



Sous la direction de
Marie-Odile KREBS

Signes précoces de schizophrénie

Des prodromes à la notion de prévention

DUNOD

<p>Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.</p> <p>Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements</p>	<p>d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.</p> <p>Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).</p>
	

© Dunod, 2015
5 rue Laramiguière, 75005 Paris
www.dunod.com

978-2-10-073843-4

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2^o et 3^o a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Table des matières

<i>LISTE DES AUTEURS</i>	IX
<i>AVANT-PROPOS</i>	XI
<i>INTRODUCTION</i>	1
Références	4
1. Schizophrénie(s) : cliniques	5
Historique	6
<i>Épidémiologie, 7 • Clinique, 8 • Classifications internationales, 9 •</i>	
<i>Formes cliniques, 12</i>	
Modes d'entrée	13
Concept de spectre schizophrénique	15
Conclusions	16
Références	16
2. Schizophrénie et psychoses de l'enfance : aux frontières de l'autisme et de la schizophrénie	19
Vision historique des psychoses de l'enfance	20
<i>De l'idiotie à la schizophrénie infantile, 20 • De la schizophrénie infantile à l'autisme, 21</i>	

Trouble développemental multiple complexe (<i>multiple complex developmental disorder</i>)	23
Schizophrénie à début très précoce	25
Conclusions	29
Références	29
3. Vulnérabilité à la schizophrénie	33
Concept de vulnérabilité	33
<i>Origines</i> , 33 • <i>La schizotaxia de Rado et Meehl</i> , 34 • <i>Modèles d'études</i> , 36 • <i>Traduction clinique de la vulnérabilité</i> , 37	
Phase prémorbide	39
<i>Symptômes psychiatriques</i> , 39 • <i>Comportement et interactions sociales</i> , 40 • <i>Cognition et langage</i> , 40 • <i>Développement neurologique et moteur</i> , 41	
Schizotypie et schizoïdie	43
<i>Évolution des concepts</i> , 43 • <i>Épidémiologie et évolution vers la schizophrénie</i> , 44	
Le modèle de vulnérabilité dans le contexte de maturation cérébrale	46
Vulnérabilité, environnement et maturation : l'exemple du cannabis	47
Conclusions	48
Références	49
4. Modèles physiopathologiques : modèle neurodéveloppemental, maturation cérébrale et « double hit »	53
Historique	54
Arguments pour une origine neurodéveloppementale de la schizophrénie	55
Influence de la maturation pubertaire et théorie de l'atteinte double (« double hit »)	57
Modèle génétique : interactions gènes x environnement	59
Conclusions	63
Références	63
5. « Modes d'entrée » : des prodromes au premier épisode psychotique	67
Modes de début	68
Les premières études systématiques	69

Le début de l'histoire moderne : l'étude ABC	73
De la phase pré-morbide au premier épisode psychotique	75
<i>Les phases évolutives, 75 • Du premier épisode au traitement : la durée de psychose non traitée et pronostic à long terme, 76</i>	
Psychoses débutantes et cannabis	78
<i>Ivresse cannabique et effets « psychotomimétiques » du cannabis, 79 • Cannabis et premier épisode psychotique, 80</i>	
Conclusions	82
Références	83
6. État mental à risque et symptômes de base : des notions prospectives	87
Stratégie du close-in et critères ultra haut risque	88
<i>Se rapprocher de la transition psychotique pour une intervention ciblée, 88 • Phase prodromique tardive, 89 • Construction des critères d'ultra haut risque, 89 • Les critères « Ultra High Risk » (UHR), 92 • Entretiens permettant de déterminer les critères UHR, 92</i>	
L'approche « symptômes de base »	96
<i>Répérer les processus cognitifs et perceptifs à l'origine des symptômes psychotiques, 96 • La genèse du délire, 100 • Outils d'évaluation des symptômes de base, 100</i>	
Valeur prédictive de transition psychotique	101
<i>Critères de transition psychotique, 101 • Valeur prédictive, 101</i>	
Conclusions	103
Annexe – <i>Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS)</i>	103
Références	107
7. Troubles cognitifs précoces dans la psychose débutante	109
Anomalies cognitives des patients présentant un premier épisode psychotique	110
Anomalies prémorbides et liées à la vulnérabilité	112
<i>Études de cohorte : profil cognitif des enfants qui développeront ultérieurement une schizophrénie, 112 • Profil cognitif des individus à haut risque familial, 113 • Valeur prédictive des anomalies cognitives chez les sujets porteurs d'une vulnérabilité génétique, 114</i>	

Profils cognitifs des individus UHR	115
<i>Profil cognitif des sujets UHR, 115 • Valeur prédictive des anomalies cognitives, 116</i>	
Critiques méthodologiques	117
<i>Choix de la population, 117 • Choix des domaines évalués, 118 • Choix des tests et interprétation des scores, 118 • Perspectives des futures études, 119</i>	
Conclusions	120
Références	121
8. Marqueurs moléculaires et biologiques	125
Marqueurs génétiques	126
<i>Polymorphismes fréquents à effet mineur, 126 • Variants rares à effet majeur, 127 • Modifications épigénétiques, 129</i>	
Anomalies métaboliques	130
<i>Maladies héréditaires du métabolisme, 130 • Marqueurs inflammatoires, 133 • Marqueurs de stress, 137</i>	
Conclusions	138
Références	139
9. Imagerie dans les phases précoces de la schizophrénie	143
Imagerie chez les sujets « à risque »	143
<i>Anomalies liées aux états mentaux « à risque », 144 • Comparaison au stade « à risque » entre futurs transiteurs et non-transiteurs, 145</i>	
Évolution avec le cours de la maladie	147
<i>Anomalies associées à la transition psychotique, 147 • Évolutions entre les différentes phases de la maladie, 147</i>	
Le cas particulier des schizophrénies à début très précoces	149
Marqueurs prédictifs en imagerie	151
Conclusion	152
Références	152

10. Les stratégies thérapeutiques dans la psychose débutante : principes et traitements médicamenteux	155
Les grands principes	156
<i>Approche intégrée fondée sur une évaluation multidisciplinaire, 156 •</i>	
<i>Notion de stades cliniques selon Yung & McGorry (Staging model), 157 •</i>	
<i>Organisation des soins , 159</i>	
Antidépresseurs et neuroprotecteurs	160
<i>Les antidépresseurs, 160 • Les molécules neuroprotectrices : exemple des oméga-3, 161</i>	
Antipsychotiques dans les psychoses débutantes	163
<i>Place des AP lors des premiers épisodes , 164 • Place des antipsychotiques chez les sujets à risque, 165</i>	
Conclusions	167
Références	168
11. Thérapeutiques psychosociales et thérapies cognitives et comportementales dans la psychose débutante	171
Thérapies cognitives et comportementales	172
<i>Retarder ou empêcher la transition psychotique, 172 • La symptomatologie actuelle, 174 • La gestion du stress, 176 • Le fonctionnement et qualité de vie, 177</i>	
Entretien motivationnel	177
Remédiation cognitive dans la psychose débutante	179
<i>La remédiation cognitive chez les sujets à risque, 180 • La remédiation cognitive chez les premiers épisodes , 182</i>	
Entraînements aux habiletés sociales	183
Interventions familiales	185
Éducation thérapeutique	186
<i>Effet de l'ETP dans les premiers épisodes, 187 • Effet de l'ETP chez les sujets UHR, 188</i>	
Conclusions	189
Références	190

12. Les enjeux de la détection précoce et l'intervention précoce	197
L'intervention précoce est-elle « rentable » ? Un enjeu sociétal	197
<i>Coûts directs de la schizophrénie, 198 • Le poids sociétal des troubles schizophréniques, 198 • L'intervention précoce est-elle rentable ?, 199</i>	
Chez qui cibler la détection précoce ?	199
Accès aux soins	201
<i>La demande d'aide, 201 • L'engagement dans les soins, 203</i>	
Prévention primaire	205
<i>Formation des professionnels, 205 • Information en population générale et déstigmatisation , 205</i>	
A-t-on les outils pour faire de la détection et de l'intervention précoce ?	206
Intervenir précocément : la place du diagnostic	207
<i>Traiter sans diagnostic ? Mais pas sans évaluation... , 207 • Une nouvelle catégorie diagnostique ? Le débat du DSM-5 ... , 208</i>	
Devenir et pronostic des sujets à risque?	211
<i>À risque de psychose : quelle psychose ?, 211 • En dehors de la psychose : quel devenir ?, 211</i>	
Conclusions	213
Références	213
CONCLUSION	217
Références	224

Liste des auteurs

Sous la direction de :

Marie-Odile KREBS, professeure de psychiatrie à l'Université Paris Descartes, chef de service au centre hospitalier Sainte-Anne, responsable du laboratoire Physiopathologie des maladies psychiatriques au centre de Psychiatrie et Neurosciences, Inserm, Université Paris Descartes.

Auteurs ayant collaboré à l'ouvrage :

Charlotte ALEXANDRE, psychologue au C3RP, doctorante.

Isabelle AMADO, MD, PhD, praticien hospitalier, responsable du C3RP.

Julie BOURGIN, MD, PhD, ACCA, praticien hospitalier contractuel, responsable du CJAAD.

Boris CHAUMETTE, interne psychiatrie, doctorant.

Macarena CUENCA, MD, master, CERC.

Claire DABAN, psychologue, PhD CJAAD, SHU.

Ghita DADI, MD, master, responsable du centre de jour, pôle 15^e.

Olivier GAY, MD, ACCA, doctorant.

Thérèse JAY, PhD, directeur de Recherche Inserm, coresponsable de l'équipe physiopathologie des maladies psychiatriques, Inserm U894, Université Paris Descartes.

Oussama KÉBIR, MD, PhD, responsable du CMP S14.

Célia MAM-LAM-FOOK, psychologue, doctorante, CJAAD.

Gilles MARTINEZ, CCA, MD, doctorant.

Alice OPPETIT, interne en psychiatrie, master.

Marion PLAZE, MD, PhD, responsable de la consultation universitaire, SHU.

Anne-Victoire ROUSSELET, psychologue.

Lama SOUAIBI, interne en psychiatrie, en mobilité.

Les collaborateurs sont membres du laboratoire Physiopathologie des maladies psychiatriques (Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Inserm U894, Université Paris Descartes).

Les cliniciens sont membres du SHU (Service Hospitalo Universitaire S14, Centre hospitalier Sainte-Anne, Faculté de médecine Paris Descartes).

Avant-propos

LA SCHIZOPHRÉNIE est une pathologie apparaissant à l'adolescence et dont l'évolution est généralement perçue comme inéluctablement associée à une altération de fonctionnement majeur. Mais les développements cliniques et scientifiques des deux dernières décades révolutionnent peu à peu cette vision. Dans la tradition héritée de J. Delay et P. Deniker, notre équipe s'est engagée depuis près de 15 ans dans l'étude et la reconnaissance des phases précoces de la schizophrénie et de leurs implications en termes cliniques, thérapeutiques et scientifiques.

L'ouvrage proposé ici est un ouvrage collectif, basé sur les travaux scientifiques et cliniques menés sous ma direction d'une part au sein du laboratoire Inserm – Université Paris Descartes de physiopathologie des maladies psychiatriques, laboratoire que je codirige avec le Dr Thérèse Jay, et aujourd'hui rattaché au Centre de Psychiatrie et Neurosciences, et d'autre part au sein du Service Hospitalo-Universitaire de Santé Mentale et Thérapeutique, Centre Hospitalier Sainte-Anne, dirigé par les Prs Henri Lôo et Jean-Pierre Olié, maintenant sous ma responsabilité et inclus dans le pôle 15^e –SHU Addictologie, dirigé par le Pr Raphael Gaillard. Aucun de ces travaux n'auraient vu le jour sans leur soutien et leur confiance constants.

Ont principalement contribué à l'écriture de cet ouvrage, par ordre alphabétique : Charlotte Alexandre, psychologue, doctorante ; Isabelle Amado, MD, PhD ; Julie Bourgin, MD, PhD ; Boris Chaumette, MD, doctorant ; Ghita Dadi, MD, master ; Macarena Cuenca, MD, master ; Claire Daban, psychologue, PhD ; Olivier Gay, MD, doctorant ; Thérèse Jay, PhD, Directeur de Recherche ; Oussama Kébir, MD,

PhD ; Célia Mam-Lam-Fook, psychologue, doctorante ; Gilles Martinez, MD, doctorant ; Alice Oppetit, interne en psychiatrie, master ; Marion Plaze, MD, PhD ; Anne-Victoire Rousselet, psychologue ; Lama Souaibi, interne en psychiatrie, en mobilité.

Mais je me dois également de citer :

- les Dr François Chauchot, et Anne Gut, qui ont initié le centre d'évaluation jeune adulte et adolescent, C'JAAD, sous l'impulsion du Pr J.-P. Olié et du Pr H. Lôo, et m'ont accompagné, avec les Drs Guy Gozlan et Olivier Canceil dans l'initiation du premier programme Français de détection et intervention précoces dans la psychose. Cet ouvrage doit beaucoup au travail de l'ensemble de l'équipe du C'JAAD, coordonné par le Dr Marion Plaze, actuellement par le Dr J. Bourgin ainsi celle du Centre d'évaluation et de Recherche Clinique (Dr Marie-France Poirier, Dr I. Amado) et du C3RP (I. Amado, D. Willard), qui innove dans les thérapies psychosociales ;
- les docteurs Alain Dervaux, Céline Goldberger, David Gourion, Raphael Gourevitch, Frank Hazane, Grégoire Huguet, Maryse Levy-Rueff, Émilie Magaud, Faycal Mouaffak, Yannick Morvan, Fabrice Rivollier, Julien Tarabeux dont les travaux de thèse de médecine et/ou de thèse scientifique ont contribué à la synthèse présentée ici ;
- et enfin le Dr Thérèse Jay, mais aussi Alfredo Bellon, Arnaud Cachia, Bill Godsil, Gwenaëlle LePen dont les contributions scientifiques ont largement fait progresser les travaux du laboratoire en imagerie, en modélisation animale et le Pr Raphael Gaillard, MD PhD, Fabien Viquier, et Alexandre Salvador, MD, doctorant, dont les travaux développent aujourd'hui le domaine dans le champ des neurosciences cognitives.

Cet ouvrage s'inscrit dans les missions réseau Transition, dédié à diffuser les connaissances, former et informer dans le champ de la psychose débutante et de la prévention, réseau qui poursuit ses missions au sein de l'Institut de Psychiatrie (www.idpsy.org). Nos travaux ont été rendus possible par le soutien financier de la Fondation pour la recherche Médicale, l'Inserm, l'université Paris Descartes, la ville de Paris, l'agence Nationale de la Recherche, le ministère de la Santé (DGOS – PHRC), les Programmes Européens Eranet Neuron 2010 et EU-GEI FP7, la fondation MGEN, la fondation de France, la fondation Orange, la Fondation Philippe et Maria Halphen et le fort soutien de la Fondation Pierre Deniker, fondation d'utilité publique, agissant pour la promotion de la recherche et la prévention en santé mentale.

Introduction

LES TROUBLES SCHIZOPHRÉNIQUES sont particulièrement fréquents et invalidants. Leur prévalence est d'environ 0,8 à 1,3 %, soit environ 635 000 cas en France, avec un impact majeur tant au niveau individuel, familial ou sociétal. Le cours de la maladie, le plus souvent chronique et évolutif, handicape considérablement les patients et leurs familles, confrontés à la souffrance et la rupture qu'entraîne l'émergence de la maladie dans leur trajectoire de vie.

Par sa fréquence, son impact sur la capacité d'autonomie et son âge d'apparition précoce, la schizophrénie représente un fardeau lourd pour la société, pour laquelle la prise en charge adéquate de ces patients demeure un enjeu de santé publique. Elle représente à elle seule la 3^e cause de handicap de l'adulte devant les pathologies somatiques. Ainsi, la fréquence de la schizophrénie et la sévérité des conséquences humaines et sociales qu'elle entraîne justifient de poursuivre les efforts pour améliorer son diagnostic et sa prise en charge précoce.

Si le diagnostic de schizophrénie est généralement fait entre 15 et 25 ans, l'entrée dans la maladie ne se fait finalement pas si fréquemment comme « un coup de tonnerre dans un ciel serein ». En effet, des symptômes psychotiques atténués ou très transitoires sont généralement présents, mais rarement détectés, 4 à 5 ans avant la première hospitalisation, souvent associés à des difficultés cognitives, menant à un fléchissement scolaire ou professionnel ou à des symptômes dits « non spécifiques » comme l'anxiété, l'agitation et la dépression.

Cette période dite « prodromique » témoigne d'une évolution vers la maladie et s'accompagne souvent de prises de risques (abus de substance), de mises en

danger (tentatives de suicide), d'une souffrance, d'un repli, voire d'une désinsertion sociale impactant le pronostic fonctionnel. D'autre part, malgré une offre de soins assez importante dans les pays industrialisés, la durée de psychose non traitée (DPNT) reste en moyenne de 1 à 2 ans, ce qui signifie que la plupart des jeunes patients avec un tableau psychotique patent restent plusieurs mois sans traitement adéquat (Norman *et al.*, 2001). Là aussi, ce retard à une prise en charge adaptée a des conséquences en terme de prises de risque, de détresse et d'isolement social. De plus, ce retard de prise en charge influence la qualité de la réponse au traitement, possiblement par le biais des altérations cérébrales qui accompagnent la transition psychotique et qui deviennent de moins en moins réversibles.

Dans la première publication française du domaine en 2003, nous avons fait la synthèse des données de la littérature portant sur la détection et l'intervention précoces, domaine considérablement développé dans la plupart des pays européens et très en retard en France (Elkhazen *et al.*, 2003). L'objectif initial du repérage précoce, proposé par l'équipe pionnière de P. McGorry en Australie (Yung *et al.*, 1996), était d'engager le patient présentant des symptômes prodromiques dans une trajectoire de soins, pour limiter les risques et les troubles associés aux premiers symptômes mais aussi traiter rapidement, dès l'émergence du premier épisode psychotique. Progressivement, il est apparu de plus en plus plausible que certaines interventions pouvaient limiter, retarder ou prévenir l'évolution vers l'émergence de troubles psychotiques : le dépistage et l'intervention précoce rentrent alors dans le champ de la prévention secondaire (McGorry *et al.*, 2003).

La recherche de signes précoces de la maladie, basée sur le modèle neuro-développemental, est ainsi passée d'un objectif nosographique à un objectif étiologique et thérapeutique. Il s'agit d'identifier les facteurs causaux, et de traiter les sujets le plus précocement possible pour favoriser la rémission, réduire la sévérité des troubles, voire prévenir l'apparition d'un tableau clinique complet. L'avancée majeure que propose le modèle est d'ouvrir sur la notion d'intervention précoce, en pointant l'existence d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique, dès l'apparition des premiers symptômes.

Cette perspective soulève des espoirs majeurs mais également beaucoup de questionnements. Quels sont les meilleurs signes d'alerte cliniques et cognitifs ? Quelle est leur spécificité, leur validité prédictive ? Existe-t-il des marqueurs biologiques ou en imagerie cérébrale permettant d'affirmer le diagnostic ? Sont-ils présents dès les premières phases de la maladie ? Quels sont les déterminants de l'évolution ? Comment peut-on agir pour prévenir l'évolution ?

Pour répondre à certaines de ces questions, il est essentiel de s'intéresser aux processus physiopathologiques de la schizophrénie. Ceux-ci restent encore largement méconnus, d'autant plus que la pathologie schizophrénique reste imparfaitement délimitée. La littérature converge aujourd'hui pour pointer l'existence, dès la phase prémorbide, de dysfonctionnements cérébraux discrets (fonctionnels, cognitifs ou en imagerie) passant généralement inaperçus mais témoignant d'un terrain de vulnérabilité neurodéveloppementale particulier (Gourion *et al.*, 2004). Suivant ce modèle de compréhension, l'émergence des troubles est perçue comme la résultante d'anomalies du développement cérébral lors de phases très précoces (pré- et péri-natales), dont le remaniement durant les phases de maturation plus tardives (à l'adolescence) et l'influence de facteurs d'environnement mènent à l'émergence de symptômes. Malgré l'avancée que représente ce cadre théorique général, l'étude des mécanismes étiopathogéniques est rendue complexe par la multitude de facteurs et de processus mis en jeu : plusieurs voies conduisent très probablement à la maladie.

Quoi qu'il en soit, la compréhension des mécanismes sous-jacents à l'émergence des troubles schizophréniques représente un enjeu majeur de la psychiatrie, à la phase d'état et plus encore durant les phases précoces. En effet, le postulat général du modèle de gradation (*staging*) est que les anomalies cérébrales et cognitives sont plus importantes au fur et à mesure de la progression de la maladie et que les interventions sont plus efficaces lorsqu'elles s'adressent aux processus précoces.

Dans cet ouvrage, nous ferons une synthèse des connaissances actuelles sur les phases précoces de la schizophrénie. Après une perspective historique de ce champ, nous tenterons de délimiter ce champ des pathologies frontières et au sein des différentes phases de « l'histoire naturelle » de la schizophrénie. Nous décrirons les différents symptômes évocateurs et les outils proposés pour les explorer. Nous ferons la revue des connaissances des anomalies cognitives, en imagerie et biologiques associées et décrirons ce qu'elles nous apportent comme information sur les processus en jeu lors de la transition psychotique et comment elles nous permettent de mieux caractériser les différentes phases de la maladie. Enfin, nous évoquerons les enjeux en termes thérapeutiques, d'accès aux soins ainsi que les aspects éthiques que soulève le développement du champ de la détection précoce.

RÉFÉRENCES

ELKHAZEN C, CHAUCHOT F, CANCEIL O, KREBS MO, BAYLÉ FJ. (2003), « Prodromal symptoms of schizophrenia », *Encephale*, 29(6):469-77.

GOURION D, GOUREVITCH R, LEPROVOST JB, OLIÉ J.-P., LÔO H., KREBS M.-O. (2004), « L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie ». *Encephale*, 30(2):109-18.

MCGORRY PD, YUNG AR, PHILLIPS LJ. (2003), « The "close-in" or ultra high risk model: a safe and effective strategy for research and clinical

intervention in prepsychotic mental disorder », *Schizophr Bull.*, 29(4):771-90.

NORMAN RM, MALLA AK. (2001), « Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance », *Psychol Med.*, 31(3):381-400.

YUNG AR, MCGORRY PD, MCFARLANE CA, JACKSON HJ, PATTON GC, RAKKAR A. (1996), « Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis », *Schizophr Bull.*, 22(2):283-303.

Chapitre 1

Schizophrénie(s) : cliniques

DE RÉVÉLATION AIGUË (la bouffée délirante aiguë polymorphe) ou au contraire insidieuse (diminution de l'activité, retrait social et affectif, désinvestissement du monde réel et de la relation, pouvant parfois s'étendre sur de très longues périodes avant d'aboutir à une demande de soins), la schizophrénie associe dans sa phase d'état trois dimensions : la **dissociation**, au cœur de la maladie, qui se manifeste au niveau intellectuel (troubles du cours de la pensée), idéo affectif (discordance) et comportemental ; le **délire paranoïde** flou, diffluent, mal systématisé, dont le mécanisme prédominant est souvent les hallucinations et l'automatisme mental ; le **syndrome autistique** caractérisé par le repli sur le monde intérieur et le désinvestissement de la réalité. Ces trois axes syndromiques sont toujours présents dans des proportions relatives. La complexité de la présentation symptomatique et son caractère évolutif ainsi que la variabilité de son âge d'apparition rendent complexe l'identification des syndromes. Nombre de questions actuelles sur les signes précoces de « la » schizophrénie trouvent leur origine dans l'historique de la définition nosographique. Nous avons donc pris le parti de reprendre cet historique avant de rappeler le tableau classique de « la » schizophrénie.

HISTORIQUE

En 1806, un pharmacien Britannique J. Haslam, décrit la vie de James Tilly Matthews dans son ouvrage *Illustration of madness*. Il s'agit de la première description clinique d'un sujet présentant ce que les psychiatres nommeront plus tard la schizophrénie.

Les années suivantes, les aliénistes multiplièrent les descriptions de cette présentation clinique dans le but de la caractériser en une entité clinique. D'abord P. Pinel en 1809 dans son « traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie », puis Morel en 1857 avec la description de déments précoces « frappés de stupidité dès leur jeune âge ». En 1863, Kahlbaum décrit l'affection à laquelle Hecker donna le nom d'hébéphrénie en 1871.

Emil Kraepelin (1856-1926) définit pour la première fois la *Dementia Praecox* en 1893, dans la 4^e édition du *Petit Traité pour Etudiants et Médecins*. Il propose dans cet ouvrage un classement des maladies mentales selon des critères évolutifs. Au-delà des idées délirantes et des hallucinations, la démence précoce se caractérise par son évolution dans le sens d'un affaiblissement mental (abêtissement, *Verblödung*), se déclenchant à un âge précoce (c'est-à-dire en fin d'adolescence ou chez l'adulte jeune). Cette définition reprend celle de la « folie pubertaire » à évolution défavorable (« hébéphrénie ») de Hecker, puis va s'enrichir dans les éditions suivantes en incorporant la « catatonie » de Kahlbaum (1874) et la « démence paranoïde ». Ces trois formes cliniques peuvent se rencontrer dans l'histoire d'un même sujet : l'hébéphrénie correspond à la destruction de la réactivité émotionnelle, la catatonie à une altération de la faculté d'agir volontairement dans un but déterminé, et la démence paranoïde à une surabondance d'éléments hallucinatoires et délirants, masquant mal un trouble du jugement. Cette maladie, qui va devenir la schizophrénie, est alors considérée comme un trouble mental acquis, d'origine métabolique. À l'image des travaux de Morel quelques années auparavant, Kraepelin percevait l'atteinte comme une maladie neurodégénérative. Par définition, l'évolution était toujours chronique et déficitaire.

Dès 1902, et malgré son succès, le concept de démence précoce est attaqué. Serbski lance alors les premières critiques. Les observateurs de l'époque (Chaslin, Séglas, Stransky) considéraient plutôt la maladie comme une « désagrégation de la personnalité » que comme une démence. En 1908, à l'occasion de l'assemblée annuelle de l'Association Allemande de Psychiatrie, Eugen Bleuler (1857-1939) souligne que « la *Dementia Praecox* de Kraepelin n'est pas nécessairement une