'enfant était donc encore nourrisson puis très jeune enfant. (McNeil & Kaij, 1987)

Malheureusement, ces études n'ayant pas été poursuivies jusqu'à l'âge adulte, nous n'avons pas d'indications précises sur les facteurs corrélés à l'apparition de la schizophrénie.

Une étude sur le TBP, déjà mentionnée dans le chapitre précédent, a démontré que celui-ci n'avait pas d'influence sur l'attachement de l'enfant avec son parent. Dans la SZ, cela n'est pas aussi clair. Par ailleurs, des études sur la population générale ont montré davantage de psychopathologie chez les enfants d'âge scolaire **dont les parents avaient un attachement inséure** par comparaison aux parents avec un attachement séure. Dans cette étude, les enfants de parents ayant un attachement évitant montraient plus de troubles de l'attention, et les enfants de parents ayant un attachement anxieux avaient plus de troubles externalisés. (Yoo, Kim, Shin, Cho, & Hong, 2006)

Ainsi, ce n'est pas tant le diagnostic du parent qui semble importer (cela est moins évident pour la schizophrénie) mais son type d'attachement. De plus, si on prend en considération le fait que les parents avec schizophrénie ont probablement un mode de communication plus évitant que les autres, cela contribue peut-être à la fréquence du déficit attentionnel chez ces enfants-là (cf. chapitre 2.B).

1. C5.2. Qualité des relations familiales

Schiffman et al ont étudié la perception des enfants avec vulnérabilité SZ, de leurs relations avec leurs parents, et le lien avec une éventuelle schizophrénie future. Les enfants décrivant de mauvaises relations avec leurs deux parents dans l'enfance et l'adolescence, devenaient schizophrènes dans 40,7% des cas. Au contraire, pour les enfants de la même population décrivant de bonnes relations avec leurs deux parents, le taux futur de schizophrénie n'atteignait que de 9,8%.

De même, les enfants développant une SZ rapportaient des relations significativement plus mauvaises avec leurs parents que les enfants qui développant un trouble de la personnalité schizotypique. . En effet, les relations parentales de ces derniers étaient comparables à celles des enfants ne développant pas la maladie.

Les auteurs ont aussi tenté de déterminer si les mauvaises relations étaient liées aux caractéristiques de l'enfant ou aux parents. Pour les enfants dont les deux parents avaient une schizophrénie (n=30), les relations parents-enfants n'étaient pas plus mauvaises que dans les autres familles. Les interactions parent-enfant semblent donc avoir un rôle important à jouer (indépendamment de la maladie du parent) sur l'augmentation de la prévalence de la SZ chez les enfants avec vulnérabilité génétique. Par ailleurs, de bonnes relations parentales jouent un rôle protecteur sur l'apparition de la maladie.

(Schiffman, et al., 2002)

1. C5.3. Troubles de la communication chez les parents et enfants avec vulnérabilité SZ

Dans une autre étude, Wahlberg et al, s'est intéressé à des enfants de parents biologiques avec SZ vivant dans des familles adoptives. Si le mode de communication de la famille adoptive était évitant, les enfants avec vulnérabilité SZ développaient davantage de troubles du cours de la pensée (*mesuré par l' "Index of Primitive Thought"*), que les enfants avec vulnérabilité SZ grandissant dans des familles adoptives avec mode de communication peu évitant. Par ailleurs, les enfants témoins adoptés, sans antécédents familiaux de SZ, ne développaient pas plus de troubles du cours de la pensée dans des familles avec un mode de communication évitant. D'autre part, le risque génétique de l'enfant pour la schizophrénie n'induisait pas, à lui seul, plus de difficultés de communication chez les parents.

Ces résultats sont donc en faveur d'une vulnérabilité génétique rendant plus sensible à l'influence de l'environnement, familial entre autres. (Wahlberg, et al., 1997)

Une autre étude de cette équipe, a montré que ces difficultés de communication, qu'ils ont nommées "communication déviante", était un trait stable et non temporaire chez ces parents. *La communication déviante est mesurée au cours d'interactions familiales par la capacité à intégrer des informations en prenant l'autre en compte.*

La définition que nous en donne S. Hendrick est la suivante : *"La communication déviante (CD) se présente sous forme d'une communication vague, ambiguë, illogique et idiosyncrétique et qui semble être l'apanage des familles de patients souffrant de troubles psychiatriques graves et, de façon plus aiguë, de patients atteints de schizophrénie. Il est, en outre, intéressant de noter que si on mesure le niveau de CD dans une tâche standardisée soumise aux seuls parents de patient schizophrène, en dehors de la présence de ce dernier, on observe malgré tout des troubles de la communication suffisamment importants pour différencier ces parents de parents de sujets ne souffrant d'aucun trouble psychiatrique ou d'un autre trouble psychiatrique."* (Hendrick, 2002)

Ainsi, Roisko et al, en montrant que la communication déviante était un trait stable de personnalité, confirme l'hypothèse selon laquelle des troubles fréquents de la communication dans le discours parental, peuvent empêcher l'enfant avec vulnérabilité SZ de développer totalement ses capacités de communication et de compréhension des significations nécessaires au développement cognitif. C'est donc un facteur à surveiller particulièrement dans les familles d'enfants avec vulnérabilité SZ et pourrait être une cible d'interventions préventives. (Roisko, Wahlberg, Hakko, Wynne, & Tienari, 2011)

1. C5.4. Facteurs sociaux

Dans la « Rochester High Risk Study » étudiant les enfants avec vulnérabilité génétique pour la SZ, le faible statut social constituait le facteur prédictif le plus important en terme de SZ future, plus encore que la maladie parentale. (Sameroff, Seifer, Zax, & Barocas, 1987)

Une autre étude a démontré que la maltraitance représentait un facteur prédictif plus fort que la schizophrénie parentale, en termes de mauvais fonctionnement psychomoteur ou comportemental de l'enfant. (Bergman, Wolfson, & Walker, 1997)

1. D. Symptômes psychotiques dans l'enfance et schizophrénie future dans la population générale

Ces dernières années et surtout dans la dernière décennie, on s'est intéressé de plus en plus aux symptômes pseudo-psychotiques (*"psychotic like symptoms"*) chez les enfants et les adolescents de la population générale également.

En 2000, Poulton et al montrent que la présence de symptômes psychotiques à 11 ans augmente le risque de troubles schizophréniformes à l'âge de 26 ans. Ces résultats sont issus de la cohorte longitudinale internationale de Dunedin, en Nouvelle Zélande, entre autres célèbre pour la découverte du lien entre schizophrénie et consommation de cannabis.

L'objectif de cette étude était d'étudier le lien possible entre la description de convictions délirantes ou d'expérience hallucinatoire à l'âge de 11 ans, et la présence de schizophrénie 15 ans plus tard. Il était demandé aux enfants s'ils avaient déjà expérimenté l'une des 5 expériences suivantes :

- Conviction de pouvoir lire dans les pensées
- Idées de référence (recevoir des messages qui leur sont destinés par la TV ou la radio)
- Idées de persécution (impression d'être espionné ou suivi)
- Hallucinations auditives (entendre des voix alors qu'il n'y a personne alentour)
- Sensations de modifications corporelles

Pour chacun des items, il y avait une échelle de 0 à 2 : 0 non, 1 oui c'est probable, 2 oui c'est sûr. Dans cette étude, en additionnant les résultats, ils obtenaient un score final pour chaque enfant. Aucun des enfants n'ont répondu oui à la 5^{ème} question sur les impressions de modifications corporelles.

En fonction des scores obtenus, ils répartirent les enfants en 3 groupes :

- Groupe sans symptômes avec les enfants ayant obtenu un score de 0 ; ce groupe constitue le groupe contrôle (n= 673 soit 86% des enfants)
- Groupe avec présence de symptômes faibles : score =1 (n=103 enfants)
- Groupe avec présence importante de symptômes : score > ou = 2 (n = 13 enfants)

Les enfants des 3 groupes étaient comparables en terme de niveau intellectuel (QI) et de statut socio-économique de leurs parents.

25% des enfants qui avaient des symptômes "*psychotic-like*" à 11 ans (score important) avaient un diagnostic de trouble schizophréniforme à 26 ans.

(Poulton, Caspi, Moffitt, Cannon, Murray, & Harrington, 2000)

Des études dans la population générale ont aussi montré qu'il existait une relation entre traumatisme et symptômes psychotiques. Il y aurait une relation "dose dépendante" entre l'intensité du traumatisme et l'augmentation du risque de symptômes psychotiques.

Qu'advient-il des enfants qui avaient un ou des symptômes de type psychotique à 11 ans et qui ne développeront pas de pathologie psychotique? D'après les études, ils restent plus à risque de développer un autre type de psychopathologie : selon les études l'Odds Ratio va de 3,57 à 11,94. Ces symptômes psychotiques dans l'enfance prédisposeraient à avoir un nombre importante de comorbidités à l'adolescence, il y aurait également une augmentation des troubles anxieux et de l'humeur. Il existe aussi une augmentation du risque de comportements suicidaires associés à ces symptômes psychotiques.

(Cannon, 2013)

2. Anomalies de développement chez les enfants avec vulnérabilité TBP et SZ

2. A. Développement moteur et neurologique chez enfants de parent avec SZ

Dans beaucoup d'"études à haut risque" concernant les enfants avec vulnérabilité pour la schizophrénie, on constate que ceux-ci, présentaient déjà des problèmes de coordination visuo-motrice et de perceptions visuo-spatiales.

Ainsi les adolescents du groupe à risque présentant des difficultés de fonctionnement neuromoteur, avaient ces difficultés de manière persistante depuis l'enfance, alors que dans le cas des adolescents de parent non malade présentant les mêmes difficultés, celles-ci étaient apparues plus tardivement et n'apparaissaient pas sur les évaluations plus précoces dans l'enfance. (Niemi, Suvisaari, & A. Tuulio-Henriksson, 2003)

Ceci est vrai également **pour les enfants de la population générale** qui développeront plus tard un trouble schizophréniforme comme l'ont montré des résultats de la cohorte de Dunedin, en Nouvelle Zélande. Les personnes qui a 26 ans présentaient un trouble schizophréniforme, avaient présenté au cours de l'enfance (évalué à 3 et 11 ans) des déficits importants en terme de développement neuro-moteur, de troubles du langage réceptifs et

de développement cognitif. La présence de ces altérations de manière précoce prédisait également l'apparition de symptômes psychotiques à 11 ans. (Cannon, Caspi, & al., 2002)

2. B. Troubles cognitifs

Quelques rappels de définitions et outils communément utilisés dans l'évaluation des troubles cognitifs :

La mémoire épisodique est celle qui retient les informations en lien avec un contexte spatial et temporel, et exige un effort intentionnel de rappel.

La mémoire de travail est une mémoire à court terme. Elle permet de maintenir temporairement des informations et de les manipuler mentalement. Elle est donc nécessaire à la réalisation de tâches cognitives complexes comme comprendre ou raisonner.

L'attention sélective permet de sélectionner les informations pertinentes.

L'attention soutenue est utile pour maintenir l'attention en cas de flot d'information rapide et continue.

Les fonctions exécutives permettent de réaliser des tâches complexes dirigées vers un but. Elles sont en jeu par exemple dans la planification, l'organisation de tâches, l'analyse d'informations, le raisonnement abstrait. Quand une séquence d'action est mise en place, les fonctions exécutives permettent aussi de réajuster les actions de manière adaptée en fonction des modifications environnementales.

La flexibilité mentale permet de mettre en oeuvre le fonctionnement exécutif pour gérer et diriger de manière simultanée des informations différentes ou contradictoires. Au contraire, la rigidité mentale définit une incapacité à ajuster ses comportements à l'environnement. On distingue : - la flexibilité mentale **spontanée** ou "agilité de la pensée" - de la flexibilité mentale **réactive** qui est "l'aptitude à passer d'un concept mental à un autre"

(Dupuy, Monier, & Amado, 2007)

2. B.1. Troubles cognitifs chez les patients adultes et leurs apparentés

Il est déjà connu que les patients adultes avec schizophrénie présentent des troubles cognitifs, de même que les patients avec troubles bipolaires.

2. B1.1. Schizophrénie

Dans le cas de la schizophrénie, une large méta-analyse de 2012 recense des difficultés en terme de :

- **fonctions mnésiques** : avec une altération du fonctionnement mnésique chez environ 81% des patients avec SZ, alors que la probabilité pour les contrôles sains n'est que de 19%. Toutefois, la taille d'effet de cette association est compliquée à déterminer du fait de l'hétérogénéité dans les études avec utilisation de mesures différents (par exemple mémoire à court terme ou à long terme : pris séparément les résultats sont cependant plus homogènes)
- **fonctionnement cognitif global** : avec des déficits diffus chez les patients avec schizophrénie touchant trois patients sur quatre indépendamment de la sévérité. Cependant, on constate des variations importantes entre les études avec un QI chez les patients allant de 84 à 107 en moyenne, ce qui constitue tout de même des capacités intellectuelles basses mais dans la normale.
- **variations du QI prémorbide** : dans deux cas sur trois, ces altérations étaient déjà présentes avant l'apparition de la maladie.
- **langage et fonctions exécutives** : les sujets avec SZ avaient des résultats significativement plus faibles que les sujets contrôles non malade.
- **attention** : également touchée avec des vitesses de réactions aux stimuli plus lentes que celles des sujets contrôles.

Pour toutes ces données, les auteurs soulignent une grande variabilité dans les tailles d'effet, dues à l'hétérogénéité des mesures utilisées. Ces déficits, bien que d'intensité variables, sont présents de manière constante. (Fioravanti, Bianchi, & Cinti, 2012)

Il faut souligner que l'intensité du déficit cognitif dépend en partie de l'âge de début de la maladie. En effet, dans une autre méta-analyse, Rajji et al, ont montré que pour les patients dont la maladie est apparue avant l'âge de 19 ans, les déficits sont plus sévères pour presque toutes les mesures cognitives, avec une taille d'effet en moyenne supérieure à 0,8 : les domaines les plus touchés étaient les fonctions exécutives, le quotient intellectuel, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire verbale. Au contraire, les patients dont la

maladie commençait après 40 ans (ce qui est rare), avaient des fonctions cognitives plus préservées. (Rajji, Ismail, & Mulsant, 2009)

2. B1.2. Trouble Bipolaire

Les déficits cognitifs liés au trouble bipolaire, même s'ils ne sont pas aussi évidents que pour les patients avec SZ, sont également présents. Plusieurs méta-analyses se sont intéressées aux fonctionnements cognitifs de patients adultes avec TBP en dehors des épisodes thymiques : périodes d'euthymie et de stabilisation. Ces études montrent effectivement un fonctionnement moins bon que les sujets contrôles dans tous les domaines, avec des tailles d'effets modérées. Les déficits cognitifs sont moins importants en cas de niveau d'éducation élevé, mais l'âge et la durée de la maladie influencent négativement les fonctions cognitives. Seuls la mémoire verbale et le fonctionnement exécutif étaient préservés dans la méta-analyse de Mann-Wrobel. (Mann-Wrobel, Carreno, & Dickinson, 2011)

Ce n'était pas le cas dans d'autres méta-analyses montrant que :

- **la mémoire verbale, l'apprentissage verbal,**
- **l'attention soutenue,**
- **les fonctions exécutives et**
- **la vitesse de traitement de l'information**

étaient touchées de manière quasi constantes en présence de déficits. Cependant, les facteurs confondants n'étaient pas toujours pris en compte dans certaines études.

(Robinson, et al., 2006) (Torres, Boudreau, & Yatham, 2007)

2. B1.3. Études comparant le fonctionnement cognitif chez les adultes avec schizophrénie et troubles thymiques

Une étude par Reichenberg et al, a comparé les troubles neuropsychologiques entre 4 groupes de patients : schizophrénie (n=94), trouble schizo-affectif (n=15), trouble bipolaire (n=78) et trouble dépressif récurrent (n=48). **Les 4 groupes, présentaient des altérations de la mémoire, des fonctions exécutives, de l'attention et de la vitesse de traitement de l'information.** Les patients avec TDR étaient les moins touchés : avec entre 42% et

64% de résultats normaux, puis les patients avec TBP, entre 42 et 64% de normalité, puis le trouble schizo-affectif et enfin la schizophrénie. (Reichenberg, et al., 2009)

Toutes les études s'accordent à dire que **les différences entre les troubles cognitifs présents dans le TBP et ceux présents dans la SZ sont plus quantitatives que qualitatives**. La SZ est la plus sévère en terme de déficit cognitif, les patients avec TBP ayant des performances meilleures que les patients SZ, mais restant diminuées par rapport aux patients sains. (Schretlen, et al., 2007) (Krabbendam, Arts, vanOs, & Aleman, 2005) Dans l'étude de Schretlen et al par exemple, les groupes de patients avec SZ et TBP avaient des résultats plus faibles que les contrôles. La taille d'effet pour la SZ était de 0,37 à 1,32 et pour le TBP de 0,23 à 0,87. (Schretlen, et al., 2007)

Parmi les onze domaines cognitifs étudiés dans la méta-analyse de Krabbendam et al, les seules différences significatives entre les performances des patients avec SZ et avec TBP concernaient la mémoire visuelle immédiate et les compétences motrices fines. Dans ces deux domaines, les déficits étaient donc aussi importants dans toutes les pathologies. Pour tous les autres : mémoire de travail verbale, vitesse mentale, contrôle exécutif, mémoire verbale immédiate, mémoire visuelle différée et le quotient intellectuel, les tailles d'effet les plus importantes signant une différence entre les deux pathologies concernaient la fluence verbale et la flexibilité mentale.

En raison d'une hétérogénéité importante entre les résultats des études, Krabbendam et al ont refait les analyses pour certains domaines, en tentant d'homogénéiser les groupes. Ils ont ainsi comparé uniquement les patients en rémission, puis les études où les patients étaient appariés pour des variables démographiques ou sur les caractéristiques de la maladie. Les résultats étaient semblables pour les analyses en sous-groupes, avec de moins bonnes performances pour les patients avec SZ.

Du fait de l'hétérogénéité des mesures utilisées, il est souvent difficile de comparer les études. Par ailleurs, certaines études ne prennent pas en compte la prise de médicaments, la sévérité de la pathologie ni de l'intensité des symptômes psychopathologiques qui peuvent être des facteurs confondants modifiant les performances neuropsychologiques.

(Krabbendam, Arts, van Os, & Aleman, 2005)

2. B1.4. Fonctionnement cognitif chez les apparentés adultes non malades des patients et Endophénotypes

Il a été démontré que les apparentés au premier degré de patients avec SZ ou TBP, présentaient également davantage de troubles cognitifs que les autres, même en l'absence de trouble mental chez ces apparentés.

2. B1.4a. Apparentés adultes de patients avec SZ

Dans le cas de la schizophrénie, pour les apparentés non malades, l'efficacité cognitive est moins bonne que celle des personnes non malades sans antécédents familiaux, avec des tailles d'effet modérée. Ces déficits sont tout de même moins importants que ceux des patients, et le fonctionnement cognitif des apparentés peut être considéré comme normal, avec toutefois des résultats à une moitié de déviation standards comparés aux contrôles. D'après la méta-analyse de Sitskoorn, les déficits les plus importants, repérés chez les apparentés SZ sains étaient : **la mémoire verbale, le fonctionnement exécutif, l'attention soutenue.**

Les auteurs notent que ces fonctions correspondent au lobe frontal et temporal, ce qui suggérerait des dysfonctions cérébrales dans ces régions. (Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels, & Kahn, 2004)

2. B1.4b. Apparentés adultes de patients avec TBP

Dans le cas du trouble bipolaire, les données sont moins claires car moins d'études ont été conduites sur le sujet. D'après la méta-analyse de Balnaza-Martinez, il semble cependant que les déficits chez les apparentés sains sont encore une fois similaires à ceux des patients, mais d'intensité plus faible, notamment pour : - **la mémoire et l'apprentissage verbal ; - la mémoire de travail verbale.** Les apparentés non malades auraient cependant des fonctions cognitives préservées dans les domaines de mémoire immédiate, fluence verbale, et probablement l'intelligence. Les domaines du langage, des cognitions sociales, des compétences motrices et de planifications ont été très peu étudiés. (Balanzá-Martínez, et al., 2008)

Ceci est confirmé par d'autres études retrouvant essentiellement des déficits de la mémoire verbale chez les apparentés sains, mais ce n'est pas le cas dans toutes les études. Pour les

fonctions exécutives, les résultats pour les apparentés restent contradictoires selon les études. En effet, les tailles d'échantillons sont faibles et la méthodologie parfois différente, ce qui rend difficiles les comparaisons. Ils soulignent également les facteurs de confusion (prises de médicaments, effets neurotoxiques potentiels d'épisodes thymiques récurrents répétés).

Dans la méta-analyse de Bora et al, **l'inhibition de la réponse, puis les fonctions exécutives, la mémoire verbale et l'attention soutenue** étaient altérées à la fois chez les patients (avec une taille d'effet de large à modérée) mais aussi chez leurs apparentés (taille d'effet petite à moyenne). Dans cette méta-analyse, les domaines altérés uniquement chez les patients étaient : la vitesse de traitement de l'information, la mémoire visuelle et la fluence verbale. La vitesse de traitement de l'information était influencée par des facteurs confondants (notamment la prise de médicaments chez les patients) mais les facteurs confondants n'étaient pas pris en compte dans toutes les études d'où la difficulté d'en tirer des conclusions. (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009)

2. B1.4c. Intérêt pour la recherche : la définition d'endophénotype

L'étude des apparentés sains est intéressante dans le cadre des analyses génétiques, car elle permet d'identifier des phénotypes intermédiaires ou "endophénotypes". Ces endophénotypes permettront de créer des groupes plus homogènes de population pour étudier les susceptibilités génétiques.

L'endophénotype doit répondre à des critères bien précis : ces caractéristiques doivent être associées à la maladie, elles doivent être héritables et co-ségréger dans les familles où la maladie est présente. Les caractéristiques endophénotypiques doivent également persister quelque soit l'état clinique du patient : elles doivent donc être présentes également en périodes de rémission. D'autre part, l'endophénotype doit être plus fréquent chez les patients malades que chez les apparentés non malades si on les compare à la population générale. (Gottesman & Gould, 2003)

2. B.2. Troubles cognitifs dans l'enfance et l'adolescence des enfants avec vulnérabilité TBP et SZ

2. B2.1 Enfant avec Vulnérabilité SZ

Dans la schizophrénie, les anomalies développementales en jeu dans l'enfance sur le plan cognitif sont majoritairement les **déficits attentionnels**, et notamment des déficits persistants au niveau de l'attention soutenue. (Niemi, Suvisaari, & A. Tuulio-Henriksson, 2003)

Dans la "New York High Risk Study", ces difficultés d'attention chez ces enfants avec vulnérabilité SZ, mesurées entre l'âge de 7 et 12 ans, étaient corrélées à l'adaptation comportementale ; c'était même un facteur prédictif de schizophrénie à l'âge adulte. Par ailleurs, des scores bas sur l'ADI (Attention Deviance Index) dans l'enfance, prédisaient chez ces enfants avec vulnérabilité SZ : une anhédonie à l'adolescence, puis un isolement social à l'âge adulte. Dans cette même étude, les variations de la mémoire verbale dans l'enfance ainsi que les déficits en habileté motricité globale étaient aussi corrélées avec la schizophrénie à l'âge adulte. (Erlenmeyer-Kimling, et al., 2000)

Les résultats concernant le quotient intellectuel quant à eux, sont contradictoires, bien que les études mettent plus souvent en évidence un QI plus bas que les contrôles ; ce n'est pas toujours le cas et le QI des enfants avec vulnérabilité est parfois préservé. (Niemi, Suvisaari, & A. Tuulio-Henriksson, 2003)

Dans une méta-analyse plus récente sur les troubles neuro-cognitifs, par Agnew-Blais et Seidman, les jeunes avec vulnérabilité SZ avaient des déficits modérés par rapport aux contrôles. Les altérations les plus marquées se situaient au niveau du QI (taille d'effet $d=0,777$), du vocabulaire ($d=0,749$), et des tests de lecture sur mot unique ($d=0,698$).

Les mesures de mémoire déclarative verbale ($d=0,541$), d'attention soutenue, et de mémoire de travail entre autres, les différences avec les contrôles étaient présentes mais moins marquées (tailles d'effet modérées). Tous ces déficits étaient moins marqués que chez les patients avec SZ, mais presque aussi importants que ceux des jeunes "cliniquement vulnérables" c'est à dire présentant déjà des signes évocateurs de psychose sans diagnostic franc.

(Agnew-Blais & Seidman, 2012)

2. B2.2. Vulnérabilité TBP

Pour les enfants et adolescents avec vulnérabilité TBP, les études sont moins nombreuses et posent des problèmes méthodologiques car les échantillons sont petits, les critères de recrutement des enfants et des contrôles divergent...etc

Les difficultés retrouvées de façon plus constante chez les enfants avec vulnérabilité TBP, sont les difficultés de **fonctionnement exécutif**. Cela ressort de l'étude de Klimes-Dougan qui note de moins bonnes performances exécutives chez les enfants TBP comparativement aux enfants contrôles. Les enfants de parent avec Trouble Dépressif Récurrent constituaient le troisième groupe de cette étude : leurs performances dans les divers domaines étaient similaires aux contrôles, donc à priori non altérées. (Klimes-Dougan, Ronsaville, Wiggs, & Martinez, 2006) Dans l'étude de Meyer et al, les résultats de jeunes adultes avec vulnérabilité TBP évalués pendant l'adolescence, montraient une corrélation entre TBP futur et altérations des fonctions exécutives à l'adolescence. En effet, **pour 67% des jeunes adultes devenus bipolaires**, les évaluations faites à l'adolescence montraient **des dysfonctions exécutives**, contre seulement 19% des adultes ayant développé un Trouble Dépressif et 17% des adultes n'ayant pas développé de maladie. Ces modifications des fonctions exécutives n'étaient pas liées à un déficit attentionnel. (Meyer, et al., 2004)

Concernant le quotient intellectuel, comme pour les enfants avec vulnérabilité SZ, les résultats sont controversés pour les enfants/adolescents avec vulnérabilité TBP.

Les autres dimensions cognitives ont été peu étudiées pour les enfants avec vulnérabilité TBP mais des altérations de la mémoire, si on les compare aux contrôles, sont retrouvées, notamment des déficits spécifiques en mémoire spatiale. (Klimes-Dougan, Ronsaville, Wiggs, & Martinez, 2006)

2. B2.3. Vulnérabilité retrouvée dans une cohorte "mixte"

Dans la cohorte multi-générationnelle québécoise suivie par Maziade et al, étudiant ensemble des enfants de parent avec SZ ou TBP, les déficits cognitifs présentés par ces enfants étaient presque aussi importants que ceux des patients adultes, en terme de tailles d'effet, notamment pour : **la mémoire épisodique, la mémoire de travail, et les fonctions**

exécutives. Ces différences étaient significatives si on les comparait aux évaluations des enfants témoins, sans vulnérabilité génétique, et étaient souvent présentes à la fois chez les enfants de parent SZ et TBP. (Maziade, et al., 2009) (Maziade & Paccalet, 2013)

Trajectoire d'un marqueur cognitif : la mémoire épisodique

A partir de cette étude, Maziade et al, ont constaté que le marqueur cognitif présentant la taille d'effet la plus importante que ce soit pour les enfants/adolescents de parents avec TBP ou SZ, comparativement aux enfants contrôle, était la mémoire épisodique. Or, il se trouve que la mémoire épisodique est un des domaines cognitifs les plus touchés dans la schizophrénie, et qu'il existe aussi des altérations chez les patients avec TBP, bien que d'intensité moins importante que dans la SZ. Maziade et son équipe ont donc comparé les résultats aux tests : d'enfants/adolescents sains avec vulnérabilité TBP et SZ (moyenne d'âge d'environ 17 ans), des patients avec SZ ou TBP mais aussi d'apparentés adultes (de moins de 55 ans) ayant un membre de sa famille au premier degré atteint (leur parent, frère/soeur ou enfant). Il y avait également deux groupes contrôles sans pathologie ni antécédents (un groupe enfant et un groupe adulte).

Deux types de mémoire épisodique étaient comparés (avec des versions des tests adaptées à l'âge) :

- **la mémoire épisodique verbale** mesurée par le *California Verbal Learning Test (CVLT)* : rappel immédiat (5min) puis différé (20min) d'une liste de mots.
- **la mémoire épisodique visuelle** mesurée par la *Figure Complexe de Rey (FCR)* : apprentissage visuo-spatial : copie, rappel immédiat (5min) puis différé (30min) de la Figure de Rey. (cf. Annexe 1)

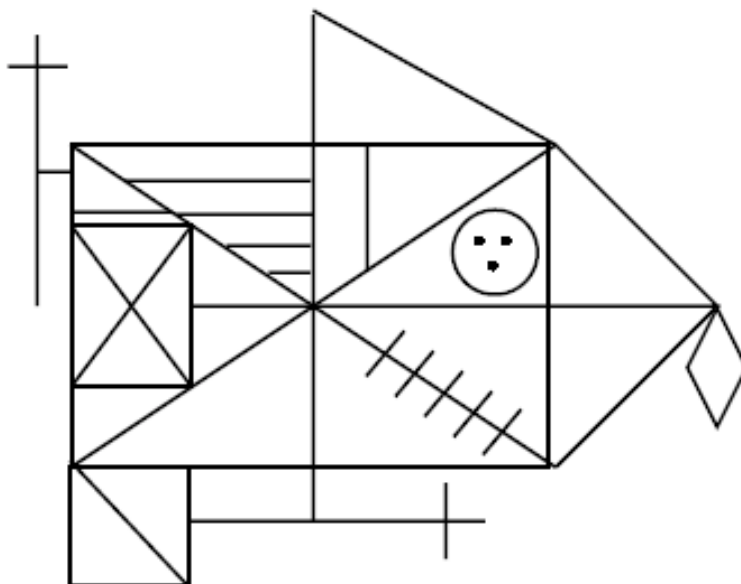


Figure 2 : Figure complexe de Rey, d'après Rey (1959).

Dans leur étude, les résultats pour la mémoire épisodique verbale (immédiate et différée) étaient moins bons, par rapport aux contrôles dans les deux groupes d'apparentés sains (adultes apparentés ou enfants de parent avec TBP ou TDR) et dans le groupe de patients adultes (avec toujours de meilleures performances de patients avec TBP versus SZ). En revanche, pour la mémoire épisodique visuelle (testée par la figure de Rey) : seuls les patients et les enfants de patients (que ce soit avec TBP ou SZ) avaient des résultats moins bons que les contrôles. Les apparentés adultes sains présentaient quant à eux des résultats comparables à ceux des sujets témoins, que ce soit pour les apparentés de personnes avec SZ ou avec TBP. (cf. Annexe 2)

Étant donné que les enfants/adolescents avec vulnérabilité TBP et SZ se situaient **avant** l'âge d'incidence de la maladie, et que les apparentés adultes se situaient après cet âge d'incidence et donc ne développeraient probablement plus la maladie, Maziade et al, ont fait des hypothèses sur la signification de la différence entre ces déficits.

L'altération de la mémoire verbale uniquement pourrait donc être considérée comme un phénotype intermédiaire marquant une vulnérabilité dans les familles avec TBP et SZ et permettant de détecter des personnes non affectées mais ayant le gène.

En parallèle, l'altération de la mémoire visuelle, absente chez les adultes avec vulnérabilité mais non malade, pourrait peut-être permettre de prévenir le risque futur de maladie. Cependant, les auteurs notent que à ce jour, la mémoire visuelle épisodique a été beaucoup moins étudiée dans les troubles psychiatriques.

Les auteurs soulignent également que les effets de ces déficits en mémoire épisodique ont peut-être un retentissement sur la vie sociale de ces enfants et adolescents, ou le développement de l'image de soi ; retentissements qu'il faudrait explorer.

A noter que les apparentés, que ce soit les adultes ou les enfants de patients, étaient exclus s'ils présentaient un diagnostic de psychose, de TBP ou de dépression uniquement, mais entre 30 et 37% présentaient une pathologie autre (troubles anxieux essentiellement, TDAH, abus de substance, trouble du langage et apprentissage). Pour les apparentés adultes, la présence d'un diagnostic ne modifiait pas les résultats neuropsychologiques mais dans l'article, cela n'est pas détaillé pour les enfants/adolescents. Or on peut penser que la présence de troubles anxieux ou de troubles de l'attention peut à elle seule modifier les performances aux évaluations neuropsychologiques.

(Maziade, et al., 2011)

Dans la méta-analyse d'Agnew-Blais qui comparait les jeunes de moins de 30 ans ayant un parent avec SZ ou avec trouble schizo-affectif, les jeunes avec vulnérabilité SZ avaient aussi de moins bonnes performances que les jeunes avec vulnérabilité schizo-affective.

(Agnew-Blais & Seidman, 2012)

Certains déficits cognitifs sont donc retrouvés précocement pour une proportion non négligeable d'enfants et adolescents avec vulnérabilité, et ces déficits peuvent précéder l'apparition de la maladie.

2. B.3. La notion de trajectoires développementales pour les marqueurs cognitifs

C'est en suivant ces marqueurs, entre autres, que certains chercheurs souhaitent étudier les trajectoires développementales des enfants avec vulnérabilité, pour tenter de déterminer

des facteurs prédictifs de maladie future. Ils font l'hypothèse que différents endophénotypes cognitifs conduiraient à des trajectoires différentes.

Cependant, Maziade et al ont décrit que l'évolution de certains de ces marqueurs peut être inattendue : en effet en ce qui concerne par exemple la mémoire visuelle épisodique, alors que son altération dans l'enfance est corrélée à une plus grande incidence de la maladie à l'âge adulte, ils ont observé que le déficit tendait à se corriger au fur et à mesure du temps jusqu'à récupérer des valeurs similaires des sujets contrôles. Maziade et al émettent l'hypothèse qu'il existe un processus de récupération qui, grâce à la neuroplasticité, permet cette compensation. Il faut cependant garder à l'esprit que cette cohorte canadienne est composée de familles où la maladie (SZ et/ou TBP) est présente sur plusieurs générations, donc des familles qui sont à priori particulièrement vulnérables sur le plan génétique.

A partir de ces découvertes, Maziade et Paccalet font ***l'hypothèse d'un gène protecteur*** (à l'image des gènes suppresseurs de tumeurs pour certains cancers) qui serait **fréquent dans la population générale mais défectueux chez les patients.**

Dans un premier temps, ce gène altéré ségrégerait dans les familles touchées par ces troubles mentaux : il faciliterait alors l'expression de la maladie dans ces familles, sans modifier le phénotype.

Dans un second temps, de nombreux autres gènes sont impliqués et présents à la fois chez les patients de familles très touchées mais aussi chez les patients sans antécédents familiaux. Ces gènes multiples seraient la cause de l'hétérogénéité s'exprimant par divers endophénotypes.

Ils proposent donc que la "récupération", décrite plus haut, soit permise par l'expression de ce gène protecteur, permettant aux enfants avec vulnérabilité SZ ou TBP, porteurs d'endophénotypes, de ne pas développer la maladie.

En effet, nous avons vu plus haut que les adultes non malades, apparentés de patients, avaient eux-mêmes des troubles cognitifs comparables à ceux des patients, mais d'intensité atténuée. Dans ce modèle : les apparentés portent l'endophénotype mais n'expriment pas la maladie grâce à ce gène protecteur normal ; alors que les patients seraient porteurs d'une version mutée défectueuse du gène protecteur.

La récupération des enfants, initialement porteurs des endophénotypes, se ferait par l'intermédiaire de la neuroplasticité. Les compensations permises par la neuroplasticité sont possibles car elles sont déjà observables dans d'autres affections, par exemple : la compensation d'une surdité par le développement accru d'autres sens.

(Maziade & Paccalet, 2013)

2. C. Anomalies de mesures physiologiques :

2. C.1. Anomalies à l'Electro-rétinogramme (ERG)

L'électro-rétinogramme est un outil qui permet d'étudier la réponse dynamique des récepteurs de la rétine, que sont les cônes et les bâtonnets. Celui-ci se modifie en fonction de l'intensité de lumière (d'où les variations de l'ERG entre les différentes saisons).

Il est intéressant d'étudier la rétine car elle appartient au système nerveux central et peut permettre d'explorer les désordres cérébraux. En effet, certaines études ont déjà montré qu'il existait des anomalies à l'ERG dans la dépression saisonnière, la schizophrénie mais aussi l'autisme. Comme la dopamine est un des neurotransmetteurs principaux de la rétine, on pense que c'est ainsi que l'ERG refléterait de façon indirecte l'activité cérébrale.

2. C1.1. Principe de l'ERG :

L'ERG est un examen non invasif mesurant la sensibilité rétinienne.

L'ERG photopique évalue la fonction des cônes, en *vision de jour* ; alors que l'ERG scotopique permet d'évaluer la fonction des bâtonnets en *vision de nuit*.

Les cônes et les bâtonnets sont deux formes différentes de photorécepteurs (ou cellules photo-réceptrices = neurone sensoriel sensible à la lumière présent sur la couche postérieure de la rétine)

L'ERG est composé d'une ou de deux ondes :

- La première est négative c'est l'onde a (générée principalement par les *photorécepteurs*) ;

- La seconde est positive : elle est souvent d'amplitude plus importante, c'est l'onde b (générée par le *complexe cellule bipolaire-cellules de Muller* de l'espace post-synaptique, jusqu'aux *photorécepteurs*).

Lorsque l'on est à des amplitudes basses il n'y a pas d'onde a, c'est le cas dans les conditions scotopiques.

Pour chaque système de cône ou de bâtonnet il existe une LRF (luminance-response function) spécifique de laquelle on va dériver les paramètres :

- de l'amplitude de saturation = V_{max}
- et de sensibilité rétinienne = $\text{Log } K$

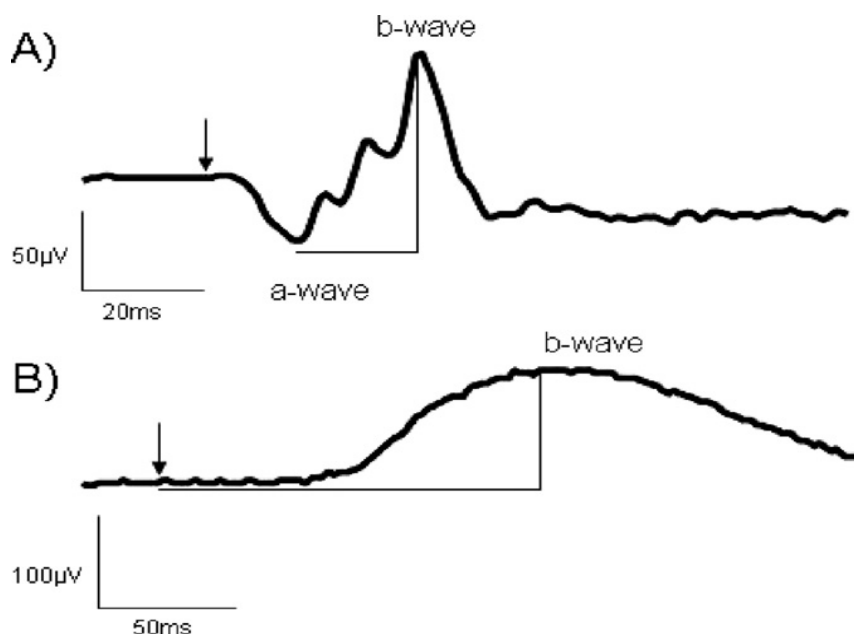
Figure 1. (Hébert, et al., 2010) :

Calcul du V_{max} en conditions :

A = photopiques

B = scotopiques

La flèche correspond à la stimulation lumineuse.



2. C1.2. Modifications de l'ERG chez les enfants et adolescents non malades avec vulnérabilité SZ ou TBP :

L'hypothèse de départ de cette étude était que l'ERG des enfants de parents avec TBP et SZ serait le reflet d'un dysfonctionnement neurodéveloppemental au niveau cérébral.

Les enfants et adolescents appartenaient à la cohorte québécoise EQKS déjà étudiée par Maziade et al. Étaient inclus uniquement les enfants qui n'avaient ni TBP ni SZ. Ils étaient donc des sujets avec vulnérabilité mais encore "non affectés", même si le taux de psychopathologie autre était de 60%, comme nous l'avons vu plus haut.

L'hypothèse de départ se confirme : en effet, la réponse des bâtonnets sur l'ERG (*sur l'amplitude de l'onde b à V_{max}*) était significativement moins importante chez les enfants avec vulnérabilité TBP ou SZ que chez les enfants contrôles. En revanche la réponse des cônes était comparable chez les contrôles et les enfants avec vulnérabilité. Les potentiels facteurs confondants (sexe, âge, saison) ne modifiaient pas ces résultats. Par ailleurs, la

modification de la réponse aux bâtonnets était comparable chez les enfants de parent avec TBP ou avec SZ, quelque soit leur âge.

Cela confirme que schizophrénie et trouble bipolaire partagent des caractéristiques communes sur le plan à la fois phénotypique, génétique et physiologique.

Par ailleurs, les auteurs en ont déduit que la réponse des bâtonnets sur l'ERG pouvait donc être un marqueur biologique de vulnérabilité à la fois précoce, car présent avant l'âge d'incidence du TB et de la SZ, et spécifique ; cela mérite d'être étudié plus en profondeur sur des études prospectives longitudinales.

(Hébert, et al., 2010)

2. D. Discussion

Toutes ces anomalies peuvent être considérées comme des marqueurs développementaux (endophénotypes) dont la trajectoire doit être surveillée afin de déterminer si ces marqueurs sont l'expression ou non de la vulnérabilité génétique pour les troubles mentaux chroniques de l'adulte que sont la SZ et le TBP.

On peut cependant regretter que ces marqueurs soient analysés "hors contexte", c'est à dire qu'ils ne soient pas mis en lien avec les évènements de vie du patient et ses expériences relationnelles et familiales, par exemple. En effet, il nous semble que le vécu subjectif du patient pourrait aussi nous donner des points de repères et des indications sur l'influence que ceux-ci peuvent avoir sur ces "trajectoires neurodéveloppementales".

- PARTIE 3 -

Réflexions et Perspectives

Lors du congrès de l'ESCAP (European Society of Child and Adolescent Psychiatry) en juillet dernier, Mary Cannon, psychiatre d'adultes, débute son intervention en soulignant l'évolution de la recherche sur la schizophrénie : on s'intéresse progressivement aux âges de plus en plus précoces de l'adolescence et maintenant de l'enfance, en tentant de repérer les premiers symptômes précurseurs d'une future schizophrénie. Avec beaucoup d'humour elle continue en disant que tous les psychiatres devraient être psychiatres d'enfants et d'adolescents. En effet, d'après elle, diagnostiquer une schizophrénie ou un trouble bipolaire établi est comme poser un diagnostic de cancer à la phase 4 : il est déjà trop tard. Bien sûr la rapidité de prise en charge et une alliance thérapeutique rapide peuvent permettre d'adoucir le retentissement de la maladie...et encore. Il faudrait donc prendre en charge la maladie avant même qu'elle soit complètement déclarée, pour tenter de prévenir son apparition. (Cannon, 2013)

Mais comment prévenir une maladie dont on ne connaît pas encore les mécanismes précis? Nous évoquons ici les perspectives pour la recherche et la prévention.

1. Intervention thérapeutique et enfants avec vulnérabilité SZ et TBP

Le repérage de difficultés actuelles ou de psychopathologie chez l'enfant est important : il permettra de pouvoir prendre en charge les enfants et les adolescents plus précocement pour tenter de limiter et de ralentir l'évolution psychopathologique.

Cependant, nous sommes encore loin de pouvoir proposer des interventions préventives ciblées et spécifiques. L'étude des enfants avec vulnérabilité SZ et TBP n'en est encore qu'à ses prémices et nous avons pour l'instant encore, plus de questions que de réponses. Les

études actuelles des caractéristiques présentes chez ces enfants sont plutôt descriptives qu'explicatives. Il est encore difficile d'établir des liens clairs, et cela ne sera peut-être jamais possible ! En effet, même si les troubles mentaux s'expriment de manières similaires, l'histoire de chaque personne est unique et singulière.

Les études concernant la prévention du trouble bipolaire chez les enfants avec vulnérabilité génétique sont peu nombreuses et proposent surtout des interventions psychothérapeutiques. (Jones & Bental, 2008) Cependant, les chercheurs s'intéressent de plus en plus au sujet.

Miklowitz et al, par exemple, ont étudié dans un essai thérapeutique randomisé, les effets d'une psychothérapie centrée sur la famille d'une durée de 4 mois. Le critère de jugement était la réduction des symptômes thymiques. Les enfants étaient âgés de 9 à 17 ans (moyenne d'âge de 12 ans) et avaient déjà soit un TBP non spécifié, un épisode dépressif ou une cyclothymie ; ils présentaient également une vulnérabilité TBP (apparenté du 1er degré atteint). Les séances familiales comprenaient de la psycho-éducation et des entraînements à la communication et à la résolution de problème. L'autre groupe recevait deux séances éducatives en famille. L'intervention centrée sur la famille permettait une réduction plus rapide des symptômes thymiques et une rémission plus longue, évaluée sur 1 an. (Miklowitz, et al., 2013)

D'autres études sont actuellement en cours notamment en Espagne ou aux États-Unis. Le sujet est d'ailleurs d'actualité car il était évoqué sous diverses formes au congrès de l'ESCAP de cette année.

Pour ce qui est de la schizophrénie, les études se multiplient pour la population de jeunes adultes considérés comme "à risque de psychose". Cependant ce statut dit "à risque" est basé plutôt sur des caractéristiques cliniques que familiales : présence de symptômes psychotiques brefs, limités et intermittents ; ou symptômes psychotiques atténués ; ou encore présence de traits "psychotiques" (retrait social...etc). Ce syndrome de risque serait potentiellement prodromal à la psychose.

Il était d'ailleurs question d'inclure un "syndrome" de ce type dans le DSM 5 sous le nom de "syndrome de psychose atténuée" (attenuated psychosis syndrome) comprenant : symptômes atténués d'hallucinations, délire, discours désorganisé mais avec un ancrage

dans la réalité préservé. Étaient également pris en compte des critères de fréquence et de détresse ou de handicap associé, et il devait y avoir une aggravation des symptômes sur la dernière année sans répondre aux critères de trouble psychotique. Cependant ce syndrome fût l'objet de controverses importantes et fût finalement classé dans la section des états mentaux "à étudier" ("conditions for further studies"). (Machado, Caye, Frick, & Rohde, 2013) En effet, seuls 30% des personnes avec ce syndrome évoluent vers un trouble psychotique ou bien une schizophrénie ou encore un trouble schizo-affectif. (Woods, Carlson, & McGlashan, 2010) La crainte de certains est donc qu'on en vienne à "sur-pathologiser des expériences humaines s'inscrivant dans un continuum allant du normal au pathologique" (Evrard & Rabeyron, 2012), et que les lobbies pharmaceutiques se précipitent sur l'apparition de ce syndrome dans le DSM pour pousser à la prescription d'antipsychotiques.

Pour en revenir aux interventions à visée préventive, elles sont donc souvent centrées sur des sujets jeunes "à risque clinique" pour la psychose. Il existe aussi quelques études sur les adolescents et chez les jeunes adultes dits "à ultra haut risque de schizophrénie" (les termes et les définition varient selon les auteurs) défini par la vulnérabilité génétique (histoire familiale) combinée avec l'expression clinique des symptômes dits "prodromaux" que nous évoquions. Les interventions évaluées comme alternatives aux antipsychotiques vont des thérapies cognitivo-comportementales aux approches visant à améliorer le fonctionnement social jusqu'à la prescription d'acide gras oméga 3. (Mees, Zdanowicz, Reynaert, & Jacques, 2011) En effet, l'utilisation des antipsychotiques dans une optique de prévention est discutable si on évalue la balance bénéfices-risques, particulièrement s'il s'agit d'enfants. Comme il est encore difficile d'identifier des marqueurs de risque précis et spécifiques, on ne peut se permettre de prescrire des antipsychotiques à des enfants qui, certes sont vulnérables pour la maladie, mais dont la majorité ne développeront ni SZ ni TBP. Nous verrons aussi plus loin (chapitre 3. C.), qu'il est aussi difficile de décider quelle doit être la nature des interventions préventives.

2. Présentation du projet de recherche de M. Maziade, Université de Laval, Québec

2. A. L'équipe

L'équipe de Michel Maziade est composée de professionnels en psychiatrie ou psychologie de l'enfant et de spécialistes en : épidémiologie génétique et psychiatrique, neuropsychologie de l'adulte et de l'enfant, électrorétinographie, psychopathologie développementale, neuroplasticité, signalisation moléculaire et biostatistique. Ils travaillent depuis plusieurs années déjà sur l'EQKS, cette cohorte québécoise composée de familles touchées par la SZ et/ou le TBP sur plusieurs générations.

2. B. Hypothèses et Objectifs

Comme nous l'expliquions plus haut, l'équipe de Michel Maziade part du principe empirique que schizophrénie, trouble bipolaire et trouble dépressif récurrent partagent un socle commun sur le plan phénotypique et développemental, et que leurs trajectoires ne se différencieront que plus tard, à un moment donné du développement, pour évoluer vers une psychopathologie différente, caractéristique de chaque maladie.

Leur objectif est donc de repérer les enfants avec vulnérabilité SZ, TBP ou TDR, de les suivre et de leur proposer des interventions à visée à la fois thérapeutique et préventive.

1. Interventions à visée thérapeutique : pour apporter un apaisement et un accompagnement des difficultés des enfants avec vulnérabilité ayant déjà des manifestations comportementales ou développementales.

2. Interventions à visée préventive, dans l'espoir :

- De retarder de plusieurs années l'âge d'apparition de la maladie
- D'alléger la sévérité de la maladie et de son impact sur le fonctionnement social pour ceux chez qui la maladie apparaîtra.
- De prévenir l'apparition de la maladie

2. C. Population cible : définition d'un "syndrome de risque"

Seront recrutés des enfants de 6 à 18 ans, touchés par plusieurs facteurs de vulnérabilité différents, pour permettre de cibler les personnes les plus susceptibles de développer plus

tard ces troubles psychiatriques chroniques. Pour cela, ils ont défini un « **Syndrome à Risque** » (« At risk syndrome ») commun à la SZ, au TBP et au TDR.

Ce "**Syndrome à Risque**" est déterminé par les cinq critères suivants :

1. Une histoire familiale d'une ou plusieurs de ces trois maladies
2. La présence d'une adversité environnementale sévère
3. La présence de symptômes psychotiques atténués
4. Des dysfonctions cognitives (mémoire, fonctions exécutives)
5. Des endophénotypes physiologiques tels que les modifications à l'électrorétinogramme (ERG)

Nous notons que ces critères s'appuient donc sur des facteurs de vulnérabilité connus, que nous avons décrit dans les parties précédentes : facteur génétique, facteur environnemental, expression d'une vulnérabilité clinique et cognitive, ainsi que la présence d'endophénotypes physiologiques. Leur hypothèse est la suivante : il est possible de suivre, au cours du développement, l'évolution de ces marqueurs précoces qui n'ont pas forcément les mêmes trajectoires développementales. Par ailleurs, l'objectif est aussi de pouvoir détecter les périodes "sensibles" du développement au cours desquelles les interactions gènes-environnement peuvent avoir un effet délétère.

2. D. Interventions proposées

Les interventions proposées par Maziade et son équipe sont variées, leur objectif étant de cibler différents endophénotypes neuro-développementaux :

1. Des interventions environnementales sur les abus et maltraitements associés à ce syndrome à risque
2. De la remédiation cognitive ciblant les déficits cognitifs et les anomalies à l'ERG
3. Des interventions pharmacologiques à doses expérimentales appropriées et connues pour avoir une influence sur les dysfonctions cognitives et la neuroplasticité

4. La stimulation magnétique transcrânienne directe avec paramètres de fréquences, de localisation sur le scalp et d'intensité déjà utilisés avec des résultats encourageants dans la schizophrénie, sera testée chez les personnes avec le syndrome à risque

Les investigateurs ont volontairement choisi des interventions susceptibles d'affecter la neurogénèse et/ou la plasticité cérébrale pour, dans un premier temps, tester les endophénotypes neurodéveloppementaux. Dans un second temps, les effets de ces interventions sur les endophénotypes seront mesurés tout au long de la trajectoire. L'hypothèse est que la modification des endophénotypes (mesurée par les modifications des réponses au test) permettra une amélioration des difficultés sociales et comportementales ainsi qu'une diminution des symptômes psychotiques atténués. Tous ces résultats sociaux, comportementaux et symptomatiques seront bien sûr évalués précisément.

" **L'effet attendu** est la *normalisation* des endophénotypes vers la trajectoire des sujets contrôle normaux." A terme, l'idéal serait de définir "la fenêtre temporelle" permettant une "optimisation de la normalisation" grâce à des interventions spécifiques. (*traduit de l'anglais*)

(Maziade, 2012)

3. Discussion et Réflexions éthiques

3. A. Prédire la maladie ?

Les objectifs de ce projet de recherche sont ambitieux : il s'agit de prédire les trajectoires développementales pour pouvoir alors prévenir l'apparition de ces trois troubles psychiatriques chroniques. Cependant cette question de la prédiction interpelle, ainsi que le terme employé de "normalisation". Même si les objectifs de prévention nous semblent intéressants, les moyens pour y parvenir sont assez radicaux, surtout si on considère qu'on s'adresse à une population d'enfants et d'adolescents. En effet, nous sommes encore bien loin de pouvoir prédire précisément et spécifiquement l'apparition de la maladie. On ne peut d'ailleurs pas savoir si ces anomalies endophénotypiques (troubles cognitifs, anomalies physiologiques) sont réellement liées à la cause de la maladie, et rien ne nous dit qu'en améliorant ces marqueurs, les "anomalies comportementales, sociales et symptomatiques

rentreront dans l'ordre". Il serait aussi intéressant de pouvoir explorer plus en profondeur, les liens entre troubles cognitifs et les facteurs environnementaux psychologiques. Par exemple, est-ce que le déficit attentionnel chez ces enfants peut être en lien initial avec un retrait d'attention? En effet, nous évoquions plus haut une étude indiquant qu'il y aurait plus de déficits attentionnels chez les enfants de parents évitant la communication. Il nous semblerait donc intéressant de prendre plus en considération les interactions gènes-environnement dans cette modélisation, et pas seulement pour déterminer "le timing" des fragilités.

3. B. Infléchir les trajectoires ?

Par ailleurs, parler de "normalisation de trajectoire" apparaît assez choquante à priori, présentée de cette manière en tout cas, d'autant plus qu'il s'agit de performances. Ce sont les enfants moins performants cognitivement qui sont ciblés, or on pourrait dire que chaque enfant doit pouvoir aller à son rythme... Cependant ces troubles risquent de devenir handicapants pour les enfants en situation scolaire, mais aussi sociale et dans leur fonctionnement de tous les jours avec des effets néfastes sur l'estime de soi par exemple.

Il ne faut pas oublier que, dans une perspective neurodéveloppementale,

Dans une approche plutôt psychodynamique, on peut imaginer que si les enfants vivent des situations stressantes au quotidien, leurs ressources psychiques et cognitives sont employées à lutter contre ce stress, d'où le manque de disponibilité pour des tests neuropsychologiques par exemple.

Quelque soit la perspective, dans une approche intégrative, il est tout de même important de prendre les difficultés à la fois psychologiques mais aussi instrumentales et sociales, pour que les enfants soient pris en compte dans toutes les dimensions de leur personne. Finalement, l'important pour ces enfants n'est pas tant qu'ils soient "normaux" mais qu'ils aient la possibilité de s'épanouir dans les différentes dimensions de leur personne.

3. C. Quelles interventions à visée préventives ?

Les hypothèses évoquées sont cependant intéressantes, et méritent d'être évaluées, mais il nous semble qu'il faudrait plutôt commencer par des interventions moins invasives telles que les interventions psychothérapeutiques, qui comme nous l'évoquions plus haut, ont des résultats relativement encourageant pour améliorer le pronostic des personnes dites "à haut risque de psychose". Par ailleurs, même s'ils ont peut-être des effets moins rapides pour modifier la plasticité cérébrale, les interventions psychothérapeutiques ont aussi leur rôle à jouer à ce niveau. Employer d'emblée la prescription médicamenteuse ou la stimulation transcrânienne (rTMS) nous semble prématuré, étant donné les effets secondaires potentiellement délétères pour l'enfant sans que l'on sache si le gain en terme de prévention sera réel. *Et ce, malgré le fait que la TMS ait déjà été étudiée chez les enfants présentant une pathologie neurologique, avec TMS par choc unique ou double choc, et les études semblent montrer qu'elles seraient sans risque après 2 ans (maturation de l'excitabilité corticale, fermeture de la fontanelle, et conduit auditif externe sensible).* (Lefaucheur, et al., 2011) Il nous semble cependant qu'il faille rester prudent car nous n'avons pas encore beaucoup de recul sur cette technique chez les enfants.

Par ailleurs, il ne faut pas oublier que les études sur ces populations d'enfants avec vulnérabilité SZ ou TBP sont encore assez récentes et les mécanismes d'apparition de la maladie ainsi que les mécanismes de cause à effet ne sont toujours pas clairs. Comme le souligne Barbara Cornblatt, une des investigatrices de la "New York High Risk Project", ce n'est pas parce qu'un médicament est efficace pour un traitement curatif, qu'il sera efficace en tant que traitement préventif. C'est comme si on prescrivait des antibiotiques plutôt qu'un vaccin pour prévenir une maladie bactérienne.

On en est encore aux prémices des études de trajectoires précises de ces enfants, et une prévention plus ciblée ne pourra intervenir que dans un deuxième temps. Peu d'études sur les interventions ont été réalisées à ce jour. (Cornblatt, 2002)

A ce stade, les facteurs sur lesquels on peut agir le plus efficacement a priori sans trop de risque, sont les interventions psychothérapeutiques personnelles ou familiales, mais aussi les rééducations instrumentales. En ce qui concerne les traitements médicamenteux et la rTMS, ils nécessitent peut-être plus de prudence.

Il faut toutefois noter que Maziade a choisi une population particulièrement vulnérable car combinant de nombreux facteurs de vulnérabilité : il définit ce "syndrome à risque" (at risk syndrome) associant à la fois : antécédents familiaux de TBP et/ou SZ donc des facteurs de vulnérabilité génétiques, la présence de symptômes psychotiques atténués (donc des manifestations subtiles de vulnérabilité clinique), la présence de caractéristiques endophénotypiques (troubles cognitifs et anomalies physiologiques à l'ERG, EEG...), ainsi qu'une adversité environnementale sévère (facteurs de vulnérabilité environnementaux : on peut imaginer qu'il s'agisse d'évènements de vie difficile, de maltraitance, de difficultés familiales). Ces facteurs, pris individuellement, nous l'avons vu, ont déjà un impact sur la survenue de la maladie ; combinés ils augmentent considérablement la vulnérabilité et donc à priori le risque de développer la maladie.

Effectivement les risques encourus par ces enfants avec vulnérabilité ne sont donc pas négligeables : jusqu'à un enfant sur deux touché par des difficultés psychopathologiques pendant l'enfance, avec des taux considérablement plus élevés de maladies à l'âge adulte.

Pour le moment, on ne peut agir sur la vulnérabilité génétique, en revanche on peut évaluer et tenter d'influencer plus facilement le contexte environnemental dans lequel l'enfant/l'adolescent vit, pour tenter d'atténuer l'effet que les facteurs déstabilisants auront sur cette population plus vulnérable. Les facteurs environnementaux qui concernent les relations familiales par exemple, nous intéressent pour la clinique. Dans les études que nous avons analysées, les enfants avec vulnérabilité SZ étaient plus sensibles par exemple eu mode de communication et à la qualité de leurs relations avec leurs parents que les autres pour prédire une schizophrénie future. (cf. chapitre 1.C.5.)

Même si on ne peut agir sur la vulnérabilité génétique, Maziade et al, se proposent de tenter d'agir sur la vulnérabilité neurobiologique, en partant de l'hypothèse, comme nous l'évoquons dans la première partie que SZ, TBP et TDR sont des maladies neurodéveloppementales.

3. D. Autres considérations éthiques :

Le trouble psychiatrique chronique pose des problèmes individuels, familiaux mais aussi sociétaux. Il est toujours associé à une stigmatisation comme si la maladie mentale était "honteuse".

Il semble que parler des enfants de parent avec trouble mental soit tabou, et souvent associé dans l'esprit des professionnels à la nécessité d'impliquer les services sociaux. A nouveau, la protection de l'enfance est un sujet important, mais les personnes avec trouble mental ne sont pas forcément toutes moins aptes à s'occuper de leurs enfants. En ce qui concerne notre sujet, il semble que cela devient plus problématique dans le cas de la schizophrénie ou de la psychose ; ainsi que pour toute maladie au retentissement fonctionnel majeur et handicapant sur la vie du patient. Si la personne est alors "empêchée" de façon majeure dans tous les domaines de sa vie, il n'est pas étonnant qu'elle soit aussi entravée dans son accès à la parentalité.

Nous nous sommes posés la question du risque de stigmatisation associé à l'idée que les enfants de parents avec SZ, TBP et TDR avaient plus besoin d'aide que les autres. Mais le stigma de la psychiatrie dans la société est déjà présent. Est-il préférable d'ignorer nos connaissances au sujet des vulnérabilités de ces enfants par crainte que d'en parler soit plus douloureux pour les parents ou stigmatisant pour les enfants ?

La question n'est pas de mettre en cause les aptitudes parentales, elle est plutôt d'expliquer avec tact et de manière adaptée à chacun, ce que l'on sait sur les difficultés que peuvent avoir ces enfants, mais aussi ce que l'on ignore, pour ouvrir la discussion à ce sujet. La crainte est peut-être aussi de susciter des questionnements chez les parents et de les faire douter... Mais les parents qui sont soucieux de leurs enfants ont souvent déjà cette question de l'héritabilité de leur maladie en tête, même en l'absence de trouble mental d'ailleurs. Cette culpabilité est sans doute accrue par le souci d'être parfois entravés dans leurs fonctions parentales en période de crises. Même si les questions ne surgissent pas tout de suite, elles surviennent souvent dans l'après-coup, à condition peut-être que ces parents aient un insight suffisant, ce qui encore une fois pose parfois problème dans la psychose. Mais quelles que soient les causes de la maladie, cette culpabilité peut devenir mortifère et empêcher d'avancer. Au cours de nos prises de contacts autour de ce projet de recherche futur, nous avons eu l'occasion de rencontrer quelques psychiatres d'adultes. Ceux-ci

mettaient en avant que souvent les parents qui craignent le plus d'être nocifs pour leurs enfants ne sont pas ceux qui le sont le plus. En effet cette remise en question leur permet peut-être aussi de mieux s'appuyer sur les autres.

Ainsi, il faut que les professionnels de psychiatrie puissent parler ouvertement de ce sujet, sans adopter de position jugeante et sans à priori. Cette position est à notre avis plus libératrice pour les parents, puis plus tard pour les enfants, qu'enfermante. Il convient, bien sûr d'aborder la question avec tact et empathie, avec le souci aussi bien du patient que de l'enfant. L'alliance thérapeutique avec le patient est cruciale que ce soit pour apporter une aide aussi bien au parent qu'à l'enfant. Comme nous le verrons plus loin, donner la parole aux enfants dans ce contexte, à leur place d'enfant, est aussi important. Il permet de les décharger du poids de la responsabilité et de la culpabilité que les enfants s'attribuent souvent quand leur parent va mal ou se dispute avec son entourage, quelle qu'en soit la raison.

4. Intérêts pour la clinique à l'heure actuelle

Il faut bien garder à l'esprit que tous les enfants de parents avec SZ et TBP ne développeront pas eux-mêmes la maladie. En effet, la majorité de ces enfants n'aura pas de troubles à l'âge adulte. Cependant, jusqu'à la moitié des enfants auront des difficultés psychologiques ou développementales pendant l'enfance, qui s'apaiseront ou non plus tard. Les proportions de risques de troubles futurs à l'âge adulte restent importants dans toutes les études si on les compare à ceux de la population générale et méritent donc d'être pris en compte.

Si les troubles cognitifs sont difficiles à dépister sans test neuro-psychologique, les symptômes précurseurs et les troubles psychopathologiques, même s'ils sont non spécifiques sont beaucoup plus simples à identifier. Ils doivent néanmoins être recherchés, et il faut pour cela connaître l'enfant. Souvent, les familles sont isolées du fait de la maladie et de la crainte du regard des autres, et les difficultés de ces enfants ne sont donc pas toujours prises en charges. En effet, dans beaucoup d'études, les enfants étaient diagnostiqués pour la première fois à l'occasion de la recherche. Nous l'avions déjà souligné dans l'étude de Garcia-Amador dont les investigateurs notaient que 80% des enfants étaient diagnostiqués pour la première fois à l'occasion de l'étude. (Garcia-Amador, et al., 2013)

Même s'il faut être prudent de ne pas "sur-pathologiser", ne rien faire, sachant que ces enfants sont beaucoup plus vulnérables que les autres à des troubles psychiatriques chroniques graves, pose également un cas de conscience. Le dépistage nous semble important car les symptômes présentés par ces enfants, qu'ils soient précurseurs ou non d'une maladie future, sont déjà le signe d'une souffrance psychique. Attendre qu'elle s'aggrave pour la prendre en compte une fois que la maladie est réellement installée, est déjà trop tard.

5. Importance des liens entre psychiatres d'adultes et d'enfants dans le cadre d'un projet de prévention

Compte tenu des enjeux de prévention pour les enfants de patients, il nous semble indispensable que s'opère une collaboration entre psychiatres d'adultes et psychiatres d'enfants, cliniciens et chercheurs. Ce partenariat est important car d'une part, les psychiatres d'adultes accompagnent les parents des enfants avec vulnérabilité SZ et TBP, avec lesquels il nous faudra travailler. D'autre part, ils sont aussi potentiellement les psychiatres d'un certain nombre de ces enfants, qui, devenus adultes, présenteront une pathologie psychiatrique.

Le recrutement des enfants avec vulnérabilité génétique pour ces maladies se fera donc par l'intermédiaire de leurs parents, eux-mêmes suivis (au moins pour l'un des deux) en psychiatrie d'adulte. Ce sera l'occasion de mettre en commun nos questionnements et nos idées sur la façon d'apporter de l'aide à ces familles, et en particulier aux enfants concernés. Pour diverses raisons, ces sujets sont difficiles à aborder avec les patients. Comment, malgré tout, mieux prendre en compte leurs enfants, alors que la prise en charge du patient seul est parfois déjà compliquée ou problématique?

5. A. Quelle place pour la parentalité en psychiatrie d'adultes ?

Une étude française a montré que la question de la parentalité en psychiatrie d'adultes est rarement évoquée. Les proches impliqués sont souvent ceux qui peuvent offrir un soutien au patient et à la prise en charge. En tout cas, quand la parentalité est évoquée, elle est plutôt tournée vers les parents du patient et l'évocation de son enfance à lui, mais peu sur ces relations à ses propres enfants. Cette étude a mis en évidence plusieurs raisons à cela : d'une

part un manque de formation des psychiatres à ce sujet, et une crainte de stigmatiser davantage leurs patients qui sont parents. Du côté des patients, la crainte d'une implication des services sociaux ou d'un placement de l'enfant est sans doute parfois présente, d'où une méfiance de leur part qui entrave la discussion. Du côté des psychiatres, les pratiques de soins centrées sur le patient, la lourdeur des pathologies parentales, mais aussi le manque d'expérience sur la clinique de l'enfant, peuvent aussi expliquer les réticences à aborder cette question de l'information et de la prise en charge des patients. (Oppenheim-Gluckman, Loisel, Chambry, Weiss, & Falissard, 2009)

A l'occasion de ce projet de recherche, nous avons rencontré plusieurs psychiatres d'adultes toulousains. Tous montraient de l'intérêt pour le sujet et étaient en demande d'information et d'outils pour mieux aider les enfants de leurs patients, mais aussi pour mieux accompagner le patient autour de questions de la parentalité.

Les psychiatres que nous avons rencontrés étaient par ailleurs favorables à ce type de projet de recherche, et d'accord pour apporter une aide au recrutement des familles. Pour ce qui est d'un investissement plus important dans l'élaboration et l'adaptation du protocole de recherche, les difficultés étaient plutôt liées à un manque de temps.

Nous avons également pu rencontrer une équipe pluridisciplinaire d'un Centre Médico Psychologique pour adultes. Les questionnements des professionnels infirmiers notamment portaient sur la crainte de stigmatiser davantage les patients et de les mettre en difficulté en évoquant des questions impliquant leurs enfants. Nous avons envisagé la possibilité de rencontrer certains parents qui sont patients pour prendre leur avis sur ce type de recherche, mais il nous a paru compliqué de susciter des questions et d'informer sur les difficultés potentielles rencontrées par leurs enfants sans avoir déjà mis en place le projet de recherche et les structures pour les accueillir. En effet, sur le plan éthique, il n'est pas acceptable repérer des difficultés chez des enfants sans pouvoir proposer de soins ou d'interventions d'aval.

5. B. Les enfants en psychiatrie d'adultes : recommandations

La question d'un repérage précoce, en psychiatrie d'adultes, des facteurs de vulnérabilité pour les enfants des patients, est complexe et peu abordée dans la littérature.

Dans deux pays : en Australie et au Royaume Uni il existe des recommandations nationales concernant les enfants des patients pris en charge en psychiatrie. Il existe également des lois à ce sujet en Norvège et en Finlande. Elles concernent tous les patients suivis en psychiatrie, et pas uniquement ceux atteints de SZ ou de TBP.

Alors que les recommandations anglaises sont essentiellement centrées sur la protection de l'enfance en danger, les recommandations australiennes sont plus intégratives. (Henshaw & al, 2011)

En effet, ces dernières, même si elles rappellent également le principe prépondérant de la protection de l'enfant, s'intéressent aussi à l'importance du maintien des liens et d'une information de l'enfant, appropriée à son niveau de développement et de compréhension. Elles insistent également sur les responsabilités, les droits et les devoirs parentaux et l'influence du bien-être et de la santé parentale sur ceux de l'enfant. Le ministère australien recommande enfin la promotion, la prévention et l'intervention précoce auprès des enfants et de leur famille grâce à des partenariats et collaboration entre les professionnels de santé mentale.

(Robinson P. , 2003)

Cependant dans ces recommandations anglaises et australiennes sur les enfants de patients suivis en psychiatrie, la notion de repérage de psychopathologie de ces enfants est très peu évoquée et non codifiée.

En Norvège, des lois récentes préconisent également l'évaluation des difficultés potentielles des patients qui sont parents et de s'assurer que les besoins des enfants sont bien pris en compte. Une étude en cours propose la mise en place systématique, en psychiatrie d'adulte, d'un questionnaire d'évaluation centré sur la famille pour identifier les parents et les familles qui ont besoin d'aide. Dans un deuxième temps, est alors proposé, si nécessaire une intervention préventive avec l'enfant et les parents "Child Talks". Le questionnaire initial est rempli par les parents et mesure leur sentiment de compétence parentale ainsi que leurs inquiétudes concernant leurs enfants. (Reedtz, Lauritzen, & Doesum, 2012)

En effet, la présence de certaines inquiétudes parentales repérées par le Parents Evaluation of Developmental Status (PEDS) serait prédictive de psychopathologie, notamment des inquiétudes pour le comportement de l'enfant ou pour des habiletés sociales. Elles auraient

d'ailleurs une spécificité et une sensibilité plus élevée quand les enfants sont âgés de plus de 4 ans (car à cet âge la part des problèmes développementaux serait moins importante).
(Glascoe, 2003)

5. C. Information et prise en charge des enfants en psychiatrie d'adultes

Indépendamment des risques de psychopathologie présente et future de ces enfants, l'expérience subjective des enfants confrontés aux troubles mentaux de leurs parents, en période aigüe ou non, doit aussi être écoutée.

a) Pourquoi informer les enfants?

Un certain nombre d'études qualitatives analysent les difficultés exprimées par les enfants eux-mêmes, lorsqu'ils sont exposés, de façon plus ou moins directe, aux difficultés psychiques et aux symptômes de leurs parents. On note que souvent, le trouble de leur parent ne leur est pas expliqué et ils ne le comprennent pas. Une étude canadienne faisait le constat de ce manque d'information des enfants et analysait leurs croyances au sujet du trouble parental (parents avec SZ, TBP ou TDR) : les plus jeunes enfants craignaient que leurs parents ne meurent et les plus âgés étaient dans la crainte de développer eux-mêmes la maladie plus tard. (Mordoch, 2010) Ils peuvent alors ressentir une cruelle solitude s'ils ne sont pas entourés par ailleurs. Dans une autre étude, en Suède, des adultes étaient questionnés sur leur expérience en tant qu'enfant en contexte de trouble parental : ils relataient aussi des expériences négatives avec un manque d'information, d'accompagnement et de soutien. (Knutsson-Medin, Edlund, & Ramklint, 2007)

Bilsborough a rassemblé les recommandations d'une vingtaine de "young carers", enfants de moins de 18 ans impliqués dans les soins à leurs parents avec trouble mentaux, à l'intention des professionnels de psychiatrie. Ils demandent aussi à être plus pris en compte, écoutés et informés autour de la maladie de leurs parents. En effet, ils se sentent souvent ignorés et inconsiderés. Ils expriment aussi le besoin qu'on leur dise qu'ils ne sont pas responsables des difficultés parentales et ils sont aussi en demande d'avoir un espace de parole individuel. (Bilsborough, 2004).

Cependant, cette question de l'information des enfants est difficile. Que leur dire? Par ailleurs, les psychiatres d'adultes ont moins l'expérience des consultations avec les enfants, et se sentent peut-être pris dans des conflits de loyauté avec leur patient.

b) Comment parler avec l'enfant, en psychiatrie d'adultes ?

Solantaus propose des éléments de réponse pour permettre de répondre aux questions de l'enfant sur ce qu'il se passe en respectant la place du parent. En effet, elle a présenté, au congrès de l'ESCAP en juillet dernier, un modèle d'intervention préventive dans lequel le parent et l'enfant sont accompagnés pour parler de la maladie. Ainsi, les parents sont d'abord vus séparément en consultation, pour préparer ensemble ce que le patient souhaite dire ou pas à son enfant. Il est important de pouvoir parler à ce moment-là des différents aspects de la maladie, et de ce qu'ils peuvent signifier, ou quel sens ils prennent pour leurs enfants. Le professionnel pourra aussi évoquer le fait que l'enfant se sente souvent coupable de la situation, ou faire des suggestions pour l'entretien avec l'enfant mais ce sont les parents qui prennent toujours les décisions finales. La ou les séances suivantes permettront de rencontrer l'enfant avec ses parents, d'accompagner et de soutenir le parent, en accord avec ce qu'ils auront convenu ensemble au préalable. L'enfant pourra aussi être vu séparément pour préparer les questions qu'il souhaite poser à son (ses) parent(s). Cette intervention a été évaluée sur un échantillon de 119 familles avec un parent traité pour dépression, et était efficace pour réduire l'anxiété et les difficultés émotionnelles des enfants évalués sur 18 mois. L'intervention était bien reçue à la fois par les professionnels et les familles, et ne générait pas plus d'inquiétudes ou de sentiment de stigmatisation dans ces familles. (Solantaus, 2013)

Ce type d'intervention s'applique à tout type de troubles mentaux chez le parent. Cependant, il nous semble évident que le moment pour ce type d'intervention doit être bien choisi et tenir compte de la capacité du parent à pouvoir se projeter dans ce type de discussions. Il va de soi qu'en pleine période de décompensation délirante pour une personne avec SZ, ou lors d'une crise suicidaire, l'urgence est aux soins au patient. L'information des enfants doit se faire dans un temps plus serein, et de manière adaptée à ce que le parent est en mesure d'apporter, si la maladie est très invalidante pour lui.

6. Proposition de trois niveaux d'intervention pour les enfants de parents avec SZ, TBP et TDR :

6. A. Objectifs

Nous proposons de mettre en place un système à trois niveaux pour les enfants de parents avec SZ, TBP et TDR. Trois niveaux, avec trois objectifs :

- accueillir les questionnements et la détresse potentielle de l'enfant face au trouble mental du parent, l'accompagner et l'informer, avec l'accord du (des) parent(s), et sa (leur) participation dans la mesure du possible.
- dépister les signes de psychopathologie présents chez les enfants, afin de les orienter vers des équipes de soins adaptés à leurs besoins actuels.
- déterminer les marqueurs de vulnérabilité de l'enfant, précurseurs potentiels précoces d'une évolution vers la maladie, dans l'espoir de proposer à terme des interventions à visées préventives plus ciblées.

L'intérêt du partage de connaissances et de la collaboration entre psychiatres d'adultes et d'enfants pour permettre de repérer les besoins et d'organiser des soins, si nécessaire, et chacun à sa place, autour de l'intégralité de la famille. L'idéal serait de pouvoir initialement proposer aux familles des consultations conjointes en psychiatrie d'adulte avec un psychiatre d'enfant ou un professionnel de psychiatrie d'enfant et d'adolescent.

6. B. Définition des niveaux d'intervention

Le premier niveau que nous proposons, est davantage centré, comme nous l'avons vu, sur la maladie parentale et les difficultés qu'elle suscite pour l'enfant. Il se situe plutôt au niveau de l'expérience subjective de l'enfant. C'est aussi l'occasion d'observer les interactions parents-enfants.

Le second niveau est celui du "dépistage psychopathologique" de l'expression d'une symptomatologie clinique correspondant à un diagnostic précis, même si la symptomatologie, nous l'avons vu, est souvent aspécifique. On se situe donc dans le champ à priori "connu" de la clinique pédopsychiatrique, même si l'on ne dispose pas du recul pour présager de l'évolution future.

Le dernier niveau est celui d'un repérage de marqueurs de vulnérabilité, pas forcément en lien avec une psychopathologie claire et objectivable : ce sont les endophénotypes cognitifs ou physiologiques, utiles pour de futures explorations génétiques. A ce niveau, nous sommes encore au stade de la recherche et il nous semble nécessaire de continuer à avancer dans l'étude des trajectoires pour mieux en comprendre les enjeux, et être prudent dans les propositions d'interventions thérapeutiques potentiellement délétères.

6. C. En pratique...

Le premier niveau est à mettre en place dans les services de psychiatrie adultes, avec des professionnels formés à la fois à la clinique de l'adulte et de l'enfant, dans l'esprit du "Child's Talk". Celui-ci nous semble intéressant même en l'absence de signes de difficultés chez l'enfant, dans la mesure où les parents sont demandeurs, et ne nécessite pas plus de 2 ou 3 séances. A l'issue, un travail familial plus approfondi pourra être proposé s'il émerge des choses qui le nécessitent.

Le second niveau d'intervention requiert de développer des liens plus étroits entre psychiatres d'adultes et d'enfants, et de créer si possible "une plate-forme parent-enfant" autour du trouble mental : un lieu ressource où les parents et l'enfant, alors qu'ils ont chacun leurs lieux personnels, se retrouvent ponctuellement pour faire le point ; ou plus régulièrement pour travailler par exemple des difficultés spécifiques (par exemple travail sur l'individuation et la communication dans le cas de la schizophrénie).

Alors que le second niveau correspondrait au versant clinique de "la plate-forme", le troisième niveau serait le versant recherche de la plate-forme et intégrerait des interventions communes à celles proposées par M. Maziade et son équipe. Elle permettrait de mettre en oeuvre les évaluations neuropsychologiques et physiologiques régulières correspondant au suivi des trajectoires "endophénotypiques" mais aussi les interventions telles que les remédiations cognitives ou interventions environnementales. Concernant les interventions pharmacologiques ou TMS, elles resteront à discuter pour les enfants ayant plusieurs marqueurs de vulnérabilité ("syndrome à risque").

Conclusion :

A l'heure de la conclusion, les questions restent plus nombreuses que les réponses. On ne sait toujours pas pourquoi, et comment, une personne bascule un jour vers une schizophrénie, un trouble bipolaire, un trouble dépressif récurrent. On sait que cela a quelque chose à voir avec la génétique, le biologique, l'histoire personnelle, et que souvent, même si l'entrée dans la maladie se fait brusquement, du jour au lendemain, il s'est déjà passé quelque chose dans l'enfance et l'adolescence.

Ces questions du pourquoi et du comment, si chères à l'être humain intelligent et à la curiosité souvent bien aiguisée, ne trouvent pas toujours de réponse. Au delà de la compréhension de la maladie sur un plan général et scientifique, il y a le sujet qui vit avec la maladie et qui doit donner un sens à ce qui lui arrive au coeur d'une existence parfois bien mouvementée.

Puis ce sujet a lui-même des enfants, une nouvelle vie commence, et se pose alors la question de l'avenir de cet ou de ces enfants-là. Qu'en sera-t-il pour eux? Parfois la maladie est tellement présente que la réalité a du mal à émerger dans l'univers délirant ou reclus du parent. Dans ce cas, s'ouvrir à un autre, même si c'est son enfant, est compliqué et suscite des émotions contradictoires, émotions que tout parent ressent à un moment ou l'autre mais qui sont, dans ce cas, gérées beaucoup plus difficilement.

Il existe à la fois un héritage de vie commune mais aussi un héritage familial, culturel, génétique. Enfin, il y a l'enfant et son unicité dans son développement et ses expériences propres.

Nous avons tenté d'exposer ici une infime partie des hypothèses dites "scientifiques" autour de ce sujet complexe et vaste qu'est le trouble psychiatrique chronique (SZ, TBP, TDR) chez le parent et de l'avenir pour son enfant.

Il n'est pas possible de prédire l'avenir, et prédire l'apparition de tels troubles psychiatriques est une tâche qui demande une grande prudence. *L'être humain est-il un être déterminé?* Sans nous lancer dans ces considérations philosophiques, il nous semble que ce sujet pose effectivement des questions beaucoup plus profondes et complexes que la simple question scientifique de prédiction d'une maladie. Celle-ci n'est sans doute jamais simple d'ailleurs,

pour quelque maladie que ce soit. Elle a cependant un intérêt si elle peut permettre d'aider ces enfants à mieux grandir, plus sereinement, et d'aider ces parents à les y accompagner, dans l'espoir que ces efforts permettront d'éviter que la maladie apparaisse à nouveau dans cette génération suivante.

Bibliographie

- Agnew-Blais, J., & Seidman, L. (2012). Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: A quantitative and qualitative review. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1-39.
- Aleman, A., Hijman, R., Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia : a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156 (9), 1358-1366 .
- Aleman, A., Kahn, R., & Selten, J.-P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 60, 565–571.
- Asarnow, J., Tompson, M. C., & Mcgrath, E. P. (2004). Childhood-onset schizophrenia: clinical and treatment issues. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 45, 180-194.
- Argyropoulos, V., Landau, S., Kalidindi, S., Touloupoulou, T., Castle, D. J., Murray, R. M., et al. (2008). Twins discordant for schizophrenia: psychopathology of the non-schizophrenic co-twins. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118, 214–219.
- Balanzá-Martínez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., et al. (2008). Neuroscience & Biobehavioral Reviews Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. 32 (8), 1426-38.
- Basset, A., & Chow, E. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Current Psychiatry Reports*, 10, 148-157.
- Bassett, A. S., & al., e. (2003). The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1580–1586.
- Bassett, A., Scherer, S., & Brzustowicz, L. (2010). Copy Number Variations in Schizophrenia: Critical Review and New Perspectives on Concepts of Genetics and Disease. *American Journal of Psychiatry*, 167 (8), 899–914.
- Bergman, A., Wolfson, M., & Walker, E. (1997). Neuromotor functioning and behavior problems in children at risk for psychopathology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 25, 229–237.
- Bilsborough, S. (2004). What we want from adult psychiatrists and their colleagues: ‘Telling it like it is’. Dans J. W. M. Göpfert, & M. V. Seeman, *Parental Psychiatric Disorder: Distressed Parents and Their Families*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Birmaher, B., Axelson, D., Monk, K., Kalas, C., Goldstein, B., Hickey, M. B., et al. (2009). Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Archives of General Psychiatry*, 66 (3), 287–296.

- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a metaanalysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders* , 113 (1-2), 1-20.
- Cannon, M. (2013). M3-06 Psychotic symptoms in childhood and adolescence. *European Child and Adolescent Psychiatry* , 22 (Suppl 2), S87-S313.
- Cannon, M., Caspi, A., & al., T. E. (2002). Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Archives of General Psychiatry* , 59, 449–456 .
- Cantor-Graae, E., & Selten, J. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry* , 162, 12-24.
- Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., & al, e. (2002). Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* , 99, 13675-13680.
- Chang, K. D., Blasey, C., Ketter, T. A., & Steiner, H. (2001). Family environment of children and adolescents with bipolar parents. *Bipolar Disorders* , 3, 73–78.
- Chang, K., Steiner, H., Dienes, K., Adleman, N., & Ketter, T. (2003). Bipolar offspring: a window into bipolar disorder evolution. . *Biological Psychiatry* , 53 (11), 945-951.
- Chow, E. W., Watson, M., Young, D., & Bassett, A. S. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophrenia Research* , 87, 270–278.
- Cornblatt, B. A. (2002). The New York High Risk Project to the Hillside Recognition and Prevention (RAP) Program . *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* , 114, 956–966.
- Craddock, N., O'Donovan, M., & Owen, M. J. (2006). Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophrenia Bulletin* , 32 (1), 9-16.
- Evrard, R., & Rabeyron, T. (2012). Risquer la psychose : objections faites au "syndrome de psychose atténuée". *CAIRN . Info* , 10.
- Egan, M. F., Straub, R. E., Goldberg, T. E., Yakub, I., Callicott, J. H., Hariri, A. R., et al. (2004). Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science USA* , 101 (34), 12604-9.
- Egeland, J., Endicott, J., Hostetter, A. M., Allen, C. R., Pauls, D. L., & Shaw, J. A. (2012). A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *Journal of Affective Disorders* , 142 (1-3), 186-192.

- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., et al. (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry*, 157 (9), 1416-22.
- Duffy, A., Alda, M., Crawford, L., Milin, R., & Grof, P. (2007). The early manifestations of bipolar disorder : a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorder*, 9, 828-838.
- Duffy, A., Alda, M., Hajek, T., & Grof, P. (2009). Early course of bipolar disorder in high-risk offspring : a prospective study. *British Journal of Psychiatry* Nov 2009 ; 195 (5) 457-8 , 195 (5), 457-458.
- Duffy, A., Alda, M., Kutcher, S., Cavazzoni, P., Robertson, C., Grof, E., et al. (2002). A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and nonresponsive to lithium treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 (12), 1171-1178.
- Duffy, A., Horrocks, J., Doucette, S., Keown-Stoneman, C., McCloskey, S., & Grof, P. (2013). Childhood anxiety: An early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders*, 150, 363–369 .
- Dupuy, M., Monier, C., & Amado, I. (2007). 9. L'examen psychométrique - 9.4 La psychométrie des fonctions cognitives. Dans J.-D. Guelfi, & F. Rouillon, *Manuel de Psychiatrie* (pp. 117-123). Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- DaFonseca. (2009). La schizophrénie de l'enfance. *L'Encéphale*, Supplément 1, S6-S9.
- DaFonseca, D. (2009). L'enfance du schizophrène. *L'Encéphale*, Supplément 1, S2-S5.
- DaFonseca, D., Rosset, D., Bat, F., Campredon, S., Rouviere, N., & M. Givaudan, (2011). Schizophrénie et cognition : perspective neurodéveloppementale. *L'Encéphale*, Supplément 2, S133-S136.
- DelBello, M. P., & Geller, B. (2001). Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 3, 325–334.
- Demily, C., & Thibaut, F. (2007). Schizophrénie et autres troubles psychotiques 12.4 Facteurs étiopathogéniques de la schizophrénie. Dans J.-D. Guelfi, & F. Rouillon, *Manuel de Psychiatrie* (pp. 242-254). Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Demjaha, A., MacCabe, J. H., & Murray, R. M. (2012). How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 38 (2), 209-214.
- Doucette, S., Horrocks, J., Grof, P., Keown-Stoneman, C., & Duffy, A. (2013). Attachment and temperament profiles among the offspring of a parent with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 150 (2), 522-526.

- Dominguez, M., Wichers, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., & Os, J. v. (2011). Evidence That Onset of Clinical Psychosis Is an Outcome of Progressively More Persistent Subclinical Psychotic Experiences: An 8-Year Cohort Study . *Schizophrenia Bulletin* vol. 37 no. 1 pp. 84–93, 2011 , 37 (1), 84-93.
- Fujii, Y., Shibata, H., Kikuta, R., Makino, C., Tani, A., Hirata, N., et al. (2003). Positive associations of polymorphisms in the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (GRM3) with schizophrenia. *Psychiatric Genetics* , 13, 71-76.
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research* , 17, 319–334.
- Ferrari, A. J., Baxter, A. J., & Whiteford, H. A. (2011). A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* , 134, 1-13.
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metaanalysis of the scientific evidence. *Bio Med Central Psychiatry* , 12 (64), 1-20.
- Garcia-Amador, M., Serna, E. d., Vila, M., Romero, S., Valenti, M., Sanchez-Gistau, V., et al. (2013). Parents with bipolar disorder: Are disease characteristics good predictors of psychopathology in offspring? *European Psychiatry* May 2013 28 (4) 240-6 , 28 (4), 240-246.
- Glascoe, F. P. (2003). Parents' evaluation of developmental status: how well do parents' concerns identify children with behavioral and emotional problems? . *Clinical Pediatrics (Philadelphia)* , 42, 133-138.
- Gottesman, I. (1994). Schizophrenia epigenesis : past, present and future . *Acta Psychiatrica Scandinavica* , 90, 26-33.
- Gottesman, I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions . *American Journal of Psychiatry* , 160, 636–645.
- Green, E., Raybould, R., McGregor, S., Gordon-Smith, K., Heron, J., & al, S. H. (2005). The operation of the schizophrenia susceptibility gene, Neuregulin 1 (NRG1) across traditional diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* , 62, 642-648.
- Insel, T. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature* , 468, 187-93.
- International Schizophrenia Consortium. (2008). Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* , 455, 237–241.
- Hans, S. L., Auerbach, J. G., Styr, B., & Marcus, J. (2004). Offspring of parents with schizophrenia : mental disorders during childhood and adolescence. *Schizophrenia Bulletin* 30 (2) 303-315 , 30 (2), 303-315.

- Hanssen, M., Peeters, F., Krabbendam, L., Radstake, S., Verdoux, H., & Os, J. v. (2003). How psychotic are individuals with non-psychotic disorders? . *Social Psychiatry Psychiatric Epidemiology* , 38, 149 – 154.
- Hammen, C., Burge, D., Burney, E., & Adrian, C. (1990). Longitudinal study of diagnoses in children of women with unipolar and bipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry* , 47, 1112 – 1117.
- Hardy-Baylé, M.-C. (2007). Modèles théoriques en psychiatrie - Epistémologie. Dans J.-D. Guelfi, & F. Rouillon, *Manuel de Psychiatrie* (pp. 13-22). Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Harrison, P., & Weinberger, D. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* , 10, 40-68.
- Harrison, P., & Law, A. (2006). Neuregulin 1 and Schizophrenia: Genetics, Gene Expression, and Neurobiology. *Biological Psychiatry* , 60, 132–140.
- Hébert, M., Gagné, A.-M., Paradis, M.-E., Jomphe, V., Roy, M.-A., Mérette, C., et al. (2010). Retinal Response to Light in Young Nonaffected Offspring at High Genetic Risk of Neuropsychiatric Brain Disorders . *Biological Psychiatry* , 67, 270–274.
- Hendrick, S. (2002). Familles de schizophrènes et perturbations de la communication. *Thérapie Familiale* , 23 (4), 387-410.
- Henshaw, C., & al. (2011). *Parents as patients: supporting the needs of patients who are parents and their children*. Royal College of Psychiatrists London. Londres: College Report CR164.
- Hillegers, M. H., Burger, H., Wals, M., Reichart, C. G., Verhulst, F. C., Nolen, W. A., et al. (2004). Impact of stressful life events, familial loading and their interaction on the onset of mood disorders: Study in a high-risk cohort of adolescent offspring of parents with bipolar disorder. . *British Journal of Psychiatry* , 185, 97–101.
- Hillegers, M. H., Reichart, C., Wals, M., Verhulst, F., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2005). Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorders* , 7, 344–350.
- Hoening, J. (1983). The concept of Schizophrenia Kraepelin - Bleuler - Schneider. *British Journal of Psychiatry* , 142, pp. 547-556.
- Hodgkinson, C., Goldman, D., Jaeger, J., Persaud, H., Kane, J. M., Lipsky, R., et al. (2004). Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics* , 75, 862-872.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia : its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience* , 12 (3), pp. 271-287.

- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., & Anker, M. (1992). Schizophrenia: Manifestations, incidence and course in different cultures: A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine* , 20 (97).
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* , 344, 1398–1402 .
- Jones, S., & Bentall, R. (2008). A review of potential cognitive and environmental risk markers in children of bipolar parents. *Clinical Psychology Review* 28 , 28, 1083–1095.
- Kugelmass, S., Faber, N., Ingraham, L. J., Frenkel, E., Nathan, M., Mirsky, A. F., et al. (1995). Reanalysis of SCOR and anxiety measures in the Israeli High-Risk Study . *Schizophrenia Bulletin* , 21 (2), 205-217.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Mao, U., Flynn, C., Moreci, P., et al. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data . *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* , 36 (7), 980-988.
- Kashani, J. H., Burk, J. P., Horwitz, B., & Reid, J. C. (1985). Differential effect of subtype of parental major affective disorder on children . *Psychiatry Research* , 15, 195–204.
- Kennedy, N., Boydell, J., Kalidindi, S., Fearon, P., Jones, P. B., Os, J. v., et al. (2005). Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *American Journal of Psychiatry* , 162 (2), 257-62.
- Keshavan, M., Montrose, D. M., Rajarethinam, R., Diwadkar, V., Prasad, K., & Sweeney, J. A. (2008). Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: Relationship to premorbid impairments. *Schizophrenia Research* , 103 (1-3), 114–120.
- Kirkbride, J., & Jones, P. (2011). The prevention of schizophrenia - What can we learn from eco-epidemiology? *Schizophrenia Bulletin* , 37 (2), 262-271.
- Klimes-Dougan, B., Ronsaville, D., Wiggs, E. A., & Martinez, P. E. (2006). Neuropsychological Functioning in Adolescent Children of Mothers with a History of Bipolar or Major Depressive Disorders. *Biological Psychiatry* , 60, 957–965.
- Knutsson-Medin, L., Edlund, B., & Ramklint, M. (2007). Experiences in a group of grown-up children of mentally ill parents. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* , 14 (8), 744-52.
- Krabbendam, L., Arts, B., vanOs, J., & Aleman, A. (2005). Cognitive Functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder : A quantitative Review . *Schizophrenia Research* , 80, 137– 149 .
- Krebs, M.-O. (2006). Aspects neurodéveloppementaux des troubles bipolaires. *L'Encéphale* , 32 (cahier 2), 45-47.

- Lapalme, M., Hodgins, S., & LaRoche, C. (1997). Children of parents with bipolar disorder: A meta-analysis of the risk for mental disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, *42*, 623–631.
- Lefaucheur, J.-P., N, André-Obadia, Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., et al. (2011). Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiologie Clinique*, *41*, 221–295.
- Lotstra, V. F. (2006). Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour. *L'Encéphale*, *32* (cahier 1), 446-51.
- Nurnberger, J. J., McInnis, M., Reich, W., Kastelic, E., Wilcox, H., Glowinski, A., et al. (2011). A high-risk study of bipolar disorder. Childhood clinical phenotypes as precursors of major mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, *68* (10), 1012-1020.
- Näslund, B., Persson-Blennow, I., McNeil, T., Kaij, L., & Malmquist-Larsson, A. (1984). Offspring of women with nonorganic psychosis: infant attachment to the mother at one year of age. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *69* (3), 231-241.
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., & A. Tuulio-Henriksson, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, *60*, 239–258.
- Murphy, K. J. (1999). High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Archives of General Psychiatry*, *56* (10), 940-5.
- Murray, R. M., Sham, P., Os, J. V., Zanelli, J., Cannon, M., & McDonald, C. (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *71*, 405–416.
- Murray, R., Jones, P., & O'Callaghan, E. (1991). Fetal brain development and later schizophrenia. *Ciba Foundation Symposium*, *156*, 155–170.
- Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Os, J. v. (2005). Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychological Medicine*, *35* (5), 733-41.
- Maziade, M. (2012). *Intercepting and redressing the deviations of neurodevelopmental endophenotypes along the risk trajectory of children: Tools to prevent schizophrenia, bipolar disorder and depression*. Brain Canada, University of Laval Canada. Québec: Letter of Intention.
- Maziade, M., & Paccalet, T. (2013). A protective-compensatory model may reconcile the genetic and the developmental findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *144* (1-3), 9-15.
- Maziade, M., Gingras, N., Rouleau, N., Poulin, S., Jomphe, V., Paradis, M.-E., et al. (2008). Clinical diagnoses in young offspring from eastern Quebec multigenerational families

densely affected by schizophrenia or bipolar disorder . *Acta Psychiatrica Scandinavica* , 117, 118-126.

Maziade, M., Mérette, C., Chagnon, Y. C., & Roy, M.-A. (2003). Génétique de la schizophrénie et de la maladie bipolaire. *Médecine / Sciences* , 19, 960-966.

Maziade, M., Rouleau, N., Gingras, N., Boutin, P., Paradis, M., Jomphe, V., et al. (2009). Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in easter quebec multigenerational families. *Schizophrenia Bulletin* , 35 (5), 919-930.

Maziade, M., Rouleau, N., Merette, C., Cellard, C., Battaglia, M., Marino, C., et al. (2011). Verbal and Visual Memory Impairments Among Young Offspring and Healthy Adult Relatives of Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder: Selective Generational Patterns Indicate Different Developmental Trajectories. *Schizophrenia Bulletin* , 37 (6), 1218-1228.

Machado, J. D., Caye, A., Frick, P. J., & Rohde, L. A. (2013). DSM-5. Major changes for child and adolescent disorders. Dans J. M. (ed), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. (Vol. Chapitre A9, pp. 1-22). Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2013.

Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders* , 13, 334-342 .

Marwaha, S. J. (2007). Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *British Journal of Psychiatry* , 191, 30-7.

Mart, S. B., Cichon, S., Propping, P., & Nöthen, M. (2002). Metabotropic glutamate receptor 3 (GRM3) gene variation is not associated with schizophrenia or bipolar affective disorder in the German population. *American Journal of Medical Genetics* , 114, 46-50.

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence and mortality. *Epidemiologic reviews* , 30, 67-76.

McNeil, T. F., & Kaij, L. (1987). Swedish high-risk study: sample characteristics at age 6. *Schizophrenia Bulletin* , 13 (3), 373-381.

Meyer, S. E., Carlson, G. A., Wiggs, E. A., Martinez, P. E., Ronsaville, D. S., Klimes-Dougan, B., et al. (2004). A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Development and Psychopathology* , 16 (2), 461-476.

Mees, L., Zdanowicz, N., Reynaert, C., & Jacques, D. (2011). Adolescents and young adults at ultrahigh risk of psychosis : detection, prediction and treatment. A review of current knowledge. *Psychiatria Danubina* , 23 (Suppl 1), S118-122.

- Mesman, E., Nolen, W. A., Reichart, C. G., Wals, M., & Hillegers, M. H. (2013). The Dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, *170* (5), 542-549.
- Messias, E., Chen, C., & Eaton, W. (2007). Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatric Clinics of North America*, *30*, 323-38.
- Miklowitz, D. J., Schneck, C. D., Singh, M. K., Taylor, D. O., George, E. L., Cosgrove, V. E., et al. (2013). Early intervention for symptomatic youth at risk for bipolar disorder: a randomized trial of family-focused therapy. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *52* (2), 121-131.
- Mordoch, E. (2010). How children understand parental mental illness: "you don't get life insurance. What's life insurance?". *Journal of the Canadian Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *19* (1), 19-25.
- Mortensen, P. B., Pedersen, M. G., & Pedersen, C. B. (2010). Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: what disorders are relevant? . *Psychological Medicine*, *40* (02), 201-210.
- Mortensen, P. B., Pederson, C. B., Melbye, M., Mors, O., & Ewald, H. (2003). Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Archives of General Psychiatry*, *60* (12), 1209-15.
- Owen, M. J., Craddock, N., & Jablensky, A. (2007). The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *33* (4), 905-911.
- Olin, S. S., John, R. S., & Mednick, S. A. (1995). Assessing the predictive value of teacher reports in a high risk sample for schizophrenia: a ROC analysis. *Schizophrenia Research*, *16* (1), 53-66.
- Oppenheim-Gluckman, H., Loisel, Y., Chambry, J., Weiss, J.-J., & Falissard, B. (2009). Comment les psychiatres de patients adultes avec des troubles psychiques chroniques prennent en compte les difficultés de leurs enfants mineurs : étude préliminaire. *L'Information Psychiatrique*, *85* (10), 861-868.
- Persson-Blennow, I., Binett, B., & McNeil, T. F. (1988). Offspring of women with nonorganic psychosis: antecedents of anxious attachment to the mother at one year of age. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *78* (1), 66-71.
- Postel, J. (2007). Introduction à l'histoire de la psychiatrie. Dans J.-D. Guelfi, & F. Rouillon, *Manuel de Psychiatrie* (pp. 3-11). Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Swinnen, S., & Selten, J.-P. (2007). Mood disorders and migration. *British Journal of Psychiatry*, *190*, 6-10.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & Grath, J. M. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, *2*, 413-433.

- Sanches, M., Keshavan, M. S., Brambilla, P., & Soares, J. C. (2008). Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: A critical appraisal . *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* , 32, 1617–1627 .
- Sameroff, A., Seifer, R., Zax, M., & Barocas, R. (1987). Early indicators of developmental risk: Rochester Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin* , 13, 383– 394.
- Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G., Anker, M., Cooper, J., et al. (1986). Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychological Medicine* , 16 (4), 909-28.
- Schiffman, J., LaBrie, J., Carter, J., Cannon, T., Schulsinger, F., Parnas, J., et al. (2002). Perception of parent–child relationships in high-risk families, and adult schizophrenia outcome of offspring. *Journal of Psychiatric Research* , 36, 41–47.
- Schretlen, D. J., Cascella, N. G., Meyer, S. M., Kingery, L. R., Testa, M., Munro, C. A., et al. (2007). Neuropsychological Functioning in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Biological Psychiatry* , 62 (2), 179–186.
- Singh, M. K., DelBello, M. P., Stanford, K. E., Soutullo, C., McDonough-Ryan, P., McElroy, S. L., et al. (2007). Psychopathology in children of bipolar parents . *Journal of Affective Disorders* , 102, 131–136.
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J., Appels, M. C., & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* , 71, 285–295.
- Shaffer, D., Gould, M. S., J. Brasic, Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., et al. (1983). A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry* , 40 (11), 1228-1231.
- Shi, J., Badner, J. A., Gershon, E. S., & Liu, C. (2008). Allelic association of G72/G30 with schizophrenia and bipolar disorder: a comprehensive meta-analysis. *Schizophrenia Research* , 98 (1-3), 89-97.
- Solantaus, T. (2013). Children of mentally ill parents : should something be done? Research and experience on prevention ; Why? What? When? *European Child and Adolescent Psychiatry* , 22 (Suppl 2), S87-S313.
- Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., & al., e. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Human Genetics* , 71, 877-892.
- Raybould, R., Green, E., Macgregor, S., Gordon-Smith, K., Heron, J., Hyde, S., et al. (2005). Bipolar disorder and polymorphisms in the dysbindin gene (DTNBP1). *Biol. Psychiatry* . *Biological Psychiatry* , 57, 696–701.

- Radke-Yarrow, M., Nottelmann, E., Martinez, P., Fox, M. B., & Belmont, B. (1992). Young children of affectively ill parents: a longitudinal study of psychosocial development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* , 31, 68–77.
- Rajji, T. K., Ismail, Z., & Mulsant, B. H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: metaanalysis. *British Journal of Psychiatry* , 195 (4), 286-293.
- Rapoport, J., Giedd, J., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia : update 2012. *Molecular Psychiatry* , 17 (12), 1228-1238.
- Reedtz, C., Lauritzen, C., & Doesum, K. T. (2012). Evaluating workforce developments to support children of mentally ill parents: implementing new interventions in the adult mental healthcare in Northern Norway. *British Medical Journal Open* , doi:10.1136/bmjopen-2011-000709 .
- Reichart, C. G., Ende, J. v., Hillegers, M., Wals, M., Bongers, I. L., Nolen, W. A., et al. (2007). Perceived parental rearing of bipolar offspring. *Acta Psychiatrica Scandinavica* , 115, 21-28.
- Reichenberg, A., Harvey, P. D., Bowie, C. R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R. K., et al. (2009). Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. *Schizophrenia Bulletin* , 35 (5), 1022–1029.
- Rieder, R. O., & Nichols, P. L. (1979). Offspring of schizophrenics. III. Hyperactivity and neurological soft signs. *Archives of General Psychiatry* , 36 (6), 665-674.
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., et al. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* , 93 (1-3), 105-115.
- Robinson, P. (2003). *Principles and Actions for Services and People Working with Children Of Parents With A Mental Illness* . Commonwealth Department of Health and Ageing. Australie: Children of Parents With A Mental Illness (COPMI) .
- Roisko, R., Wahlberg, K.-E., Hakko, H., Wynne, L., & Tienari, P. (2011). Communication Deviance in parents of families with adoptees at a high or low risk of schizophrenia-spectrum disorders and its associations with attributes of the adoptee and the adoptive parents. *Psychiatry Research* , 185, 66-71.
- Tandon, R., Keshavan, M., & Nasrallah, H. (2008). Schizophrenia "Just the Facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research* , 102, 1-18.
- Thibaut, F. (2006). Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie. *L'Encéphale* , 32 (cahier 4), 879-82.
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl* , 434, 17-26.

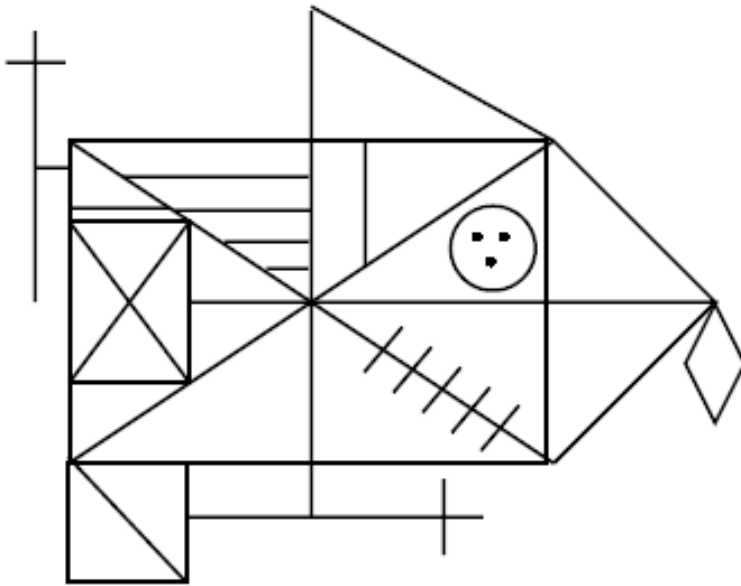
- Tsuang, M. (2000). Schizophrenia : genes and environment. *Biological Psychiatry* , 47 (3), 210-20.
- Vance, Y. H., Jones, S. H., Espie, J., Bentall, R., & Tai, S. (2008). Parental communication style and family relationships in children of bipolar parents. *British Journal of Clinical Psychology* , 47, 355–359.
- van Os, J., Jones, P., Lewis, G., Wadsworth, M., & Murray, R. (1997). Developmental precursors of affective illness in a general population birth cohort. *Archives of General Psychiatry* , 54, 625–631.
- van Os, J., Kennis, G., & Rutten, B. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature* , 468, 203-212.
- Verdoux, H. (2007). Facteurs de vulnérabilité - 7.1 Introduction. Dans J.-D. Guelfi, & F. Rouillon, *Manuel de Psychiatrie* (pp. 81-82). Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Wahlberg, K. E., Wynne, L. C., Oja, H., Keskitalo, P., Pykäläinen, L., Lahti, I., et al. (1997). Gene-Environment Interaction in Vulnerability to Schizophrenia: Findings From the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia . *American Journal of Psychiatry* , 154 (3), 355–362.
- Wals, M., Hillegers, M. H., Reichart, C. G., Ormel, J., Nolen, W. A., & Verhulst, F. C. (2001). Prevalence of psychopathology in children of a bipolar parent. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* , 40, 1094–1102.
- Walsh, T., McClellan, J., McCarthy, S., Addington, A., Pierce, S., & Cooper, G. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* , 320, 539-543.
- Weinberger, D. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia(1987). *Archives of General Psychiatry* , 44, 660–669 .
- Welham, J., Isohanni, M., Jones, P., & McGrath, J. (2009). The Antecedents of Schizophrenia: A Review of Birth Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin* , 35 (3), 603–623.
- Williams, N., Green, E. K., & al, S. M. (2006). Variation at the DAOA/G30 locus influences susceptibility to major mood episodes but not psychosis in schizophrenia and bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* , 63, 366-373.
- Wittchen, H. U., Beesdo, K., Bittner, A., & Goodwin, R. D. (2003). Depressive episodes - evidence for a causal role of primary anxiety disorders? *European Psychiatry* , 18 (8), 384-393.
- Woods, S. W., Carlson, J. P., & McGlashan, T. H. (2010). DSM 5 and the "Psychosis Risk Syndrome" : the DSM-5 proposal is better than DSM IV. *Psychosis* , 2 (3), 187-190.

Wray, R., & Gottesman, I. I. (2012). Using summary data from the Danish National Registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Frontiers in Genetics* , 3, 1-12.

Yoo, H. I., Kim, B. N., Shin, M. S., Cho, S. C., & Hong, K. E. (2006). Parental attachment and its impact on the development of psychiatric manifestations in school-aged children. *Psychopathology* , 39 (4), 165-74.

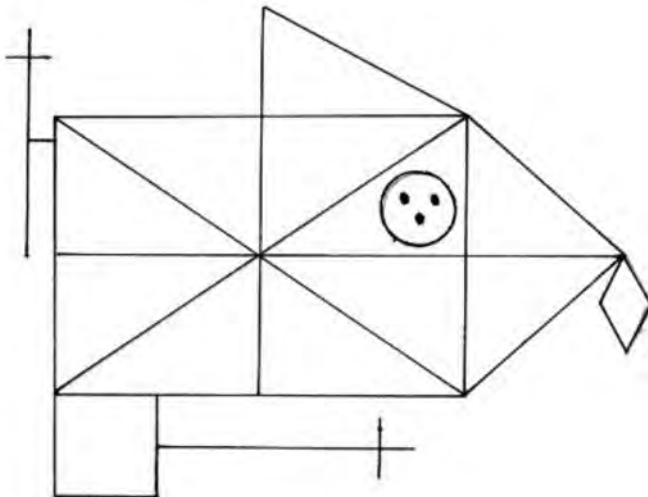
Zappitelli, M. C., Bordin, I. A., Hatch, J. P., Caetano, S. C., Zunta-Soares, G., Olvera, R. L., et al. (2011). Lifetime psychopathology among the offspring of Bipolar I parents . *Clinical Science* , 66 (5), 725-730.

ANNEXE I : FIGURE COMPLEXE DE REY,



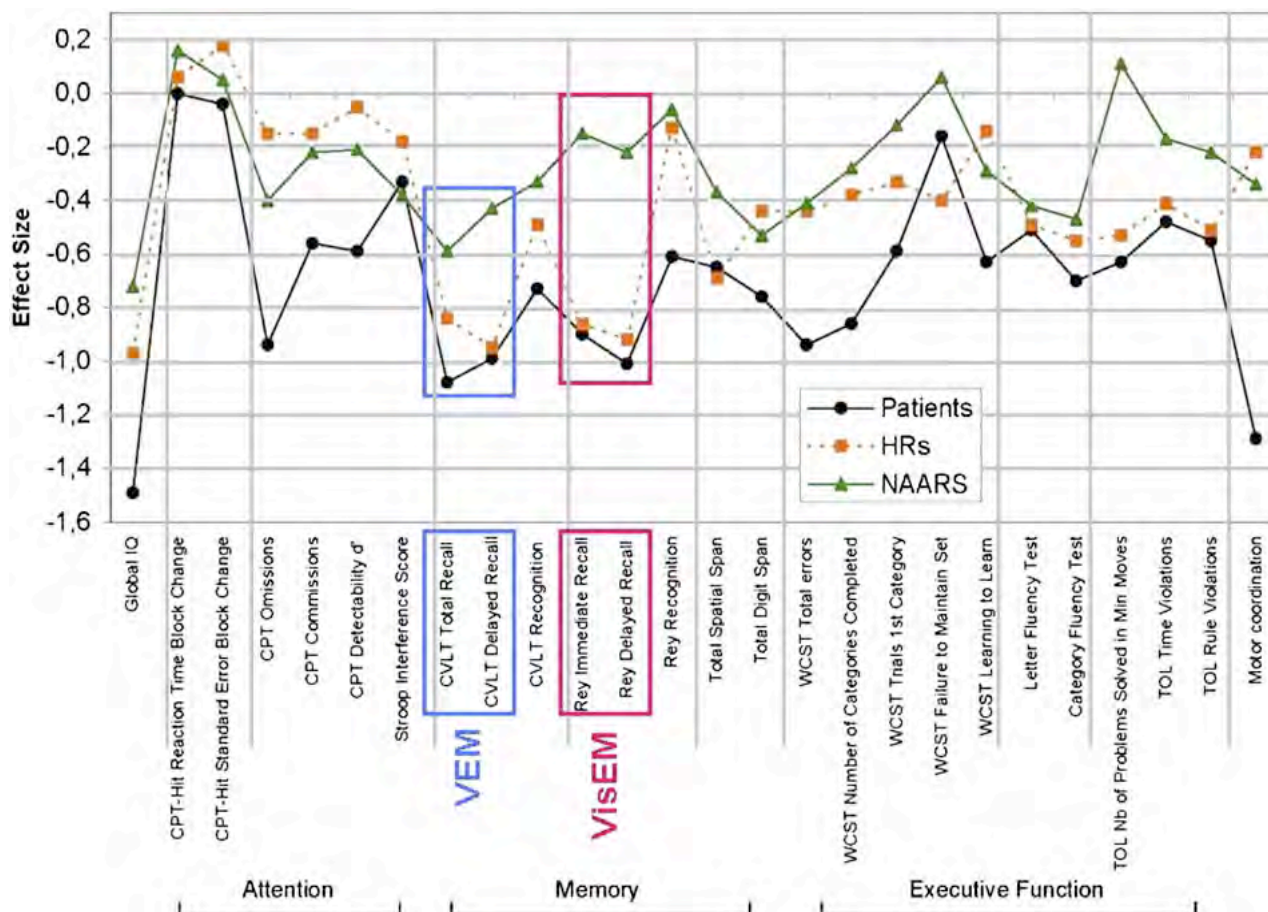
D'après Rey (1959).

Exemple de version simplifiée pour enfant :



ANNEXE 2

(Maziade, et al., 2011)



Tailles d'effets pour les batteries neuropsychologiques complètes, par comparaison aux contrôles normaux pour

- les enfants avec vulnérabilité SZ et TBP (=HRs pour *High Risks* en orange)
- les apparentés adultes non malades (= NAARS pour *NonAffected Adult Relatives* en vert)
- les patients avec SZ et TBP (en noir)

Le cadre bleu correspond aux résultats des tests évaluant la Mémoire Verbale Episodique (VEM), le cadre rose à ceux de la Mémoire Visuelle Episodique (VisEM).

Les tailles d'effets ont été calculées en utilisant la différence des moyennes ajustées entre chacun des groupes et les groupes contrôles. Elles sont regroupées et exprimées en Déviations Standards de manière à les standardiser et mieux visualiser les différences. Le 0 indique donc 0 DS c'est à dire des résultats comparables à ceux des contrôles.

(Maziade, et al., 2011)

**FACTEURS GENETIQUES CHEZ L'ENFANT ET TROUBLE
PSYCHIATRIQUE CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE :
État des lieux, Réflexions et Perspectives**

RESUME EN FRANÇAIS :

La schizophrénie et le trouble bipolaire sont des troubles psychiatriques chroniques et invalidants de l'adulte dont l'étiologie et la physiopathologie sont encore mal connues. Cependant, l'implication de facteurs de vulnérabilité à la fois génétiques et environnementaux est indiscutable. Les enfants de parent avec schizophrénie ou trouble bipolaire sont plus vulnérables pour ces maladies à l'entrée dans l'âge adulte, mais ils ont aussi davantage de difficultés psychologiques et développementales pendant leur enfance et leur adolescence. Nous présentons les connaissances actuelles et discutons les perspectives de prévention et de recherche.

TITRE EN ANGLAIS :

GENETIC FACTORS IN CHILDREN AND CHRONIC MENTAL DISORDER IN ADULTS : overview, reflexions and perspectives

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : (*trouble psychiatrique chronique*), schizophrénie, trouble bipolaire, parent, enfant, facteurs de vulnérabilité, facteurs de risque, interaction gène-environnement, épigénèse, neurodéveloppement, trajectoires, interventions, prévention

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse
Cedex 7

Directeur de thèse : Pr. Jean-Philippe RAYNAUD