



HAL
open science

Vers une reconceptualisation de la psychose : implications cliniques et méthodologiques

Boris Chaumette

► **To cite this version:**

Boris Chaumette. Vers une reconceptualisation de la psychose : implications cliniques et méthodologiques. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01473145

HAL Id: dumas-01473145

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01473145>

Submitted on 21 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Boris CHAUMETTE

Né le 27 mai 1984 à Evreux

Présentée et soutenue publiquement le 05 octobre 2016

**Vers une reconceptualisation de la psychose :
implications cliniques et méthodologiques**

Président du jury : *Pr Olivier Guillin (PU-PH de psychiatrie)*

Directeur de thèse : *Dr Oussama Kebir (psychiatre)*

Membres du jury : *Pr Didier Hannequin (PU-PH de neurologie)*

Pr Marie-Odile Krebs (PU-PH de psychiatrie)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre jusque 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maité NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Vers une reconceptualisation de la psychose : implications cliniques et méthodologiques

Résumé :

La clarté diagnostique est essentielle pour la pratique clinique en psychiatrie. Les approches catégorielles symbolisées par le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) sont insuffisantes pour rendre compte de la diversité et des recouvrements phénotypiques. Les approches dimensionnelles supposent un continuum entre normal et pathologique mais les données actuelles ne permettent pas de confirmer que des présentations cliniques similaires soient associées à des étiologies identiques. L'évolution des connaissances conduit les psychiatres à proposer de nouveaux modèles physiopathologiques et conceptuels (RDoC, B-SNIP). Le principal écueil de ces modèles vient du fait qu'ils sont construits dans le but de regrouper les individus alors que les présentations cliniques et les étiologies sont très hétérogènes. Cette hétérogénéité peut être explorée par de nouvelles méthodes statistiques qui permettent d'identifier des sous-groupes. L'étude de cas cliniques peut également s'inscrire dans cette reconceptualisation des entités diagnostiques. L'exploration de cette hétérogénéité a des implications en pratique clinique où il devient nécessaire d'adopter une démarche diagnostique étiologique en vue d'une médecine personnalisée. Ce constat a également des implications en recherche où les paradigmes doivent être repensés. Enfin, face à cette hétérogénéité qui pose des questions épistémologiques, une reconceptualisation de la schizophrénie peut-être proposée à partir de la notion de transition psychotique et à l'aide de la biologie des systèmes.

Mots-clefs : schizophrénie – DSM – RDoC – épistémologie – médecine personnalisée – transition psychotique – biologie des systèmes – connectomique

Toward a reconceptualization of psychosis : clinical and methodological impacts

Abstract :

Clear diagnostic definition is required for clinical practice in psychiatry. Nowadays, the categorical approaches as defined in Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM) are insufficient to explain the variety of clinical presentations and the overlap between psychiatric diseases. The dimensional approaches hypothesized a continuum between normal and pathology but are not confirmed by actual data. Similar presentations could not necessarily be associated with similar etiologies. The evolution of knowledge has led psychiatrists to propose new pathophysiological and conceptual models (such as RDoC, B-SNIP). The main issue of these models is that they plan to merge similar individuals whereas the clinical presentations and the etiologies are very heterogeneous. This heterogeneity could be explored by new statistical methods to identify subgroups. Clinical cases could contribute to the effort to disentangling psychotic disorders. Dealing with heterogeneity has clinical impacts in particular to identify etiological factors in a personalized medical approach. In scientific research, paradigms should be rethought to explore this heterogeneity. Finally, in an epistemological reasoning, the reconceptualization of schizophrenia could be proposed from the psychotic transition in a network biology approach.

Keywords : schizophrenia – DSM – RDoC – epistemology – personalized medicine – psychotic transition – network biology – connectomics

Remerciements

Au Pr Olivier Guillin, pour son enseignement et ses conseils au cours de mon internat de psychiatrie et au-delà,

Au Pr Didier Hannequin, pour son soutien tout au long de mon externat et de mon internat et pour m'avoir permis de m'initier à la neurologie au cours d'un semestre dans son service,

Au Pr Marie-Odile Krebs pour ses réflexions cliniques et méthodologiques, pour m'avoir permis de compléter ma formation clinique dans son service et pour son encadrement au cours de mes travaux de recherche,

Au Dr Oussama Kebir, pour avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse, pour nos discussions pratiques et théoriques qui ont permis d'approfondir mes réflexions.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

À l'ensemble des médecins qui m'ont fait bénéficier de leurs connaissances et de leur savoir-faire tout au long de mon internat.

Et en particulier :

Au Dr Valerie Pera pour son encadrement et sa disponibilité. Ses réflexions humaines ont contribué à ce travail.

Au Dr Christophe Delmas pour m'avoir appris la rigueur du raisonnement clinique et pour son amitié.

Au Dr Marie-José Chalamet pour son initiation à la complexité de la pédopsychiatrie.

Au Pr Priscille Gerardin pour m'avoir soutenu dans mes demandes de stages spécifiques.

Au Pr Raphael Gaillard qui reconnaîtra dans ce manuscrit plusieurs de ses remarques et réflexions qu'il a bien voulu partager avec moi.

Au Dr Marion Plaze pour nos recherches cliniques sur l'organicité des troubles psychiatriques.

Au Dr Olivier Gay pour sa gentillesse et son enseignement.

A l'ensemble des médecins libéraux que j'ai remplacés et spécialement aux médecins de la clinique du château de Garches qui ont contribué à ma formation pratique.

À l'ensemble des internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et d'échanger durant ces différents semestres. Avec une note amicale et spéciale aux trois mousquetaires de la psychiatrie : Dr Jean-Baptiste Alexanian, Dr Vladimir Ferrafiat et Dr Sevan Minassian.

A l'ensemble du personnel paramédical que j'ai côtoyé durant ces années.

A Amélie qui m'a soutenu durant toutes ces années dans mes efforts et ma pratique, acceptant mes choix et mes caprices, partageant mes réflexions intellectuelles et gérant la logistique.

A mes parents qui m'ont transmis les valeurs humanistes que j'ai à cœur de respecter dans ma pratique médicale.

A ma sœur qui sera un excellent médecin.

À Ellie, Filo et Galice, mes fidèles compagnons à quatre pattes.

A mes amis, qui ne s'offusquent jamais de mon manque de temps pour leur tenir compagnie. Et à ceux qui m'ont aidé à approfondir les réflexions présentes dans cette thèse : Jean-Baptiste V., Astrid, Macarena, Yannick.

A ma famille et à ma belle-famille.

Sommaire

Introduction.....	19
Chapitre 1 : Modèles actuels conceptualisant la psychose	22
1.1 Classifications catégorielles	22
1.2 Conceptions dimensionnelles.....	29
1.3 Vers de nouvelles classifications	34
1.3a L'engouement pour les « Research Domain Criteria » (RDoC) du NIMH.....	35
1.3b Les propositions du consortium « Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes » (B-SNIP)	37
1.4 De multiples modèles basés sur la physiopathologie	40
Chapitre 2 : Surmonter l'hétérogénéité des psychoses.....	43
2.1 Evidences en faveur de l'hétérogénéité.....	44
2.2 Défis méthodologiques posés par l'hétérogénéité	49
2.3 Propositions pour analyser cette hétérogénéité	53
2.3.a Identification de sous-groupes.....	53
2.3.b Variance et valeurs extrêmes.....	79
2.3.c Cas individuels	89
Chapitre 3 : Implications épistémologiques de cette hétérogénéité	95
3.1 Implications en pratique clinique	95
3.2 Implications pour la recherche bio-médicale.....	102
3.3 Concevoir une entité psychotique à partir de l'hétérogénéité des schizophrénies	106
3.3.a L'existence de la notion de psychose.....	107
3.3.b L'événement constitué par la transition psychotique	108
3.3.c L'apport de la biologie des systèmes	112
Conclusion	116
Bibliographie	119

Préambule

Le problème des structures et des comportements pathologiques chez l'homme est immense. Un pied-bot congénital, un inverti sexuel, un diabétique, un schizophrène posent des questions innombrables qui renvoient finalement à l'ensemble des recherches anatomiques, embryologiques, physiologiques, psychologiques. Notre opinion est cependant que ce problème ne doit pas être divisé et que les chances de l'éclairer sont plus grandes si on le prend en bloc que si on le découpe en questions de détail. Mais nous ne sommes pas en mesure, pour le moment, de soutenir cette opinion par la présentation d'une synthèse suffisamment documentée, que nous espérons mener à bien quelque jour. Ce n'est pourtant pas seulement cette impossibilité actuelle que traduit la publication de quelques-unes de nos recherches, mais aussi l'intention de marquer des temps successifs dans l'examen.

Georges Canguilhem (**Le normal et le pathologique – Introduction**)

Introduction

A bien des égards, la médecine peut être qualifiée de réalisation humaine progressiste. Les progrès médicaux réalisés depuis plusieurs siècles ont permis l'émancipation humaine tant par les connaissances sur l'Humain que par les pratiques thérapeutiques. L'allongement de l'espérance de vie, le droit de la femme à disposer de son corps, la démystification des maladies infectieuses sont des exemples marquants de l'innovation médicale. Mais parmi les réalisations humaines les plus significatives, la découverte des thérapies destinées à soigner la folie et le regard porté sur les malades mentaux ont une place prépondérante. « Chaque culture, après tout, a la folie qu'elle mérite. » disait Michel Foucault dans son entretien avec J.-P. Weber pour Le Monde du 22 juillet 1961 («La folie n'existe que dans une société») (1). Si une communauté humaine peut être définie par le sort qu'elle réserve aux exclus, alors la psychiatrie possède une place symbolique dans notre société.

L'Histoire de la psychiatrie a fait évoluer la conception asilaire vers l'ouverture à la société. Dans cette évolution, Pinel a joué un rôle important en libérant les patients de leurs chaînes. Les médecins de l'époque considéraient les fous comme des incurables, comme des aliénés ayant définitivement perdu leur lucidité d'où la nécessité de les séquestrer et de les contenir physiquement et par des punitions. Parallèlement les techniques "de choc" sans aucune efficacité ni aucun fondement étaient proposées et Pinel condamnait "ce délire médical, peut-être pire encore que celui de l'aliéné dont on veut rétablir la raison égarée" (2-page 324). Ces traitements ne reposaient sur aucune validation et étaient issus de ce que Pinel appellera des "doctrinaires" par opposition aux "résultats d'une expérience éclairée" et conforme aux "principes d'humanité". Ce n'est pas un hasard si cette conception progressiste allait de pair chez Pinel avec un "esprit hautement scientifique voulant substituer aux discussions théoriques et systématiques, une observation minutieuse et exacte de la réalité" comme l'exposait le Pr Henri Baruk, psychiatre et académicien devant la Société Française d'Histoire de la Médecine en 1977 (3). En effet, la conception des maladies importe pour la prise en charge thérapeutique et pour le regard porté aux malades. Pinel est

également l'inventeur d'une nouvelle nosographie porteuse de principes (Nosographie philosophique ou La méthode de l'analyse appliquée à la médecine) (4). L'esprit classificatoire de l'époque était l'une des seules réponses possibles pour appréhender la folie. Il a perduré jusqu'à nous, à travers des manuels divers.

Il semble que dès les premiers temps de la science, la technique et les découvertes obtenues soient allées de pair avec une modélisation des connaissances acquises. Dans le champ de la psychiatrie, les traces de modélisation remontent à l'Antiquité : Galien, influencé par Hippocrate, proposait que la santé (de l'esprit ou du corps) variait en fonction de l'équilibre des humeurs dans le corps, la « crase ». Selon ces conceptions, on rattachait la lymphe au flegme (caractère lymphatique), la bile jaune hépatique à la violence (caractère bilieux) et le sang à la jovialité (caractère sanguin), l'atrabile ou bile noire venant de la rate au caractère mélancolique et anxieux (5). En fonction des avancées de la pensée humaine, de très nombreux modèles descriptifs ont été proposés pour rendre compte des maladies mentales. Parmi ceux-ci, les modèles tentant d'expliquer la schizophrénie sont parmi les plus débattus (6). L'évolution des connaissances a amené progressivement les scientifiques à faire évoluer les modèles d'un caractère purement descriptif, syndromique, à des modèles intégrant les connaissances physiopathologiques (7). Ces nombreux modèles ainsi développés restent parcellaires et s'excluent parfois mutuellement. Il semble cependant que ces modèles restent éminemment nécessaires car, outre la compréhension sociale qu'ils permettent, ils servent également de prédicteurs et d'hypothèses de travail (7). Notre hypothèse est que ces modèles sont plus faciles à construire à partir des connaissances scientifiques et médicales actuelles, à condition de disposer de connaissances solidement établies. Nous n'oublions pas que la caractéristique première d'un modèle est d'être inexorablement remis en cause par les avancées de la connaissance.

Il semblerait aujourd'hui que les classifications descriptives soient devenues, selon le terme consacré par Bachelard, un "obstacle épistémologique" au développement de la médecine et des sciences thérapeutiques (8). L'esprit classificatoire a montré ses limites dans les sciences modernes. Dans le champ de la biologie, la taxonomie des espèces si chère aux zoologues français est aujourd'hui repensée à partir des avancées moléculaires (9). Ainsi,

la génétique des populations établit des distances moindres entre les poissons osseux (Ostéichthyens) et les vertébrés terrestres qu'avec les poissons cartilagineux (Chondrichthyens) remettant en cause la classe des Pisces (« poisson »). Les techniques récentes de séquençage moléculaire permettent de déterminer le nombre de mutations dans un gène par rapport à une séquence ancestrale et conduisent à repenser les classifications à partir de ressemblances génétiques et physiologiques plutôt que morphologiques.

En psychiatrie, et en particulier dans le champ des psychoses, une conception moderne devrait également prévaloir. Si les hypothèses actuelles sont si multiples dans notre champ d'étude, ce n'est pas tant pour masquer notre méconnaissance de ces pathologies que parce qu'elles rendent compte d'une vérité kaléidoscopique. La reconceptualisation des pathologies psychiatriques et de la schizophrénie en particulier doit désormais intégrer la notion d'hétérogénéité syndromique et étiologique. Cette hétérogénéité, déjà décrite en 1911 par Bleuler (10), fait consensus dans le milieu médical et scientifique et doit donc être le point de départ d'une reconceptualisation de la schizophrénie. Mais comment penser l'unité diagnostique à partir de phénotypes multiples ? C'est l'enjeu de cette thèse qui se donne pour ambition de proposer une réconciliation des modèles existants et de reconceptualiser pour mieux recatégoriser les entités diagnostiques psychiatriques en s'appuyant sur les avancées scientifiques récentes et sur plusieurs de nos travaux en cours. Notre travail se limitera au champ de la psychose mais le même type de travail pourrait s'appliquer aux autres pathologies psychiatriques ; lorsque nous utiliserons le terme « psychose » nous désignerons les éléments positifs présentés par les patients (délire, hallucinations). Le terme schizophrénie sera utilisé pour désigner le syndrome associant une psychose à d'autres symptômes comme la désorganisation ou les éléments négatifs.

Chapitre 1 : Modèles actuels conceptualisant la psychose

En pathologie humaine la sémantique distingue la nosologie et la nosographie ; la nosologie constitue un discours complet sur la maladie prenant en compte la sémiologie, l'étiologie et la physiopathologie. Ce concept a souvent été confondu avec la nosographie qui correspond davantage au champ de la classification des maladies. La nosographie s'appuie sur les données de la nosologie mais peut parfois s'en écarter, les données scientifiques et médicales évoluant indépendamment des classifications. Cela conduit à des remises en causes régulières des classifications. La psychiatrie est marquée par ses ruptures dans la définition des entités diagnostiques. En particulier, dans cette spécialité, les bases physiopathologiques sont largement inconnues à l'heure actuelle et les termes du diagnostic restent souvent limités à des descriptions cliniques de syndromes et de troubles. Selon le dictionnaire Larousse, la notion de syndrome est à différencier de la notion de trouble et de la notion de maladie. Un syndrome est défini par un ensemble de plusieurs symptômes ou signes en rapport avec un état pathologique donné. On rapproche de cette notion celle de trouble qui est défini comme la perturbation dans l'accomplissement d'une fonction physique ou psychique, pouvant se manifester au niveau d'un appareil, d'un organe, d'un tissu ; la notion de trouble fait donc appel à une dimension physiopathologique supplémentaire mais sans constituer une étiologie ; il s'agirait davantage de l'aspect visible d'un processus physiopathologique isolé. En revanche, la maladie est définie comme l'altération de la santé ou des fonctions d'un être vivant, dont la cause est connue. Il s'agit d'une entité qui repose sur une étiologie spécifique. A la lueur de ces définitions, il apparaît que nous ne disposons pas à l'heure actuelle de maladies mais plutôt de syndromes ou de troubles dans le champ de la psychiatrie.

1.1 Classifications catégorielles

Face à la méconnaissance des facteurs étiologiques des maladies psychiatriques, les médecins ont établi des modèles et des classifications pour tenter de les appréhender. Les

premières classifications nosographiques étaient basées sur des modèles théoriques propres à des cultures particulières comme l'approche psychanalytique (11). Elles ont émergé au sortir de la seconde guerre mondiale qui avait bouleversé les prises en charge psychiatriques. Dès 1949, l'Organisation mondiale de la santé dans sa sixième révision du manuel de la Classification internationale des maladies (CIM) inclue une section dédiée aux troubles mentaux (catégorie F). Trois années plus tard, la société américaine de psychiatrie (APA) donne naissance au Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", DSM) à partir des statistiques collectées depuis des hôpitaux psychiatriques et depuis un manuel militaire. Le DSM fera très rapidement office d'ouvrage de référence. Les première et deuxième éditions restent influencées par la psychopathologie analytique, reprenant les termes de psychose et de névrose hérités de Freud. L'explication des différents troubles reposait sur l'existence d'un conflit intrapsychique et sur les modalités de sa résolution.

En 1980, sous l'impulsion de Robert Spitzer, la troisième version du manuel est totalement refondue et se donne pour ambition de décrire les syndromes psychiatriques de manière empirique, athéorique et unificatrice. Spitzer dans son introduction au DSM-III précise son idée selon laquelle « les données sont la base obligatoire de la compréhension des troubles mentaux ». Le terme de maladie est délaissé au profit de l'appellation "troubles" qui ne présuppose pas de connaissance étiologique. Ces troubles psychiatriques sont pensés à la manière des pathologies somatiques, en abandonnant tout dualisme afin d'intégrer pleinement la psychiatrie dans le champ de la médecine. Les catégories sont dès lors définies par des critères diagnostiques quantitatifs. Cette révolution s'accompagne d'un accroissement du nombre de troubles répertoriés et d'un éclatement du concept de névrose. L'item psychose survit cependant. La quatrième édition (DSM-IV) est publiée en 1994 suivie d'une révision textuelle avec le DSM-IV-TR publié en 2000. Les auteurs ont tenté de maintenir une cohérence avec la CIM. Le DSM-V est publié au mois de mai 2013 (12). De l'avis même du directeur du groupe de travail, le Dr David Kupfer, la nouvelle version ne conduit pas à des bouleversements majeurs et reste à distance des recherches scientifiques menées au cours de la dernière décennie (13). Le DSM-V ravive les controverses passées auxquelles s'ajoutent désormais celles des auteurs des versions précédentes.

Dès sa mise en place, le psychiatre Henri Ey était en effet opposé à la vision du DSM (14-partie 3; in limine): « On ne peut pas tenir ces énumérations (qui gagneraient à s'en tenir à un ordre alphabétique) pour le moindre essai sérieux de classification. Il s'agit d'un « pot-pourri » inextricable de « items » en nombres presque infini, destiné, nous dit-on, à mettre de l'ordre dans les statistiques; elles constituent un labyrinthe bien plus propre à fausser les problèmes qu'à les résoudre. On ne saurait "classer" sans idée directrice du genre et des espèces. »

Le DSM présente les limites inhérentes à un système de classification catégoriel. Les catégories sont basées sur des regroupements syndromiques donc uniquement sur des critères cliniques. Les catégories sont des prototypes c'est-à-dire des exemples théoriques sensés refléter un syndrome complet. Un patient possédant une approximation proche du prototype est considéré comme atteint par ce trouble. Cette approximation ne tient pas compte de l'individualité dans la présentation.

De plus les recouvrements sémiologiques sont fréquents ; des symptômes présents dans un trouble peuvent également appartenir à un autre trouble ce qui conduit à une inflation des comorbidités plutôt qu'à une vision intégrative de la problématique de l'individu. On estime par exemple que les patients souffrant de trouble bipolaire présentent dans près de 75% des cas une comorbidité de type trouble anxieux (15) ; pourquoi considère-t-on alors ces présentations comme des comorbidités au lieu d'intégrer la notion d'anxiété dans la définition du trouble bipolaire ? En comparaison, le DSM définit un sous-groupe bipolaire avec éléments psychotiques qui représente pourtant une proportion d'association syndromique plus faible (estimée à environ 50% des cas (16)). Pour un même profil clinique, il peut y avoir présence simultanée de plusieurs diagnostics, ce qui n'implique pas nécessairement la présence de plusieurs maladies mais plutôt l'impossibilité du DSM à émettre un seul diagnostic. En outre, un individu peut parfois présenter au cours de son suivi différentes facettes de sa maladie (17) ; les catégories étant figées, l'individu se verra catégoriser différemment au cours de l'évolution. Il est également aujourd'hui évident que des anomalies génétiques peuvent donner des tableaux syndromiques différents. En effet, les études familiales ont montré que des patients pouvaient posséder une forme clinique différente de leurs apparentés alors que les facteurs biologiques sont partagés (18). Des jumeaux monozygotes possédant la même anomalie génétique peuvent présenter un

diagnostic psychiatrique discordant (19). Cette différence d'expression phénotypique au sein d'une même famille peut s'expliquer en considérant que les formes décrites comme séparées peuvent présenter un recouplement étiologique. De nombreux gènes ont par exemple été impliqués à la fois dans l'autisme et dans la schizophrénie (20). Des éléments sémiologiques comme des anomalies de la cognition sociale se retrouvent dans ces deux pathologies (21). Des individus souffrant d'autisme peuvent développer des symptômes psychotiques de même que leurs apparentés (22). Ces éléments suggèrent un continuum autisme-schizophrénie. Il en est de même concernant les distinctions parfois artificielles et soumises à discussion entre trouble bipolaire avec éléments psychotiques, trouble schizoaffectif, trouble schizophréniforme (23). La distinction syndromique n'est pas toujours pertinente en pratique clinique. Craddock et al (24) ont schématisé ce recouplement phénotypique à partir des données biologiques (figure 1.1). Le recouplement nosologique est un phénomène majeur dans notre spécialité et entre en contradiction directe avec une représentation de catégories étanches.

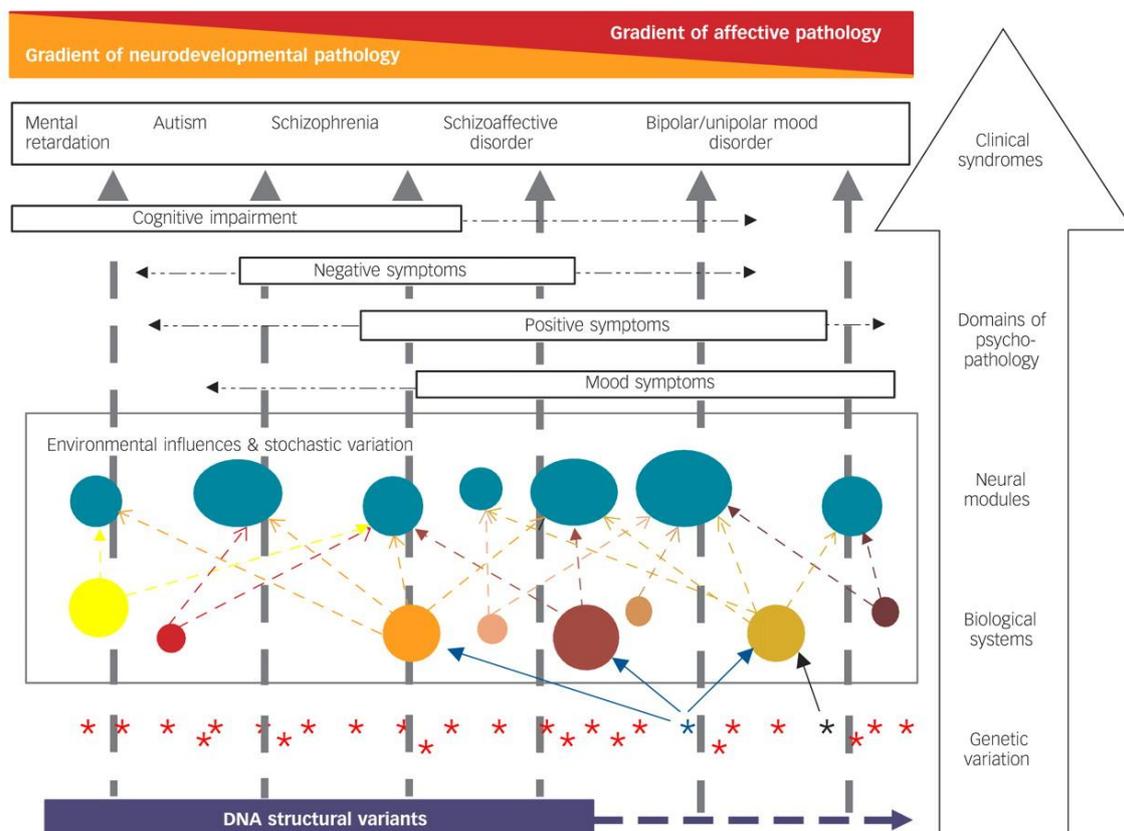


Figure 1.1 extraite de (24) schématisant le recouplement diagnostique entre pathologies psychiatriques selon les données biologiques

Les principes qui prévalent à l'établissement des classifications "athéoriques" comme le DSM sont essentiellement la validité et la fiabilité(25). En l'absence de biomarqueurs diagnostiques jouant le rôle de validateurs externes, la validité des entités diagnostiques est difficile à établir (26). Dans le cadre du DSM, l'approche a consisté alors à réduire la validité à la question de la fiabilité. Selon Jean-François Coudurier (27), « La construction du DSM s'est faite non pas autour de la cohérence interne des entités nosographiques décrites, susceptibles de dégager de ce fait même un noyau constant, dont on pourrait supposer qu'il est organisateur de la pathologie, mais autour de la concordance entre des diagnostics entre des cliniciens. » Une entité est considérée comme existante si plusieurs experts attribuent la même nomenclature au même regroupement syndromique. La fiabilité peut alors être mesurée par le coefficient kappa (28) qui peut être défini comme le rapport entre le degré de concordance réellement atteint au-dessus du hasard et le degré de concordance qui est réalisable au-delà du hasard.

$$K = \frac{\bar{P} - \bar{P}_e}{1 - \bar{P}_e}$$

Kappa	Interprétation
<0	pauvre concordance
0.01 – 0.2	faible concordance
0.21 – 0.4	légère concordance
0.41 – 0.6	concordance moyenne
0.61 – 0.8	concordance importante
0.81 – 1	concordance quasi-parfaite

L'axiome sur lequel repose cette méthodologie est ainsi énoncé : « Il n'y a pas de garantie qu'un système fiable soit valide, mais un système non fiable est sans conteste non valide. » (27)

Des études ont testé la fiabilité des différentes pathologies psychiatriques (29) ; concernant la psychose, le coefficient kappa est moyen, comme l'indique la figure 1.2.

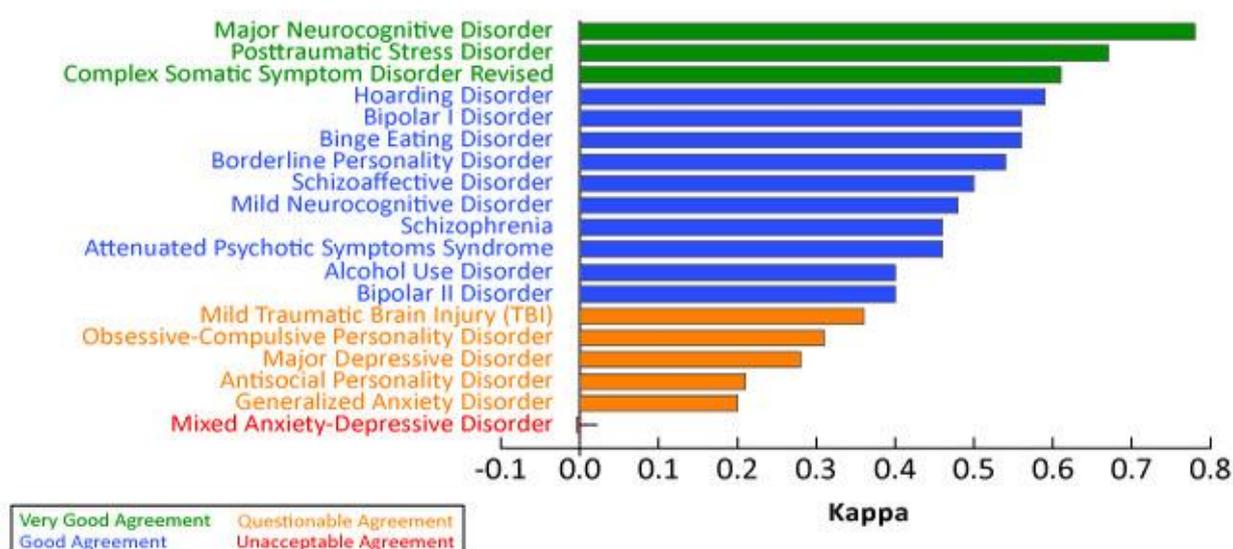


Figure 1.2 extraite de (29) exposant la valeur du coefficient Kappa selon l'entité diagnostique.

Parmi cette entité « psychose », on retrouve des sous-entités syndromiques : schizophrénie hébéphrénique, catatonique, désorganisée, paranoïde. Ces sous-entités correspondent à des regroupements de symptômes variés et la fiabilité diminue nettement si on les prend en compte. Ces symptômes sont soumis à l'expertise du professionnel et peuvent donc être décrits de manière subjective. La fidélité interjuge n'est pas parfaite d'autant plus que la présentation peut évoluer au cours du temps. Pour améliorer cette reproductibilité des syndromes, les classifications ont élargi leurs critères et les ont rendus plus flous. Ainsi, le coefficient kappa est meilleur pour l'entité schizophrénie que pour chacun des sous-groupes. De la même manière, la dernière version du DSM a supprimé les différentes formes d'autisme (syndrome d'Asperger, trouble désintégratif...); l'item « trouble du spectre autistique » englobe largement les syndromes précédemment distingués (30). Suivant ce raisonnement, le meilleur coefficient kappa reviendrait à distinguer normal et pathologique ce qui montre bien l'aberration de cette approche privilégiant exclusivement la fiabilité.

Cette approche est également problématique en ce qui concerne la prise en compte des notions émergentes dans nos connaissances. Ainsi, la notion de premier épisode psychotique (FEP pour first-episode of psychosis) n'a une bonne fiabilité que pour les FEP signant l'apparition d'un trouble schizophrénique ou schizoaffectif (31). De plus cette appellation concerne des individus entrant dans la psychose selon un certain mode d'évolution qui n'est pas toujours retrouvé ; le début est souvent insidieux sans pouvoir décrire un premier épisode. La notion d'état mental à risque n'a pas été pleinement intégrée dans le DSM-V (32) ce qui empêche de rendre compte des difficultés présentés par des individus inclassables dans d'autres catégories. Le schéma de pensée du DSM conduit à limiter l'information collectée par les cliniciens et à la formaliser, à guider les questions posées au patient ce qui s'avère délétère dans une démarche de recherche. Enfin, ces catégories sont basées sur des critères statistiques ce qui empêche de diagnostiquer les formes rares. Les classifications catégorielles sont donc devenues inopérantes pour rendre compte de la richesse de la recherche actuelle. Dans la version V du DSM, le lien avec la recherche est inexistant mais l'objectif est listé dans les annexes :

“Unfortunately, owing to the time pressure to move forward with DSM-5, combined with relatively limited progress with mechanistic biomarkers to date, neuroscience and genetics have contributed very little to the diagnostic framework. Notably, such findings are considered in the text discussions that accompany the DSM-5 framework, which mention that DSM-5 could be updated as new information from neuroscience or genetics studies become available, along with recent reviews of the work.”(12)

Comme nous l'avons montré, ces classifications syndromiques ont tenté d'explicitier la nosologie mais de nombreuses imperfections persistent et manquent le but même qu'elles s'étaient données, devenant un frein aux avancées sémiologiques et physiopathologiques. Ces classifications sont simplificatrices et construites à partir des points communs entre deux patients et non à partir de leur dissimilarité.

1.2 Conceptions dimensionnelles

Conscients des insuffisances des classifications catégorielles, un engouement est né pour la notion de dimension (33). Pour les concepteurs de ces dimensions, il s'agit de rendre compte de manière moderne des continuums qui existent dans notre spécialité. Cette conception était déjà en filigrane dans les classifications antérieures qui évoquaient la schizotypie comme une forme atténuée de trouble psychotique (34). Selon cette conception, les maladies psychiatriques seraient le phénotype extrême d'un fonctionnement normal.

Il semblerait qu'il s'agisse d'une conception plus moderne que les classifications catégorielles mais en réalité il n'en est rien : l'approche quantitative est ancienne. Déjà au XIXe siècle, Claude Bernard proposait que "le dérangement d'un mécanisme normal, consistant dans une variation quantitative, une exagération ou une atténuation, constitue l'état pathologique" (35). Cette remarque suppose une homogénéité entre normal et pathologique alors qu'il est évident qu'il y a hétérogénéité des formes normales et pathologiques comme le démontre Canguilhem dans son ouvrage « Le Normal et le Pathologique ». Prenant l'exemple du diabète, Claude Bernard explique que l'excès de sucre dans le sang par rapport à un taux normal constitue la maladie. Canguilhem rétorque alors que cette vision est fautive puisque le diabète inclut également une glycosurie ; cette glycosurie n'est pas progressive et n'existe pas à l'état physiologique. L'état pathologique est constitué non selon un taux de sucre dans les urines mais selon la présence de sucre dans les urines, sans relation simple avec le taux sanguin. Le diabète est autre chose qu'un taux élevé de sucre dans le sang.

Cette approche dimensionnelle a en réalité longtemps prévalu et est à l'origine de l'usage des statistiques dans le champ de la médecine. Les statistiques usuelles reposent sur la définition de normes. Les tests statistiques sont de puissants outils pour valider ou infirmer des hypothèses mais elles ont montré leurs limites comme nous l'expliquons au chapitre 2. De plus elles ne peuvent pas directement renseigner sur la psychopathologie notamment dans notre champ disciplinaire où l'esprit humain n'est pas réductible à des normes statistiques (36).

Parmi les chercheurs prônant l'approche dimensionnelle en psychiatrie, Van Os a récemment proposé d'introduire le diagnostic de risque psychotique : « the extended psychosis spectrum » (37). Ce concept suggère que des éléments psychotiques peuvent être distribués selon un axe quantitatif à travers la population générale et à travers les différentes maladies psychiatriques. Selon le modèle de continuum de la psychose, il existerait une proportion importante de la population qui présenterait des symptômes psychotiques a minima : par exemple des hallucinations ou des croyances particulières non partagées qui feraient partie du spectre psychotique sans pour autant correspondre à un trouble psychotique. Ces phénomènes seraient fréquents, concernant environ 7% de la population générale (38). L'extrémité du spectre psychotique serait constituée de sujets normaux qui ne présenteraient que des symptômes atténués. A l'autre extrémité du spectre se classeraient les individus souffrant d'un trouble psychotique caractérisé. Entre ces deux extrémités, on trouverait des individus présentant des troubles anxieux ou des dépressions caractérisées associées à des éléments psychotiques. Ce spectre correspondrait donc à un « axe phénoménologique trans-diagnostique ». Un « axe temporel » existerait également, l'évolution de certains patients les conduisant d'une extrémité du spectre à une autre. Ainsi serait expliquée l'évolution d'un diagnostic de pathologie affective vers un diagnostic de psychose majeure. Comprenant la réductionnisme d'une conception centrée sur les symptômes positifs, Van Os définit cinq dimensions sensées refléter les pathologies psychiatriques (figure 1.3). L'importance des symptômes présentés par un patient selon ces cinq dimensions permettrait de déterminer le diagnostic selon des modalités à tonalité davantage affectives ou psychotiques/neurodéveloppementales. Van Os propose en outre une dimension de sévérité de la maladie mais il semble difficile d'imaginer une sévérité indépendante des symptômes présentés par le patient. De plus cette conception en cinq axes ne dit rien de l'exclusion mutuelle de certaines mesures. La présence simultanée de plusieurs dimensions ne simplifie pas nécessairement la démarche diagnostique en particulier dans le cas de diagnostics ambigus. En revanche cette conception dimensionnelle peut conduire à augmenter la liste des comorbidités psychiatriques.

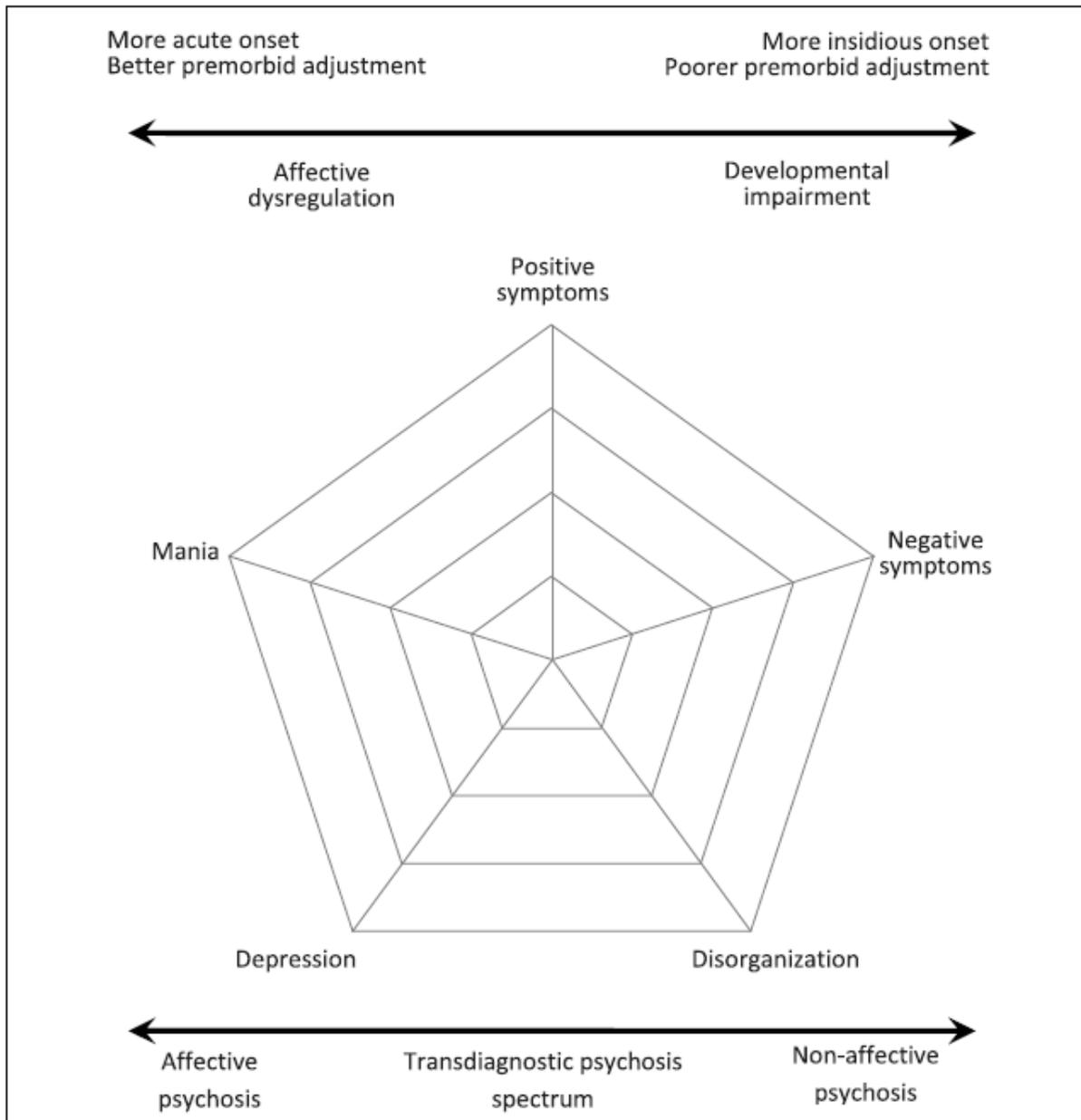


Figure 1.3 extraite de (37) schématisant les cinq dimensions présentes dans la conception dimensionnelle du spectre psychotique étendu.

Les défenseurs de cette conception quantitative regroupent les éléments psychotiques atténués présents dans la population générale sans signification pathologique (comme par exemple les hallucinations hypnagogiques et hypnopompiques) (39), et les phénomènes prodromaux présents dès le début de l'instauration d'une psychose majeure (40). La moindre hallucination ou croyance originale est catégorisée comme un élément psychotique ; l'individu est directement classé dans le spectre de la "psychose" et la seule

différence avec une psychose caractérisée serait l'intensité des symptômes. Cependant, cette conception n'explique pas pourquoi la présence de symptômes psychotiques atténués dans la population générale ne constitue pas une maladie psychotique proprement dite nécessitant la mise en place d'un traitement pour diminuer ces symptômes.

Les auteurs suggèrent qu'une prise en charge de ces éléments psychotiques atténués dans le cadre des pathologies affectives pourrait conduire à éviter l'évolution vers une psychose majeure (37). En réalité, les études sur les états mentaux en risque ne conduisent pas aux mêmes conclusions. Aucun traitement anxiolytique ou antidépresseur n'a permis d'éviter l'évolution vers une psychose majeure d'individus prodromaux (41). Les traitements antidépresseurs traitent efficacement les dépressions caractérisées qu'il existe ou non des éléments psychotiques associés mais cela ne permet pas d'affirmer que ces éléments psychotiques sont de même nature que ceux présents dans la schizophrénie. Aucune étude ne permet à ce jour d'affirmer que des traitements identiques soient efficaces sur les différents stades du spectre proposé (42). De plus, dans le cas de la schizophrénie, les antipsychotiques sont essentiellement efficaces sur la dimension « positive » et peuvent conduire à une aggravation des scores des autres dimensions. Le modèle ne se traduit pas par une logique thérapeutique.

La conception d'un axe temporel suppose une aggravation progressive des symptômes au cours de l'évolution. Cependant les symptômes dans la population générale sont souvent transitoires sans signification pathologique à long terme. Selon cette conception, les individus présentant un état mental à risque, défini sur l'existence des symptômes atténués, seraient susceptibles de s'aggraver ce qui n'est pas le cas pour une large majorité d'entre eux (43). Parmi ces individus, seul un tiers d'entre eux présentera une évolution vers une psychose (44) et la gravité des symptômes cliniques ne permet pas de prédire l'évolution (45). Certains individus présentant une intensité de symptômes pré-morbides plus élevés ne déclencheront pas de maladie psychotique. Plutôt qu'une évolution continue, il semble davantage qu'il existe un saut qualitatif chez ces individus à risque, certains entrant dans un processus irréversible tandis que d'autres présenteraient des symptômes non évolutifs. Les formes cliniques présentant les mêmes valeurs pour chacune des dimensions ne sont pas susceptibles d'évoluer de manière similaire ce qui rend caduque toute notion de prédiction du pronostic à partir de ce modèle dont l'intérêt en pratique en

est alors grandement diminué. La ressemblance phénotypique ne présage pas de l'évolution. Si la définition de la pathologie suppose une rupture avec un état physiologique, force est de constater qu'il existe une distinction entre les symptômes psychiatriques réels et les manifestations psychotiques présentes dans la population générale.

La justification du spectre psychotique s'appuie exclusivement sur des arguments cliniques et épidémiologiques : présence de symptômes atténués chez les apparentés de patients psychotiques, facteurs de risque environnementaux similaires entre psychose et éléments psychotiques atténués (37). Aucun argument biologique n'est disponible pour justifier ces dimensions. Une tentative a été menée avec l'exploration du taux de cortisol salivaire chez les individus présentant des symptômes psychotiques atténués en population générale ; ceux-ci présente une très modérée élévation du cortisol basal par rapport à la population générale (46) mais cette dérégulation est non spécifique et peut être retrouvée dans de très nombreux autres situations médicales et psychiatriques (47). Les facteurs génétiques de la schizophrénie ont davantage été associés aux composantes anxieuses et négatives à l'adolescence qu'aux éléments psychotiques (48). L'exploration de la cognition des sujets psychotiques et des sujets présentant des éléments psychotiques atténués ne permet pas de conclure puisque ces derniers présentent quasiment systématiquement des pathologies psychiatriques associées qui viennent altérer la cognition (49).

Sur le plan de la recherche, explorer une dimension suppose qu'elle soit sous-tendue par une physiopathologie commune. Rien de tel n'est démontré pour l'heure et les explorations biologiques des dimensions n'ont pas permis d'identifier davantage de biomarqueurs ou de facteurs étiopathogéniques que les approches catégorielles. La recherche de facteurs génétiques rendant compte des différentes dimensions n'est pas plus probante que dans la schizophrénie en générale (50–52). On peut arguer que ce champ est en plein développement et que des approches plus nombreuses et plus systématiques permettront de conclure mais il n'existe pas d'évidence à l'heure actuelle.

Les dimensions reposent toujours sur les approches catégorielles bien qu'elles s'en défendent violemment. Les dimensions sont issues des catégories : les catégories regroupent des items alors que les dimensions mesurent l'intensité d'un seul item. Ainsi, une dimension négative de la schizophrénie a été proposée mais elle a été "réinventée" à partir

des échelles diagnostiques, elles-mêmes bâties sur les regroupements catégoriels, en utilisant des analyses statistiques permettant de faire émerger des sous-ensembles covariants d'un point de vue clinique. A l'inverse, si l'état pathologique était uniquement différent de l'état normal par une mesure d'intensité phénotypique, il deviendrait possible d'établir un seuil pour définir cet état pathologique. Ce seuil permettrait alors de définir une catégorie diagnostique. Les approches dimensionnelles renvoient donc, de leur conception à leurs limites, aux catégories diagnostiques dont nous avons montré les insuffisances précédemment.

Pour certains chercheurs comme Nick Craddock la solution viendrait d'une association entre approche dimensionnelle et catégorielle (53) : *“Dimensions are useful because they help to capture the enormous complexity of higher brain functions that we encounter in psychiatric practice. It is, however, important to acknowledge that categories are immensely useful to facilitate communication and decision making in psychiatry. My expectation is that future psychiatric practice will use both dimensional and categorical diagnostic measurements.”* Nous pensons qu'une telle approche risquerait de cumuler les limites des deux types de classification et ne permettrait pas de coupler recherche et activité clinique.

1.3 Vers de nouvelles classifications

La prise de conscience des limites de ces modèles a conduit les chercheurs et les cliniciens à s'interroger sur l'établissement de modèles plus modernes. Selon Keshavan (6) : *“A more powerful approach is to move beyond simply rearranging symptom constellations, and to configure how known facts across the genomic, enviromic, endophenomic and phenomic domains may be reassembled to identify clusters of etiopathologically meaningful and empirically testable entities while remaining agnostic to traditional, phenotypic boundaries”*. Cette notion de nouveaux modèles reposant sur les données de la recherche et faisant table rase des classifications actuelles est en plein essor.

1.3a L'engouement pour les « Research Domain Criteria » (RDoC) du NIMH

Des essais ont été proposés avec les RDoC qui connaissent un engouement dans la période où les insuffisances d'un modèle catégoriel comme le DSM sont mises en avant (54). L'objectif affiché des RDoC est de développer dans une perspective de recherche, de nouvelles voies pour classer les maladies mentales (55). Les RDoC se donnent pour ambition de s'appuyer sur la physiopathologie en intégrant plusieurs niveaux d'information sans recoupement nécessaire avec les classifications catégorielles existantes (56). Ils sont sensés réduire l'hétérogénéité au sein des catégories diagnostiques et rassembler les troubles selon les données objectives à travers les limites parfois artificielles des classifications. Les objectifs sont listés dans le tableau 1.1.

Table 1 National Institute of Mental Health Strategic Goal 1.4: Develop, for research purposes, new ways of classifying mental disorders based on dimensions of observable behavior and neurobiological measures

Aim #	Task
1	Initiate a process for bringing together experts in clinical and basic sciences to jointly identify the fundamental behavioral components that may span multiple disorders (e.g., executive functioning, affect regulation, person perception) and that are more amenable to neuroscience approaches.
2	Determine the full range of variation, from normal to abnormal, among the fundamental components to improve understanding of what is typical versus pathological.
3	Develop reliable and valid measures of these fundamental components of mental disorders for use in basic studies and in more clinical settings.
4	Integrate the fundamental genetic, neurobiological, behavioral, environmental, and experiential components that comprise these mental disorders.

Tableau 1.1 extrait du site du NIMH et listant les objectifs et les tâches du projet RDoC

L'approche RDoC a été initiée par un groupe de travail du NIMH en 2009. Ce groupe de travail a déterminé cinq domaines majeurs servant de rubriques pour regrouper des dimensions variées (tableau 1.2)

Table 2 Research domain criteria, October 2012 (constructs are listed within each domain)

Negative valence domain	Positive valence systems	Cognitive systems	Systems for social processes	Arousal/modulatory systems
Acute threat ('fear')	Approach motivation	Attention	Affiliation and attachment	Arousal
Potential threat ('anxiety')	Initial responsiveness to reward	Perception	Social communication	Biological rhythms
Sustained threat	Sustained responsiveness to reward	Working memory	Perception and understanding of self	Sleep-wake
Loss	Reward learning	Declarative memory	Perception and understanding of others	
Frustrative nonreward	Habit	Language behavior Cognitive (effortful) control		

Tableau 1.2 extrait du site du NIMH listant les cinq domaines majeurs et leurs dimensions associées dans le cadre du projet RDoC

Chaque domaine bénéficie également de son propre groupe de travail composé d'experts venant de la recherche basique et translationnelle. Une liste de dimensions candidates a été déterminée par chaque groupe de travail qui a proposé une définition consensuelle et exploré la littérature afin de déterminer le rationnel scientifique de chaque dimension. Une dimension était retenue quand il existait une évidence de son impact sur le comportement et sur l'existence d'une base neurale de cette dimension c'est-à-dire lorsqu'il existait une unité d'analyse dans la matrice RDoC (tableau 1.3).

Si l'intention est louable, il n'existe aucun moyen de justifier scientifiquement les items sur lesquels s'appuie la matrice des RDoC. Pour l'instant, les RDoC constituent un point de départ pour mener les recherches nosologiques. Les dimensions et les rubriques sont en réalité des hypothèses de travail qui chercheront ultérieurement leur justification dans des études.

DOMAINS/CONSTRUCTS	UNITS OF ANALYSIS							Paradigms
	Genes	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Reports	
Negative Valence Systems								
Acute threat ("fear")								
Potential threat ("anxiety")								
Sustained threat								
Loss								
Frustrative nonreward								
Positive Valence Systems								
Approach motivation								
Initial responsiveness to reward								
Sustained responsiveness to reward								
Reward learning								
Habit								
Cognitive Systems								
Attention								
Perception								
Working memory								
Declarative memory								
Language behavior								
Cognitive (effortful) control								
Systems for Social Processes								
Affiliation/attachment								
Social communication								
Perception/understanding of self								
Perception/understanding of others								
Arousal/Modulatory Systems								
Arousal								
Biological rhythms								
Sleep-wake								

Tableau 1.3 extrait de (56) et présentant la matrice du projet RDoC

1.3b Les propositions du consortium « Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes » (B-SNIP)

Un autre groupe de recherche a développé une approche inverse de celle qui prévaut dans les études cliniques basées sur les classifications (57). Plutôt que de partir des catégories diagnostiques et de chercher leur justification biologique, le groupe B-SNIP a mené une étude consistant à établir des groupes similaires sur le plan biologique (appelés biotypes) en s'affranchissant des catégories diagnostiques (58). En particulier, ce groupe de travail constatant les similitudes entre schizophrénie et trouble bipolaire s'est intéressé à la recatégorisation des psychoses à partir d'examen complémentaires (59) (Figure 1.4).

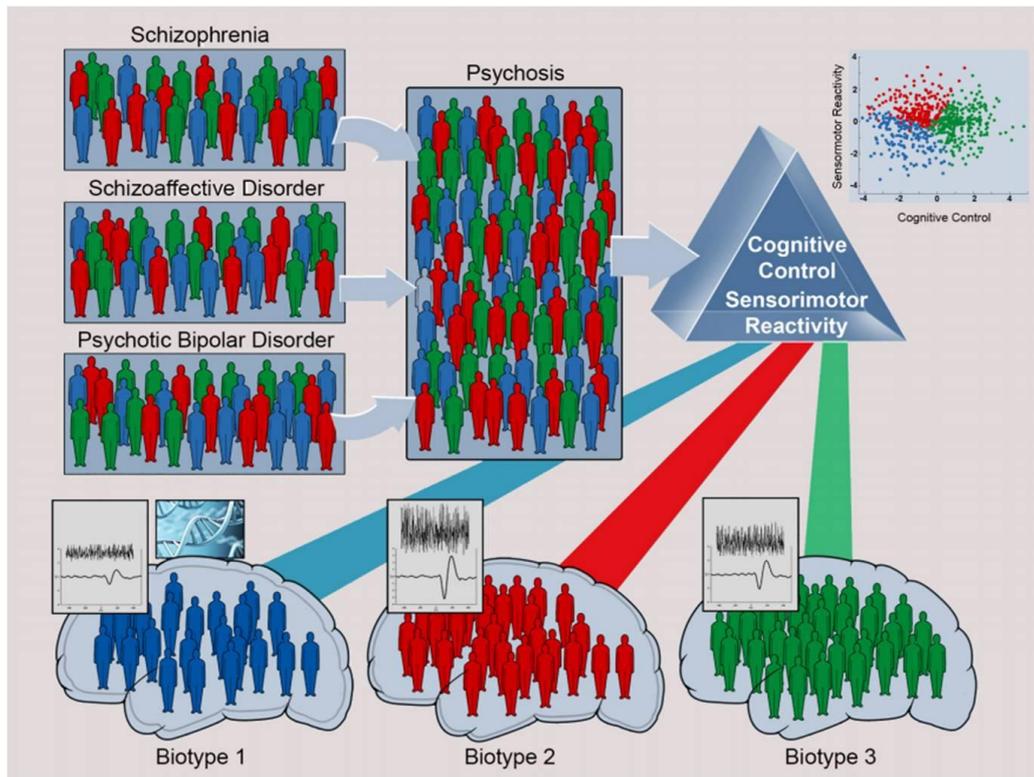


Figure 1.4 schématisant l'approche du consortium B-SNIP qui s'appuie sur des explorations cognitives, électrophysiologiques et génétiques chez des patients présentant un tableau de psychose majeure (schizophrénie, trouble schizo-affectif, trouble bipolaire avec éléments psychotiques) pour définir des sous-groupes (appelés biotypes).

Utilisant une cohorte regroupant des patients atteints de schizophrénie, de troubles bipolaires et de troubles schizo-affectifs, les chercheurs de ce groupe ont réalisé des enregistrements électrophysiologiques et ont défini trois biotypes (60). Ces biotypes ne recoupent pas les catégories diagnostiques initiales (Figure 1.5). Dans une autre étude récente, d'autres marqueurs notamment cognitifs ont été utilisés (61).

Cette approche s'affranchit des diagnostics actuels pour se concentrer sur les variations biologiques. Les variations biologiques ("biology-first") sont proposées pour segmenter les pathologies sur des bases étiologiques. Mais ces bases restent pour l'heure limitées aux critères électrophysiologiques et cognitifs. Les facteurs de risque génétique seraient davantage présents dans un seul des biotypes définis par ces 2 critères, définissant un biotype davantage génétique. Cette approche nécessiterait d'être progressivement développée avec d'autres critères.



Figure 1.5 extraite du consortium B-SNIP et montrant l'absence de concordance entre les catégories diagnostiques classiques (identifiées par l'échelle Schizo-Bipolar représentée en ordonnée) et les trois biotypes précédemment identifiés (en abscisse).

1.4 De multiples modèles basés sur la physiopathologie

Ces limites aux approches catégorielles et dimensionnelles ont conduit, à juste titre, certains auteurs à tenter de développer des modèles basés sur la physiopathologie. On voit tout de suite la difficulté d'une telle approche : la physiopathologie est largement inconnue et à partir de ces conceptions, seuls des modèles parcellaires peuvent être développés. Ainsi, les modèles proposés ne peuvent qu'être réducteurs. La vision réductrice est nécessaire pour établir à un moment l'état d'avancement des connaissances, leur donner un sens et formaliser des hypothèses pour guider les recherches futures. Mais le risque est d'enfermer les avancées dans un corpus limité comme le montre les exemples ci-dessous.

Suite à la découverte des neuroleptiques qui ont joué un rôle essentiel en permettant de réduire les symptômes et en rendant possible la sortie de l'hôpital, le panel des molécules disponibles s'est étoffé mais peu d'innovations biochimiques ont été réalisées (42). Les thérapeutiques restent essentiellement ciblées sur les voies dopaminergiques ; les molécules les plus récentes tirent leurs effets de leur pouvoir agoniste dopaminergique partiel. Ce manque de diversité peut s'expliquer par une recherche longtemps restreinte à l'étude des voies dopaminergiques (62). Sans renier le bénéfice clinique que les patients ont pu retirer de ces molécules, force est de constater qu'elles sont d'une efficacité partielle. En particulier, si elles sont efficaces sur les symptômes les plus bruyants tels que les hallucinations ou le délire, elles restent inefficaces sur les symptômes négatifs. Elles ne permettent souvent pas une récupération totale des facultés cognitives qui grèvent pourtant le pronostic des patients atteints de schizophrénie. En outre, elles sont inefficaces dans les phases précoces de la maladie et se révèlent inutiles pour prévenir la décompensation vers la psychose (41). De nombreuses résistances apparaissent puisqu'on estime à près d'un tiers les patients résistants aux thérapeutiques actuelles (63). Le modèle de la salience aberrante a été conçu à partir de cette théorie dopaminergique et explique comment un biais cognitif permet de faire émerger le délire (64). En revanche, ce modèle rend moins bien compte de l'adhésion et de la conviction inébranlable ainsi que des autres symptômes rencontrés par les patients et qui constitue l'entité schizophrénie : symptômes négatifs (65), désorganisation... Le

constat de l'insuffisance thérapeutique et de l'inadéquation des modèles théoriques qui découlent de l'hypothèse dopaminergique n'a pas conduit à l'exploration d'autres hypothèses car il faudrait pour cela dépasser la vision réductrice qui prévaut encore actuellement.

D'autres théories comme la vision exclusive de causes génétiques de la schizophrénie ont rencontré un certain succès bien qu'elles soient insuffisantes. Le calcul de l'héritabilité illustre bien la vision réductrice qui prévaut parfois (66-chapitre 25). L'héritabilité de la schizophrénie a été estimée autour de 80% (67). La variance expliquée par l'environnement a parfois été estimée à 20% (1 – héritabilité). Cette mesure ne sous-entend pas que le poids des facteurs génétiques dans le déclenchement de la maladie est de 80% et celui de l'environnement de 20%. L'héritabilité est formellement définie comme la proportion de variance phénotypique due à la variance génotypique. De manière plus pratique, l'héritabilité correspond à la mesure expliquant les différences de traits entre individus au sein d'une population à cause des différences génétiques entre ces individus. C'est une proportion valable d'un point de vue populationnel. Une héritabilité de 80% souligne que 80% des variations observées dans une population dépend des variations au niveau des gènes mais il ne s'agit pas d'une relation causale. En outre l'héritabilité d'une maladie dépend de la prévalence de la maladie dans la population. Elle ignore dans son calcul les gènes établissant une sensibilité à l'environnement; le modèle stress-vulnérabilité suppose cependant que des facteurs génétiques peuvent déterminer le niveau de vulnérabilité d'un individu à un risque environnemental auquel il est exposé. De plus le calcul de l'héritabilité ne tient pas compte de l'exposition à un même environnement partagé ni de la transmission de marques épigénétiques (mémoire moléculaire individuelle et transgénérationnelle). L'évaluation de l'héritabilité entraîne donc un risque de surestimation de l'héritabilité génétique et une sous-estimation du rôle de l'environnement. Ce calcul, bien que non informatif, reste pourtant largement repris dans la littérature. Cela traduit une conception fixiste de l'Homme. Il est en effet impossible de rendre compte de l'adaptabilité en réponse à un stimulus si nos données sont figées. Or, l'Homme est une entité réactive, adaptable dont le cerveau, même mature, reste plastique et le poids de l'environnement doit être réévalué à la hausse. Actuellement rien ne permet de calculer le poids véritable des gènes et

de l'environnement dans les maladies psychiatriques (66). La conception actuelle a donc dépassé la vision réductrice génétique pour laisser place au modèle G x E. L'interaction gène environnement reste souvent perçue comme unidirectionnelle alors qu'il existe des interactions réciproques entre gènes et environnement. La conjonction des deux facteurs gènes et environnement est nécessaire pour expliquer l'apparition de la maladie. Dans cet effort pour embrasser la complexité de manière intégrative, l'épigénétique est une piste intéressante (68). Cependant notre compréhension actuelle reste limitée et de nombreux mécanismes restent méconnus ou non explorés.

D'autres modèles basés sur des hypothèses neurodéveloppementales et des hypothèses neurodégénératives ont été avancées, les unes excluant les autres (69). Il semblerait cependant que ces deux types de phénomènes puissent cohabiter chez les malades à différents stades. En particulier, il semblerait que la psychose émerge sur un terrain vulnérable repéré par des troubles neurodéveloppementaux (70) et que le processus d'émergence de la psychose fasse intervenir des mécanismes à la fois neurodéveloppementaux (71) et neurodégénératifs (72). Dans notre thèse de sciences, nous avons identifié au cours de la transition psychotique, une perturbation de voies impliquées dans la guidance axonale et le neurodéveloppement et dans des mécanismes de régulation du stress oxydatif qui peut conduire à une mort cellulaire (73).

Les maladies psychiatriques sont des maladies complexes qui ont donné lieu à de très nombreux modèles différents. Il n'existe pour l'heure aucun modèle uniciste seulement des modèles parcellaires rendant compte de processus hypothétiques. L'enjeu est de comprendre pourquoi tous ces modèles proposés restent insuffisants. Les classifications physiopathologiques ne rompent pas avec les classifications catégorielles actuelles car elles sont toujours pensées en terme de regroupement ce qui traduit une difficulté à penser la singularité d'une présentation clinique.

Chapitre 2 : Surmonter l'hétérogénéité des psychoses

L'un des problèmes pour développer un modèle uniciste peut être l'éparpillement des recherches vers des voies biologiques distinctes. En effet, cela pose un problème conceptuel : la schizophrénie est associée à des anomalies biologiques très diverses : inflammation, équilibre oxydo-réduction, métabolisme monocarboné, stress hormonal, génétique... La même diversité est retrouvée concernant les études d'imagerie, les études cognitives... Cette diversité ne peut être comprise que de deux façons : soit la littérature regorge de faux positifs qu'il convient d'éliminer, soit les résultats sont une part de la réalité, cette réalité regroupant une multitude de causes biologiques.

La quasi-totalité des mécanismes biologiques connus ont été explorés dans la schizophrénie avec des résultats souvent non répliqués. Cette question de la répliquabilité est un problème essentiel en recherche médicale qui peut, à première vue, conduire à une exclusion massive des résultats publiés. La non-réplication des résultats publiés peut s'expliquer par l'existence obligatoire de faux positifs dans chaque étude menée. Mais ce biais est connu et désormais contrôlé par des méthodes de correction pour les tests multiples. Ces corrections sont certes critiquables mais toutes permettent néanmoins de diminuer le taux de faux positifs. Ce phénomène des tests multiples ne peut pas à lui seul expliquer la non-réplication d'études parfaitement conduites sur le plan statistique. Une autre raison à cette absence de réplication pourrait être la grande hétérogénéité des mécanismes physiopathologiques impliqués et notre incapacité à constituer des groupes homogènes étudiables. De plus, l'aspect dynamique est trop rarement pris en compte. La réalité à un stade précoce de la maladie n'est pas nécessairement la même qu'à un stade évolué. En mélangeant dans les études des individus d'âge différent dans la maladie on trouve des résultats divergents.

2.1 Evidences en faveur de l'hétérogénéité

Cette hétérogénéité connue de longue date a conduit les chercheurs à une hyperspécialisation car il est devenu quasiment impossible de maîtriser l'ensemble des champs de la biologie impliqués dans la schizophrénie. En particulier trop d'articles sont publiés chaque année pour qu'un seul chercheur puisse lire l'ensemble des publications émises dans son domaine. Chaque année, plus de 7000 articles sur la schizophrénie sont référencés dans la seule base de référence PubMed (7428 articles en 2015 pour la requête « schizophrenia » OR « psychosis ») ce qui correspond à environ une vingtaine de nouveaux articles publiés chaque jour.

Pour approcher l'hétérogénéité, nous avons conduit une analyse en text mining (techniques de data mining appliquées à l'analyse de textes) (74). Ces nouvelles techniques bibliographiques s'inspirent des méthodes d'étude des big data. En effet, les articles publiés peuvent être vus comme une succession de mots liés entre eux par des relations logiques (ontologie). Nous avons utilisé le logiciel Iramuteq pour donner une idée de l'hétérogénéité de la littérature concernant la schizophrénie. Iramuteq est un logiciel libre reposant sur le logiciel R et le langage python (75); il permet de faire des analyses statistiques sur des corpus texte en utilisant la méthode décrite par Reinert (76).

La première analyse a porté sur le corpus de textes issus d'une recherche bibliographique dans Pubmed selon les mots-clefs « Schizophrenia OR psychosis » en ne retenant que les titres des articles publiés au cours des cinq dernières années. Une analyse factorielle des correspondances a permis de représenter graphiquement les co-occurrences des mots et de réduire les dimensions (Figure 2.1).

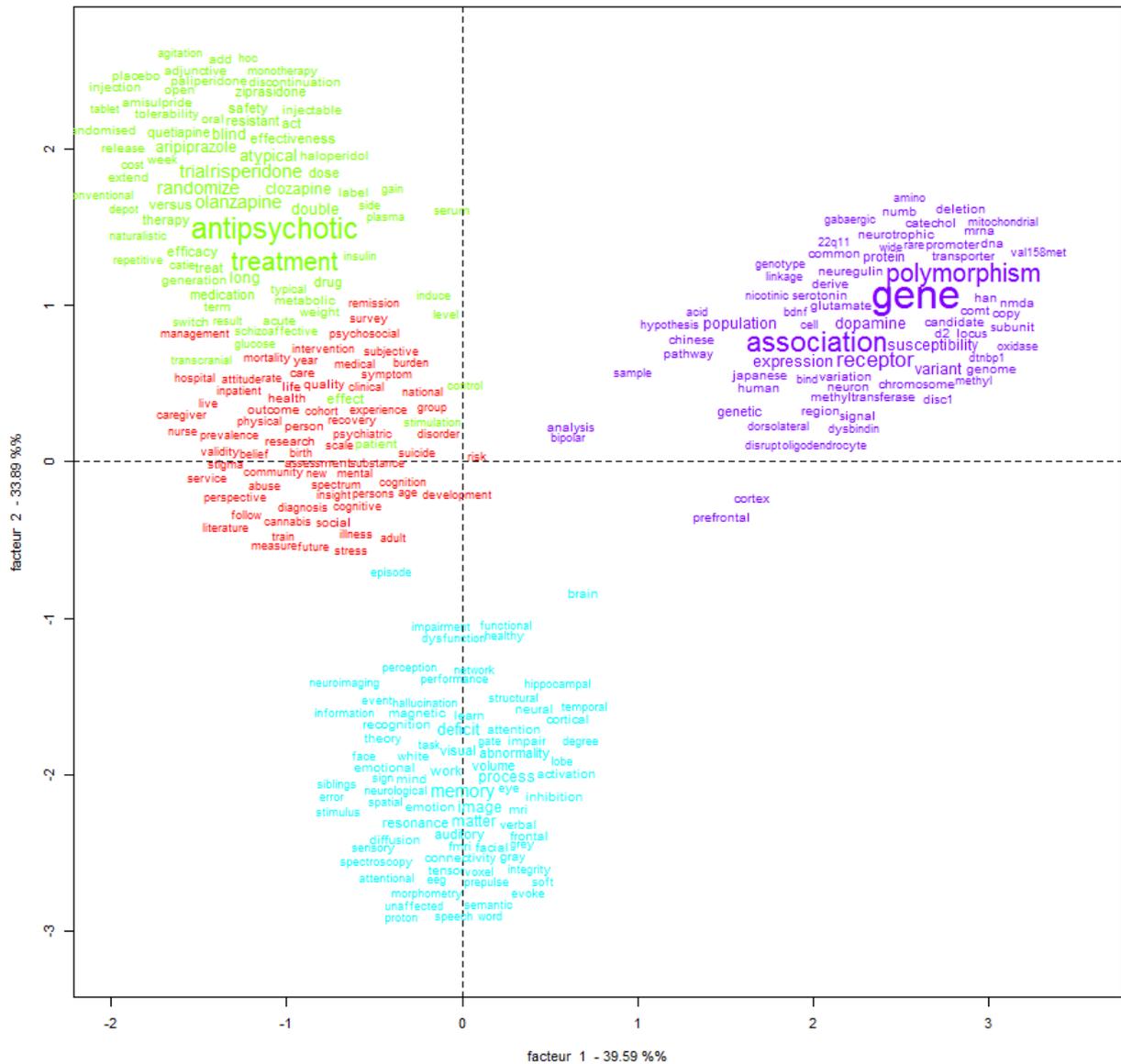


Figure 2.1 : Diagramme ALCESTE (Analyse des Lexèmes Cooccurents dans les Enoncés Simples d'un Texte) obtenu à l'aide du logiciel Iramuteq et identifiant 4 classes schématisées par des couleurs différentes.

A partir de ce résultat, un dendrogramme a été construit selon une classification descendante hiérarchique (Figure 2.2).

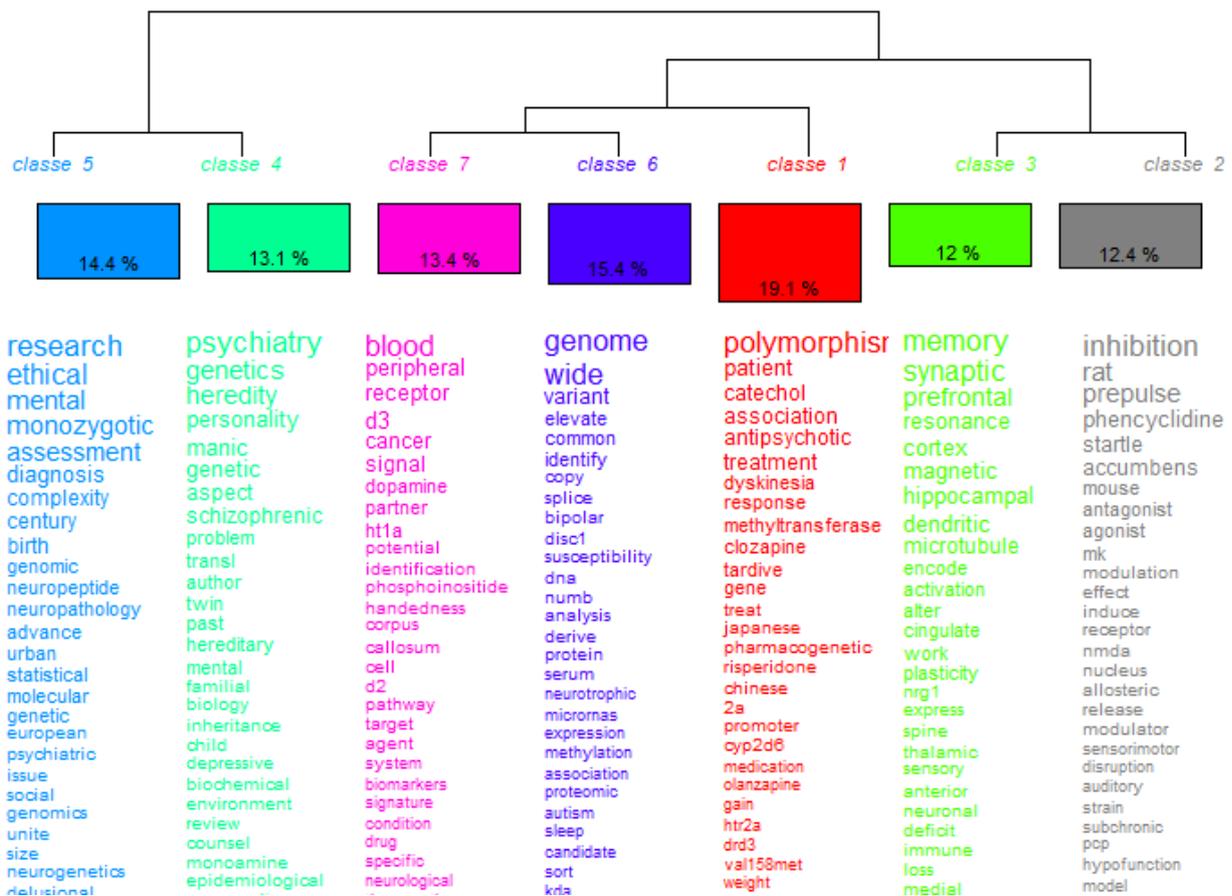


Figure 2.3 représentant l'importance de chacune des classes lexicales identifiées à l'aide du logiciel Iramuteq à partir de la requête « Schizophrenia OR psychosis AND biology »

La construction de ce deuxième dendrogramme a retrouvé 7 classes d'importance équivalente dans la littérature (Figure 2.3).

Classe 1 : études de pharmacologie et de pharmacogénomique

Classe 2 : études des modèles animaux et de leurs modifications biologiques

Classe 3 : études de la physiopathologie cérébrale et neuronale

Classe 4 : études de génétique dans une perspective épidémiologique

Classe 5 : études épidémiologique et de l'effet de l'environnement

Classe 6 : études de biologie moléculaire

Classe 7 : études de marqueurs biologiques périphériques

2.2 Défis méthodologiques posés par l'hétérogénéité

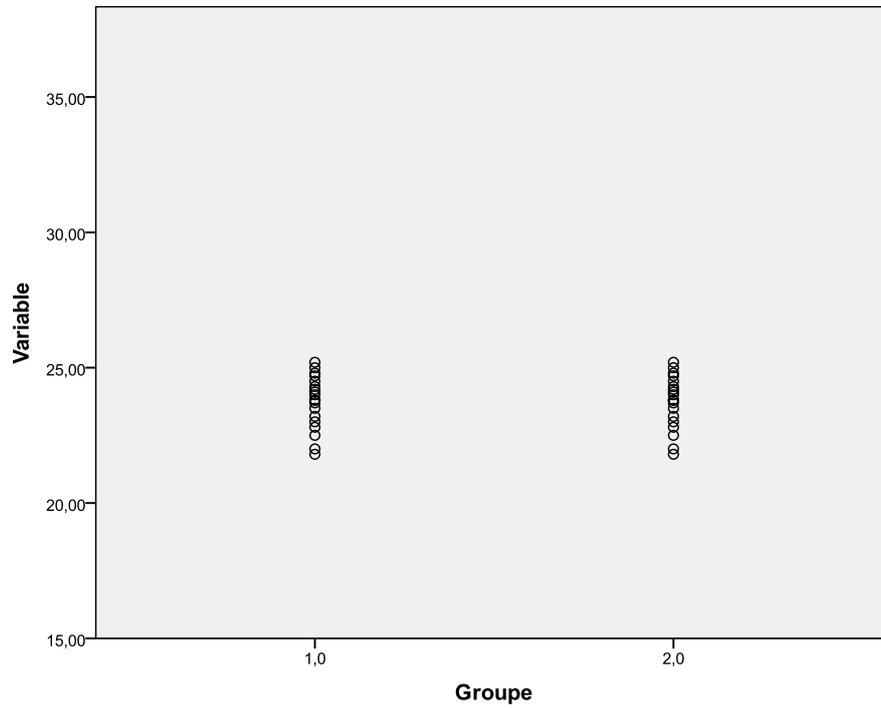
Actuellement, nos techniques statistiques classiques nécessitent d'effectuer des comparaisons entre des groupes de sujets homogènes pour établir des normes et des écarts par rapport à ces normes. Ainsi, un paramètre mesuré chez des individus atteints de schizophrénie est comparé aux mesures chez des individus indemnes à l'aide de tests prenant en compte la distribution du paramètre dans chacun des groupes : tests de student pour les comparaisons de moyenne, tests du χ^2 pour les comparaisons de proportions et leurs équivalents dans le cadre de tests non paramétriques. Cependant, en cas d'hétérogénéité au sein d'une population, ces tests peuvent s'avérer inopérants.

Nous présentons ci-dessous cinq simulations différentes de la répartition d'un paramètre au sein de deux groupes : un groupe de 20 sujets contrôles (groupe 1) et un groupe de 20 sujets présentant la maladie (groupe 2).

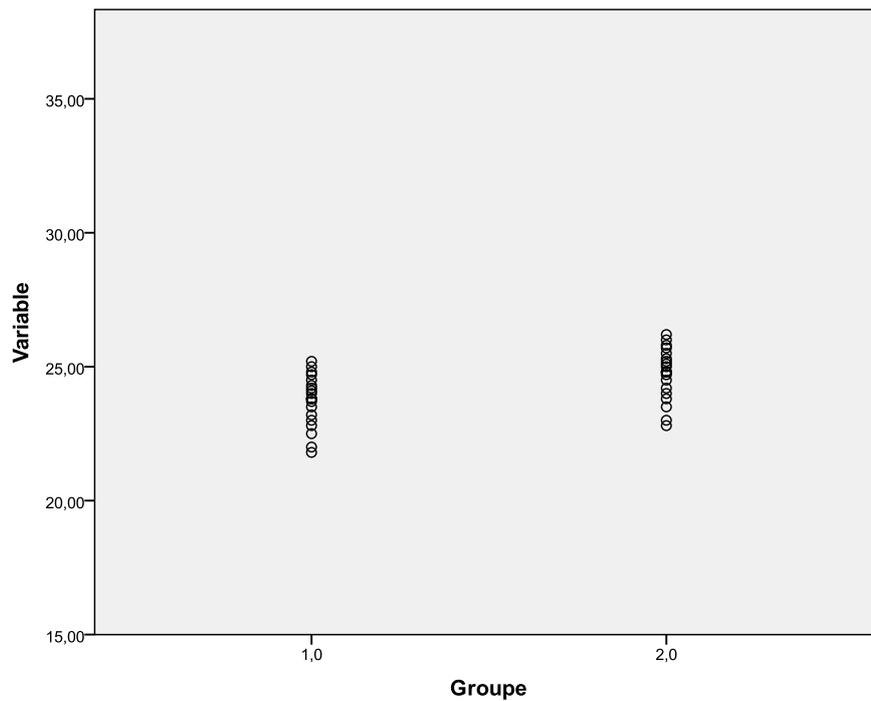
Les 2 premières simulations correspondent aux statistiques classiques. Dans la 2^{ème} simulation, il existe un décalage de la répartition du paramètre vers des valeurs plus élevées ; le risque est de conclure à tort à des différences significatives entre les deux groupes alors qu'un très grand nombre d'individus atteints présentent les mêmes valeurs pour ce paramètre que les individus contrôles (risque de faux positif – taille d'effet faible).

Les 3 simulations suivantes illustrent des cas où l'hétérogénéité conduit à des erreurs d'interprétation en cas d'utilisation de statistiques classiques. Le risque devant la présence d'individus présentant des valeurs extrêmes (outliers) peut être d'ignorer l'existence de la pathologie (cas de la 3^{ème} simulation) dans le cas où les valeurs extrêmes n'impactent pas suffisamment la distribution pour conduire à une différence significative. A l'inverse, si les valeurs extrêmes sont plus élevées, plus nombreuses ou que la valeur du paramètre chez les autres individus est légèrement différente des contrôles, il existe un risque de conclure à tort à une significativité pour l'ensemble du groupe alors que l'anomalie n'est intéressante que pour un nombre limité de sujets (cas de la 4^{ème} et de la 5^{ème} simulation).

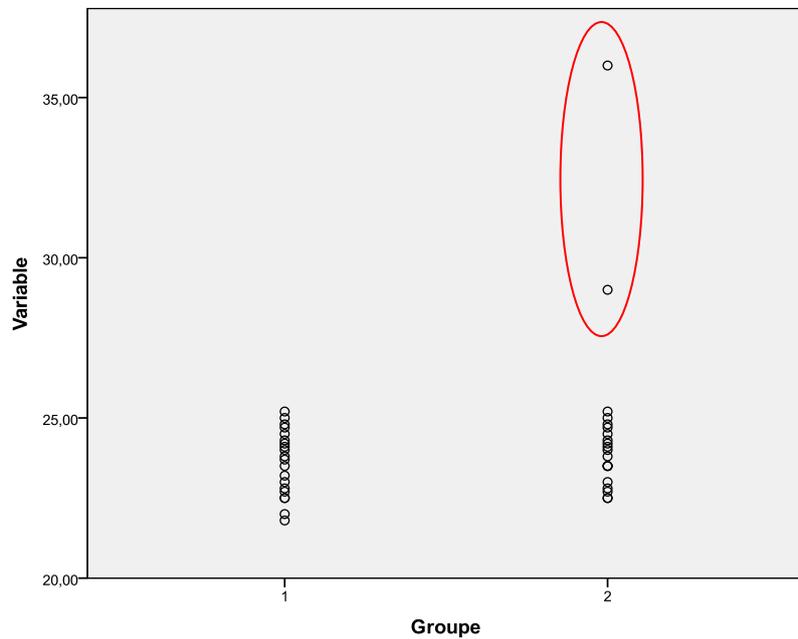
1^{ère} simulation : absence de différence significative de la répartition du paramètre entre les deux groupes ($p=0.75$)



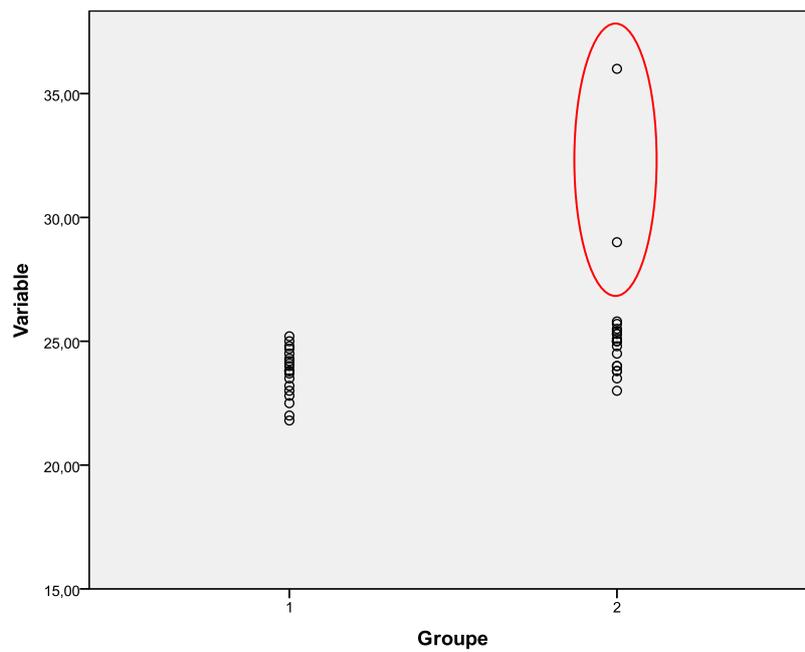
2^{ème} simulation : existence d'une différence significative de la répartition du paramètre entre les deux groupes ($p=0.027$)



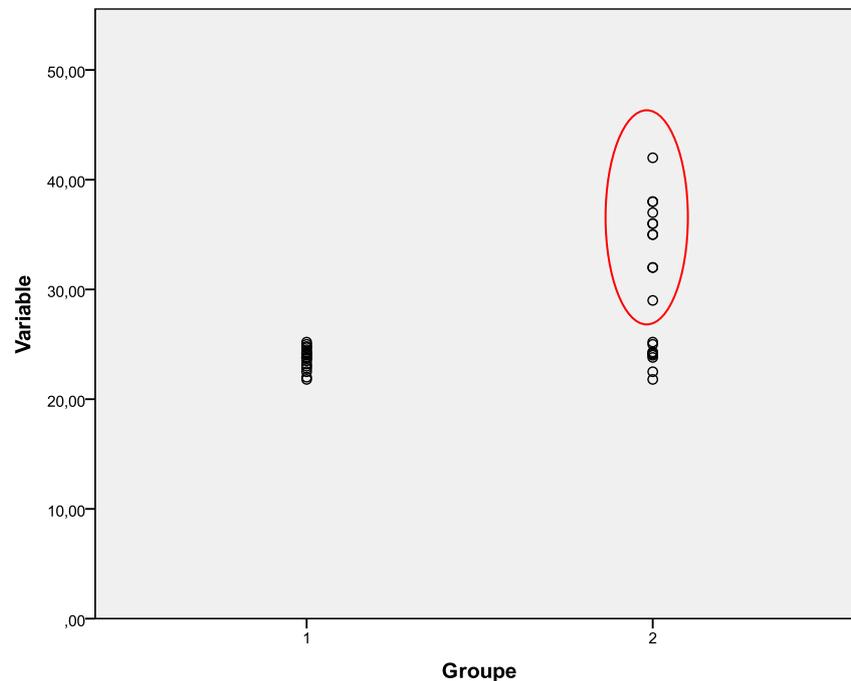
3^{ème} simulation : absence de différence significative de la répartition du paramètre entre les deux groupes ($p=0.75$) et ignorance de la présence de 2 sujets présentant des valeurs extrêmes dans le groupe psychotique.



4^{ème} simulation : existence d'une différence significative de la répartition du paramètre entre les deux groupes ($p=0.027$) due à la présence de 2 sujets présentant des valeurs extrêmes dans le groupe psychotique.



5^{ème} simulation : existence d'une différence significative de la répartition du paramètre entre les deux groupes ($p=0.027$) due à la présence de nombreux sujets présentant des valeurs extrêmes dans le groupe psychotique.



Les statistiques classiques ne sont pas adaptées pour rendre compte des 3 dernières simulations. Alors que la répartition du paramètre entre les deux groupes n'est pas significativement différente, l'existence d'une hétérogénéité ou d'individus présentant des valeurs extrêmes conduit à des différences d'interprétation. Dans le cas de la 3^{ème} et de la 4^{ème} simulation, il conviendrait davantage d'étudier individuellement les sujets présentant des valeurs extrêmes franchement différentes de celles du reste de la population des deux groupes. Cette approche correspond à des études de cas individuels (chapitre 2.3.c). Les analyses statistiques devraient permettre de rechercher des déviations individuelles par rapport à la norme. Par exemple, l'exploration des déviations standards peut permettre de rechercher une plus grande variabilité dans un groupe traduisant l'existence d'outliers (chapitre 2.3.b). Concernant la 5^{ème} simulation, il existe une répartition multimodale signant l'existence de plusieurs classes au sein de la population. D'autres statistiques doivent être utilisées (cf chapitre 2.3.a).

2.3 Propositions pour analyser cette hétérogénéité

La question du traitement statistique de cette hétérogénéité est une question moderne et importante. Au congrès ICOSR 2015 (International Congress on Schizophrenia Research), une session a été entièrement consacrée à cette démarche. Les méthodes actuellement proposées sont soit sans critères (data-driven c'est-à-dire des techniques permettant l'émergence de résultats à partir de données sans a priori théorique comme dans les « mixture models », les analyses de cluster, les analyses en composantes principales) soit basées sur des critères (theory-driven qui utilisent des hypothèses a priori sur la répartition au sein de sous-groupes différents). D'autres techniques existent et commencent à être utilisés en psychiatrie comme le Machine Learning, les modèles bifactoriels, les approches bayésiennes.

Pour appliquer notre raisonnement au champ de la psychiatrie, nous avons mené des études à partir de données cliniques et de recherche collectées à l'hôpital Ste Anne et notamment au sein de la cohorte prospective et longitudinale ICAAR (Influence du Cannabis sur l'Émergence de symptômes psychopathologiques chez les Adolescents et les jeunes Adultes à Risque), cohorte collectée dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC AOM07-118).

2.3.a Identification de sous-groupes

La première technique que nous avons utilisée pour analyser simultanément plusieurs données biologiques de cette cohorte a été une analyse par cluster reposant sur la technique des K-moyennes.

Ce type d'analyse fonctionne selon une méthode de partitionnement et permet d'identifier des sous-groupes. Pour chaque entier k , on cherche à partitionner l'ensemble

des résultats en k groupes. La meilleure solution est celle qui permet de minimiser la somme des carrés des distances entre chaque point et la moyenne des points contenus dans le groupe. Une courbe représentant le pourcentage de variance expliquée selon k permet d'identifier k qui correspond au point d'inflexion de la courbe (Elbow method).

Suivant cette méthode et à partir de données métaboliques, de génotypages et d'expression d'enzymes appartenant au cycle monocarboné, nous avons identifié trois sous-groupes métaboliques : sous-groupe « normal », « optimal » et « à risque biologique ». Ces sous-groupes expliquaient plus de 70% de la variance. Ils étaient transnosographiques mais le dernier sous-groupe est associé à des présentations cliniques particulières notamment à des symptômes négatifs ou déficitaires plus marqués ainsi qu'à une résistance au traitement. Ces résultats ont donné lieu à un article soumis.

Dans notre thèse de sciences (77 - Chapitre II.5) , nous avons proposé de modéliser les profils de cortisol au cours d'une journée chez 101 patients de la même cohorte en utilisant une autre technique basée sur les équations structurelles. Cette modélisation a été effectuée à l'aide de Growth Mixture Modeling. Cette approche nous a permis d'explorer la variabilité des mesures et de déterminer l'existence de classes latentes.

One-carbon metabolism in psychiatric disorders:

Evidence for an at-risk subgroup

Chaumette Boris^{1,2}, Kebir Oussama^{1,2}, Saffroy Raphaël³, ICAAR team^a, Martinez Gilles^{1,2}, Gaillard Raphaël^{1,2}, Plaze Marion^{1,2}, Krebs Marie-Odile^{1,2,*} for ICAAR study group^a

1 Université Paris Descartes; Bio Sorbonne Paris Cité; INSERM, Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, UMR 894, GDR3557-Institut de Psychiatrie, Paris, France

2 Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Paris, France

3 Laboratoire de Biochimie et Oncogénétique des tumeurs solides - Hôpital Paul Brousse - Villejuif, France

* Corresponding author

a ICAAR study group : Members of the ICAAR Study Group who contributed to this paper are as follows: Trial Coordination: M.O. Krebs. Coordinating teams: Clinical : J Bourgin, M Plaze, M Kazes, G Martinez; Biology — O Kebir, B Chaumette ; Brain imaging —M Plaze, O Gay; Cognition — I Amado, E Magaud. Data Management and Statistical Analysis: C Gaillard, B Chaumette. Centers: Coordinating Center, Paris Sainte-Anne Hospital — SHU : MO Krebs, M Plaze, E Magaud, M Kazes, C Mam-Lam-Fook, C Daban, O Gay, J Bourgin, G Martinez, S13 : M-N Vacheron, A Viala, Addictology center X Laqueille, A Dervaux, S17 F Petitjean, O Canceil, S18 B Garnier, M Fishmann-Mathis, Paris Cochin Hospital Maison des Adolescents B Gal, JP Benoit, MR Moro; Sainte-Anne Hospital Clinical evaluation and research Center staff (CERC).

Keywords: homocysteinemia, vitamin, schizophrenia, at-risk mental state, prodromal

Number of words in abstract: 244

Number of words in main text: 2790

Abstract

Background: C1 metabolism, via the folate and methionine pathways, leads to homocysteine synthesis and is of particular relevance in human biology and medicine. While the clinical impact of C1 metabolism has been reported in various diseases, including cardiovascular and neurological illnesses, its involvement in psychiatric disorders is poorly understood.

Methods: We conducted an integrative exploration of C1 metabolism in two independent cohorts by assessing the level of the principal product (homocysteine), its cofactors (folate, vitamin B12), the functional genotypes of enzymes (cystathionine beta synthase, methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase reductase and methionine synthase), as well as their expression (RNA messenger). The first cohort included young help-seekers showing different forms of psychological distress: anxio-depressive states, prodromal psychotic symptoms, or first-episode of psychosis. To test the replicability, as well as feasibility in routine care, we also investigated a second cohort that included psychotic and mood disorder inpatients.

Results: Three biological clusters were identified in the discovery cohort and replicated in the second: a large majority of individuals were characterized by “intermediate metabolism”, some individuals exhibited “optimal functioning”, and a minority displayed “at-risk metabolism” (low folate and vitamin B12 levels, elevated homocysteinemia). This third cluster was not related to a specific categorical diagnosis, but was associated with negative dimension and resistant phenotypes.

Conclusions: The at-risk subgroup could benefit from personalized therapy via folate supplementation, which is an acceptable and widely-available treatment. Early folate supplementation could be useful to prevent symptomatic emergence, or therapeutic resistance, in these specific patients.

2.3.b Variance et valeurs extrêmes

Nous avons également développé des analyses spécifiques pour détecter les "outliers". Toujours dans la même cohorte, 42 individus ont bénéficié d'une puce de méthylation afin de déterminer le profil de méthylation de leur ADN périphérique (leucocytes circulants) et les changements de méthylation au cours du temps. L'étude, publiée dans *Molecular Psychiatry* (73) a permis de détecter les modifications de méthylation au cours du temps au sein de 2 groupes : 1 groupe de patients évoluant vers la psychose comparé à 1 groupe de contrôles. Cette approche basée sur des comparaisons de moyenne de méthylation se borne à tester les différences de méthylation entre les 2 groupes mais ne permet pas d'explorer des mécanismes individuels. Il existe très vraisemblablement des épimutations, c'est à dire des variations de méthylation sur certaines CpG qui seraient importantes au niveau individuel mais dont l'effet serait trop faible pour entraîner la modification d'une moyenne de l'ensemble d'un groupe. Nous avons voulu secondairement compléter cette approche par une analyse de variance. D'abord nous avons calculé les variances au sein de chaque groupe puis nous avons effectué des tests de différence de variance (en utilisant le test F qui présente une bonne sensibilité aux écarts individuels). Les CpG pour lesquelles les tests de variance étaient significatifs ont été soumises à une inspection systématique. Cette approche est davantage theory driven : elle repose sur le présupposé qu'il existe des outliers et que la présence de ces outliers est suffisante pour modifier significativement la variance du groupe.

Cette démarche ainsi que les résultats sont exposés en détail dans l'article ci-dessous (en préparation).

2.3.c Cas individuels

Les méthodes précédentes reposent sur des approches statistiques destinées à explorer l'hétérogénéité mais elles sont parfois insuffisantes pour identifier des causes singulières. En effet, lorsqu'une anomalie est portée par un nombre très restreint d'individus (1 seul individu ou 1 seule famille par exemple), l'approche statistique ne peut être aisément conduite. Il convient alors de décrire des associations cliniques. De très nombreuses associations ont été rapportées avec des maladies neurodégénératives, inflammatoires, métaboliques, génétiques (78)... Cependant la première objection qui peut être posée est celle d'une association fortuite. La psychose étant un syndrome fréquent (1%), une association peut facilement être rapportée avec des syndromes rares du fait même du hasard. Pour répondre à cette objection, il est nécessaire de définir des critères pour faire évoluer la simple association vers une pathogénicité commune. Nous proposons de retenir les critères suivants :

- sureprésentation de psychose dans les cas rapportés
- identification d'autres cas présentant la même maladie associée et un tableau clinique similaire (qui peut cependant être variable en raison de la pénétrance incomplète ou de la présence d'autres facteurs étiologiques ou modulateurs).
- existence d'une plausibilité physiopathologique (maladie touchant le cerveau, implication de voies biologiques plausibles ou connues pour donner des anomalies cérébrales, processus similaire à d'autres processus ayant fait la preuve de leur pathogénicité)
- présence d'anomalies biologiques de la maladie associée lors de la présence de symptômes psychotiques
- variation des symptômes psychotiques concomitante de variations des analyses biologiques de la maladie associée
- amélioration clinique après traitement de la maladie associée

Dans notre mémoire de DES, nous proposons une réflexion autour de deux cas d'association familiale de psychoses résistantes et de paragangliomes. La pathogénicité n'a pour l'heure pas été définitivement établie dans ces cas car les critères précédents ne sont pas tous remplis. En revanche, des études de ségrégation, qui restent à mener, pourraient permettre de conclure à une implication de la maladie organique dans les symptômes psychotiques.

La description de cas cliniques peut-être abordée comme une méthode scientifique permettant de rendre compte de l'hétérogénéité des psychoses. Nous sommes convaincus qu'en redonnant leurs lettres de noblesse aux cas cliniques qui étaient d'ailleurs à l'origine de la démarche psychiatrique initiale, nous identifierons des voies biologiques intéressantes pour comprendre les différentes étiologies des psychoses. Cette démarche a déjà montré son intérêt dans la schizophrénie où la détermination de variations génétiques individuelles a convergé vers des voies biologiques uniques. Les analyses de mutations ponctuelles (79) ou de variations du nombre de copies (80) montrent en effet une sur-représentation de résultats dans les voies régulés par les récepteurs glutamatergiques NMDA et dans les protéines de type ARC (neuronal activity-regulated cytoskeleton-associated protein).

Nous présentons ci-après un de nos articles publié dans *Biological Psychiatry* (81) autour d'un cas de psychose associé à une duplication 17p13.3 et remplissant les critères définis ci-dessus : association de la mutation génétique et des troubles psychiatriques, existence d'une plausibilité biologique puisque cette mutation concerne un gène impliqué dans la régulation de la synthèse dopaminergique, altération du dosage des métabolites de la dopamine dans le LCR comme prévu par l'anomalie génétique, amélioration après traitement personnalisé. L'enjeu est désormais d'identifier d'autres cas porteurs de l'anomalie génétique pour vérifier si l'altération de cette voie biologique est confirmée dans les cas de psychose et si les porteurs répondent de manière similaire au traitement. L'idéal serait de mettre en évidence la ségrégation de l'anomalie au sein de la même famille, les individus atteints devant présenter les mêmes modifications dans le LCR ; cependant dans ce cas la duplication était de novo donc non présente dans le reste de la famille.

Les modèles actuels sont parcellaires et peinent à expliquer l'ensemble des anomalies mises en évidence dans la littérature. Cette réalité hétérogène peut désormais être explorée en recherche par des techniques statistiques innovantes et par des descriptions cliniques particulières. Malgré cette extrême diversité, le concept de schizophrénie a résisté à toutes les attaques conceptuelles depuis plus d'un siècle ce qui prouve tout de même une certaine validité. Il n'existe pas de modèle intégrant cette notion d'hétérogénéité dans la définition de la psychose. Ce défi n'est pas simple puisque certains résultats sont incompatibles entre eux et qu'il existe une pléthore d'hypothèses. L'enjeu reste toutefois de permettre d'intégrer l'ensemble des connaissances actuelles sans adopter une vision réductrice.

Chapitre 3 : Implications épistémologiques de cette hétérogénéité

Dans le domaine de la science médicale, le développement de l'épistémologie est fondamental. L'épistémologie (du grec ἐπιστήμη « connaissance, science » et λόγος « discours ») désigne l'étude critique des connaissances scientifiques. Premièrement, l'épistémologie questionne la vérité de nos connaissances acquises ainsi que nos sources et notre méthode pour acquérir ces connaissances. L'absence de réplication de nombreux résultats obtenus en psychiatrie pourrait laisser penser qu'une très grande partie de la littérature médicale et scientifique correspond à des erreurs méthodologiques ou à des faux positifs. En fait il est probable que les résultats collectés au fil des investigations soient une partie de la réalité. Ces résultats pourraient correspondre à la réalité biologique chez un sous-groupe de patients. En sélectionnant des individus aléatoirement parmi ces sous-groupes, les résultats de différentes études pourraient être divergents. L'absence de réplication peut donc être liée à la forte hétérogénéité des psychoses.

La démarche épistémologique doit nous conduire à donner du sens à cette hétérogénéité. Si les mécanismes biologiques conduisant à la psychose sont extrêmement variés, il est alors logique de reconceptualiser la psychose à partir de cette hétérogénéité qui doit servir de socle pour concevoir nos paradigmes et nos diagnostics. Au-delà de nos approches à la paille et au lit du patient, l'hétérogénéité peut également déterminer notre conception de la psychose.

3.1 Implications en pratique clinique

Dans le champ des troubles neurodégénératifs, une recatégorisation a été proposée, en s'appuyant sur des validateurs biologiques (82). Désormais, les neurologues sont passés d'un diagnostic syndromique à un diagnostic étiologique ou moléculaire, et ces deux types de diagnostics ne se recoupent pas. Certains patients présentant des troubles considérés comme

des démences fronto-temporales selon des critères cliniques peuvent voir leur diagnostic requalifié en maladie d'Alzheimer sur la base de biomarqueurs compatibles dans le LCR. L'autisme est en cours de recatégorisation sur des bases génétiques. Désormais, l'enjeu est d'identifier chez les autistes des pathologies génétiques connues (83) comme le syndrome de Rett, le syndrome de Williams Beurens (del22q13), les anomalies de la créatine... L'autisme montre que l'approche consistant à segmenter les pathologies psychiatriques sur des bases biologiques pourrait trouver sa place dans le domaine psychiatrique. Cependant, force est de constater que la psychiatrie n'est pas encore pleinement engagée dans cette démarche de sous-segmentation de ses entités diagnostiques sur des bases étiologiques.

Sans renier l'intérêt d'une démarche syndromique et la description minutieuse des symptômes psychiatriques présentés par les patients, nous proposons d'examiner également leurs troubles dans une démarche étiologique. Cette démarche doit s'appuyer sur des raisonnements spécifiques. En effet, en psychiatrie, les validateurs externes sont quasi-inexistants et les symptômes ne sont pas spécifiques d'une entité biologique. Seule la recherche systématique de comorbidités ou d'une anomalie biologique décelable peuvent orienter vers un diagnostic étiologique.

Antécédents et principe de parcimonie

L'interrogatoire minutieux du patient sur ses antécédents personnels et familiaux peut révéler des associations particulières. Le principe de parcimonie peut ensuite être appliqué. Sur le plan individuel, il est fort peu probable qu'un individu développe des maladies de manière indépendante surtout si elles sont rares et si ces comorbidités sont nombreuses. Lorsqu'un patient présente plusieurs maladies, il est probable qu'une cause identique puisse les expliquer. Ce principe conduit à rechercher les causes expliquant la majorité des symptômes, y compris les symptômes psychiatriques. Dans l'article présenté au chapitre 2.a, nous avons présenté une vignette clinique associant une hyperhomocystéinémie, une drépanocytose et un tableau de psychose déficitaire. L'association entre ces trois entités pourrait correspondre à une carence en folate causée par le turn-over sanguin plus important en raison de la lyse cellulaire. Le

tableau psychiatrique est partiellement expliqué par cette carence et une supplémentation vitaminique a permis à elle-seule d'améliorer les scores cliniques. Il semble qu'il existe de très nombreuses pathologies organiques à l'origine de symptômes psychiatriques secondaires. Une connaissance large des pathologies humaines et de leurs comorbidités permet d'avancer dans la recherche d'étiologies communes et d'identifier les causes des maladies psychiatriques. La psychiatrie peut bénéficier des apports des autres spécialités médicales, plus avancées dans les connaissances biologiques. Ce raisonnement, appliqué aux antécédents familiaux, permet d'expliquer par une cause simple l'occurrence de plusieurs maladies dans une même famille. Le raisonnement est souvent rendu difficile par une pénétrance incomplète et la complexité des maladies psychiatriques.

Etape de débrouillage

Lorsque la démarche précédente n'est pas applicable, la réalisation d'examens complémentaires de débrouillage peut permettre d'avancer dans la compréhension de l'étiologie. Ainsi, une imagerie encéphalique peut identifier des anomalies orientant vers des maladies neurologiques spécifiques à l'origine des troubles psychiatriques. Une tomodensitométrie cérébrale peut par exemple conduire à la découverte de calcifications des noyaux gris centraux et guider la recherche d'une étiologie (84). D'autres examens de débrouillage biologiques peuvent également être prescrits. La plupart des équipes préconisent de réaliser devant toute présentation psychotique les examens suivants : NFS, ionogramme, VS et CRP, bilan hépatique, bilan rénale, calcémie et phosphorémie, TSH, glycémie et bilan lipidique (78). Ces bilans systématiques sont relativement limités et ne révèlent que rarement une origine organique. Or les troubles psychotiques secondaires à des pathologies organiques sont multiples et probablement sous-évalués par ces bilans très limités (78).

Il n'existe actuellement aucun algorithme validé pour la détection systématique des anomalies biologiques dans les pathologies psychiatriques et leur recherche n'est d'ailleurs pas

proposée par les autorités sanitaires. Cependant, des recommandations de psychiatres experts dans la détection des psychoses secondaires à des pathologies organiques ont été formulées. En particulier, des symptômes de premier rang et des symptômes de second rang ont été retenus pour orienter vers une origine organique (85) (Figure 3.1).

First level atypical feature (atypical on their own)	Second level atypical features (atypical when associated with first level)
Confusion	Acute onset
Visual hallucinations more important than auditory hallucinations	Early onset
Catatonia	Intellectual Disability
Progressive cognitive decline	Unusual or severe side effects
Treatment resistance	
Fluctuating schizophrenia core symptoms	

As the validity and specificity of these atypical psychiatric signs have not yet been validated, they are presented to rise suspicion and suggest clinical and neurological exam prior to further progressive screening.

Figure 3.1 extraite de (85) exposant les symptômes atypiques de premier rang, fortement évocateurs d'une organicité, et les symptômes atypiques de second rang, renforçant l'hypothèse d'une organicité en cas d'association aux autres symptômes.

En revanche, ces publications ne mentionnent pas les examens biologiques qu'il convient de réaliser en cas de suspicion d'organicité. Nous proposons un algorithme empirique qui n'a pas été validé (86). Dans un premier temps, il semble opportun de rechercher les maladies facilement identifiables et curables par les prises en charge actuelles. Selon ce principe, certains examens peuvent être recommandés : auto-anticorps, électrophorèse des protéines, cholestanol, cuprémie céruléoplasminémie et cuprurie, vitamines B9 et B12, homocystéinémie, ammoniémie, fer sérique, ferritinémie et transferrine, recherche de toxiques urinaires. Ces examens sont le plus souvent demandés devant des critères d'atypicité mais pourraient être proposés à titre systématique devant toute pathologie psychotique émergente (voire Figure 3.2).

D'autres examens, plus complexes pourraient être réalisés dans des centres spécifiques de deuxième ligne : acides gras à très longue chaîne, caryotype haute résolution et CGH array, dosage des neurotransmetteurs dans le LCR, études des mucopolysaccharides urinaires, rapport lactate/pyruvate...

<p>Bilan systématique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - NFS, plaquettes - Ionogramme sanguin - Bilan hépatique - VS, CRP - TSH - EEG - IRM - sérologies IST <p>Bilan étendu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Electrophorèse des protéines et recherche d'auto-anticorps - Homocystéinémie, vitamines B9 et B12 - Ammoniémie - Cholestanol - Cuprémie, cuprurie, céruléoplasmine - Fer sérique, ferritinémie 	<p>Systematique :</p> <p>devant tout</p> <p>premier épisode psychotique</p> <p>Si critères d'atypicité :</p> <ul style="list-style-type: none"> Apparition précoce Fluctuations Catatonie associée Evolution déficitaire Symptômes somatiques associés Résistance
<p>Ponction lombaire avec recherche d'auto-anticorps et dosage des métabolites des neurotransmetteurs</p>	
<p>Consultation génétique et demande d'examens généraux et spécifiques</p>	

Figure 3.2 : proposition d'examens complémentaires à effectuer systématiquement ou en cas de doute sur une étiologie organique

Etapes de validation

La multiplication des examens empiriques peut conduire à la détection d'anomalies non significatives et sans pertinence clinique. A l'inverse, la présence d'une anomalie de faible intensité ne doit pas être négligée. L'interprétation est rendue difficile par le fait que les pathologies psychiatriques peuvent parfois correspondre à des tableaux abâtardis avec des anomalies moins franches que dans d'autres spécialités. Il est probable que les anomalies

détectées dans les pathologies neurologiques sont plus sévères que celles présentées dans le cadre d'une pathologie psychiatrique. Or ce sont les variations mises en évidence dans les pathologies neurologiques qui servent actuellement de référence pour définir les valeurs pathogènes ce qui conduit à négliger les anomalies de faible intensité présentes dans les troubles psychiatriques. L'interprétation de ces anomalies doit donc être affinée dans le champ psychiatrique.

Les premières anomalies repérées à l'interrogatoire du patient ou lors de la réalisation d'examens complémentaires permettent rarement d'identifier une cause spécifique mais peuvent servir à guider les investigations ultérieures. La mise en évidence d'une piste biologique intéressante devra être validée par nos connaissances physiopathologiques ou par la convergence de plusieurs anomalies biologiques. La séquence temporelle associant clinique et paramètres biologiques après prise en charge thérapeutique ou au cours du suivi peut aussi permettre de conclure. Le raisonnement ressemble à celui mené lors de l'imputabilité de l'hypersensibilité aux médicaments (87): plausibilité extrinsèque liée aux connaissances physiopathologiques et plausibilité intrinsèque liée à l'évolution concomitante des paramètres biologiques et de la clinique. L'attribution d'une valeur étiologique à une comorbidité peut également être validée par une coségrégation familiale dans des familles multiplexes.

Impacts sur la prise en charge

Ces propositions de raisonnement au lit du patient, soit par explorations des comorbidités, soit par examens biologiques de débrouillage ou ciblés, ne permettent pas toujours d'obtenir un diagnostic étiologique. Cela ne remet pas nécessairement en cause la démarche mais révèle les limites de nos connaissances médicales actuelles. Le risque d'une telle approche est de poursuivre un raisonnement dans une direction erronée. Cela peut conduire à un excès d'investigations mais ce risque n'est pas une perte de chance pour le patient tant que ce raisonnement ne se substitue pas à d'autres démarches. Il ne doit pas remplacer la prise en charge symptomatique actuellement menée. Celui-ci doit être informé que la démarche étiologique ne doit pas conduire à l'abandon de la démarche classique et à

l'arrêt de ses traitements habituels ; une information loyale doit lui préciser que cette démarche aboutit rarement à des bénéfices cliniques afin de ne pas susciter d'espoirs démesurés.

Le bénéfice de cette démarche est multiple. En déplaçant la discussion avec le patient vers la recherche d'une étiologie, cela conduit à le déculpabiliser. La discussion autour d'une causalité externe conduit le patient à devenir un allié du médecin dans la prise en charge et un acteur dans cette démarche de réflexion. La détermination d'un diagnostic précis permet au patient de pouvoir nommer ses symptômes et de voir sa souffrance reconnue par un diagnostic. La détection d'une organicité permet de destigmatiser la maladie psychiatrique pour le patient et son entourage. Cette évolution a d'ores et déjà montré un bénéfice dans le cas des pathologies autistiques (88).

Là où le diagnostic syndromique conduit à une prise en charge symptomatique, la détermination d'un diagnostic étiologique peut présenter dans certains cas un intérêt direct pour le patient avec des sanctions thérapeutiques qui transforment durablement le pronostic (89). Le diagnostic étiologique ouvre la voie vers la médecine personnalisée, avec des thérapeutiques ciblées sur la cause. Ce cas de figure reste encore rare. Le cas présenté au chapitre 2.c en est une illustration (81) puisque la patiente a bénéficié d'un traitement par agoniste dopaminergique alors qu'elle souffrait d'une pathologie psychotique qui contre-indique théoriquement ce type de molécules. Parfois, l'identification d'une étiologie pourra permettre de prévenir d'autres complications somatiques. Toujours chez cette patiente, une échographie cardiaque a été réalisée pour éliminer une anomalie cardiaque décrite comme pouvant être associée à sa microduplication chromosomique (90).

L'identification d'une étiologie est utile pour permettre un réel conseil génétique. Dans le cas présenté la patiente était porteuse d'une duplication de novo donc le risque de récurrence dans la fratrie était le même que dans la population générale et les apparentés ont pu être rassurés. Ce conseil est fondamental pour améliorer l'information des familles mais reste limité actuellement du fait de la pénétrance très variable des maladies psychiatriques. Les familles présentant des facteurs génétiques identifiés présentent régulièrement des spectres

phénotypiques différents (18). Des recherches doivent être menées pour permettre d'améliorer notre capacité de prédiction.

La psychiatrie est entrée dans la voie de la médecine personnalisée (91). Cette appellation regroupe parfois la pharmacogénomique qui revient à déterminer les facteurs génétiques permettant de prédire la réponse à une thérapeutique particulière. Mais ce concept de médecine personnalisée ne se réduit pas à ce champ et peut aller jusqu'à proposer d'adapter le traitement à l'étiologie sous-jacente. L'essor des techniques -omiques (92), identifiant les variations non seulement génomiques mais également épigénomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique devrait révolutionner la prise en charge psychiatrique (93). La réalité biologique d'un individu pourrait être plus facilement mise en évidence à condition de savoir exploiter efficacement ces jeux de données.

3.2 Implications pour la recherche bio-médicale

Des nouvelles orientations en stratégie de la recherche émergent. Il y a encore quelques années, les demandes de financement nécessitaient de s'appuyer sur les critères DSM. Mais la conscience progressive des limites de ce système de classification a bouleversé les paradigmes.

“The DSM system has itself impeded progress in the areas of neuroscience relevant to psychiatric disorders. If to obtain a grant or to publish a paper, one has to select study populations according to a system that is a poor mirror of nature, it is very hard to advance our understanding of psychiatric disorders.” Steven E. Hyman (53)

Le NIMH a depuis annoncé qu'il allait réorienter progressivement les investissements de la recherche basée sur le DSM vers la recherche s'appuyant sur les RDoC ou sur des approches transnosographiques. Des cohortes hétérogènes devraient être recrutées et les analyses statistiques intégrant l'étude de la variance sont en expansion.

En Europe, le programme Horizon 2020 propose une thématique intitulée “Multi-omics for personalised therapies”. Il s’agit de croiser les données –omiques obtenue à partir d’une cohorte pour définir des sous-groupes homogènes susceptibles de répondre à une thérapeutique spécifique.

Les difficultés à penser de manière innovante

Ainsi, les institutions ont pris conscience de cette nécessité de décloisonner les pathologies psychiatriques, de dépasser les systèmes catégoriels et d’étudier l’aspect hétérogène afin de permettre de mieux transposer les avancées scientifiques au chevet du patient. Toutefois, ces propositions sont encore trop confidentielles, l’essentiel des financements restant alloué selon d’anciens critères nosographiques. Les intitulés des appels d’offre ne permettent pas toujours de dépasser les catégories et les cohortes sans critères diagnostiques précis peinent à être constituées.

Le raisonnement humain a besoin de nommer les entités pour mieux les manipuler et les étudier. Il est difficile de travailler sur des concepts qu'on ne peut pas désigner. Cependant dès lors qu’un concept est désigné, sa désignation nous enferme dans une certaine représentation. C’est le cas des catégories diagnostiques sur-apprises au cours de notre formation. C’est également le cas des dimensions phénotypiques qui naissent directement des catégories diagnostiques (comme nous l’avons démontré au chapitre 1.2). Les anciens modèles sont un frein à la conception des maladies et à la recherche tant qu’ils nous enferment dans des présupposés. Les paradigmes sont conçus à partir de ces modèles et les expériences mesurent précisément ce qu’elles ont déjà prévu de mesurer. Ce cheminement freine l’innovation et rend difficile des découvertes pertinentes qui ne respecteraient pas les catégories diagnostiques.

Cette difficulté épistémologique à penser de manière divergente à partir des entités apprises a été particulièrement développé par Bachelard sous le terme d’obstacle verbal (8) : *«Les forces psychiques en action dans la connaissance scientifique sont plus confuses, plus essoufflées, plus hésitantes, qu'on ne l'imagine quand on les mesure du dehors, dans les livres*

où elles attendent le lecteur. Il y a si loin du livre imprimé au livre lu, si loin du livre lu au livre compris, assimilé, retenu ! Même chez un esprit clair, il y a des zones obscures, des cavernes où continuent à vivre des ombres. Même chez l'homme nouveau, il reste des vestiges du vieil homme. En nous, le XVIIIe siècle continue sa vie sourde ; il peut - hélas - réapparaître. Nous n'y voyons pas, comme Meyerson, une preuve de la permanence et de la fixité de la raison humaine, mais bien plutôt une preuve de la somnolence du savoir, une preuve de cette avarice de l'homme cultivé ruminant sans cesse le même acquis, la même culture et devenant, comme tous les avarés, victime de l'or caressé. Nous montrerons, en effet, l'endosmose abusive de l'assertorique dans l'apodictique, de la mémoire dans la raison.»

Si les catégories ont un impact sur la recherche, la nécessité de plus en plus évidente d'approches différentes, encouragées par les institutions, devraient tout de même conduire à modifier progressivement les paradigmes existants, mais aussi les analyses statistiques selon les avancées menées conjointement par les bio-statisticiens.

Des pistes à explorer pour une recherche innovante

Afin de mener des recherches innovantes il est nécessaire d'adopter une attitude humble face à nos connaissances et de rester à distance des présuppositions.

En pratique, plusieurs méthodes peuvent être utilisées :

- Adopter une approche transnosographique pour faire table rase des présupposés.
- Ne pas vouloir systématiquement réduire l'hétérogénéité mais chercher à l'expliquer par l'identification de groupes cachés, de classes latentes, de cas isolés
- Réaffirmer l'importance des cas cliniques dans la démarche de recherche.
- Tenter de constituer des groupes homogènes sensés partager une physiopathologie commune.

Dans ce dernier cas, Les études de type « genotype-first » sont intéressantes. En regroupant des individus possédant un facteur de risque génétique clairement identifié, la probabilité d'identifier des mécanismes communs conduisant à la psychose est plus élevée. Cette approche a été utilisée avec succès en psychiatrie génétique pour décrire des symptômes similaires (94). Cependant, les individus possédant un facteur génétique en commun peuvent également présenter des différences d'évolution ; cet écart pourrait donc également nous renseigner sur les aspects individuels entraînant une pénétrance incomplète. La figure 3.3 schématise le principe de cette approche « genotype-first ».

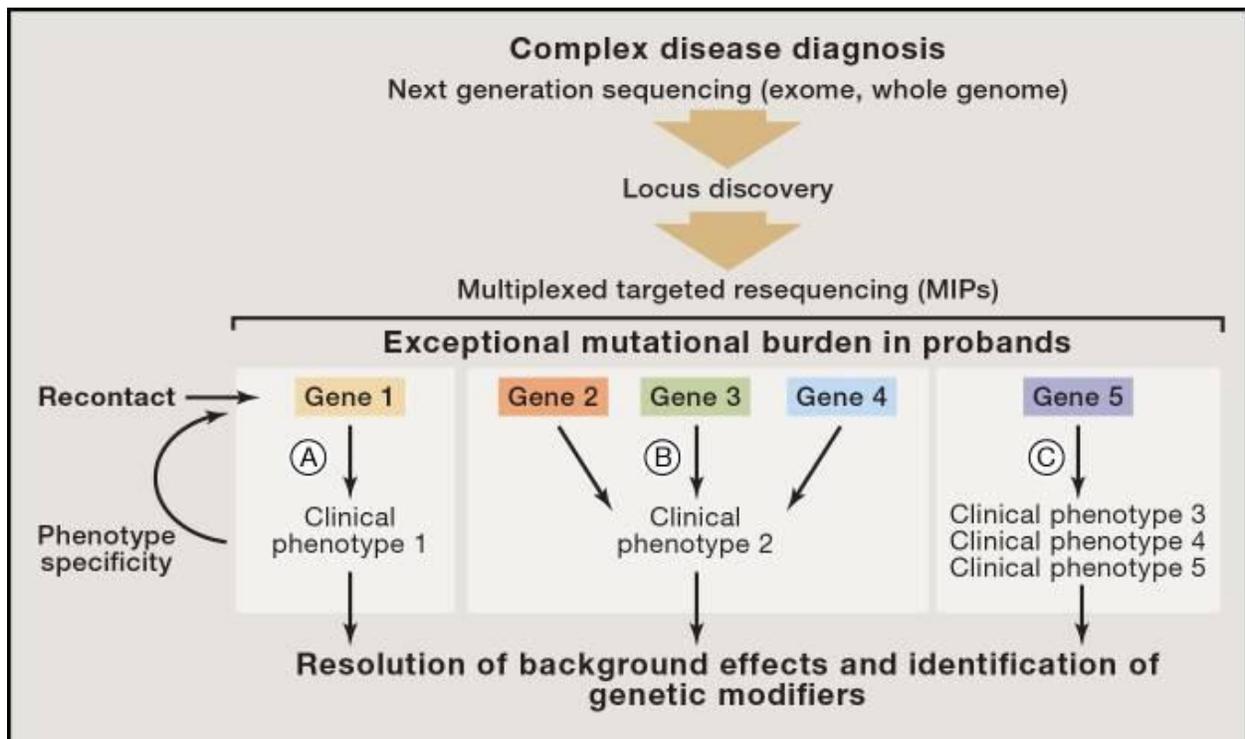


Figure 3.3 extraite de Stessman HA et al (95) expose l'approche « genotype-first ». A partir d'anomalies génétiques découvertes chez plusieurs individus (par séquençage systématique ou ciblé), un regroupement est effectué en fonction de l'anomalie génétique découverte. Ce regroupement permet d'identifier le phénotype correspondant à cette anomalie. Dans un deuxième temps, les individus présentant un phénotype similaire sont explorés pour rechercher cette anomalie spécifique. Cette approche permet de définir l'effet spécifique de cette anomalie génétique.

3.3 Concevoir une entité psychotique à partir de l'hétérogénéité des schizophrénies

L'hétérogénéité des maladies psychiatriques et des psychoses en particulier est une évidence qui est acceptée par l'ensemble des praticiens et des chercheurs. Malgré cet accord de la communauté, les concepts actuels sont inadéquats pour rendre compte de cette hétérogénéité. Ainsi, les classifications catégorielles, limitées car n'étant pas indéfiniment extensibles, ne peuvent rendre compte de la diversité phénotypique. L'ampleur de cette hétérogénéité pose la question de l'entité même de la psychose. Peut-on parler de psychose si ce concept regroupe des phénomènes cliniques et biologiques radicalement différents ? L'épistémologie nous impose de vérifier si notre sujet n'est pas remis en cause par cette vaste diversité. Au sein de la communauté, l'existence d'une entité « psychose » semble toutefois évidente. Si la « névrose » a été démembrée dès le DSM-III (96), l'item « psychose » survit toujours dans les classifications les plus récentes (97). Ce constat suggère que ce concept reste pertinent puisque non remis en cause.

La conception de cette hétérogénéité ne peut pas reposer sur le concept de continuum. L'approche quantitative va de pair avec une vision réductrice de la maladie qui analyse un seul type de symptôme mais n'explique pas les mécanismes physiopathologiques ni les divergences entre individus sub-syndromiques et individus malades. Le continuum entre le normal, l'état pré-morbide et l'état pathologique implique une aggravation progressive des facteurs impliqués dans la physiopathologie. Cela suppose que le pré-morbide soit similaire au pathologique à l'intensité de la mesure près ce qui est loin d'être démontré. Ainsi, ces continuums dimensionnels reposent sur des hypothèses physiopathologiques non démontrées. De plus, rien ne prouve que les mêmes processus biologiques sous-tendent ces expériences cliniques associant des symptômes proches. Il semblerait que l'émergence d'une psychose caractérisée fasse appel à des processus totalement différents de ceux à l'origine de symptômes atténués en population générale, malgré des similitudes phénotypiques. Si tel est le

cas, seule la notion de processus vers la psychose peut permettre de définir une entité psychotique.

3.3.a L'existence de la notion de psychose

Les autres spécialités médicales nous renseignent car elles sont soumises aux mêmes débats épistémologiques. Ainsi, le « syndrome fébrile » est une entité associant une fièvre et diverses manifestations physiques mais qui est associée à une hétérogénéité des présentations (intensité de la température, association variable à des frissons, des courbatures etc) et une hétérogénéité étiologique (infection, maladies auto-immunes, consommation de toxiques etc). Malgré cette hétérogénéité, aucun médecin ne remettrait en cause l'existence du syndrome fébrile. Cette entité a d'ailleurs une existence légitime puisque des traitements symptomatiques sont généralement efficaces. Dans la plupart des cas, le paracétamol améliore le syndrome fébrile malgré son absence d'action étiologique. Dans le même temps, le généraliste, l'infectiologue ou l'interniste cherchera systématiquement la cause sous-jacente et tentera de mettre en place des médicaments étiologiques adaptés.

Il en est de même pour la psychose. Avec les antipsychotiques, nous disposons actuellement de traitements symptomatiques partiellement efficaces sur les symptômes positifs. L'efficacité de ces traitements montre qu'une entité psychotique peut être décrite. Il peut même être avancé que cette entité syndromique est le plus souvent liée au système dopaminergique puisque les antipsychotiques présentent tous des particularités antidopaminergiques. Ce constat a fait poser la question de l'équifinalité. A partir de mécanismes initiaux variés, la perturbation du système dopaminergique correspondrait à une voie finale commune (62). Il nous faut donc concevoir un processus très hétérogène mais qui s'exprime phénotypiquement d'une manière telle que les médecins ont recours à un même concept pour le désigner.

Alors que la névrose a été éclatée en différents items dans les classifications catégorielles (personnalité histrionique, trouble somatoforme, conversion dans le DSM-IV) et que cette entité est désormais déniée par un certain nombre de psychiatres, le concept de trouble psychotique demeure. Dans la CIM-10, un sous-chapitre regroupe Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants (F20 à F29). L'entité « troubles psychotiques » a traversé les âges et les courants étant reprise par Freud, Lacan, Henri Ey, les neurologues et les psychiatres modernes. Plus de 100 ans après sa création, ce terme est toujours usité. Il en est de même pour la schizophrénie dont les tentatives pour modifier l'appellation ont montré leurs limites (98). En Asie, le terme « trouble de l'intégration » a été proposé (99) afin de diminuer la stigmatisation associée au mot « schizophrénie ». Cependant ce changement de dénomination sans changement conceptuel a conduit à un impact sociétal mineur (100). Sur le plan international, les termes de schizophrénie et de psychose semblent actuellement irremplaçables, démontrant leur utilité pour communiquer entre chercheurs et avec la population.

3.3.b L'événement constitué par la transition psychotique

"L'anomalie éclate dans la multiplicité spatiale, la maladie éclate dans la succession chronologique. Le propre de la maladie c'est de venir interrompre un cours, d'être proprement critique. Même quand la maladie devient chronique, après avoir été critique, il y a un autrefois dont le patient ou l'entourage garde la nostalgie. On est donc malade non seulement par référence aux autres, mais par rapport à soi." Canguilhem (Le Normal et le Pathologique)

Nous proposons d'approcher la définition de la psychose par cette citation de Canguilhem. La transition psychotique serait le processus irréversible précipitant un individu, macro-phénotypiquement sain, dans un nouvel état pathologique totalement différent. La transition psychotique correspondrait à un événement c'est à dire à un fait à l'origine d'une rupture entre l'avant et l'après.

Bien que macro-phénotypiquement sain, les individus peuvent présenter des phénomènes sub-syndromiques. Avant même l'apparition d'une psychose caractérisée, une vulnérabilité préexiste souvent, qu'elle soit observable ou quiescente (101). Des anomalies neurodéveloppementales ont été décrites chez les individus à risque (102). Cette vulnérabilité est extrêmement hétérogène et correspond parfois uniquement à un risque génétique accru (103).

Les circonstances environnementales ou des mécanismes de révélation tardive peuvent bouleverser la présentation phénotypique et déclencher des symptômes psychotiques généralement lors de la puberté et de l'adolescence (si l'on excepte le cas particulier des schizophrénies précoces) (104). Cette période de la vie est propice aux remaniements hormonaux et cérébraux. L'émergence de ces symptômes est appelée transition psychotique et ne surviendra que chez un nombre restreint d'individus vulnérables (43). Elle correspond à la rencontre entre un terrain vulnérable et des conditions précipitantes. La transition psychotique correspond à l'émergence d'un nouvel état différent de l'état prémorbide et n'est pas seulement un changement quantitatif. Nous avons montré au cours de notre thèse de sciences (77) l'implication de mécanismes épigénétiques et notamment des modifications de la méthylation de l'ADN (73). Ces modifications sont modifiables mais stables, ce qui permet d'expliquer leur apparition au cours de la vie d'un individu mais également leur maintien à long terme. Ces modifications épigénétiques entraînent des différences d'expression de certains gènes participant notamment à la régulation du stress oxydatif ou à la guidance axonale. Mais les mécanismes épigénétiques pourraient également être hétérogènes comme nous l'avons montré au chapitre 2.b de cette thèse de médecine et la voie vers la psychose pourrait être distincte d'un individu à l'autre.

La transition psychotique serait un processus émergent à partir de troubles neurodéveloppementaux variés et conduirait à une multitude de présentations cliniques singulières. La transition psychotique serait donc définie comme une rupture entre un état vulnérable et un trouble caractérisé. L'entité « psychose » serait alors essentiellement définie à partir du caractère irréversible constitué par la transition psychotique. Les traitements

permettent actuellement de stabiliser les troubles mais le retour *ad integrum* reste impossible. Un nouvel état pathologique serait atteint, dans lequel l'individu serait totalement différent de la présentation qu'il épousait auparavant.

« La maladie n'est pas seulement déséquilibre ou dysharmonie, elle est aussi, et peut-être surtout, effort, de la nature en l'homme pour obtenir un nouvel équilibre. » Canguilhem

La figure 3.4 schématise cette conception de la transition psychotique. Au cours de l'enfance, un équilibre (micro-, méso- et macro-connectomique), se construit progressivement dont la stabilité est variable. A l'adolescence, une déstabilisation survient par des mécanismes de remodelage des réseaux qui se sont constitués. A cette étape, si l'équilibre initial était stable on retrouvera majoritairement un équilibre stable dans la santé (flèche verte). Si l'équilibre initial était précaire (sujets vulnérables) l'instabilité croitra ce qui établira un terrain propice à l'émergence de processus pathologiques. L'instabilité ne pouvant être un état pérenne, elle donnera naissance à deux équilibres possibles (point de bifurcation) : soit un nouvel état d'équilibre dans la santé (sujets pouvant présenter des symptômes atténués plus ou moins prononcés – flèche grise) soit un nouvel état d'équilibre dans la maladie (transition psychotique conduisant à la psychose caractérisée – flèche rouge). Ce nouvel équilibre constituerait la pathologie chronique qui n'est pas une absence de normes biologiques mais la création de nouvelles normes différentes des précédentes.

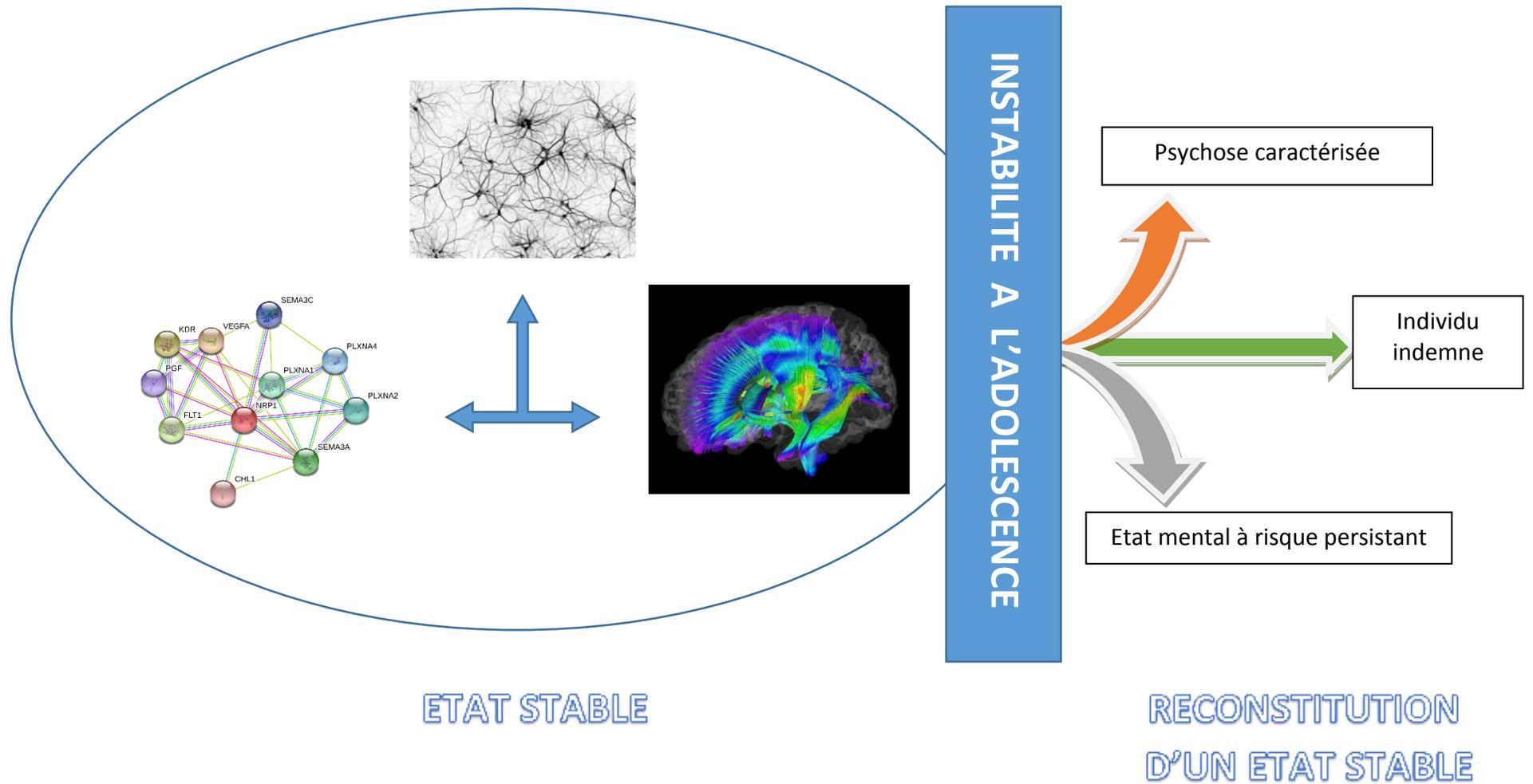


Figure 3.4 exposant la conception de la transition psychotique qui survient par déstabilisation à l'adolescence d'un état stable. Cette instabilité conduit à une bifurcation qui génère plusieurs nouveaux états stables (sains ou pathologiques).

3.3.c L'apport de la biologie des systèmes

A partir d'une vulnérabilité hétérogène, le processus de transition psychotique, reposant lui-même sur des mécanismes hétérogènes, débouche sur une entité également hétérogène mais présentant des similitudes de présentation phénotypiques telles que les praticiens ont décidé de lui donner un même nom au travers des âges. Cette hétérogénéité à différentes étapes peut difficilement être appréhendée sans utiliser une formalisation mathématique.

Dans le champ de la modélisation, la transition psychotique correspondrait à une bifurcation. Dans le jargon des systèmes dynamiques, une bifurcation intervient lorsqu'une variation minimale d'un paramètre provoque un changement majeur dans l'organisation du système. Les bifurcations de type « fourche » surviennent lorsqu'un équilibre stable (période prodromale) se déstabilise (processus de l'adolescence) en un équilibre instable (état mental à risque) et génère deux équilibres stables (présence ou absence de psychose caractérisée) (figure 3.5).

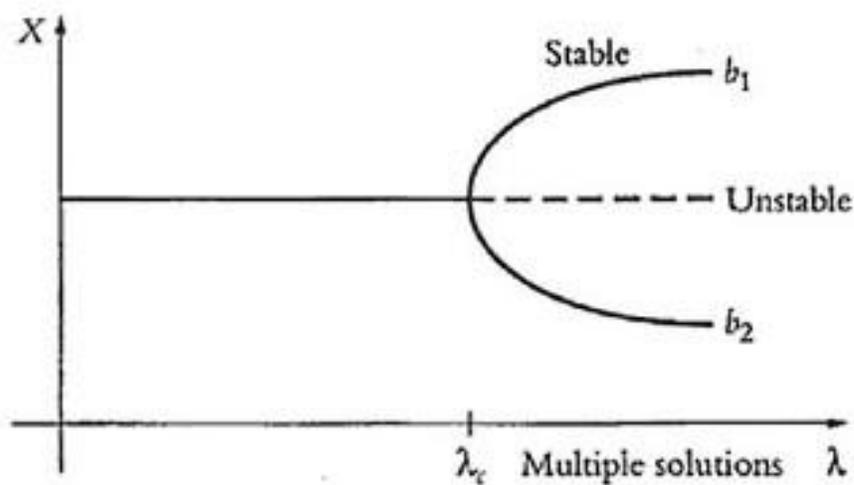


Figure 3.5 représentant une bifurcation dans le cadre des systèmes dynamiques.

Afin de comprendre comment la transition psychotique peut survenir à partir de points initiaux extrêmement variés il est nécessaire de faire appel à la biologie des systèmes. Si les causes retrouvées dans la psychose ne faisaient pas parti d'un même système, il n'y aurait aucune raison pour qu'un processus similaire émerge et encore moins à ce qu'il conduise à un tableau clinique similaire. Selon la biologie des systèmes, l'organisme peut être conçu comme une entité mettant en lien des éléments interconnectés (105) (figure 3.6) . On définit des nœuds (« node » appelés aussi des modules) liés entre eux par des liens (« edge »). Certains nœuds reçoivent beaucoup de liens et forment des hubs (points centraux).

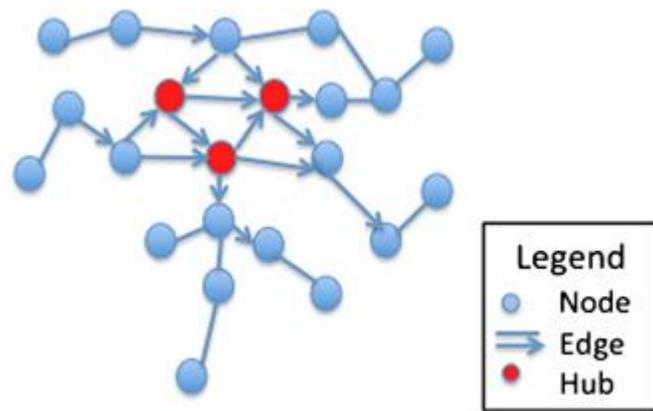


Figure 3.6 extraite de (106) correspondant à une représentation schématisée d'un module dans le cadre de la médecine des réseaux

Cette connectomique peut survenir à différents niveaux (107). Le niveau micro-connectomique regroupe l'ensemble des voies biologiques (figure 3.7). Le niveau méso-connectomique regroupe les connections synaptiques et le niveau macro-connectomique regroupe les réseaux de fibres cérébrales et les connections entre le cerveau et le reste du corps. A chaque niveau, le système constitué est en équilibre. Une lésion ou une dérégulation au niveau d'un nœud peut conduire à une instabilité. Cette instabilité peut évoluer ou se maintenir pendant de nombreuses années par des systèmes de compensation. La survenue simultanée de nombreux mécanismes de fragilisation, lors de l'adolescence par exemple, bouleverse la stabilité de ces réseaux et peut conduire à l'apparition d'un système instable. Ce

système instable n'est pas pérenne et doit évoluer vers un nouveau système stable. Dans le cas de la transition psychotique, cette instabilité se résout vers un nouvel équilibre possédant des normes biologiques pathologiques. Cet état de maladie reste compatible avec la vie mais impacte fortement les fonctions sociales de l'individu. La perturbation initiale peut être différente pour chaque individu, la résultante sur le système n'en est pas moins similaire et correspond à une instabilité.

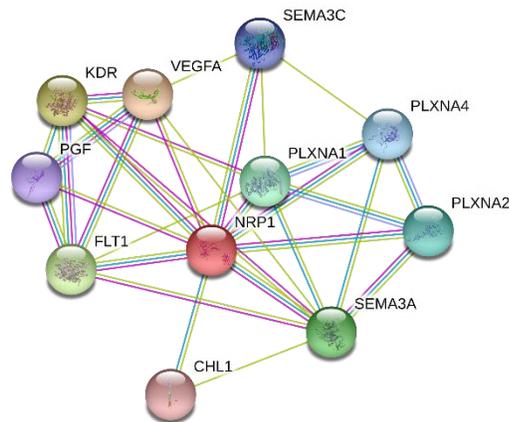


Figure 3.7 représentant le réseau moléculaire (micro-connectomique) autour de la protéine NRP1 (neuropiline 1). Les interactions entre les différentes protéines sont schématisées par des liens de couleur (une couleur représentant un type d'interaction).

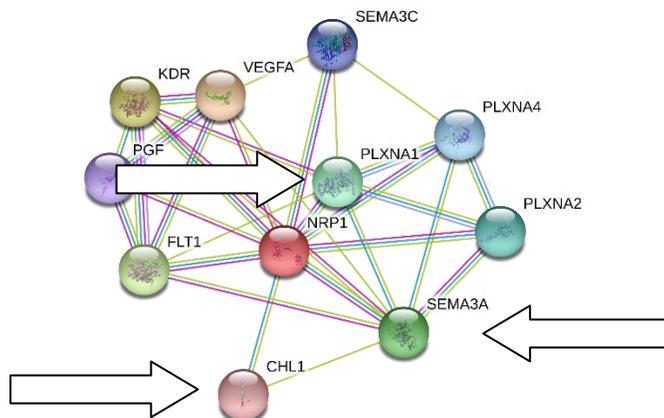


Figure 3.7 bis Les flèches indiquent des protéines qui interagissent avec NRP1. Chacune de ces protéines ont été retrouvées comme altérées dans la schizophrénie (CHL1 ; Plexin et semaphorines).

Ainsi, sur le plan micro-connectomique, NRP1 est un gène dont la méthylation et l'expression sont altérées au cours de la transition psychotique (77). Ce gène est impliqué dans un réseau de gènes et la figure 3.7 obtenue avec le logiciel STRING (108) permet de schématiser les interactions protéiques connues. Une altération de l'expression de NRP1 peut déstabiliser le réseau correspondant. Des altérations de CHL1 (73), des plexines ou des sémaphorines (109) ont été retrouvées dans la schizophrénie ; faisant partie du même réseau que NRP1, leurs altération conduit logiquement au même résultat pathologique (Figure 3.7 bis). Ainsi il y a plusieurs façons de déstabiliser ce réseau et chaque façon peut correspondre à une étiologie différente. La maladie survient à partir de causes variées mais la résultante est la même.

Sur le plan macro-connectomique, la déstabilisation d'un réseau entre aires cérébrales correspond à la théorie de la dysconnectivité présentée par Friston et al (110). La résultante pourrait être la dérégulation des connexions longue distance. Ces connexions sont médiées par des oscillations spécifiques dans le cerveau qui sont effectivement anormales dans la schizophrénie (111). La connectivité entre les aires cérébrales est essentielle pour des processus cognitifs très intégrés comme l'intégration sensorielle ou la conscience (112). L'altération de la macro-connectomique conduirait donc à des aberrations sensorielles telles que les hallucinations mais impacterait également la conscience de soi et la vie en société.

La psychose surviendrait donc en raison d'une déstabilisation de réseaux complexes. Cette complexité cérébrale est davantage développée chez l'Homme comparativement aux autres animaux. La théorie de l'évolution explique donc pourquoi les maladies psychiatriques sont des maladies spécifiquement humaines, rançon d'un développement cérébral complexe et interconnecté.

Conclusion :

La psychose est un syndrome complexe qui a donné lieu à de très nombreux modèles différents. Aucun d'entre eux n'est pleinement satisfaisant car ils achoppent tous sur l'hétérogénéité phénotypique et étiologique. Il n'existe pour l'heure aucun modèle uniciste rendant compte de manière intégrée de cette entité. Notre travail s'est attaché, à partir des réflexions de notre temps et selon les avancées actuelles des sciences et de la médecine, à proposer une reconceptualisation de la psychose, à partir de cette hétérogénéité, en nous appuyant sur l'existence d'un processus commun correspondant à la transition psychotique.

Cette démarche s'accompagne de partis pris en terme scientifique : nous pensons que les maladies psychotiques ne peuvent être conçues en dehors d'un processus diachronique qui les définit. Il existerait des perturbations constantes à travers les étapes de la maladie et d'autres apparaissant de manière élective lors de certaines phases. L'émergence de la maladie pourrait être liée à des processus spécifiques limités dans le temps et différents des anomalies retrouvées dans les présentations chroniques. La représentation de ces maladies sous la forme d'un état fixe est désormais impossible. De plus, le cerveau humain est complexe et ne peut être appréhendé par des approches réductrices. Il doit désormais être compris comme un système dont la moindre anomalie est modulée par d'autres caractéristiques.

Notre approche a des implications médicales en terme diagnostique et thérapeutique. D'abord, nous proposons une démarche diagnostique reposant sur la prise en considération des maladies associées qui peuvent orienter le diagnostic vers des causes explicatives et parfois traitables. Nous avons présenté des critères pour établir la pathogénicité d'une telle association et des pistes pour guider les recherches futures. Ensuite, nous affirmons que la médecine personnalisée peut trouver sa place en psychiatrie, comme dans d'autres spécialités. Notre discipline se prête volontiers à cette approche car l'esprit humain et ses dérives pathologiques sont des phénomènes singuliers. La pathologie mentale dépend intimement de l'individu et de sa façon d'être au monde. Ce constat est une évidence sur le plan syndromique mais nous le prolongeons en expliquant que l'étiologie est également individuelle. Nous militons pour qu'à

côté des traitements symptomatiques largement répandus, se développent enfin des traitements étiologiques dont nous espérons qu'ils révolutionneront la prise en charge des patients.

Sigerist affirmait : « *La médecine est des plus étroitement liée à l'ensemble de la culture, toute transformation dans les conceptions médicales étant conditionnées par des transformations dans les idées de l'époque* » (113). Notre travail s'inscrit dans un processus historique et cette conception est en germe dans la pratique clinique et en filigrane dans la plupart des publications actuelles de notre champ disciplinaire. Nous empruntons également beaucoup au champ de la neurologie et aux recherches sur l'autisme qui ont vu une semblable évolution. Notre époque voit le mélange de nouvelles techniques statistiques plus adéquates face aux phénomènes hétérogènes des maladies, l'expansion des approches fonctionnelles et des tests diagnostiques dans d'autres champs de la médecine, la conception davantage évolutive et centrée sur les processus physiopathologiques, l'arrivée des big datas et des données omiques qui permettent des explorations biologiques extensives à l'échelle individuelle.

Ces explorations favorisent la découverte d'anomalies multiples dont toutes ne sont pas délétères. Certaines particularités peuvent même s'avérer bénéfiques ainsi qu'il est prédit par la théorie de l'évolution des espèces. La folie n'est que la rançon d'un développement cérébral complexe. Une anomalie n'est une anomalie qu'en fonction du milieu dans lequel évolue l'individu. Loin d'une position relativiste où la distinction normal/pathologique ne serait qu'une vision culturelle (114), nous proposons qu'il existe objectivement des pathologies et que cette existence objective nous invite à questionner notre société. C'est le rapport au pathologique qui détermine notre culture. Cette conception ne s'inscrit pas pour autant dans le courant normativiste car nous mettons en évidence des processus et non des valeurs transcendantes : il appartient à la société de fixer les valeurs des processus et d'en déduire l'aspect politique.

Canguilhem proposait que la pathogénicité soit comprise à partir du moment où elle diminue l'adaptabilité à l'environnement. Mais ce que n'a pas explicité Canguilhem qui refusait d'appliquer sa théorie aux maladies psychiatriques, c'est que la définition du normal n'est pas

uniquement individuelle. Il existe également une polarité fixée par le groupe social ; la normalité est aussi adhésion à des normes sociales et un non-respect de ces normes conduit à la définition de la maladie psychiatrique. Cette conception ne peut s'appliquer qu'à des individus dont les enjeux sociaux sont complexes, ce qui explique pourquoi les maladies psychiatriques sont des maladies exclusivement humaines.

L'apparition d'une psychose diminue l'adaptation de l'individu à son milieu social, conduisant trop souvent à son exclusion ou à sa marginalisation. Si la thérapeutique consiste en des prises en charge symptomatiques et étiologiques, adaptées au stade de la maladie voire préventives, il ne faut pas non plus oublier que la notion d'adaptabilité implique également une action sur les rapports sociaux. La thérapeutique peut consister en un traitement de la maladie ou en une amélioration de la société (prise en charge du handicap, reconnaissance, lutte contre la stigmatisation). Dans ce sens, la conceptualisation de la maladie est un enjeu politique.

Bibliographie

1. Foucault M. Dits et écrits: (1954-1969). Editions Gallimard; 2014. 1320.
2. Pinel P. Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale. Chez J. Ant. Brosson; 1809. 548.
3. Baruk H. Pinel et son temps - Pinel et notre temps [Internet]. Communication presented at; 1977 février; Société française d'histoire de la médecine.
4. Pinel P (1745-1826). Nosographie philosophique ou La méthode de l'analyse appliquée à la médecine. 1797.
5. Bariéty M, Coury C. Histoire de la médecine. Fayard; 1963. 1230.
6. Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia, "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. Schizophr Res. 2011 Apr;127(1-3):3–13.
7. Tandon R. Moving beyond findings: concepts and model-building in schizophrenia. J Psychiatr Res. 1999 Nov 1;33(6):467–71.
8. Bachelard G. La formation de l'esprit scientifique. Contribution à une psychanalyse de la connaissance objective. 5e ed. Paris: Librairie philosophique J. Vrin; 1934. 257. (Bibliothèque des textes philosophiques).
9. Fortin C, Lecointre G, Le Louarn Bonnet M-L, Guillot G. Guide critique de l'évolution. Belin; 2009. 576.
10. Bleuler E. Dementia Praecox ou Groupe des schizophrénies. Leipzig und Wien: F. Deuticke; 1911.
11. Minard M. Robert Spitzer et le diagnostic homosexualité du DSM-II. Sud/Nord. 2012 May 29;(24):79–83.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013.
13. Belluck P, Carey B. Psychiatry's New Guide Falls Short, Experts Say. The New York Times [Internet]. 2013 May 6;
14. Ey H, Bernard P, Brisset C. Manuel de psychiatrie. Elsevier Masson; 2011. 1208.

15. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):543–52.
16. Dunayevich E, Keck PE. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep*. 2000 Aug;2(4):286–90.
17. Strauss JS, Bartko JJ, Carpenter WT. New directions in diagnosis: the longitudinal processes of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1981 Jul;138(7):954–8.
18. Peralta V, Goldberg X, Ribeiro M, Sanchez-Torres AM, Fañanás L, Cuesta MJ. Familiarity of Psychotic Disorders: A Polynologic Study in Multiplex Families. *Schizophr Bull*. 2015 Dec 26;
19. Singh SM, Murphy B, O'Reilly R. Monozygotic twins with chromosome 22q11 deletion and discordant phenotypes: updates with an epigenetic hypothesis. *J Med Genet*. 2002 Nov;39(11):e71.
20. Carroll LS, Owen MJ. Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder. *Genome Med*. 2009;1(10):102.
21. Crespi B, Badcock C. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav Brain Sci*. 2008 Jun;31(3):241–261; discussion 261–320.
22. Chisholm K, Lin A, Abu-Akel A, Wood SJ. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug;55:173–83.
23. Möller H-J. Systematic of psychiatric disorders between categorical and dimensional approaches. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 May 31;258(2):48–73.
24. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry*. 2010 Feb 1;196(2):92–5.
25. Kendler KS, Solomon M. Expert consensus v. evidence-based approaches in the revision of the DSM. *Psychol Med*. 2016 Aug;46(11):2255–62.
26. First MB. The DSM revision process: needing to keep an eye on the empirical ball. *Psychol Med*. 2016 Sep 13;1–4.
27. Coudurier J-F. À propos du dsm. *Essaim*. 2005;no 15(2):21–33.
28. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas*. 1960 Apr 1;20(1):37–46.

29. Stetka BS, Correll CU. A Guide to DSM-5 [Internet]. Medscape. [cited 2016 Sep 7]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/803884>
30. Lee PF, Thomas RE, Lee PA. Approach to autism spectrum disorder. *Can Fam Physician*. 2015 May;61(5):421–4.
31. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Heslin M, Stahl D, Brittenden Z, et al. Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016 Mar 15;
32. Tsuang MT, Van Os J, Tandon R, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, et al. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):31–5.
33. Regier DA. Dimensional approaches to psychiatric classification: refining the research agenda for DSM-V: an introduction. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007;16 Suppl 1:S1–5.
34. Debbané M, Eliez S, Badoud D, Conus P, Flückiger R, Schultze-Lutter F. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr Bull*. 2015 Mar;41 Suppl 2:S396–407.
35. Canguilhem G. *Le normal et le pathologique*. PUF/Quadrige; 1966. (PUF).
36. Dantier B. *Statistique, moyenne, norme et anormalité - Textes de méthodologie en sciences sociales* 2011.
37. Van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*. 2016 Jun;15(2):118–24.
38. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med*. 2013 Jun;43(6):1133–49.
39. Sheaves B, Bebbington PE, Goodwin GM, Harrison PJ, Espie CA, Foster RG, et al. Insomnia and hallucinations in the general population: Findings from the 2000 and 2007 British Psychiatric Morbidity Surveys. *Psychiatry Res*. 2016 Jul 30;241:141–6.
40. Krebs M-O, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, et al. [Assessment of mental states at risk of psychotic transition: validation of the French version of the CAARMS]. *Encephale*. 2014 Dec;40(6):447–56.
41. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2011;(6):CD004718.
42. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Mar 4;

43. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan;70(1):107–20.
44. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Mar;69(3):220–9.
45. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. *Evid Based Ment Health*. 2016 Feb;19(1):10–5.
46. Mittal VA, Orr JM, Pelletier A, Dean DJ, Smith A, Lunsford-Avery J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in non-clinical psychosis. *Psychiatry Res*. 2013 Apr 30;206(2-3):315–7.
47. Chaumette B, Kebir O, Mam Lam Fook C, Bourgin J, Godsil BP, Gaillard R, et al. [Stress and psychotic transition: A literature review]. *Encephale*. 2016 May 6;
48. Jones HJ, Stergiakouli E, Tansey KE, Hubbard L, Heron J, Cannon M, et al. Phenotypic Manifestation of Genetic Risk for Schizophrenia During Adolescence in the General Population. *JAMA Psychiatry*. 2016 Mar;73(3):221–8.
49. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Feb;11(2):141–68.
50. Derks EM, Vorstman JAS, Ripke S, Kahn RS, The Schizophrenia Psychiatric Genomic Consortium, Ophoff RA. Investigation of the Genetic Association between Quantitative Measures of Psychosis and Schizophrenia: A Polygenic Risk Score Analysis. Potash JB, editor. *PLoS ONE*. 2012 Jun 22;7(6):e37852.
51. Fanous AH, Zhou B, Aggen SH, Bergen SE, Amdur RL, Duan J, et al. Genome-Wide Association Study of Clinical Dimensions of Schizophrenia: Polygenic Effect on Disorganized Symptoms. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec;169(12):1309–17.
52. Sieradzka D, Power RA, Freeman D, Cardno AG, McGuire P, Plomin R, et al. Are genetic risk factors for psychosis also associated with dimension-specific psychotic experiences in adolescence? *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94398.
53. Casey BJ, Craddock N, Cuthbert BN, Hyman SE, Lee FS, Ressler KJ. DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? *Nat Rev Neurosci*. 2013 Nov;14(11):810–4.
54. Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. NIMH. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>

55. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 2013;11:126.
56. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* 2014 Feb;13(1):28–35.
57. Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Pearlson G, Thaker G, Seidman LJ, et al. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: the Schizo-Bipolar Scale. *Schizophr Res.* 2011 Dec;133(1-3):250–4.
58. Tamminga CA, Ivleva EI, Keshavan MS, Pearlson GD, Clementz BA, Witte B, et al. Clinical phenotypes of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am J Psychiatry.* 2013 Nov;170(11):1263–74.
59. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ivleva EI, Ethridge LE, Pearlson GD, et al. Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *Am J Psychiatry.* 2015 Dec 7
60. Narayanan B, Ethridge LE, O’Neil K, Dunn S, Mathew I, Tandon N, et al. Genetic Sources of Subcomponents of Event-Related Potential in the Dimension of Psychosis Analyzed From the B-SNIP Study. *Am J Psychiatry.* 2015 May;172(5):466–78.
61. Hill SK, Reilly JL, Keefe RSE, Gold JM, Bishop JR, Gershon ES, et al. Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Am J Psychiatry.* 2013 Nov;170(11):1275–84.
62. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009 May;35(3):549–62.
63. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 Sep;45(9):789–96.
64. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003 Jan;160(1):13–23.
65. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HEM, Barnes TRE, Friston KJ, Joyce EM. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychol Med.* 2009 Feb;39(2):199–209.
66. Griffiths AJ, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM, Griffiths AJ, et al. *An Introduction to Genetic Analysis.* 7th ed. W. H. Freeman; 2000.

67. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Feb;56(2):162–8.
68. Rivollier F, Lotersztajn L, Chaumette B, Krebs M-O, Kebir O. [Epigenetics of schizophrenia: a review]. *Encephale*. 2014 Oct;40(5):380–6.
69. Malaspina D. Schizophrenia: a neurodevelopmental or a neurodegenerative disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Aug;67(8):e07.
70. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):187–93.
71. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull*. 2014 Jul;40(4):744–55.
72. Metzler S, Dvorsky D, Wyss C, Müller M, Gerstenberg M, Traber-Walker N, et al. Changes in neurocognitive functioning during transition to manifest disease: comparison of individuals at risk for schizophrenic and bipolar affective psychoses. *Psychol Med*. 2015 Jul;45(10):2123–34.
73. Kebir O, Chaumette B, Rivollier F, Miozzo F, Lemieux Perreault LP, Barhdadi A, et al. Methylopic changes during conversion to psychosis. *Mol Psychiatry*. 2016 Apr 26;
74. Fleuren WWM, Alkema W. Application of text mining in the biomedical domain. *Methods San Diego Calif*. 2015 Mar;74:97–106.
75. IRaMuTeQ [Internet]. 2008. Available from: <http://www.iramuteq.org/>
76. Marpsat M. La méthode Alceste. *Sociologie*. 2010 Mar 1;(N°1, vol. 1).
77. Chaumette B. Identification de facteurs biologiques de la transition psychotique [Doctorat de Neurobiologie]. [Paris (France)]: Paris Descartes; 2016.
78. Cardinal RN, Bullmore ET. The diagnosis of psychosis [Internet]. Cambridge University Press. 2011. 400.
79. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, Williams HJ, Dwyer S, Gormley P, et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*. 2014 Feb 13;506(7487):179–84.
80. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2012 Feb;17(2):142–53.

81. Alexandre C, Chaumette B, Martinez G, Christa L, Dupont J-M, Kebir O, et al. Paradoxical Improvement of Schizophrenic Symptoms by a Dopaminergic Agonist: An Example of Personalized Psychiatry in a Copy Number Variation-Carrying Patient. *Biol Psychiatry*. 2015 Oct 8;
82. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May;7(3):263–9.
83. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene × Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Role of Epigenetic Mechanisms. *Front Psychiatry* 2014
84. Nicolas G, Pottier C, Charbonnier C, Guyant-Maréchal L, Le Ber I, Pariente J, et al. Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. *Brain J Neurol*. 2013 Nov;136(Pt 11):3395–407.
85. Bonnot O, Klünemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:65.
86. Chaumette B. Exploration biologique des maladies neuropsychiatriques. 29èmes Journées Nationales de Biologie Clinique; 2015 mai; Hammamet (Tunisie).
87. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985 Apr;40(2):111–8.
88. Hens K, Peeters H, Dierickx K. Genetic testing and counseling in the case of an autism diagnosis: A caregivers perspective. *Eur J Med Genet*. 2016 Sep;59(9):452–8.
89. Bonnot O, Herrera PM, Tordjman S, Walterfang M. Secondary psychosis induced by metabolic disorders. *Front Neurosci*. 2015;9:177.
90. Ho ACC, Liu APY, Lun KS, Tang WF, Chan KYK, Lau EYT, et al. A newborn with a 790 kb chromosome 17p13.3 microduplication presenting with aortic stenosis, microcephaly and dysmorphic facial features - is cardiac assessment necessary for all patients with 17p13.3 microduplication? *Eur J Med Genet*. 2012 Dec;55(12):758–62.
91. Wium-Andersen IK, Vinberg M, Kessing LV, McIntyre RS. Personalized medicine in psychiatry. *Nord J Psychiatry*. 2016 Aug 26;1–8.
92. Ritchie MD, Holzinger ER, Li R, Pendergrass SA, Kim D. Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions. *Nat Rev Genet*. 2015 Feb;16(2):85–97.

93. Higdon R, Earl RK, Stanberry L, Hudac CM, Montague E, Stewart E, et al. The promise of multi-omics and clinical data integration to identify and target personalized healthcare approaches in autism spectrum disorders. *Omics J Integr Biol*. 2015 Apr;19(4):197–208.
94. D’Angelo D, Lebon S, Chen Q, Martin-Brevet S, Snyder LG, Hippolyte L, et al. Defining the Effect of the 16p11.2 Duplication on Cognition, Behavior, and Medical Comorbidities. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jan;73(1):20–30.
95. Stessman HA, Bernier R, Eichler EE. A genotype-first approach to defining the subtypes of a complex disease. *Cell*. 2014 Feb 27;156(5):872–7.
96. Bayer R, Spitzer RL. Neurosis, psychodynamics, and DSM-III. A history of the controversy. *Arch Gen Psychiatry*. 1985 Feb;42(2):187–96.
97. Biedermann F, Fleischhacker WW. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectrums*. 2016 Aug;21(4):349–54.
98. Lasalvia A, Penta E, Sartorius N, Henderson S. Should the label “schizophrenia” be abandoned? *Schizophr Res*. 2015 Mar;162(1-3):276–84.
99. Sartorius N, Chiu H, Heok KE, Lee M-S, Ouyang W-C, Sato M, et al. Name Change for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014 Mar;40(2):255–8.
100. Lasalvia A, Tansella M. What is in a name? Renaming schizophrenia as a starting point for moving ahead with its re-conceptualization. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2013 Dec;22(4):285–7.
101. Krebs M-O. *Signes précoces des schizophrénies*. DUNOD; 2015
102. Gourion D, Goldberger C, Bourdel M-C, Bayle FJ, Millet B, Olie J-P, et al. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr Res*. 2003 Sep 1;63(1-2):181–7.
103. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006 Aug;40(8):616–22.
104. Van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):203–12.
105. Barabási A-L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network Medicine: A Network-based Approach to Human Disease. *Nat Rev Genet*. 2011 Jan;12(1):56–68.
106. Lasky-Su J. A network medicine approach to psychiatric genetics. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2013 Oct;162B(7):579–86.

107. Micro-, Meso- and Macro-Connectomics of the Brain | Henry Kennedy | Springer [Internet]. [cited 2016 Sep 21].
108. Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, Forslund K, Heller D, Huerta-Cepas J, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res.* 2015 Jan;43(Database issue):D447–452.
109. Gilabert-Juan J, Sáez AR, Lopez-Campos G, Sebastián-Ortega N, González-Martínez R, Costa J, et al. Semaphorin and plexin gene expression is altered in the prefrontal cortex of schizophrenia patients with and without auditory hallucinations. *Psychiatry Res.* 2015 Oct 30;229(3):850–7.
110. Friston K, Brown HR, Siemerikus J, Stephan KE. The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophr Res.* 2016 Oct;176(2-3):83–94.
111. Uhlhaas PJ, Singer W. High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013 Sep;15(3):301–13.
112. Dehaene S, Kerszberg M, Changeux J-P. A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc Natl Acad Sci.* 1998 Nov 24;95(24):14529–34.
113. Sigerist H. *History of Medicine.* MD Publications. Londres; 1960.
114. Giroux E. *Après Canguilhem : définir la santé et la maladie.* PUF. 2010. (Philosophies).