Évolution des états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique : une revue de la littérature

Romain Durandeau

▶ **To cite this version:**

Romain Durandeau. Évolution des états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique : une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01766820

HAL Id: dumas-01766820

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01766820

Submitted on 14 Apr 2018

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 BORDEAUX
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 Thèse n°3016

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux le 23 mars 2018 par

Romain DURANDEAU

Né le 23 février 1989 à Talence (33)

Évolution des états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique : une revue de la littérature

Directeur de thèse

Madame Le Professeur Hélène VERDOUX

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, Président
Madame le Professeur Marie TOURNIER, Juge
Monsieur le Professeur Cédric GALERA, Juge
Monsieur le Docteur Geoffroy COUHET, Juge
Monsieur le Docteur Isaac LE BESQ, Rapporteur

Remerciements :

A JOANNA :

Pour me supporter depuis bientôt dix ans au travers de ces longues études médicales. Pour ton soutien inconditionnel et ton amour. Pour m'avoir accompagné durant la rédaction de cette thèse. Pour continuer à évoluer à tes côtés (et ceux de Ziggy) pour encore de nombreuses années. A ta famille, pour m'avoir accueilli dès le premier jour, et m'avoir encouragé durant toutes ces années.

A MA FAMILLE :

Pour tout votre amour et votre soutien sans faille, pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées et qui font qui je suis.

A ma mère sans qui je n'aurais pas pu entamer ces études, merci pour ta bienveillance et ton amour.

A mon clan, ma tribu. A Matthieu, Sarah et Amaya. A Bonne-Maman. A mes oncles et tantes Marie-Su, André, Marie-Hélène, Alain, Bertos, Annegret et Vivi. A mes cousins Micky, Céline, Olivier, Kiki, Ahmad, Carotte, Jean-Jacques, Greg, Zuzanna, Flochen, Anis, Quentin, Nico et Nathan. A mes petits cousins Armand, Titi, Angèle, Elise, Mimi, Léo, Konrad, Rafa, Athéna, Stan et Tomas.

Aux absents, à mon père, à Bon-Papa, que votre souvenir et vos enseignements continuent à me porter.

A MES AMIS :

A mes bros Anthony, Sammy et Vincent pour tous les bons moments passés ensemble depuis toutes ces années. Pour que l'on puisse continuer à vieillir ensemble.

Pour les belles rencontres lors de ces études, et notamment durant cet internat.

A TOUTES LES EQUIPES QUI M'ONT ACCUEILLI :

Merci pour votre accueil et votre gentillesse. Un grand merci à l'unité Lautréamont de la Candélie, à l'unité Charcot de Cadillac, à l'UMPAJA du CJA, à l'unité Carreire 2, aux unités ERIOS et SMPR, à l'unité UPSILON et au CRPS de la Tour de Gassies pour m'avoir fait grandir en tant que psychiatre.

AU RAPPORTEUR :

Monsieur le Docteur Isaac LE BESQ
Docteur en Médecine, Psychiatre,
Praticien Hospitalier,
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail, j'en suis très honoré. J'ai eu la chance de travailler au sein de votre service et d'apprécier vos qualités professionnelles, votre flegme, votre bienveillance et votre sens humain lors des consultations durant lesquelles je vous ai accompagné. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

AUX MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Docteur Geoffroy COUHET
Docteur en Médecine, Psychiatre,
Praticien Hospitalier,
Chef de Pôle du Centre de Réhabilitation Psycho-Sociale,
Centre Hospitalier Tour de Gassies, Bruges.

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. J'ai actuellement la chance de travailler au sein de votre service et d'apprécier vos qualités professionnelles, votre bienveillance et votre approche humaine de la psychiatrie. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect

Monsieur le Professeur Cédric GALERA
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés mais j'ai apprécié la qualité de votre enseignement et vos qualités humaines lors des cours de D.E.S, ainsi que durant le stage effectué au sein de votre pôle. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Professeur Marie TOURNIER
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Docteur en Epidémiologie,
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. En tant que tutrice vous avez pu me faire bénéficier de votre bienveillance et de votre disponibilité. J'ai pu bénéficier de vos enseignements lors des cours de D.E.S ou de D.U, ainsi que durant le stage effectué au sein de votre pôle. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

AU DIRECTEUR DE THESE :

Madame le Professeur Hélène VERDOUX
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Docteur en Epidémiologie,
Chef de Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte,
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

J'ai eu la chance de bénéficier de la richesse de votre enseignement au cours de mon externat puis de mon internat. Je suis très honoré de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Je vous remercie pour vos encouragements, votre disponibilité sans faille, votre rigueur, et la pertinence de vos conseils et corrections. Vous vous êtes toujours montrée juste et bienveillante envers moi. Le semestre passé dans votre pôle a été d'une grande richesse. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

AU PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Docteur en Neurosciences
Chef de Pôle Universitaire de Pédopsychiatrie,
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Lors du stage effectué au sein de votre pôle, j'ai pu constater vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances scientifiques. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

PLAN

1. INTRODUCTION

2. MÉTHODOLOGIE DES RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

3. LA TRANSITION VERS UN TROUBLE PSYCHOTIQUE

3.1. Approche rétrospective : la phase prodromique

3.1.1. Définition des troubles psychotiques

3.1.2. Définition du prodrome

3.1.3. Définition de la phase prodromique des troubles psychotiques

3.1.4. La phase prodromique des troubles psychotiques

3.1.4.1. La phase prodromique de la schizophrénie

3.1.4.2. La phase prodromique des troubles « schizo-affectifs »

3.1.4.3. La phase prodromique de premiers épisodes psychotiques

3.2. Approche prospective probabiliste : les États Mentaux À Risque de transition vers un trouble psychotique

3.2.1. Les états à Ultra-Haut Risque de transition vers un trouble psychotique (UHR-P)

3.2.1.1. Concept des UHR-P

3.2.1.2. Critères cliniques des UHR-P

3.2.1.3. Critères psychométriques des UHR-P

3.2.2. Les Symptômes de Base (BS)

3.2.3. Différences et complémentarités des critères UHR-P et BS

4. ÉVOLUTION DES SUJETS À HAUT RISQUE DE TRANSITION VERS UN TROUBLE PSYCHOTIQUE

4.1. Transition vers un trouble psychotique

4.1.1. Critères de transition vers un trouble psychotique

4.1.2. Caractéristiques de la transition vers un trouble psychotique

4.1.2.1. Taux de transition vers un trouble psychotique

4.1.2.2. Vitesse de transition vers un trouble psychotique

4.1.2.3. Diagnostic après transition vers un trouble psychotique

4.1.2.4. Impact des stratégies de recrutement sur le taux de transition vers un trouble psychotique

4.2. Les cas de « non-transition » vers un trouble psychotique

4.3. Facteurs prédictifs de transition vers un trouble psychotique chez les sujets à haut risque

4.3.1. Facteurs prédictifs cliniques

4.3.1.1. Intensité des symptômes

4.3.1.2. Fonctionnement psychosocial

4.3.1.3. Aptitudes neurocognitives

4.3.1.4. Risque génétique

4.3.2. Facteurs prédictifs environnementaux

4.3.2.1. Événements de vie stressants

4.3.2.2. Consommation de cannabis

4.3.3. Marqueurs paracliniques

4.3.3.1. Neurophysiologie

4.3.3.2. Neuroimagerie

4.3.3.3. Biomarqueurs sanguins

5. PERTINENCE ET UTILITÉ DE LA CATÉGORIE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTAT MENTAL À RISQUE DE TRANSITION VERS UN TROUBLE PSYCHOTIQUE

5.1. Inclusion dans le DSM 5 du « Syndrome Psychotique Atténué »

5.2. Les limites du concept

5.2.1. Déclin des taux de transition

5.2.2. Remise en cause méthodologique des facteurs prédictifs

5.2.3. Problèmes de délimitation et de discernement entre un état mental à risque et un trouble psychotique constitué

5.2.4. Remise en question de l'intérêt clinique du concept des états mentaux à risque

5.3. Ajustement du concept

5.3.1. Différenciation des sous-groupes

5.3.1.1 Hétérogénéité des sous-groupes des sujets UHR-P

5.3.1.2. Remodélisation des sous-groupes en stades cliniques

5.3.2. Élaboration d'outils de calcul de risque individuel

5.3.3.1. Élaboration d'outils de prédiction du risque « pré-test »

5.3.3.2. Élaboration d'outils de prédiction du risque « post-test »

6. DISCUSSION

7. CONCLUSION

8. ANNEXES

8.1. Annexe 1 : Modèles de transition vers la schizophrénie

8.2. Annexe 2 : Durée et symptômes des prodromes de premiers épisodes psychotiques

9. BIBLIOGRAPHIE

10. SERMENT D'HIPPOCRATE

1. INTRODUCTION

Les troubles psychotiques sont des pathologies universelles, caractérisés par une perte de contact avec la réalité. Parmi eux, la schizophrénie est la plus fréquente : prévalence d'environ 0,6-0,8% en population générale, avec une faible incidence de 15 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an (1). Cette maladie est actuellement classée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) parmi les 10 maladies qui entraînent le plus d'invalidité, en particulier chez les sujets jeunes (2). Elle est également associée à un mauvais pronostic (avec notamment une désinsertion socio-professionnelle, une diminution de l'espérance de vie, et un taux de décès par suicide à 10% chez les patients en souffrant). Une fois établis, les traitements existants ont relativement peu d'effet sur ce pronostic. Il a été montré qu'un retard de prise en charge initiale, en lien avec le concept de Durée de Psychose Non Traité (« Duration of Untreated Psychosis » ou DUP), est associé à une aggravation des symptômes positifs et négatifs, de la probabilité de rémission, et du fonctionnement global (3). La période symptomatique précédant le premier épisode psychotique, appelée phase prodromique, paraît donc être optimale pour tenter d'infléchir l'évolution de la maladie. L'étude rétrospective des symptômes prodromiques a conduit à la création dans les années 1990 d'un nouveau paradigme : les états mentaux « à risque » de transition vers un trouble psychotique. Cette approche s'intègre dans l'ambitieux projet de pouvoir repérer et traiter précocement les sujets supposés en phase prodromique.

L'objectif de cette thèse était de synthétiser *via* une revue de la littérature les travaux portant sur ce concept. Tout d'abord, après avoir repris quelques définitions, nous passerons en revue les études ayant exploré la transition vers un trouble psychotique *via* une approche rétrospective. Nous aborderons ensuite les travaux basés sur une approche prospective visant à évaluer la probabilité de transition vers un trouble psychotique. Nous verrons ensuite les différents travaux ayant étudié l'évolution des sujets à haut risque, et enfin il sera abordé la tentative d'inclusion de ces travaux dans le DSM 5, ainsi que les limites de ce concept et ses ajustements actuels.

2. MÉTHODOLOGIE DES RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Les recherches bibliographiques pour cette thèse ont été effectuées en utilisant principalement les moteurs de recherche dans les bases de données de Pubmed, de GoogleScholar, et de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC) en ligne. Les recherches ont été effectuées en combinant les mots-clés suivants : « clinical high-risk », « ultra-high risk », « at risk », « at risk mental state », « prodrom* », « psychosis », « transition », « prediction ». Des recherches supplémentaires ont également été menées en incorporant des citations

potentiellement pertinentes dans des articles déjà identifiés. Tous les articles qui n'ont pas été publiés en langue française ou anglaise ont été exclus. Au final, 86 articles publiés entre 1996 et novembre 2017 ont été sélectionnés pour cette revue de la littérature.

3. LA TRANSITION VERS UN TROUBLE PSYCHOTIQUE

3.1. Approche rétrospective : la phase prodromique

3.1.1. Définitions des troubles psychotiques

Comme il est rappelé dans le DSM IV-R (4) en introduction de la section « troubles psychotiques », le terme « psychotique » a connu historiquement de nombreuses définitions. Certaines définitions se basaient uniquement sur la présence de certains symptômes : idées délirantes ou hallucinations prononcées avec absence de conscience du caractère pathologique des troubles dans sa définition la plus restrictive ; certaines incluaient d'autres symptômes positifs et de désorganisation ; et d'autres la sévérité de l'altération fonctionnelle. Ce terme est actuellement défini comme une « perte des limites du Moi » et une « altération marquée de l'appréhension de la réalité ».

Dans les classifications internationales actuelles (DSM 5 (5) et CIM 10 (6)), le terme « trouble psychotique » se réfère à la présence de certains symptômes : idées délirantes, hallucinations prononcées, discours désorganisé (sauf pour les troubles psychotiques induits par une substance et les troubles psychotiques d'origine organique), comportement désorganisé (incluant la catatonie), et la présence de symptômes négatifs (émoussement des affects, alogie, avolition, apragmatisme, retrait social). Les troubles psychotiques comprennent :

- la schizophrénie : affection qui dure au moins 6 mois et inclut au moins 1 mois de symptômes de la phase active soit 2 (ou plus) des manifestations suivantes : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs.
- le trouble schizophréniforme : tableau symptomatique équivalent à celui de la schizophrénie à l'exception de la durée (affection qui dure de 1 à 6 mois) et l'absence d'exigence d'une dégradation du fonctionnement.
- le trouble schizo-affectif : selon les critères du DSM 5, il s'agit d'une affection au cours de laquelle un épisode thymique et les symptômes de la phase active de la schizophrénie

surviennent simultanément et sont précédés ou suivis pendant au moins 2 semaines par des idées délirantes ou des hallucinations sans symptômes thymiques prononcés. L'apport du DSM-5 est de quantifier plus précisément la durée requise des épisodes thymiques caractérisés, qui doivent être « présents pendant la majeure partie (> 50%) des parties actives et résiduelles de la maladie ».

- le trouble délirant (persistant) : présence pendant au moins 1 mois d'idées délirantes au premier plan du tableau clinique, qui sont le plus souvent monothématiques. Des hallucinations peuvent être présentes, mais elles ne sont pas prééminentes et sont en rapport avec les thèmes du délire. On ne retrouve pas non plus de bizarrerie du comportement.
- le trouble psychotique bref (DSM 5) : affection psychotique qui dure plus d'1 jour et moins d'1 mois.

  Équivalent au trouble psychotique aigu et transitoire (CIM 10 (F23)) : affection psychotique répartie en 6 sous-types en fonction de la durée des symptômes (quelques heures à la majorité du temps) et la durée de l'affection (jusqu'à 3 mois).

- le trouble psychotique dû à une affection médicale générale : les symptômes psychotiques sont jugés être une conséquence physiologique directe d'une affection médicale générale.
- le trouble psychotique induit par une substance : les symptômes psychotiques sont jugés être la conséquence physiologique directe d'une substance, d'un médicament, ou de l'exposition à un toxique.
- le trouble psychotique non spécifié, inclus afin de classer des tableaux psychotiques qui ne répondent aux critères d'aucun des troubles psychotiques spécifiques définis ci-dessus. A noter la présence dans cette catégorie du syndrome psychotique atténué dans le DSM 5.

Dans une définition plus large, reprise par de multiples auteurs cités dans cette thèse, les diagnostics résultant d'une transition vers un trouble psychotique d'un sujet à « haut risque » incluent : la schizophrénie, le trouble schizo-affectif, ainsi que les troubles thymiques (trouble bipolaire et épisode dépressif caractérisé récurrent) avec caractéristiques psychotiques.

3.1.2. Définition du prodrome

Selon le Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine (7), les prodromes sont définis comme des signes avant-coureurs d'une maladie. Ils se réfèrent donc aux symptômes précoces d'une maladie, qui précèdent les manifestations caractéristiques de celle-ci en aigu une fois qu'elle est pleinement développée. Les symptômes prodromiques se définissent donc *a posteriori*, *via* une approche rétrospective, à partir de l'interrogatoire de patients (ou de leurs proches) ayant développé la maladie.

3.1.3. Définition de la phase prodromique des troubles psychotiques

Concernant les troubles psychotiques, le terme « prodrome » désigne donc l'ensemble des symptômes non spécifiques et des déficits fonctionnels, qui précédent l'entrée dans la maladie. La phase prodromique (ou phase prépsychotique) est donc la période durant laquelle apparaissent ces symptômes. Par ailleurs, le terme « prodrome » peut également désigner pour certains auteurs la période précédant une rechute d'un trouble psychotique déjà établi. Cette phase « prodromique de rechute » est à distinguer de la période précédant l'entrée dans un trouble psychotique qui serait, elle, une « phase prodromique initiale ». Dans cette thèse les termes « phase prodromique » et « prodromes » se réfèreront à la phase prodromique initiale, définie comme la durée entre les premiers changements chez une personne et le développement des troubles psychotiques de premier rang.

Au niveau évolutif, McGorry et al. (8), insistent pour que cette phase prodromique soit clairement distinguée :

- D'une part de la phase prémorbide (ou phase de vulnérabilité) correspondant à la phase sans symptômes psychotiques, décrite à partir d'études sur l'enfance de patients souffrant de schizophrénie, montrant des différences mineures mais significatives vis-à-vis de témoins sains (développement psychomoteur discrètement retardé ou anxiété sociale par exemple).
- D'autre part d'un premier épisode psychotique avec des symptômes psychotiques francs et complets.

3.1.4. La phase prodromique des troubles psychotiques

La phase prodromique des troubles psychotiques, et notamment de la schizophrénie, a été décrite dès les débuts de la psychiatrie, par exemple par des auteurs tels que Griesinger (1845), Kraepelin (1883), Sullivan (1927) et, Cameron (1938) (tous cités in 9). En 1996, les

Australiens Yung et McGorry ont réalisé une revue de la littérature (10) en étudiant l'ensemble des travaux entrepris jusque-là sur la phase prodromique de la schizophrénie et des troubles « schizo-affectifs » (incluant sous ce terme les troubles schizo-affectifs et les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques).

3.1.4.1. La phase prodromique de la schizophrénie

Concernant les prodromes de la schizophrénie, les auteurs ont compilé plusieurs types d'études (citées in 10) :

- Reconstitutions détaillées rétrospectives de changement de personnalité, à partir d'entretien de patients ainsi que d'autres sources d'informations, du premier symptôme psychotique à un trouble psychotique franc. Cette méthode a été utilisée dans 16 études réalisées entre 1911 et 1994. Les biais mnésiques sont d'autant plus importants que l'intervalle de temps entre les prodromes et l'entretien est élevé.
- Entretiens avec des patients à des stades précoces des troubles psychotiques. Les symptômes et les expériences décrites sont récents, mais rapportés par des patients ayant un trouble psychotique aigu, ce qui peut également amener des biais mnésiques. Cette méthode a été employée notamment par Chapman et al. (1959), McGhie et Chapman (1961), Chapman (1966) et Varsamis et Adamson (1971).
- Observations détaillées minutieusement sur un faible nombre de patients durant le développement de leur trouble psychotique. Ces études prospectives de patients décrits, à l'époque de la période à « haut risque », étaient constituées de personnes ayant des apparentés du premier degré souffrant de schizophrénie, et portaient sur des cohortes de très faible nombre. Il s'agit des études de Walker (1991), Häfner et al. (1992a), et la cohorte de Pious (débutée en 1961) suivant initialement des patients souffrant de « troubles névrotiques » ayant au décours développé une schizophrénie.
- Utilisation des symptômes prodromiques de rechute comme modèle pour rechercher des symptômes prodromiques de premier épisode psychotique. Certains auteurs (Docherty et al. (1978), Cutting (1985), Keith et Matthews (1991)) ont considéré que les symptômes prodromiques de rechute d'une schizophrénie établie, et les symptômes prodromiques initiaux d'un premier épisode psychotique étaient semblables. Aucun lien avéré n'a été établi entre ces deux types de symptômes. Certains symptômes peuvent être modifiés par la thérapeutique, ou déclarés de manière biaisée par la peur d'une rechute ou d'une nouvelle hospitalisation, ou des modifications dans la façon dont la famille perçoit le patient. Sept études réalisées entre 1973 et 1992 ont été compilées.

En classifiant la fréquence des symptômes décrits dans l'intégralité de ces études, il est remarqué que les mêmes phénomènes sont observés de manière constante. L'ensemble des symptômes subjectifs et des changements comportementaux observables retrouvés dans cette revue de la littérature se regroupent selon les auteurs dans les catégories suivantes :

- Symptômes « névrotiques » :
  - Anxiété
  - Impatience
  - Colère, irritabilité
- Symptômes thymiques :
  - Dépression
  - Anhédonie
  - Culpabilité
  - Idées suicidaires
  - Labilité thymique
- Changement de la volition :
  - Apathie, perte des pulsions
  - Ennui, perte d'intérêt
  - Fatigue, perte d'énergie
- Changements cognitifs :
  - Troubles de l'attention et de la concentration
  - Préoccupation hermétique
  - Trouble du cours de la pensée
  - Réduction de l'abstraction
- Symptômes physiques :
  - Plaintes somatiques
  - Perte de poids
  - Perte d'appétit
  - Trouble du sommeil
- Autres :
  - Symptômes obsessionnel-compulsifs
  - Symptômes de désorganisation
  - Augmentation de la sensibilité interpersonnelle
  - Changement de la perception de soi, des autres ou du monde
  - Anomalie du discours
  - Perceptions anormales
  - Méfiance
  - Changement des affects
- Changements de comportements :
  - Détérioration du fonctionnement scolaire ou professionnel
  - Retrait social
  - Impulsivité
  - Bizarrerie de comportement
  - Agressivité en rupture avec le comportement normal

Ajoutés à l'amplitude des symptômes subjectifs et observables de la phase prodromique de la schizophrénie, l'enchaînement des symptômes au cours du temps est à prendre en compte. De multiples auteurs ont tenté de décrire ce phénomène de transition vers la schizophrénie, s'intégrant dans 4 modèles repris par l'équipe australienne au décours de leur revue de la littérature (voir Annexe 1). Vis-à-vis de la durée de la phase prodromique de la schizophrénie, Yung et McGorry (10) citent le point de vue de plusieurs auteurs (tous cités in 10). Selon Conrad (1958), tous les patients ont expérimenté une phase prodromique avant le développement complet de leur schizophrénie. Cette phase pourrait durer d'une période très courte à plusieurs années. D'autres auteurs ne partageaient pas cette affirmation. Pour Cameron (1938) par exemple, 17 des 100 patients de son étude disaient n'avoir présenté aucun symptôme au préalable. Pour ceux qui avaient présenté des symptômes prodromiques, il notait que ces

derniers pouvaient persister de façon variable dans le temps, allant de quelques jours, à des années. Varsamis et Adamson (1971) n'avaient, eux, pas retrouvé de phase prodromique chez tous leurs patients. La durée de la phase prodromique se répartissait en 2 groupes : l'un pour lequel elle était de moins d'un an, l'autre pour lequel elle pouvait durer plus de 4 ans et demi. A la même époque, à partir de leur cohorte allemande ABC (« Age, Beginning and Course of Schizophrenia »), Häfner et al. (11) étudiaient également la phase prodromique de la schizophrénie, de manière rétrospective. Ils inclurent une population de 232 patients ayant eu un premier épisode psychotique, admis dans les environs de Mannheim entre 1987 et 1989. Dans leurs travaux, 73% des patients rapportaient rétrospectivement une phase antérieure à la maladie de plusieurs années qui durait en moyenne 5 ans.

3.1.4.2. La phase prodromique des troubles « schizo-affectifs »

Concernant les prodromes des troubles « schizo-affectifs » (incluant selon ces auteurs les troubles schizo-affectifs et les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques), Yung et McGorry (10) notent en 1996, qu'en comparaison à la quantité de littérature sur les prodromes de la schizophrénie, peu a été écrit sur les caractéristiques prodromiques de ces troubles. Dans leur revue de la littérature, aucune étude n'examinait spécifiquement les symptômes prodromiques des premiers épisodes de patients souffrant d'un trouble schizo-affectif *stricto sensu*. Les études tendaient à se focaliser sur les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, en se concentrant principalement sur le virage de l'humeur. De plus, la plupart de ces études concernaient des symptômes prodromiques de rechute chez des patients ayant un trouble bipolaire connu, et non des symptômes prodromiques de premier épisode. Pour les troubles bipolaires, un épisode maniaque commence habituellement de manière aigüe, c'est à dire avec une courte durée de symptômes prodromiques. Cette durée était cependant variable en fonction des études (citées in 10) : moins d'un mois (Winokur, 1976) ; de quelques heures à quelques jours (Carlson et Goodwin, 1973) ; 20,50 jours en moyenne (Molnar et al., 1988). Selon l'étude de Beiser et al. de 1993 (citée in 10) concernant 141 patients se présentant pour la première fois dans un service de psychiatrie, la durée de la phase prodromique serait plus longue pour les troubles thymiques avec caractéristiques psychotiques que ceux n'en ayant pas. La durée moyenne de la phase prodromique des dépressions unipolaires avec caractéristiques psychotiques était de 129,4 semaines, et celle des épisodes thymiques avec caractéristiques psychotiques des patients souffrant de trouble bipolaire était de 103 semaines. Les symptômes prodromiques d'un épisode thymique chez un patient souffrant d'un trouble bipolaire cités dans ces études (toutes citées in 10) étaient :

- une lassitude, un manque de plaisir et un manque de sommeil (Kraepelin, 1919,1921) ;

- une accélération psychomotrice, une logorrhée, une irritabilité, une labilité de l'humeur, et parfois euphorie et arrogance, avec modifications des cognitions (préoccupations sur des thèmes religieux ou sexuels généralement) (Carlson et Goodwin (1973), étude rétrospective sur 20 patients) ;
- une accélération psychomotrice, une élation de l'humeur, une diminution du besoin de sommeil, une tachypsychie, une augmentation de la sociabilité, de l'estime de soi, de la distractibilité et de l'irritabilité (Molnar et al. (1988), étude rétrospective sur 20 patients).

Pour les dépressions unipolaires, il existait à l'époque très peu d'études concernant l'apparition de caractéristiques psychotiques lors de l'entrée dans un nouvel épisode dépressif caractérisé, les auteurs décrivant la pertinence de ces études comme « douteuse ». Les symptômes prodromiques décrits étaient une humeur triste, des symptômes anxieux et un ralentissement psychomoteur.

3.1.4.3. La phase prodromique des premiers épisodes psychotiques

Suite à leur revue de la littérature, Yung et McGorry complétèrent leurs travaux sur la phase prodromique des troubles psychotiques par une étude rétrospective sur des patients ayant eu un premier épisode psychotique, dans le but de pouvoir évaluer plus précisément les symptômes prodromiques (12). Dans le cadre de cette étude ils inclurent, d'avril à aout 1993, des patients ayant eu un premier épisode psychotique, suivis au Centre de Prévention et d'Intervention Précoces des troubles Psychotiques de Melbourne (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre (EPPIC), un service spécialisé pour adolescents et jeunes adultes de 16 à 30 ans ayant récemment débuté un trouble psychotique). Étaient exclus les patients ayant un trouble psychotique d'origine organique, un retard mental, les patients ne parlant pas anglais et les personnes présentant un trouble psychotique actif au moment de l'étude. Au total, 21 patients sur 49 furent inclus (21 n'étaient pas éligibles, 5 refusèrent de participer, et 2 n'étaient pas compatibles pour « des raisons logistiques »). Sur ces 21 patients, il y avait 7 femmes et 14 hommes, de 16 à 30 ans (âge médian de 23 ans). Les diagnostics étaient simplifiés en groupe « schizophrénie et trouble schizophréniforme » (13 patients dont 3 femmes et 10 hommes) et « trouble schizo-affectif » (8 patients dont 4 femmes et 4 hommes). Dès que ces personnes n'étaient plus symptomatiques, elles furent interrogées à l'aide du Multidimensional Assement of Psychotique Prodrome (MAPP), un questionnaire semi-structuré créé par les auteurs pour cette étude, s'appuyant notamment sur les symptômes prodromiques repérés lors de leur revue de la littérature (10). Il permit d'analyser les thèmes suivants : estimation de la durée des prodromes (voir Annexe 2), les symptômes et changements comportementaux apparaissant durant la phase prodromique (voir Annexe 2), et le modèle de séquençage des changements. Il a

été retrouvé une durée de phase prodromique moyenne de 62,9 semaines, avec un écart type allant de 3 jours à plus de 6 ans, et une médiane de 27,3 semaines (soit 6 mois et demi) pour l'ensemble des cas. Les patients présentant un tableau du groupe « schizophrénie et trouble schizophréniforme » tendaient à avoir une phase prodromique plus longue que le groupe « trouble schizo-affectif » (médiane de 52,1 semaines (plus de 12 mois) contre 14,6 semaines (environ 3 mois et demi) respectivement). Concernant les symptômes et changements de comportement, 41 symptômes ont été décrits durant la phase prodromique. On retrouve le plus fréquemment : des troubles du sommeil (100%), de l'anxiété (85,7%), de la colère/irritabilité (85,7%), une humeur dépressive (76,2%), une détérioration du fonctionnement scolaire ou professionnel (76,2%), un retrait social (71,4%), des difficultés de concentration (71,4%), une méfiance (71,4%), une apathie/perte des pulsions (66,7%) et une perplexité (66,7%). Vis-à-vis du modèle de séquençage des changements, 19 des 21 patients ont décrit l'apparition en premier de symptômes « névrotiques » (anxiété ou dépression) non spécifiques, avec le développement progressif de symptômes marquant une déviation par rapport à la normale. Par ailleurs les 2 autres cas rapportaient l'apparition de troubles psychotiques en premier, entraînant en réaction des symptômes « névrotiques ».

Au vu de leur revue de la littérature (dans une grande majorité rétrospective et non standardisée) et de leurs travaux, Yung et McGorry ont mis en évidence la nature variable et non spécifique de la phase prodromique, avec une durée, une fréquence et une intensité des symptômes fluctuants d'un individu à l'autre. Les prodromes de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques sont donc caractérisés par un processus de changement ou de détérioration de symptômes comportementaux ou subjectifs hétérogènes, chez des individus adolescents ou jeunes adultes. Ces auteurs ont également fait le constat que très peu de recherches avaient été effectuées sur les prodromes des premiers épisodes de troubles bipolaires avec caractéristiques psychotiques ou de premier épisode de trouble schizo-affectif. De plus, les études rétrospectives rendent également impossible d'établir une chronologie de l'apparition des différents symptômes, et donc d'étudier plus finement la transition vers un trouble psychotique. Il a donc été mis en évidence un manque de rigueur méthodologique et d'uniformisation des données dans ce domaine. D'autre part, notamment sous l'impulsion de l'OMS, est né le projet de détections et d'interventions les plus précoces possibles auprès des patients souffrant de troubles psychotiques. Dans l'optique d'améliorer les travaux de recherches sur cette phase prodromique et les connaissances sur la transition vers un trouble psychotique, plusieurs auteurs ont alors développé le concept d'état mental à risque de transition vers un trouble psychotique, *via* une approche prospective probabiliste.

3.2. Approche prospective probabiliste : les états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique

3.2.1. Les états mentaux à Ultra-Haut Risque de transition vers un trouble psychotique (UHR-P)

3.2.1.1. Concept des UHR-P

Citant d'une part les écrits de Sullivan de 1927 et ceux de Meares de 1959 (cités in 8 et 13) qui préconisaient une détection et une intervention précoces des personnes « prépsychotiques » afin d'altérer l'évolution vers un trouble chronique, et d'autre part faisant le constat d'un délai d'accès aux soins et aux traitements arrivant habituellement bien après le développement d'un trouble psychotique franc, l'équipe de Melbourne de Yung et McGorry décida de créer un service pour des sujets étant supposés être en phase prodromique d'un trouble psychotique (clinique PACE (« Personal Assistance and Crisis Evaluation ») à Melbourne, créée en 1994). La difficulté fut donc de définir qui étaient ces sujets « à risque » de développer un trouble psychotique, et de définir quand il était nécessaire d'intervenir thérapeutiquement afin de prévenir, retarder ou améliorer l'apparition du trouble psychotique établi.

C'est ainsi qu'après avoir étudié rétrospectivement la phase prodromique (10, 12), l'équipe de Yung et McGorry développa le concept d'États Mentaux À Risque de transition vers un trouble psychotique (« At Risk Mental State for Psychosis » (ARMS-P) ou « Clinical High-Risk state for Psychosis » (CHR-P)), et plus particulièrement celui d'état à Ultra-Haut Risque de transition vers un trouble psychotique (« Ultra-High Risk state for Psychosis » (UHR-P)) (13). Pour eux, le terme « d'état mental à risque de transition vers un trouble psychotique » implique que le tableau clinique ne va pas évoluer invariablement vers un trouble psychotique complet. Ils précisent également avec ce terme que ce syndrome représente un état où la personne est à risque de développer un trouble psychotique, qui est à distinguer d'un trait de vulnérabilité (tel qu'un antécédent familial ou certains marqueurs biologiques). Cet état est également à considérer comme un nouveau phénomène, qu'il ne faut pas confondre avec des caractéristiques d'une personnalité schizotypique, équivalent à un trait de vulnérabilité par ces auteurs. Ils considèrent cet état à risque vis-à-vis d'un trouble psychotique constitué, comme l'équivalent d'une angine de poitrine vis-à-vis d'un infarctus du myocarde : une symptomatologie moins sévère et moins intense, pouvant être considérée comme une forme atténuée de la maladie, sous-tendue par la même physiopathologie sous-jacente. Continuant cette analogie, ils citent le syndrome de « l'angine crescendo », qui est un angor de fréquence et de gravité croissante, qui indique un risque élevé d'infarctus du myocarde imminent, soit un état à « ultra-haut risque ».

De la même manière, l'analogie avec un AIT (Accident Ischémique Transitoire) et un AVC (Accident Vasculaire Cérébrale) peut être également faite : une symptomatologie complète, rapidement et spontanément résolutive, mais rendant les sujets à plus haut risque de développer la maladie complète.

Malgré leurs études rétrospectives sur la phase prodromique, les auteurs reconnurent leur difficulté à identifier prospectivement les sujets en phase prodromique de troubles psychotiques. D'une part, les symptômes prodromiques non spécifiques retrouvés pourraient provenir d'un autre trouble (par exemple un trouble anxieux, un épisode dépressif ou un trouble de l'adaptation), constituant selon ces auteurs un groupe de « vrais faux-positifs ». Les personnes de ce groupe, bien qu'elles soient cliniquement semblables à certains vrais-positifs, ne sont pas « à risque » de transition vers un trouble psychotique, mais seraient néanmoins en train de développer un autre trouble psychiatrique. A l'inverse, pour des sujets en phase prodromique ayant bénéficié de facteurs de résilience et/ou de facteurs protecteurs (par exemple des stratégies de coping ou un soutien social), ces symptômes pourraient ne plus être retrouvés cliniquement. *Idem* chez des sujets ayant eu des symptômes « avant-coureurs » résolus au moment de l'évaluation. Ces deux cas constitueraient un groupe appelé par les auteurs de « faux faux-négatifs ». Les personnes de ce groupe auraient les mêmes facteurs de vulnérabilité que les vrais-positifs, elles auraient théoriquement déjà présenté des symptômes prodromiques, mais auraient fini par en « guérir » (du moins au moment de l'évaluation). Faisant ce constat, afin de diminuer le nombre de faux-positifs, une stratégie de « close-in » a été appliquée, en combinant des traits de facteur de risque (antécédents familiaux, traits de personnalité schizotypique) avec la présence d'un état mental à risque à type de symptômes psychopathologiques de bas-grade, retentissant sur le fonctionnement. L'âge des sujets est également pris en compte afin d'augmenter la probabilité d'une transition vers un trouble psychotique. De plus, afin d'exclure les expériences psychotiques pouvant être retrouvées dans la population générale (14), la nécessité de demande de soins psychiatriques et de recherche d'aide chez ces personnes furent ajoutées comme critères d'inclusion.

Un seuil entre l'état mental à risque et le trouble psychotique constitué dut être défini, permettant de caractériser un état à risque de développer un premier épisode psychotique à court terme (1 à 2 ans), avec un haut degré de probabilité. Cet état à « ultra-haut risque » de développer un trouble psychotique (UHR-P) est considéré par ces auteurs comme le moment d'initier les soins.

3.2.1.2. Critères cliniques des UHR-P

Les critères UHR-P sont répartis en 3 sous-groupes non exclusifs, pour des sujets de 14 à 30 ans, en demande de soins, n'ayant pas présenté auparavant de troubles psychotiques (13,15) :

- Groupe 1 : Symptômes psychotiques atténués (Attenuated Psychotic Symptoms (APS), rebaptisé « Syndrome des symptômes psychotiques atténués » (APSS) depuis la sortie du DSM 5) : Ce groupe est constitué des sujets ayant développé des symptômes psychotiques positifs atténués plusieurs fois par semaine, sur une période de plus d'une semaine au cours des trois derniers mois. La présence d'au moins un des symptômes suivants est requise :

    - Idées de référence
    - Idées bizarres ou pensées magiques
    - Expériences perceptives anormales
    - Bizarrerie de pensée et de langage
    - Idées de méfiance ou paranoïdes

    Plusieurs exemples cliniques ont pu être cités (16), comme par exemple avoir des idées exagérées que des personnes se moquent ou sont hostiles envers le sujet, mais ces idées restent critiquables par ce dernier ; ou avoir une impression étrange que quelque chose a changé dans le monde ou en soi-même mais sans avoir d'idées délirantes cristallisées. Sont également incluses dans ce groupe les personnes ayant eu des perturbations perceptuelles (telles que des distorsions visuelles ou auditives) mais d'intensité inférieure à celle d'un trouble psychotique franc.

- Groupe 2 : Symptômes psychotiques brefs limités et intermittents (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS)). Ce groupe est constitué des sujets ayant présenté des épisodes psychotiques complets, mais éphémères et de résolution spontanée. Ce phénomène a été défini par les auteurs australiens par une durée de moins d'une semaine, avec un intervalle entre les épisodes de plus d'une semaine. Les critères d'exclusion sont la présence de troubles cérébraux organiques, ou d'un antécédent d'épisode psychotique ayant duré plus d'une semaine. La présence d'au moins un des symptômes suivants au cours des trois derniers mois est requise :

    - Hallucinations
    - Idées délirantes
    - Désorganisation de la pensée
    - Désorganisation brutale ou comportement catatonique

- Groupe 3 : Traits de vulnérabilité génétique associés à un déclin du fonctionnement psychosocial (Genetic Risk and Deterioration syndrome (GRD)). Ce groupe est constitué de sujets présentant conjointement :

    - Des traits de vulnérabilité génétique : soit un trouble de la personnalité de type schizotypique, soit un antécédent familial de trouble psychotique chez un apparenté au premier degré.
    - Un état à risque : présence de symptômes non spécifiques (tels que fléchissement thymique ou symptômes anxieux), pendant au moins 1 mois au cours de l'année passée. Ces symptômes sont associés à des difficultés marquées ou à un déclin du fonctionnement psychosocial, évalué psychométriquement par les échelles GAF (Global Assessment of Functioning Scale) ou SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale). Ce critère de sévérité est nécessaire afin d'exclure des apparentés de patients souffrant de trouble psychotique ayant une brève période de symptômes légers.

3.2.1.3. Critères psychométriques des UHR-P

L'opérationnalisation de ces critères cliniques UHR-P amena à la création de l'entretien semi-structuré CAARMS (Comprehensive Assesment of At-Risk Mental States) par l'équipe de Melbourne de 1996 à 2005 (17) (traduit et validé en français (18)), incorporant une évaluation de l'intensité (score de sévérité de 0 à 6), de la fréquence (score de fréquence de 0 à 6), de la durée et de la récurrence des symptômes psychotiques (28 items) répartis en 7 sous-échelles (symptômes positifs, attention/concentration, perturbation émotionnelle, symptômes négatifs, modification du comportement, changements physiques/moteurs, et psychopathologie générale).

Aux États-Unis, l'équipe de Miller et McGlashan de Yale s'inspira de ces travaux pour mettre au point le SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms) (19), calculant ses scores à partir de l'échelle de sévérité SOPS (Scale of Prodromal Symptoms) regroupant 5 items de symptômes positifs atténués, 6 items de symptômes négatifs, 4 items de symptômes de désorganisation et 4 symptômes généraux, avec un score de sévérité allant de 0 à 6. L'objectif de cet outil diagnostique était d'améliorer la validité prédictive de la CAARMS.

Bien que la CAARMS et le SIPS mesurent les mêmes critères des mêmes sous-groupes (APSS, GRD et BLIPS rebaptisé BIPS (Brief Intermittent Psychotic Symptoms) dans la SIPS), ils cotent les symptômes (intensité, durée et fréquence (voir tableau 1)) et définissent le seuil de

transition psychotique de manière différente. Globalement, la CAARMS souligne plus les symptômes stables et persistants, alors que la SIPS met davantage l'accent sur l'aggravation aigüe et récente des symptômes (20). Afin de s'assurer de la cohérence diagnostique de ces 2 outils diagnostiques, Fusar-Poli réalisa en 2016 une étude comparative multicentrique (service OASIS (Outreach And Support In South London) et service CAMEO (Cambridgeshire and Peterborough Assessing Managing and Enhancing Outcomes)) en incluant tous les sujets admis dans ces services de mai 2013 à décembre 2014 pour évaluation diagnostique de UHR-P (21). Les 212 sujets inclus (OASIS = 128, CAMEO = 84) furent évalués par une CAARMS (version 12/2006) et une SIPS (version 5.0) avec pour chacune un diagnostic « d'absence de risque de trouble psychotique », de « risque de trouble psychotique », ou de « trouble psychotique avéré ». Il a été retrouvé une concordance diagnostique conséquente des sujets UHR-P (pourcentage de concordance globale = 86% ; kappa = 0,781 (IC 95% de 0,684 à 0,878) ; test McNemar-Bowker = 0,069), à l'exception du sous-groupe BLIPS (14 des 25 sujets diagnostiqués BLIPS avec la CAARMS étaient diagnostiqués comme ayant déjà un trouble psychotique avec la SIPS).

D'autres outils diagnostiques, utilisés localement, ont également été créés, dont notamment la ERIraos (Early Recognition Inventory for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia) et la BSIP (Basel Screening Instrument for Psychosis) (20). A ce jour, les critères UHR-P ont été les plus largement appliqués dans la littérature internationale sur les états mentaux à risque. On note par ailleurs une utilisation non consensuelle de ces outils diagnostiques : la CAARMS a été très utilisée en Australie, en Asie et en Europe, la ERIraos dans quelques études allemandes et italiennes, la BSIP pour quelques études suisses, et la SIPS/SOPS est devenue la plus utilisée en Amérique du Nord et en Europe (15).

Tableau 1 : Critères UHR-P selon la CAARMS et la SIPS/SOPS (15-17, 19)

CAARMS	APSS	BLIPS	GRD
Intensité des symptômes psychotiques positifs :	Score de sévérité de 3 à 5 pour les troubles du contenu de la pensée ou les idées non bizarres, score de 3 à 4 pour les anomalies de la perception, ou score de 4 à 5 pour la désorganisation du discours.	Score de sévérité à 6 pour les troubles du contenu de la pensée, les idées non bizarres ou la désorganisation du discours, ou score ≥5 pour les anomalies de la perception.	Antécédents familiaux de trouble psychotique OU sujet souffrant de trouble de la personnalité schizotypique.
Fréquence des symptômes psychotiques positifs :	Score de fréquence de 3 à 6 pour les troubles du contenu de la pensée, les idées non bizarres, les anomalies de la perception ou la désorganisation du discours ; OU score à 2 pendant ≥2 occasions (≥4 en fois en tout).	Score de fréquence de 4 à 6 pour les troubles du contenu de la pensée, les idées non bizarres, la désorganisation du discours et les anomalies de la perception.	Si schizotypie : traits continus.
Durée :	Pendant ≥1 semaine au cours des 12 derniers mois mais depuis ≤5 ans.	Pendant <1 semaine ; rémission spontanée des symptômes à chaque épisode ; au cours des 12 derniers mois mais depuis ≤5 ans.	Altération du fonctionnement psychosocial au cours des 12 derniers mois, maintenu pendant ≥1 mois. Si schizotypie : traits continus.
Fonctionnement :	Chute ≥30% du score de la SOFAS par rapport au niveau prémorbide, avérée pendant 1 mois durant les 12 derniers mois OU un score de la SOFAS ≤50 pendant ≥12 derniers mois.		

SIPS/SOPS	APSS	BIPS	GRD
Intensité des symptômes psychotiques positifs :	Score de sévérité de 3 à 5 pour les symptômes idées inhabituelles, méfiance/idées de persécution, idées de grandeur, perturbation perceptuelle, désorganisation conceptuelle (P1-P5) ; sans conviction de niveau psychotique.	Score de sévérité à 6 pour les symptômes psychotiques transitoires dans le domaine des délires, hallucinations ou désorganisation. Les symptômes ne sont pas sérieusement désorganisants ou dangereux.	Apparenté au premier degré avec un trouble psychotique OU sujet souffrant de trouble de la personnalité schizotypique.
Fréquence des symptômes psychotiques positifs :	≥1 semaine au cours du dernier mois.	Par intermittence pendant au moins plusieurs minutes par jour, ≥1 par mois, mais <1h par jour, <4 jours par semaine sur le mois.	Si schizotypie : traits continus.
Durée :	Apparition ou aggravation au cours de la dernière année.	Apparition ou aggravation au cours des 3 derniers mois.	Si schizotypie : traits continus.
Fonctionnement :	Aucune exigence de dysfonction sociale ou professionnelle.		Diminution de 30% du GAF au cours du dernier mois par rapport à il y a 1 an.

Abréviations : APSS (Attenuated Psychotic Symptoms Syndrome); BIPS (Brief Intermittent Psychotic Symptom); BLIPS (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms); CAARMS (Comprehensive Assesment of At-Risk Mental States); GAF (Global Assessment of Functioning Scale); GRD (Genetic Risk and Deterioration Syndrome); SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms ; SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale); SOPS (Scale of Prodromal Symptoms)

- Score de sévérité CAARMS : 0 : Absent ; 1 : Douteux ; 2 : Léger ; 3 : Moyen ; 4 : Modérément sévère ; 5 : Psychotique mais non sévère ; 6 : Psychotique et sévère.
- Score de fréquence CAARMS : 0 : Absent ; 1 : <1 fois par mois ; 2 : De 1 fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <1h à chaque occasion ; 3 : De 1 fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant >1h à chaque occasion ou 3 à 6 fois par semaine pendant <1h à chaque occasion ; 4 : 3 à 6 fois par semaine pendant >1h à chaque occasion ou quotidiennement pendant <1h à chaque occasion ; 5 : Quotidiennement pendant >1h à chaque occasion ou plusieurs fois par jour ; 6 : Continuellement.
- Score de sévérité de la SOPS : 0 : Absent ; 1 : Douteux ; 2 : Léger ; 3 : Modéré ; 4 : Modérément sévère ; 5 : Sévère mais non psychotique ; 6 : Psychotique et sévère.
- NB : Dans la CAARMS il existe également un sous-type d'APSS avec fréquence infraliminaire, où le score de sévérité est équivalent à celui des BLIPS, mais avec un score de fréquence à 3/6. Cette catégorie n'existe pas dans la SIPS/SOPS où ces personnes sont considérées comme des BIPS.

3.2.2. Les Symptômes de Base (BS)

Suite aux travaux des années 1960 sur l'approche théorique des « symptômes de base » (« Basic symptoms » (BS)) de la schizophrénie plusieurs auteurs ont décidé d'utiliser ces symptômes comme critères d'évaluation prospectifs de sujet à haut risque de transition vers un trouble psychotique. Les symptômes de base sont supposés être l'expression symptomatique des processus neurobiologiques initiant l'évolution vers une schizophrénie, et la forme la plus ancienne de symptômes auto-expérimentés, d'où le terme symptômes « de base ». Ces symptômes, apparaissant lors de la phase prodromique de la schizophrénie, regroupent des expériences subjectives de perturbations dans différents domaines (perception, processus de pensée, affects, langage, motricité), sans contenu de pensées anormales, et avec un « test de la réalité » et un insight intacts (22). Du fait de la subjectivité de ces expériences, elles sont rarement observables par les autres, bien que les stratégies de coping des personnes atteintes (incluant stratégies d'évitement et retrait social) puissent l'être. Les BS pourraient apparaître plus ou moins continuellement entre 2 mois et 35 ans avant leur progression vers les premiers symptômes psychotiques (23).

Afin d'évaluer de manière standardisée ces symptômes, un entretien semi-structuré, la « Bonn Scale for the Assessment of Basis Symptoms » (BSABS), a été créé par l'équipe allemande de Gross et al. en 1987 (cité in 24), puis validé par Klosterkötter et al. en 1996 (24) comme un instrument détectant spécifiquement des symptômes précoces de troubles psychotiques (schizophrénie, trouble mental d'origine organique, trouble de l'humeur). Les différents items (66 items au total) abordés lors de l'entretien sont répartis en 5 groupements de symptômes :

- Groupement 1 : Perturbations des pensées, du langage, des perceptions, de la motricité (35 items)
- Groupement 2 : Altérations des sensations corporelles (13 items)

- Groupement 3 : Altérations de la tolérance au stress quotidien (5 items)
- Groupement 4 : Troubles des émotions et des affects, incluant l'altération des pensées, de l'énergie, de la concentration et de la mémoire (7 items)
- Groupement 5 : Augmentation de la réactivité émotionnelle, altération des capacités à maintenir ou initier des contacts sociaux, et troubles de l'expression non-verbale (6 items)

Dans leur étude de 2001, Klosterkötter et al. (25) utilisèrent pour la première fois ces critères standardisés afin de détecter de manière prospective des personnes « à risque » de développer une schizophrénie, sur une cohorte de 160 sujets (dont 110 considérés comme sujets à haut risque, présentant initialement au moins un des BS de la BSABS,). Ces sujets étaient issus de la cohorte Cologne Early Recognition study (CER) composée entre 1987 et 1991, ayant inclus 695 patients à partir de 5 départements universitaires allemands. Des 695 sujets de la cohorte initiale, ont été exclus ceux présentant déjà un trouble psychotique (n=189), ayant un trouble lié à l'usage de toxiques (n=47), un trouble mental d'origine organique (n=34) ou un retard mental (n=12), les sujets de plus de 50 ans (n=28), les sujets décédés (n=41), les sujets refusant de participer à l'étude (n=113) et les sujets perdus de vue (n=71). Les 160 sujets inclus (soit 41,6% de la cohorte initiale), reprirent leur suivi dans le cadre de cette étude de 1995 à 1998. Le suivi moyen fut donc de 9,6 ans (± 7,6 ans, avec un intervalle de 4 ans sans suivi par l'équipe de la cohorte). Au décours de cette étude, il a été retrouvé un taux de transition vers une schizophrénie de 49,4% (79 des 160 sujets de l'ensemble de l'étude, dont 77 des 110 qualifiés à haut risque selon les critères BSABS). La durée de transition moyenne était de 5,6 ans (écart-type de 5 ans, médiane de 4 ans). La prédiction d'une transition vers une schizophrénie selon les critères de BSABS montrait en conséquent :

- Valeur prédictive positive : 70% de probabilité de transition vers une schizophrénie en cas de présence de BS selon la BSABS
- Valeur prédictive négative : 96% de probabilité d'exclure une schizophrénie subséquente en cas d'absence de ces symptômes
- Sensibilité : 98% de probabilité d'avoir au moins un item de la BSABS quand on est un sujet à risque de transition vers une schizophrénie
- Spécificité : 59% de probabilité de n'avoir aucun item de la BSABS quand on est un sujet sain

Malgré un biais de sélection notable, cette étude permit à cette approche théorique allemande des BS d'intégrer le concept d'état mental à risque de transition vers un trouble psychotique, en parallèle des critères UHR-P.

Par la suite, afin de distinguer les symptômes en fonction du groupe d'âge, la BSABS fut remplacée par 2 échelles :

- Une version pour adultes, la Schizophrenia Proneness Instrument, adult version (SPI-A) : 34 items répartis en 6 sous-ensembles (affects-dynamisme, attention, cognition, perceptions de soi et de l'environnement, perceptions corporelles, perceptions sensorielles), avec un score de sévérité de 0 à 7 en fonction de la fréquence des symptômes (20).
- Une version pour enfants et adolescents (de 8 à 18 ans), la Schizophrenia Proneness Instrument, child and youth version (SPI-CY) : 50 items répartis en 4 sous-ensembles (adynamie, troubles de la perception, neuroticisme, perturbations de la pensée et de la motricité), avec un score de sévérité de 0 à 7 en fonction de la fréquence des symptômes. Contrairement à la version adulte, certains items peuvent être complétés en questionnant les parents (26).

Tableau 2 : Critères COPER et COGDIS (27)

Critères COPER Présence de ≥1 des symptômes suivants, plusieurs fois par semaine au cours des 3 derniers mois, et apparus pour la première fois il y a ≥12 mois :	**Critères COGDIS** Présence de ≥2 des symptômes suivants, présents, plusieurs fois par semaine au cours des 3 derniers mois :
• Pensées intrusives • Persévérance de pensées • Pensée oppressante • Trouble du cours de la pensée • Perturbation de la réception du langage (entendu ou lu) • Diminution de la capacité à discriminer entre les idées et la perception, entre l'imaginaire et de vrais souvenirs • Idées instables de références (centrées sur le sujet) • Déréalisation • Perturbations des perceptions visuelles (vision floue, aveuglement transitoire, vision partielle, hypersensibilité à la lumière, …) • Perturbations de la perception acoustique (hypersensibilité aux sons, aux bruits, …)	• Pensées intrusives • Incapacité à partager son attention • Pensée oppressante • Trouble du cours de la pensée • Perturbation de la réception du langage (entendu ou lu) • Perturbation de l'expression du langage • Idées instables de référence (centrées sur le sujet) • Perturbations de la pensée abstraite • Fascination de l'attention par des détails du champ visuel

Abréviations : COGDIS (COgnitive DISturbances) ; COPER (COgnitive-PERceptive)

Pour définir au mieux la population de sujets à risque de développer un trouble psychotique (spécifiquement une schizophrénie) à court terme, certains items de ces échelles sont ensuite regroupés en 2 ensembles de critères se chevauchant partiellement (Tableau 2) :

- les critères « à risque » COPER (COgnitive-PERceptive), sous-ensemble incluant 10 symptômes dit « cognitifs-perceptifs ».

- les critères « à haut risque » COGDIS (COgnitive DISturbances), sous-ensemble incluant les 9 symptômes supposés être les plus prédictifs d'une schizophrénie latente.

3.2.3 Différences et complémentarités des critères UHR-P et BS

Schultze-Lutter et son équipe, qui sont les experts du modèle des BS, insistent sur les différences entre les 2 approches des états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique que sont les BS et les UHR-P (27). D'une part ils précisent que les BS sont des états mentaux phénoménologiquement différents de ce que le sujet considère comme son état « normal », et sont donc différents de traits de personnalité de type schizotypique. Les BS sont également à distinguer clairement des sujets APSS ou BLIPS :

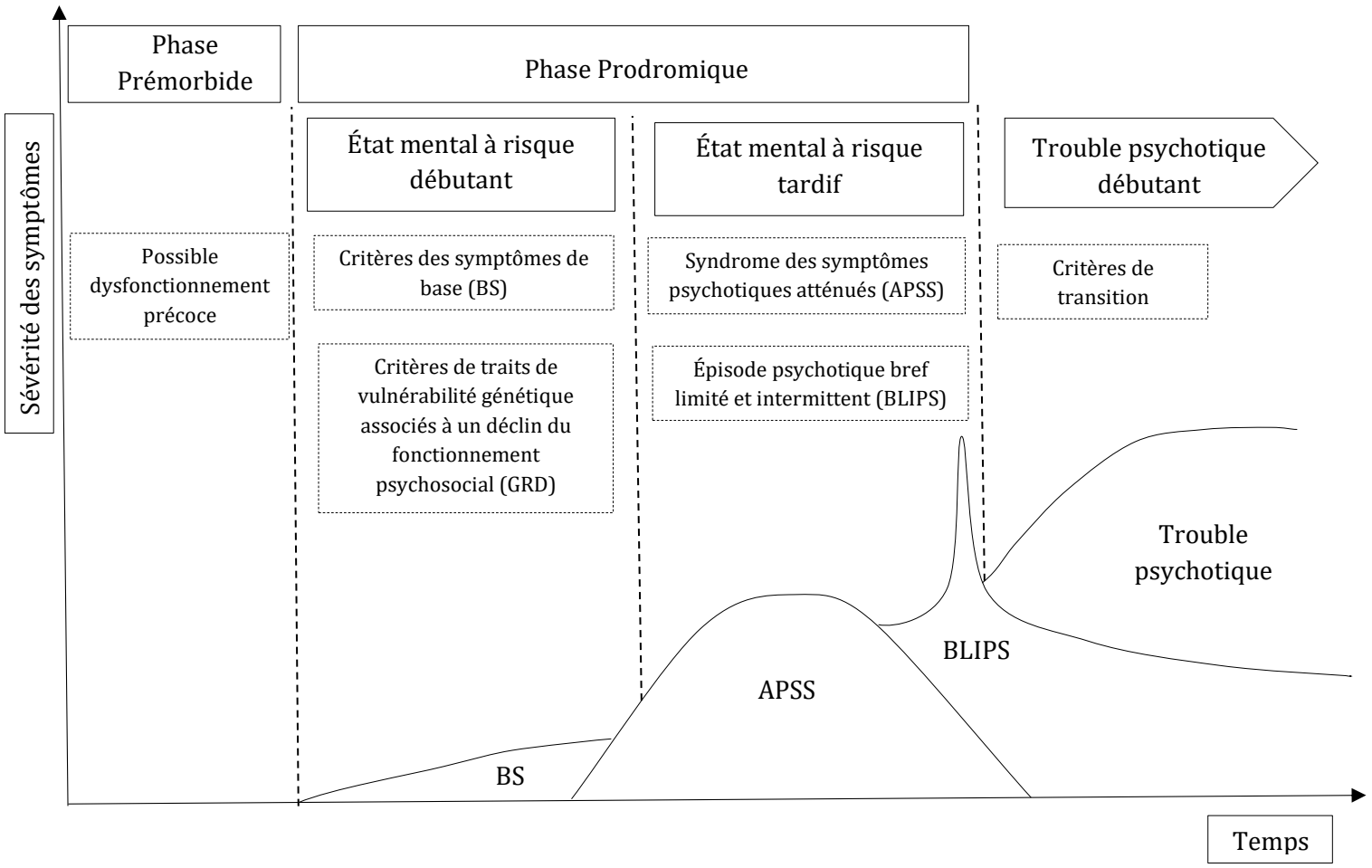
- les BS sont souvent activement compensés, et donc non nécessairement observables par les autres, contrairement aux bizarreries des pensées et de langage, aux symptômes négatifs ou aux troubles du cours de la pensée.
- les BS sont perçus par la personne atteinte comme venant d'elle-même et, contrairement aux troubles de la perception et aux hallucinations, ne sont pas perçus comme un changement de l'environnement mais comme un trouble sensoriel (comme par exemple un trouble de la vue ou de l'audition).
- les BS cognitifs sont des perturbations du processus de pensée, c'est-à-dire une déviation par rapport aux processus cognitifs et aux fonctionnements considérés comme « normaux », indépendamment du contenu de la pensée. Ainsi, contrairement aux pensées magiques, aux idées de référence, aux idées de persécution ou aux idées délirantes, ces perturbations ne représentent pas une déviation par rapport à la façon de percevoir et d'interpréter le monde.

De manière consensuelle, ces deux approches différentes sont considérées comme complémentaires, détectant chacune différentes périodes de la phase prodromique (15). Il est supposé, de manière théorique, que la phase prodromique débuterait généralement par des symptômes aspécifiques (symptômes anxieux ou dépressifs par exemple), pouvant amener à un déclin du fonctionnement psychosocial. En parallèle de cette période débutante de la phase prodromique, se développeraient des BS non prédictifs d'une évolution vers un trouble psychotique, puis ceux des critères COPER et COGDIS. Le sujet finirait par présenter des symptômes psychotiques positifs atténués, puis des symptômes psychotiques francs mais transitoires, avant qu'un trouble psychotique complet ne se déclare (voir Figure 1).

L'équipe de Cologne avait ainsi proposé dès 2003, dans une optique thérapeutique, de séparer la phase prodromique en 2 périodes (23) :

- Un état mental à risque débutant (« Early Initial Prodromal State » (EIPS)), défini par la présence de critère COPER plusieurs fois par semaine durant les 3 derniers mois, et/ou la diminution du score GAF de 30 points durant l'année passée associée à un facteur de vulnérabilité (antécédent au premier degré de schizophrénie, trouble du spectre de la schizophrénie, complications pré ou périnatales).
- Un état mental à risque tardif (« Late Initial Prodromal State » (LIPS)), défini par la présence de critères APSS et/ou BLIPS.

Figure 1 : Modèle de transition vers un trouble psychotique à partir d'un état mental à risque (15)



En 2010, l'équipe allemande de Schultze-Lutter et ses collègues, en raison de la difficulté matérielle et financière d'étudier prospectivement ce modèle théorique, explorèrent sa validité dans une étude rétrospective (28). Ils inclurent 128 patients volontaires issus de leur projet multicentrique German Research Network on Schizophrenia (GRNS), 2 de ces patients furent excluent de l'étude car ils ne rapportaient aucun symptôme prodromique. Les 126 patients

restants furent évalués au moment de la rémission de leur premier épisode psychotique (généralement au moment de leur sortie d'hospitalisation) par l'échelle ERIraos (Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia). Cette échelle a été développée dans le cadre de leur cohorte à partir de l'échelle IRAOS, associée aux critères COPER *via* l'échelle BSABS pour définir les BS, et aux critères du DSM IV pour définir rétrospectivement les « symptômes psychotiques atténués » (SPA) (les critères CAARMS ou SIPS étant prospectifs). Les « symptômes non spécifiques » (UN) ont été définis par la présence de l'un des 88 critères ERIraos non inclus dans les critères BS ou SPA (par exemple des inquiétudes croissantes, une humeur dépressive ou des troubles du sommeil). Du fait d'un biais de mémorisation important de la durée exacte des symptômes, les critères de « symptômes psychotiques brefs limités et intermittents » (BLIPS) ont été remplacés par des critères de « symptômes psychotiques transitoires » (PS). Dans cette étude, l'apparition initiale de ces syndromes cliniques débutait dès le premier symptôme d'un de ces critères. Au total les 126 patients (100%) ont rapporté des UN et des PS, 101 personnes (80,2%) des BS et 91 (74,2%) des SPA. A noter que 81 personnes (64,3%) rapportaient la présence conjointe de SPA et de BS. Parmi eux 27 personnes (33,3%) rapportaient l'apparition des BS avant les SPA, 29 personnes (35,8%) l'apparition simultanée (dans le même mois), et 25 personnes (30,9%) la présence de SPA antérieurement aux BS. Dans cet échantillon, l'apparition d'UN s'est produite en moyenne 8,2 ans avant l'admission ($z = 2,24$), suivie de l'apparition des premiers symptômes de SPA à 3,9 ans ($z = 0,46$), de BS à 3,3 ans ($z = 0,42$) et de PS à 2,3 ans ($z = 0,05$) avant l'admission. La chronologie d'apparition des UN, BS, SPA et PS concordait de manière statistiquement significative avec le modèle théorique, à l'exception des SPA et des BS ($t = 0,89$, $df = 80$, $P = 0,376$). L'apparition précoce des SPA était principalement due aux symptômes « méfiance » et « pensées magiques », les autres symptômes de SPA apparaissant en moyenne après ceux des BS (les plus tardifs étant les « idées de références, les « illusions liées au corps » et les « expériences perceptuelles inhabituelles »). Les données rétrospectives de cette étude ont donc soutenu la séquence théorique avec apparition initiale de symptômes non spécifiques (UN), suivis de symptômes prodromiques plus spécifiques (BS (critères COPER) et/ou SPA/APSS), puis des premiers symptômes de (BLI)PS. Concernant la séquence proposée de BS précédant les APSS, les résultats n'étaient pas concluants dans cette étude.

4. ÉVOLUTION DES SUJETS À HAUT RISQUE DE TRANSITION VERS UN TROUBLE PSYCHOTIQUE

4.1. Transition vers un trouble psychotique

4.1.1. Critères de transition vers un trouble psychotique

Conjointement à l'élaboration des critères diagnostiques d'états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique, il fallut le délimiter par rapport à un trouble psychotique, ou plus précisément par rapport à un premier épisode psychotique. Classiquement dans le DSM 5 ou la CIM-10, l'apparition d'un trouble psychotique est définie par une durée des symptômes de 1 jour à 1 mois pour le trouble psychotique bref du DSM 5 (5), et de 1 jour à 3 mois pour le trouble psychotique aigu et transitoire de la CIM 10 (6). On remarque donc que ce seuil d'entrée dans un trouble psychotique selon les classifications internationales est inférieur à celui des états mentaux à risque (où les symptômes peuvent durer jusqu'à une semaine à intensité maximale dans le BLIPS/BIPS des critères UHR-P).

De plus l'intensité, la fréquence et la durée des symptômes psychotiques varient selon un continuum chez les sujets à haut risque. Pour définir un seuil de transition, une distinction quantitative de sévérité des symptômes fut choisie pour distinguer de manière dichotomique un état considéré comme non psychotique d'une part, et l'entrée dans un trouble psychotique d'autre part. Ce seuil de transition fut donc décidé arbitrairement, et fut défini par un état clinique pour lequel il est suggéré d'initier un traitement antipsychotique. Selon la CAARMS, ce seuil a été défini par l'apparition d'au moins un symptôme psychotique (positif) franc, plusieurs fois par semaine, pendant plus d'une semaine (18). Selon les critères SIPS, la transition psychotique requière la présence d'au moins un symptôme psychotique franc (positif) plusieurs fois par semaine pendant au moins un mois, ou la présence d'au moins un symptôme psychotique franc pendant au moins un jour si ce symptôme est sérieusement désorganisant ou dangereux (19). On note ainsi que, selon ces critères, seuls les symptômes positifs sont pris en compte. En conséquence, les sujets à haut risque qui développent des symptômes négatifs sévères ou des déficiences fonctionnelles (mais aucun symptôme positif sévère) ne sont pas considérés comme ayant développé un trouble psychotique (29).

Comme le rappel Yung (30), le seuil de transition psychotique a été défini empiriquement comme un « point de départ » aux recherches sur les sujets à haut risque, au travers d'un continuum évolutif de symptômes. La transition d'un état mental à risque vers un trouble psychotique doit donc être considéré comme un point de coupure arbitraire qui peut, ou non, être utile sur le plan diagnostique ou pronostique.

4.1.2. Caractéristiques de la transition vers un trouble psychotique

4.1.2.1. Taux de transition vers un trouble psychotique

Depuis les premières cohortes de sujets à haut risque, le taux de transition a varié entre les études, avec des risques progressivement décroissants au cours des années. Initialement, la première étude sur les UHR-P de Yung (16) montra en 2003 un taux de transition à 40,8% à 12 mois (20 des 49 sujets, selon les critères de la CAARMS). A la même période, des taux de transition pouvant être supérieurs à 50% ont également pu être retrouvés (étude prospective de Miller et al. en 2003 dont 7 des 13 sujets à risque avaient développé un trouble psychotique selon les critères SIPS à 24 mois (19)). Par la suite, des taux beaucoup plus bas ont été retrouvés, avoisinant les 16% à 2 ans (comme par exemple dans l'étude prospective de Yung et al. de 2008, où 19 des 119 sujets à risque avaient développé un trouble psychotique à 24 mois selon les critères CAARMS (31)).

Parmi les différentes études de sujets présentant un état mental à risque, nous citerons celle des Australiens de la clinique PACE de Melbourne, créateurs et pionniers du concept d'UHR-P, qui publièrent en 2013 une étude prospective incluant 408 sujets suivis de 2,4 à 14,9 ans après leur admission dans leur clinique entre 1993 et 2006 (32). On note que durant cette étude 49 personnes (11,8%) ont refusé le suivi, et 47 personnes (11,3%) n'ont pu être localisées. Au décours de cette étude, 114 sujets ont développé un trouble psychotique (selon les critères CAARMS), amenant le taux de transition moyen à 34,9% (IC 95%, 28,7%-40,6%) sur un suivi moyen de 7,5 ans (± 3,2 ans). A l'instar de la clinique PACE, la clinique londonienne d'évaluation et de traitement précoce pour jeunes individus à haut risque de transition vers un trouble psychotique OASIS (Outreach and support in South London) publia en 2013 une étude faisant le bilan de ses 10 ans d'ouverture (de 2001 à 2011) (33). Au total, 1102 individus avaient été orientés vers la clinique après évaluation psychométrique, 35% (n = 290) avaient été diagnostiqués avec un état mental à risque selon la CAARMS pour les UHR-P et/ou la SPI-A pour les BS. A noter que 32% des personnes orientées avaient déjà un trouble psychotique au moment de l'évaluation initiale. Au terme de la période de suivi de 2 ans, 15,2% des sujets (n = 44) avaient développé un épisode psychotique franc, avec une durée moyenne de transition de 375 jours.

Il existe de multiples cliniques pour sujets à haut risque à travers le monde, mais dont la file active a souvent de faibles effectifs. Certaines structures, afin d'obtenir des résultats de plus forte puissance, se sont regroupés en consortium. En 2010, le consortium européen EPOS (European Prediction of Psychosis Study) publia une étude incluant 245 sujets à haut risque (selon les critères SIPS pour les UHR-P et selon les critères COGDIS *via* la BSABS pour les BS), suivis d'août 2002 à avril 2006, à partir de six centres ambulatoires de dépistage précoce situés en Allemagne, en Finlande, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni (34). La cohorte initiale était de 513 sujets, mais le consentement à la participation de l'étude ne fut obtenu que chez 245 personnes.

Il est également à noter que 62 des 245 participants (25,3%) ont été perdus de vue au cours du suivi de 18 mois. Parmi les sujets inclus, 10,2% de l'échantillon répondaient uniquement aux critères COGDIS, et 30,2% uniquement aux critères UHR-P. Le taux de transition vers un trouble psychotique (définie selon les critères du DSM IV) était, sur une période d'observation moyenne de 431,3 jours (±10,9 jours, médiane de 548,0 jours), de 19% à 18 mois.

En 2015, le consortium nord-américain NAPLS 2 (North American Prodrome Longitudinal Study 2) publia une autre étude de suivi incluant 764 sujets UHR-P (selon les critères SIPS/SOPS) entre 2008 et 2013 (35). Le NAPLS 2 est un consortium de 8 programmes axés sur les prodromes des troubles psychotiques en Amérique du Nord. Les sites sont situés à l'Université Emory, à l'Université Harvard, à l'Université de Calgary au Canada, à l'Université de Californie à Los Angeles, à l'Université de Californie à San Diego, à l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill, à l'Université Yale et au Zucker Hillside Hospital de New York. Les participants avaient un âge moyen de 18,5 ans (± 4,23 ans), 57% étaient des hommes, 94,9% étaient célibataires, 82,5% étaient étudiants et 57,3% des caucasiens. Sur l'ensemble des 764 sujets à haut risque, 93 (12,2%) ont développé un trouble psychotique à 288,3 jours en moyenne (± 287,1 jours) de l'évaluation initiale. Parmi ces 93 transitions, 8 cas sont survenus après le dernier suivi de 24 mois. Une des limites des résultats de cette étude est que près de 52% de l'échantillon avait arrêté le suivi à 2 ans : parmi les 764 sujets initiaux, 151 sujets (19,8%) n'ont pas eu de suivi, 87 (11,4%) ont eu un suivi de six mois seulement, 103 (13,4%) n'ont été suivis qu'à 12 mois, 56 (7,3%) à 18 mois et 274 (36,9%) ont arrêté leur suivi à deux ans. Au final, uniquement 367 sujets (48%) ont terminé l'étude à 2 ans de suivi. Ces chiffres ont été repris en conséquence par l'équipe nord-américaine, ne considérant que les 596 participants ayant été évalués au moins une fois au décours de la période de suivi de 2 ans, et en ne prenant en compte que le nombre de transition sur cette période (n = 84), amenant à un taux de transition de 16% (IC à 95%, 13%-19%).

Dans ce contexte de variations des taux de transitions au décours des études et au décours du temps, 3 méta-analyses ont été réalisées (résultats détaillés dans le Tableau 3) :

- La première a été réalisée en 2012 par l'équipe de Fusar-Poli et al., rassemblant toutes les études disponibles de 1996 à janvier 2011 (36). Ils inclurent 27 études multicentriques, regroupant 2502 sujets à haut risque (âge moyen de 19,9 ans, 58,3% de sexe masculin). Indépendamment de l'échelle psychométrique utilisée (BRPS, CAARMS, SIPS, BSIP, SPI-A ou PANNS), le taux de transition moyen était de 29,2% (IC 95%, 27,3%-31,1%) à un suivi moyen de 31 mois. Selon l'approche des BS, le taux de transition moyen était de 48,5% (IC 95%, 41,9%-55,9%), les auteurs notaient cependant une

hétérogénéité significative des taux entre les études (I^2 = 96,95, P <0,001). Selon l'approche des UHR-P, le taux de transition moyen était de 27,7% (IC 95%, 25,6%-29,9%). Dans les études combinant ces deux approches, le taux de transition moyen était dans cette étude de 22,5% (IC 95%, 18,4% -27,3%).

- La seconde a été réalisée par l'équipe européenne de Schultze-Lutter et al. en 2015 sur 45 études (publiées de 1996 à juin 2014) jugées pertinentes selon leur niveau de preuve, regroupant 42 échantillons multicentriques, incluant au total 4952 sujets à haut risque (37). Dans les échantillons de sujets UHR-P, les taux de transition combinés étaient de 37,0% (IC 95%, 33,7%-40,2%) à plus de 4 ans. On note dans cette étude que le taux de transition à 4 ans est statistiquement inférieur à celui des 3 ans : 25,3% (IC 95%, 20,6%-30,1%) à 4 ans, alors qu'il était à 29,1% (IC 95%, 25,5%-32,6%) à 3 ans. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que les études avec un suivi jusqu'à 4 ans, contrairement à celles jusqu'à 3 ans, étaient majoritairement plus récentes (avec des taux plus bas), et notent également que le taux de perdus de vus de ces études était plus conséquent. Dans les échantillons de sujets COGDIS (évalués uniquement dans 9 des 42 échantillons de population), les auteurs retrouvaient des taux de transition combinés de 61,3% (IC 95%, 43,9%-78,9%) à plus de 4 ans.

- La troisième et dernière méta-analyse en date est celle de l'équipe de Fusar-Poli de 2016, qui avait compilé 33 études indépendantes publiées entre 2001 et 2015, regroupant 4227 individus à haut-risque (38). Il est à noter que ces résultats sont ici issus de l'analyse du critère de jugement secondaire de cette étude. Dans les échantillons de sujets uniquement UHR-P, les taux combinés de transition étaient de 25% (IC 95%, 19%-30%) à plus de 4 ans (résultats issus de 6 études soit 935 sujets). Dans les échantillons de sujets uniquement BS, les taux combinés de transition étaient de 19% (IC 95%, 10%-37%) à 3 ans, mais de 59% (IC 95%, 51%-68%) à plus de 4 ans. Dans les échantillons de sujets UHR-P+BS, les taux combinés de transition étaient de 47% (IC 95%, 38%-55%) à plus de 4 ans (résultats issus de 3 études soit 134 sujets). Les résultats de cette méta-analyse, contrairement à celle de 2012 (36), montrent un plus haut risque de transition vers un trouble psychotique en cas de critères combinés UHR-P et BS, notamment à 3 ans et plus de 4 ans. Les auteurs soulignent par ailleurs que ces résultats sont « exploratoires » du fait du peu de sujets inclus dans les études combinant les 2 critères. Par rapport aux taux de transition retrouvés dans la méta-analyse publiée l'année précédente par l'équipe de Schultze-Lutter (37), concernant les sujets UHR-P, les taux de transition de cette méta-analyse sont similaires sur les premières années de suivi, mais inférieurs sur le suivi au long cours (25% contre 29,1% à 3 ans, et 25% contre 37% à

plus de 4 ans). En ce qui concerne les sujets BS, les taux sont nettement inférieurs, à l'exception de ceux à plus de 4 ans (59% contre 61,3%). A noter également que la méta-analyse de Schultze-Lutter et al. n'avait pas fait de distinction en fonction de la combinaison ou non des critères UHR-P et BS (les sujets UHR-P+BS avaient été classés à la fois dans le groupe UHR-P, et dans le groupe BS).

Tableau 3 : Taux de transition vers un trouble psychotique chez les sujets à haut risque (32-39)

Etudes	Nombres de sujets	Critères	Transition (%)				
			à 6 mois	à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à >4 ans
Méta-analyse de Fusar-Poli et al., 2012 (36)	n = 2502	UHR-P et/ou BS	17,7	21,7	29,1	31,5	35.8*
Méta-analyse de Schultze-Lutter et al., 2015 (37)	n = 4952	UHR-P	9,6	15,0	19.4	29.1	37,0
		BS (COGDIS)	/	25,3	28.4	50,0	61,3
Méta-analyse de Fusar-Poli et al., 2016 (38)	n = 4227	UHR-P	10	17	20	25	25
		BS	1	3	3	19	59
		UHR-P+BS	13	16	22	47	47
Clinique PACE de 1993-2006 (32)	n = 408	UHR-P	/	/	/	/	34,9**
Clinique OASIS de 2001 à 2011 (33)	n = 290	UHR-P et/ou BS	/	/	15,2	/	/
Consortium EPOS de 2002 à 2006 (34)	n = 245	UHR-P et/ou BS	7	14	/	/	/
Consortium NAPLS 2 de 2008 à 2013 (35)	n = 593	UHR-P et/ou BS	/	/	16	/	/
Revue de la littérature de Tor et al., 2017 (39)	n = 87 à 169	UHR-P et/ou BS (<18 ans)	16,9-20	7-21	/	/	22,7-23,3***

* Résultat à "plus de 3 ans" dans l'étude. **Résultat à 7,5 ans (± 3,2 ans) dans l'étude. ***Résultats à "plus de 6 ans" dans l'étude.
Abréviations : BS (Basic Symptoms); COGDIS (COgnitive DISturbances); EPOS (European Prediction of Psychosis Study); NAPLS 2 (North American Prodrome Longitudinal Study 2); OASIS (Outreach and support in South London); PACE (Personal Assistance and Crisis Evaluation); UHR-P (Ultra-High Risk for Psychosis).

En parallèle de ces résultats, la question de différencier la population de sujets à haut-risque en fonction de l'âge a également été étudiée par certains auteurs. L'équipe barcelonaise de Tor et al. a réalisé en 2017 une revue de la littérature sur les sujets à haut risque enfants et adolescents (définis par un âge inférieur à 18 ans) à partir des bases de données MEDLINE/Pubmed et PsycINFO des articles publiés jusqu'au 30/06/16 (37). Parmi les 48 articles retenus, ils faisaient le constat que peu d'études longitudinales avec les mêmes temps de

suivi avaient été publiées concernant la transition vers un trouble psychotique, et qu'aucune méta-analyse n'avait encore été réalisée. Les études examinées ont montré des taux de transition de 16,9-20% à 1 an (résultats issus de 3 études, soit 154 sujets), de 7-21% à 2 ans (résultats issus de 3 études, soit 169 sujets) et de 22,7-23,3% à plus de 6 ans (résultats issus de 2 études, soit 87 sujets). Comparant ces résultats à la méta-analyse de Fusar-Poli en al. de 2012 (36), les auteurs notaient en conséquence des taux de transition plus bas dans cette population pédiatrique par rapport à la population adulte. Dans leur méta-analyse de 2015 (37), Schultze-Lutter et al. faisaient l'hypothèse que, dans la population pédiatrique, le délai de transition vers un trouble psychotique était plus long, amenant à des taux de transition dans les premières années suivant l'évaluation initiale plus faibles.

4.1.2.2. Vitesse de transition vers un trouble psychotique

Concernant le délai de transition vers un trouble psychotique, on remarque au travers des différentes études que le risque de transition est maximal pendant les 2 premières années suivant l'admission en clinique spécialisée, et que les personnes n'ayant pas développé un trouble psychotique pendant ce délai ont un risque relativement faible de le développer ultérieurement. Cela a été remarqué par exemple dans l'étude de suivi au long cours de la clinique PACE (32) où, au décours d'un suivi moyen de 7,5 ans (± 3,2 ans), 79 des 114 transitions de fin d'étude étaient déjà présentes (soit plus de deux tiers). Après cette phase, les transitions se poursuivaient, mais avec une incidence réduite à partir de la troisième année. La dernière transition s'est produite 9,7 ans après l'admission.

En 2015, l'équipe londonienne de Fusar-Poli étudia plus précisément cette vitesse de transition vers un trouble psychotique dans une méta-analyse (40). Ils utilisèrent la courbe de transition cumulée de leur précédente méta-analyse de 2012 (36). Les courbes de survie de 6 études indépendantes (soit 1327 sujets) réalisées sur 24 mois ont ainsi été numériquement mesurées et statistiquement combinées. La vitesse de transition vers un trouble psychotique était la plus élevée au cours du premier mois (2% des individus font leur transition dans le mois) après admission dans un service pour sujets à haut risque. Ce résultat soulève par ailleurs la possibilité que certains sujets avaient déjà un trouble psychotique à l'état de base, mais « sous-déclaré » au moment de l'évaluation initiale. Pour chaque mois suivant, la vitesse de transition diminue : environ 1% des individus font la transition dans le mois à 12 mois, et moins de 0,5% à 24 mois. De ces résultats, ils déduisirent l'estimation que parmi l'ensemble des sujets qui développent un trouble psychotique au cours des 2 premières années de suivi : à 106 jours (3 mois et demi) 25% de ces sujets ont déjà développé un trouble psychotique, et à 240 jours (8 mois) 50% des transitions sont déjà présentes.

4.1.2.3. Diagnostic après transition vers un trouble psychotique

Afin de définir plus précisément quel était le trouble psychotique issu de cette transition, Fusar-Poli et al. réalisèrent en 2013 une méta-analyse (41). Ils compilèrent 23 études incluant au total 2182 sujets (âgés entre 15 et 29 ans, 44% de femmes) à haut risque de transition psychotique dont 560 (26%, IC 95% de 23 à 36%) développèrent un trouble psychotique franc après un suivi moyen de 2,35 ans. Parmi ces 560 patients, 73% avaient développé un trouble du spectre de la schizophrénie, et seulement 11% un trouble thymique avec des caractéristiques psychotiques (Risk Ratio = 5,43, IC 95% de 3,35 à 8,83, Z = 6,84, P<0,01), les 16% restants étant des « troubles psychotiques non spécifiés ». Le taux de transition spécifique vers une schizophrénie (selon les critères DSM/CIM) parmi l'ensemble des 2182 sujets de l'étude était de 15,7% à 2,35 ans (IC 95%, 10%-23%), soit 59% des 560 patients ayant fait une transition. Les troubles psychotiques retrouvés parmi l'ensemble des 2182 sujets de cette étude à 2,35 ans de suivi étaient par ordre décroissant :

- Schizophrénie : 15,7% (IC 95%, 10%-23%)
- Trouble psychotique non spécifié : 4,4% (IC 95%, 3,1%-6,2%)
- Trouble schizo-affectif : 2,5% (IC 95%, 1,5%-4,2%)
- Trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques : 2,1% (IC 95%, 1,6%-3,1%)
- Trouble schizophréniforme : 2,1% (IC 95%, 1,3%-3,2%)
- Épisode dépressif avec caractéristiques psychotiques : 1,8% (IC 95%, 1,0%-3,2%)
- Épisode psychotique bref : 1,2% (IC 95%, 0,8%-1,8%)
- Trouble délirant : 0,9% (IC 95%, 0,6%-1,5%)

L'utilisation des critères BS (seuls ou combinés à ceux des UHR-P) était associée à une tendance supplémentaire à développer un trouble du spectre de la schizophrénie (SP) par rapport à un trouble thymique avec caractéristiques psychotiques (AP) (RR = 17,07, IC 95% de 4,46 à 63,27 ; alors que le RR SP vs AP dans les études UHR-P était de 3,82, IC 95% de 2,36 à 6,16, avec Q = 21,11, P<0,001 entre les deux groupes). La méta-analyse de Schultze-Lutter et al. de 2015 (37) retrouva également une majorité de transitions vers des troubles du spectre de la schizophrénie (71,4 à 100% des transitions). Une transition en trouble thymique avec caractéristiques psychotiques était généralement rare, avec des taux retrouvés dans les études allant de 2% à 28,6%.

4.1.2.4. Impact des stratégies de recrutement sur le taux de transition vers un trouble psychotique

Au décours de la méta-analyse de Fusar-Poli de 2012 (36), il a été confirmé, après prise en compte de l'année de publication (1996-2011) par des techniques de méta-régression, un effet modeste mais significatif de la réduction des taux de transition dans les études les plus récentes (β = -0,15 ; IC à 95%, -0,17 à -0,11 ; Q = 85,18 ; P <0,001). Cette réduction des taux de transition est probablement liée au fait que des personnes présentant des symptômes psychotiques plus fréquents et/ou sévères étaient recrutées dans les premières études. Les campagnes d'information sur les troubles psychotiques débutants ont par la suite favorisé l'adressage de personnes avec des symptômes de sévérité moindre. Cet effet des stratégies de recrutement sur les taux de transition a été retrouvé dans une étude de 2017 de la clinique londonienne OASIS (42). Le taux de transition de cette clinique, contrairement aux autres, est resté stable au cours du temps. Ils font la remarque que, une fois que le service a fonctionné de manière routinière (ce qu'ils évaluent à 2005, et qui entraîna à une homogénéité des sources de recrutement des personnes dans leur unité), les taux de transition sont restés similaires. Ces taux de transition vers un trouble psychotique à 5 ans étaient de 18,1% (IC 95%, 12,9%-25,2%) chez les individus UHR-P admis de 2006 à 2010, et de 23,5% (IC 95%, 16,2%-33,2%) sur la période 2011-2015.

Comme nous venons de le voir, les taux de transition à long terme de sujets répondant aux critères à haut risque, si l'on reprend les derniers résultats méta-analytiques (37,38), oscilleraient à plus de 4 ans de suivi entre 25% et 37% chez les sujets UHR-P, et entre 59% et 61,3% chez les sujets BS (résultats provenant par ailleurs d'un nombre restreint de sujets BS et donc de faible puissance). Ces taux sont donc retrouvés dans une population présentant les critères psychométriques d'état mental à risque, chez des sujets adressés au décours de leur parcours de soins en cliniques spécialisées. L'équipe de Fusar-Poli, au vu des résultats de leur première méta-analyse de 2012 (36), concluait que le risque de développer un trouble psychotique chez les sujets à haut risque était significativement plus élevé que celui retrouvé en population générale (43). En effet, alors qu'ils retrouvaient un risque de 29,1% (IC 95%, 23,2%-35,7%) à 24 mois de transition, le risque en population générale était, selon l'étude de Kirkbride de 2012 (méta-analyse de l'incidence de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques en Angleterre de 1950 à 2009 (cité in 43)), de 0,0317 par 100 personne-années (IC 95%, 0,025-0,041). Reprenant ces données, ils concluaient que les personnes diagnostiquées avec un état mental à risque ont un risque relatif (RR) à 2 ans de développer un trouble psychotique de 460 par rapport à la population générale (29% chez les sujets UHR-P contre 0,063% en population générale).

Dans une autre étude, la même équipe investigua le risque global de développer un trouble psychotique chez les personnes prises en charge dans les services de soins secondaires

de santé mentale (44). A partir de la base de données de routine du South London et de la Maudsley (SLaM) National Health Service Foundation Trust sur la période du 1 janvier 2008 au 31 décembre 2015, ils intégrèrent 91 199 patients pour qui un diagnostic de trouble mental non organique et non psychotique avait été posé (excluant également les individus ayant développé un trouble psychotique 3 mois après le diagnostic initial). L'âge moyen était de 32,97 ans, 50,88% étaient des hommes, et le suivi moyen était de 1588 jours (IC 95%, 1582-1595). Dans cette population, le risque global à 6 ans de développer un trouble psychotique était de 3,02% (IC 95%, 2,88%-3,15%), ce qui est donc plus élevé que le risque à 6 ans dans la population générale locale (estimé à 0,62%). Les analyses *post hoc* ont montré que, par rapport aux sujets à risque, tous les autres diagnostics de la CIM-10 étaient associés à un risque plus faible de développer un trouble psychotique ; à l'exception des patients présentant un trouble bipolaire (Hazard Ratio (HR) de 4,63 (IC 95%, 1,66-12,94) de développer un trouble thymique avec caractéristiques psychotiques par rapport aux sujets à haut risque) ou un trouble psychotique aigu et transitoire (HR de 5,46 (CI, 2,74-10,89) de développer un trouble du spectre de la schizophrénie par rapport aux sujets à haut risque). Les auteurs notaient en parallèle que les sujets diagnostiqués avec un état mental à risque ne représentaient que 5,19% (n = 52 sur 1001) de l'ensemble des transitions vers un trouble psychotique durant cette période parmi les personnes suivies dans les services de soins secondaires de santé mentale.

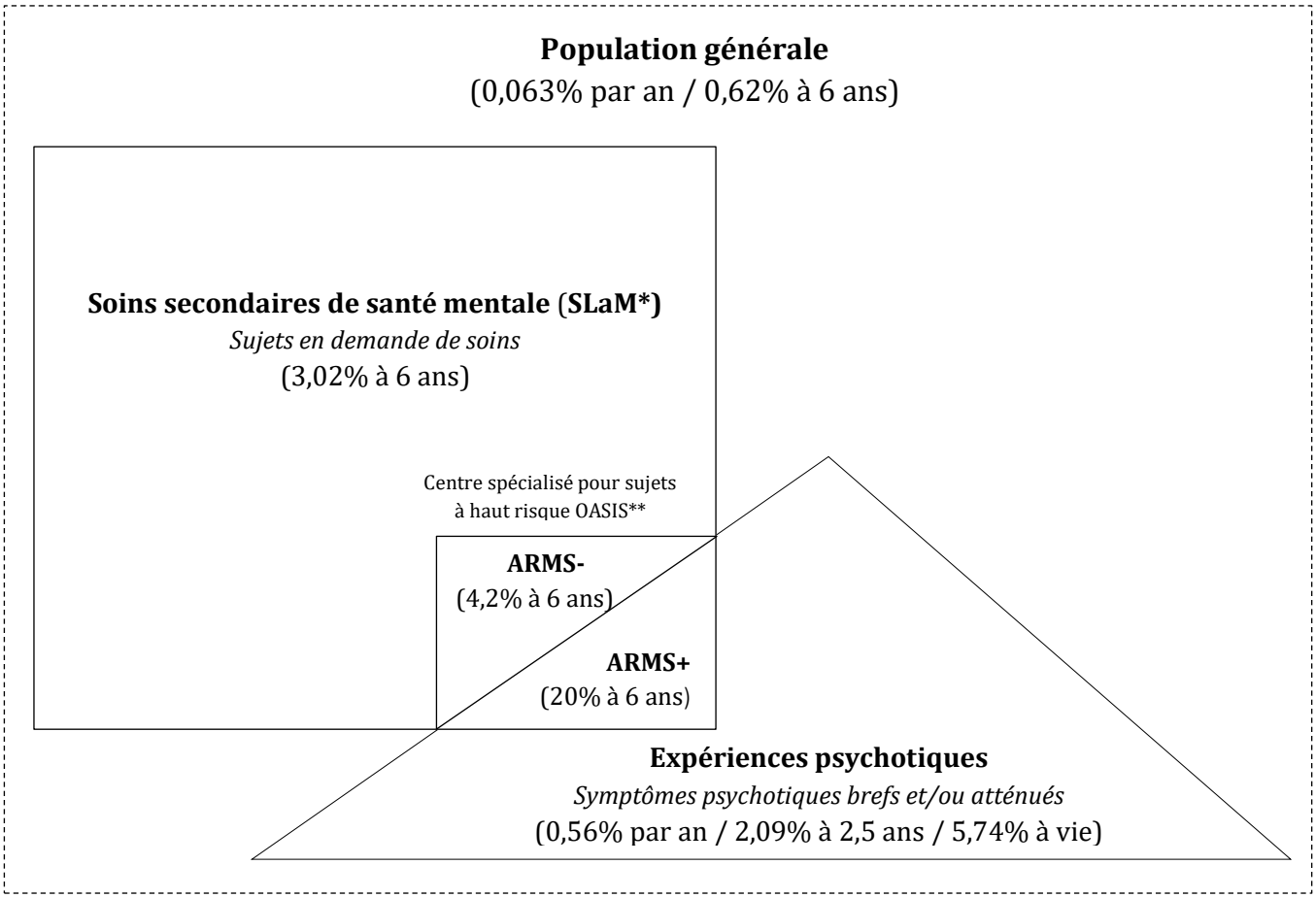
D'autre part, il est à garder en mémoire que les critères UHR-P et BS s'adressent à des personnes en demande de soins, implicitant des symptômes suffisamment sévères et invalidants. En effet, si des sujets présentent des symptômes psychotiques brefs ou atténués mais ne sont pas en demande de soins, ces sujets n'ont pas un diagnostic d'état mental à risque. Ces sujets présentent des « expériences psychotiques », considérées comme non pathologiques, pouvant être expérimentées par 5,8% de la population générale (14). L'équipe hollandaise de Kaymaz et van Os a réalisé en 2012 une méta-analyse sur cette population à partir de 6 études publiées de 1994 à 2012, avec un suivi allant de 3 à 24 ans (45). Le risque de transition vers un trouble psychotique chez ces individus était de 0,56% par an (et de 0,2% en population générale). Une récente étude prospective suisse a inclus 143 sujets répondant aux critères UHR-P en population générale non demandeurs de soins et 131 sujets témoins (cité in 46). A la fin du suivi de 2,5 ans, le taux de transition vers un trouble psychotique dans ce groupe de sujets UHR-P sans demande de soins était de 2,09% (n = 3), alors qu'aucune transition n'a été observée dans le groupe témoin. On peut donc conclure que les critères d'état mental à risque ont été développés et testés empiriquement pour des sujets hautement sélectionnés. Cette sélection parmi les sujets présentant des symptômes psychotiques brefs et/ou atténués s'est faite, d'une part par ce critère de « demande de soins », et de manière plus pragmatique par le fait que ces

personnes aient été orientées puis suivies au décours de leur parcours de soins vers un centre spécialisé pour sujets à haut risque.

A l'inverse, l'équipe de Fusar-Poli a étudié dans une méta-analyse de 2015, à partir de sujets en demande de soins orientés vers une clinique spécialisée pour états mentaux à risque, les différences de transition entre les sujets présentant ou non les critères psychométriques d'un état mental à risque (47). Ils compilèrent 11 études indépendantes, publiées entre 2001 et 2015, regroupant 2 519 sujets en demande de soins orientés vers un service spécialisé pour sujets à haut risque, dont 1 359 sujets pour lesquelles les critères à haut risque avaient été retrouvés (ARMS+), et 1160 sujets pour lesquels ces critères ne l'avaient pas été (ARMS-). Parmi ces 11 études : 4 études avaient utilisé la CAARMS, 3 la SIPS, 1 la BSIP, 1 la BSABS, et 2 la SIPS et la SPI-A combinées. Le temps moyen de suivi était de 37,72 mois (± 27,81, médiane de 33 mois). Le risque de transition vers un trouble psychotique à 38 mois chez les 2 519 sujets en demande de soins (ARMS+ et ARMS- ensembles) était de 15% (IC à 95%: 0,9% -24%). Celui des sujets ARMS+ était dans cette étude de 26% à 38 mois (95% IC: 23-35), alors que celui des sujet ARMS- était de 1,56% (IC 95%: 0,7% -2,42%). Lors de cette étude, les auteurs avaient retrouvé qu'en cas de détection d'un état mental à risque par les échelles psychométriques dans la population générale, le risque à vie de développer un trouble psychotique était de 5,74%. A l'inverse, les tests négatifs étaient associés à un risque de 0,26%. L'équipe de Fusar-Poli réétudia les différences entre demandeurs de soins en cliniques spécialisées ARMS+ et ARMS- dans une étude de 2017, cette fois-ci sur un suivi au long cours (48). Ils inclurent entre 2002 et 2015 à partir de leur service OASIS 710 sujets dont 411 étaient ARMS+ et 299 ARMS-, sur un suivi moyen de 1472 jours (± 1171 jours). L'incidence cumulée à 6 ans était de 20,1% (IC 95%: 16,1%-25,0%) chez les sujets ARMS + et 4,2% (IC 95%: 2,2%-7,6%) chez les sujets ARMS-. La durée moyenne de transition était de 4124 jours (IC 95%: 3933-4315) chez les sujets ARMS+, et de 3940 jours (IC 95%: 3847-4033) chez les sujets ARMS-. Comparés aux sujets ARMS-, les sujets à haut risque avaient un risque augmenté de développer un trouble psychotique (HR = 4,825), et un risque réduit (HR = 0,545) de développer des troubles non psychotiques.

Ces résultats (voir Figure 2) montrent donc l'impact des méthodes de recrutements sur les taux de transition, et plus généralement, sur la nécessité de n'utiliser les critères psychométriques diagnostiquant les états mentaux à risque que dans des populations spécifiques, sélectionnées au préalable.

Figure 2 : Taux de transition vers un trouble psychotique en fonction du recrutement dans le sud de Londres (43-47)



*SLaM (South London et de la Maudsley National Health Service Foundation Trust, données de 2008-2015)
**OASIS (clinique "Outreach and support in South London", données de 2002-2015)

4.2. Les cas de « non-transition » vers un trouble psychotique

Comme nous venons de l'observer, la majorité des sujets à haut risque ne développeront pas un trouble psychotique. Plusieurs auteurs se sont intéressés au devenir de ces sujets « faux-positifs » n'ayant pas fait leur « transition ». Une revue de la littérature a été faite par l'équipe suisse de Simon et al. en 2011 (49), incluant 31 études jugées pertinentes (20 études épidémiologiques et 11 études thérapeutiques) à partir des 2462 articles publiés entre 1948 et 2011 sur les états mentaux à risque ou la « prépsychose ». Il a été constaté que près de la moitié de ces études ne fournissaient aucune donnée concernant ces sujets n'ayant pas développé de trouble psychotique. Le taux de transition vers un trouble psychotique de ces études était de

7,4% à 54% (taux moyen = 24%, ±12,1), soit en moyenne 76% (de 46 à 92,6%) de sujets n'ayant pas fait de transition vers un trouble psychotique pendant le suivi (de 6 à 40 mois). Parmi ces 31 études, seulement 6 rapportaient un taux de rémission des sujets ne présentant plus d'état mental à risque en fin de suivi. En 2013 cette même équipe reprit ces 6 études, en y ajoutant 2 autres parues depuis, dans une méta-analyse (50). Ces 8 études publiées entre 2002 et janvier 2012, regroupaient 773 sujets à haut risque (558 après attrition), âgés entre 18 et 21 ans, qui furent suivis pendant environ 2 ans (moyenne de 1,94 ans, ±1-3 ans). Il a été retrouvé dans cette méta-analyse que 73,02% des sujets (n = 388) n'avaient pas développé de trouble psychotique en fin de suivi. Parmi ces 388 sujets, en moyenne 46% (n = 189) ne présentaient plus de symptômes atténués, soit 35,4% (IC 95%, 0,313-0,397) de l'ensemble des 558 sujets suivis. Ces résultats indiquent *a contrario* que parmi les 73% de sujets n'ayant pas développé un trouble psychotique, 56 % en moyenne (n = 199) avaient des symptômes atténués persistants, soit 37,6% en moyenne des 558 sujets à risque suivis pendant environ 2 ans.

Par la suite, 4 études ont étudié l'évolution de ces sujets n'ayant pas développé un trouble psychotique, sur des périodes de suivi plus longues (voir Tableau 4) :

- L'équipe hollandaise de De Wit, incluse dans le consortium EPOS, poursuivit le suivi de la cohorte d'une des études de la méta-analyse dont le suivi s'arrêtait à 2 ans (51). Sur les 72 sujets de la cohorte initiale, 44 sujets continuèrent l'étude sur une période totale de 6 ans (71,9 mois, ±11,3). Il a été retrouvé au final une transition vers un trouble psychotique chez 22,7% des sujets (n=10), une persistance des symptômes chez 36,4% des sujets (n = 16), et une rémission de l'état mental à risque chez 40,9% des sujets (n = 18), soit une rémission de 52,9% des sujets n'ayant pas développé un trouble psychotique.
- L'équipe australienne de la clinique PACE, dans son étude de 2015 (52), à partir de sa cohorte initiale de 311 participants, étudia les 226 sujets n'ayant pas développé de troubles psychotiques. L'âge moyen était de 25,5 ans (±4,8), 55,3% étaient des femmes. A la fin du suivi qui allait de 2 à 14 ans (entre 1993 et 2006) soit 6,9 ans (±3,1, médiane à 5,72 ans) en moyenne, 28,3% présentaient toujours des symptômes psychotiques atténués, soit 71,7% de rémission de l'état mental à risque chez les personnes n'ayant pas développé de trouble psychotique.
- L'équipe londonienne de la clinique OASIS, dans une étude de 2016 (53), suivit 154 sujets à haut risque (74 sujets après attrition) sur une période de 6,19 ans (±1,87) en moyenne. Il a été retrouvé au final une transition vers un trouble psychotique chez 28,4% des sujets (n = 21), une persistance des symptômes chez 20,3% des sujets (n =

15), et une rémission de l'état mental à risque chez 51,3% des sujets (n = 38), soit une rémission de 71 ,7% des sujets n'ayant pas développé un trouble psychotique.

- L'équipe allemande de la clinique FETZ (incluse dans le consortium EPOS), dans une étude de 2017 (54), recontacta 194 des 246 sujets de leur cohorte initiale suivie de 1998 à 2003. Parmi les 246 sujets de la cohorte initiale, 160 sujets (65%) n'avaient pas développé de trouble psychotique après une période de suivi de 4 ans et demi en moyenne (53,7 mois (IC95, 13,9-123,7)). Parmi les 194 sujets recontactés, il a été retrouvé au final une transition vers un trouble psychotique chez 40,2% des sujets (n= 78), une persistance des symptômes chez 16,5% des sujets (n = 32), et une rémission de l'état mental à risque chez 43,3% des sujets (n = 84), soit une rémission de 72,4% des 116 sujets n'ayant pas développé un trouble psychotique.

Tableau 4 : Taux de de persistance des symptômes, de rémission et de troubles non psychotiques (50-54)

Études	Nombre de participants avant/après attrition	Durée du suivi (en année)	Taux de transition (%)	Taux de persistance des symptômes (%)	Taux de rémission sur l'effectif global (%)	Taux de rémission parmi les sujets sans transition (%)	Taux de troubles non psychotiques des sujets sans transition (%)
Meta-analyse de Simon et al., 2013 (50)	n = 773/558	t = 2	27	37,6	35,4	46	/
Service d'Utrecht (EPOS), 2014 (51)	n = 44	t = 6	22,7	36,4	40,9	52,9	66
Clinique PACE, 2015 (52)	n = 226*	t = 7	/	28,3*	/	71,7	68
Clinique OASIS, 2016 (53)	n = 154/74	t = 6	28,4	20,3	51,3	71,7	56,8
Clinique FETZ (EPOS), 2017 (54)	n = 246/194	t = 4	40,2	16,5	43,3	72,4	54,5

* Population n'incluant pas les sujets ayant développé un trouble psychotique

Abréviations : EPOS (European Prediction of Psychosis Study); PACE (Personal Assistance and Crisis Evaluation); OASIS (Outreach and support in South London); FETZ (Früherkennungs und Therapiezentrum für psychische Krisen)

Le consortium nord-américain NAPLS étudia dans son étude de 2015 (35) l'évolution des symptômes psychotiques (évalués par l'échelle SIPS/SOPS) au cours du temps, à partir de leur cohorte de 764 sujets à haut risque (âge moyen de 16,3 ans ±4,6, médiane = 15,5 ans), suivis sur une période de 2 ans. Il avait été observé une amélioration significative de l'ensemble des 19 symptômes de la SOPS au cours du temps. La majorité des améliorations cliniques a eu lieu au cours des 6 premiers mois. Une amélioration continue significative a été observée entre 6 et 12 mois pour certains symptômes (notamment contenus de pensée inhabituels, anomalies de la perception, anhédonie, pensées bizarres), et plus globalement sur l'ensemble des symptômes positifs et négatifs. Plusieurs symptômes ont continué à s'améliorer entre 12 et 18 mois, mais

aucun entre 18 et 24 mois. Une des limites de la validité des résultats issus de cette cohorte est que près de 52% de l'échantillon n'a pas terminé l'étude, avec seulement 367 des 764 participants initiaux ayant terminé leur suivi à 2 ans. Par ailleurs, l'étude prospective sur 6 ans de De Wit (51) avait également retrouvé une réduction plus importante des symptômes positifs lors des 2 premières années. Parallèlement à l'amélioration de ces symptômes psychotiques, l'équipe de De Wit notait en outre la persistance d'un niveau de fonctionnement global inférieur à celui des sujets témoins, même chez les sujets en rémission (score GAF (Global Assessment of Functioning) de 69,7 (±14,9) chez les 18 sujets à haut risque en rémission, contre un score de 85,7±5,2 chez les 44 témoins ; U=128,0, d=1,433, p <0,001).

De même, il a été retrouvé chez ces sujets à haut risque ne développant pas un trouble psychotique des taux élevés de troubles non psychotiques (voir Tableau 4). En effet, dans leur étude, De Witt et al. retrouvaient des troubles de l'axe I selon le DSM-IV chez 66% de ces sujets, avec une majorité de troubles thymiques et de troubles anxieux, ainsi que quelques troubles de la personnalité (2 troubles de la personnalité de type borderline, 1 de type schizotypique). Parmi les 226 sujets à haut risque de la clinique PACE n'ayant pas développé de trouble psychotique après un suivi moyen de 7 ans (52), 68,1% (n = 154) ont présenté des troubles non psychotiques : 48,7% des troubles de l'humeur (92 de ces 110 sujets présentaient un épisode dépressif caractérisé), 34,5% des troubles anxieux et 29,2% des troubles liés à l'utilisation de substances (33 de ces 66 sujets présentaient une dépendance au cannabis). Pour la grande majorité (90,1%), le trouble non psychotique était présent au départ, et persistait chez 51,6% d'entre eux. Durant le suivi, 26% ont eu une rémission du trouble non psychotique, mais 37,5% sujets de la cohorte ont développé en parallèle un trouble non psychotique incident. Seulement 7,3% des sujets n'avaient présenté aucun trouble au départ ou pendant le suivi. Dans l'étude de la clinique OASIS (53), 64,2% (n=34) des 53 sujets n'ayant pas développé un trouble psychotique après un suivi de 6 ans en moyenne présentaient au moins un trouble non psychotique à la fin de l'étude (troubles thymiques et troubles anxieux retrouvés également majoritaires). Dans l'étude allemande de Michel et al. (54), 54,5% (n=87) des 160 sujets n'ayant pas développé un trouble psychotique présentaient au terme du suivi de 4 ans en moyenne au moins un trouble de l'axe I (majoritairement des troubles thymiques (29,9%) et des troubles anxieux (28,7%)). Comme retrouvé dans ces études, on note une prévalence initiale élevée des troubles dépressifs et anxieux chez les sujets à haut risque. En effet une méta-analyse réalisée en 2014 à partir de 11 études publiées entre 2001 et 2011, incluant 1683 sujets à haut risque, avait retrouvé une prévalence initiale de 40,7% (IC 95%, 32,5%-49,4%,) d'épisodes dépressifs et de 15,3% (IC95%, 8,9%-25%) de troubles anxieux (55).

On peut donc voir que ces sujets ayant répondu aux critères d'état mental à risque, bien qu'ils n'aient pas développé de trouble psychotique au décours des périodes de suivi des études, peuvent présenter une persistance de leur symptômes atténués, un fonctionnement global altéré, ainsi que des troubles non psychotiques. Concernant cette population, deux doutes subsistent : d'une part savoir si ces « faux-positifs » le sont tous réellement. En effet, selon le concept des symptômes « avant-coureurs » des études rétrospectives sur la phase prodromique (10), une schizophrénie franche pourrait se développer jusqu'à 10 ans après l'apparition de premiers symptômes psychotiques atténués. Ceci a pu être observé dans des études prospectives de suivi à long terme (35) bien que, comme nous l'avons vu, la majorité des transitions se déroulent lors des 2 premières années de suivi (40). D'autre part, savoir si les symptômes psychotiques brefs ou atténués de ces sujets s'intégraient réellement dans l'émergence d'un trouble psychotique, ou n'étaient au final que des symptômes comorbides d'un autre trouble non psychotique.

4.3. Facteurs prédictifs de transition vers un trouble psychotique chez les sujets à haut risque

Au décours des suivis des cohortes de sujets à haut risque, de multiples études ont été réalisées afin de retrouver les facteurs qui différenciaient significativement les sujets à haut risque qui développaient un trouble psychotique, de ceux qui n'en développaient pas. Les auteurs suisses Riecher-Rössler et Studerus ont repris ces facteurs prédictifs de transition vers un trouble psychotique dans une récente revue de la littérature, incluant 56 études publiées entre mai 2014 et décembre 2016 (56).

4.3.1. Facteurs prédictifs cliniques

4.3.1.1. Intensité de symptômes

Comme nous le détaillerons plus précisément ultérieurement, il a été retrouvé un risque de transition vers un trouble psychotique plus élevé en fonction de l'intensité des symptômes positifs. En effet, il a été noté une plus forte probabilité de transition chez les sujets BLIPS (ayant pour rappel une intensité des symptômes élevée mais brève) par rapport aux sujets APSS (avec une plus faible intensité de symptômes), ou aux sujets GRD (38). Dans leur revue de la littérature (56), les auteurs suisses notaient que certaines études avaient recherché des facteurs prédictifs cliniques de manière plus précise. Il avait été ainsi retrouvé que l'intensité du contenu des pensées inhabituelles, de la méfiance, de la diminution de la richesse idéative associée à une difficulté de concentration, de l'anhédonie physique et des troubles de la perception pourrait

augmenter le risque de transition. A l'inverse, les symptômes négatifs en général ou l'anxiété initiale n'augmentaient pas ce risque dans les études incluses. Une désorganisation de la communication avait été retrouvée comme un facteur prédictif dans une étude sur 35 adolescents (9-17 ans) européens suivis sur 1 an, citée dans la revue de la littérature. Ce symptôme, et de manière plus générale les symptômes de désorganisation, avaient également été retrouvés comme facteurs prédictifs dans les populations adultes des études prospectives au long cours du consortium nord-américain NAPLS 2 (35) et de la clinique australienne PACE (32). Parallèlement à l'intensité des symptômes, la clinique PACE notait dans son étude qu'une durée prolongée des symptômes avant l'initiation des soins était associée à un plus haut risque de transition.

4.3.1.2. Fonctionnement psychosocial

Le fonctionnement psychosocial fait généralement référence à la capacité d'être indépendant et autonome dans la société. Dans leur revue de la littérature, les auteurs suisses ont retrouvé le fonctionnement psychosocial comme un facteur prédictif de transition (59). Ils citaient notamment l'étude de 2015 de Fusar-Poli et al. (57) qui avaient réalisé 3 méta-analyses d'études publiées jusqu'en décembre 2013, comparant le niveau de fonctionnement (méta-analyse n°1 avec n=3012) et la qualité de vie (méta-analyse n°2 avec n = 945) entre des sujets à haut risque, des témoins, et des patients ayant un trouble psychotique, ainsi qu'entre les sujets à haut risque ayant développé ou non un trouble psychotique lors du suivi (méta-analyse n°3 avec n = 654). Il avait été noté dans cette étude que les sujets à haut risque présentaient une altération importante du fonctionnement ($p < 0,001$) et une dégradation de la qualité de vie ($p = 0,001$) par rapport aux témoins. En revanche, les sujets à haut risque avaient un fonctionnement uniquement faible à modérément meilleur ($p = 0,012$) et une qualité de vie similaire ($p = 0,958$) par rapport aux patients ayant un trouble psychotique. Parmi les sujets à haut risque, il avait été remarqué que les sujets à haut risque ayant développé un trouble psychotique présentaient un moins bon fonctionnement psychosocial. En 2016, la clinique australienne PACE a recherché quel signe clinique pourrait prédire de manière individuelle une transition chez 416 sujets UHR-P (58) en analysant leurs données *via* une machine à vecteur de support technique d'intelligence artificielle supervisée (basée sur des algorithmes d'apprentissage à visée de discrimination, et qui permet des inférences au niveau individuel). En plus de la désorganisation du contenu de la pensée et de l'intensité des symptômes positifs atténués (cités précédemment), le fonctionnement avait été retrouvé comme un facteur prédictif de transition vers un trouble psychotique. Le consortium NAPLS 2, notant que la plupart des études évaluent le fonctionnement *via* l'accomplissement de tâches de la vie quotidienne, explora dans une étude de 2016 sur 609 sujets à haut risque et 242 témoins les capacités de fonctionnement

psychosocial (59). Pour cela ils développèrent une évaluation spécifique avec réalisation d'exercices mesurés psychométriquement « en laboratoire ». Il a été montré dans cette étude d'importantes altérations par rapport aux témoins. Les mauvaises performances à cette évaluation étaient prédictives de manière significative (même après ajustement aux possibles facteurs de confusion : âge, QI, état clinique et rôle social) d'une transition vers un trouble psychotique.

4.3.1.3. Aptitudes neurocognitives

Dans leur revue de la littérature, la neurocognition a été retrouvée comme un facteur prédictif de transition par Riecher-Rössler et Studerus (56). Ils citent notamment l'étude du consortium NAPLS 2 de 2016 incluant 689 sujets à haut risque et 264 témoins entre janvier 2009 et avril 2013 (60). D'une part il a été retrouvé que les sujets à haut risque présentaient de manière significative des altérations par rapport aux sujets sains vis-à-vis des capacités d'attention et mémoire de travail, et des capacités de mémoire déclarative (Cohen d d'environ 0,80). D'autre part les sujets à risque ayant développé un trouble psychotique présentaient des résultats significativement moins bons sur ces dimensions que les sujets à haut risque n'ayant pas développé de trouble psychotique (Cohen d à 0,28 et 0,48, respectivement). L'équipe suisse de Metzler et al. retrouva en 2016, parmi 118 sujets à haut risque suivis pendant 2 ans, que le QI prémorbide, la vitesse de traitement, l'apprentissage/la mémoire, la mémoire de travail et la fluidité verbale distinguaient significativement les sujets à haut risque ayant développé un trouble psychotique de ceux qui n'en avaient pas développé (61). En revanche, concernant le déficit en cognition sociale, évalué dans la méta-analyse hollandaise de l'équipe de van Donkersgoed, incluant 17 études publiées entre 2006 et 2015 (soit 793 sujets UHR-P et 630 témoins), aucune association avec la transition vers un trouble psychotique n'avait été retrouvée (62).

4.3.1.4. Risque génétique

Comme nous le détaillerons plus précisément ultérieurement, les sujets à haut risque GRD (avec notamment des apparentés souffrant d'un trouble psychotique) ont un risque plus faible de développer un trouble psychotique par rapport aux sujets APSS ou BLIPS (38). Le risque génétique semble donc non prédictif de transition à court terme chez les sujets à haut risque. Par ailleurs, l'approche épigénétique a été étudiée dans une étude française prospective longitudinale sur la méthylation génomique de l'ADN (pouvant être liée notamment à l'interaction gène/environnement) chez 39 jeunes sujets en demande de soins suivis sur 1 an entre 2009 et 2013 dans la cohorte ICAAR (Influence du Cannabis sur l'émergence des

symptômes psychopathologiques des Adolescents et jeunes Adultes avec un état mental à Risque) de l'hôpital Sainte-Anne à Paris (63). La transition vers un trouble psychotique n'était significativement pas associée à un changement de méthylation globale (p = 0,41). Par ailleurs, elle était associée à des changements de méthylation spécifiques, qui étaient significativement différents entre les 14 sujets ayant développé un trouble psychotique par rapport aux 25 autres (dont 13 des 25 étaient des sujets UHR-P). Les auteurs expliquent que les changements de méthylation se situaient sur des gènes impliqués dans le guidage des axones (codant notamment pour la protéine CHL1 dont un déficit chez des souris adultes perturbait la mémoire de travail, les comportements sociaux et la transmission synaptique), ainsi que sur des gènes de la voie de l'IL-17 (participant à la réponse inflammatoire et immunitaire contre les bactéries), et de la famille de la glutathion-S-transférase (molécule impliquée notamment dans la protection contre le stress oxydatif, et potentiellement dans le métabolisme de la dopamine).

4.3.2. Facteurs prédictifs environnementaux

4.3.2.1. Événements de vie stressants

Concernant les antécédents de traumatisme, une étude de la clinique australienne PACE publiée en 2014 incluant 233 sujets à haut risque entre 1993 et 2006 suivis sur une durée moyenne de 7,5 ans (IC 95%, 2,4-14,9), ne retrouvait que les antécédents d'agressions sexuelles (p = 0,02) comme facteur prédictif de transition (64). Cette donnée n'a par ailleurs pas été retrouvée dans les études ultérieures. En effet, dans l'étude de l'équipe néerlandaise de Kraan de 2016 sur 125 sujets UHR-P (dont 20,8% (n=26) développèrent un trouble psychotique au décours du suivi de 2 ans), aucun des antécédents de traumatisme dans l'enfance n'étaient prédictifs d'une transition vers un trouble psychotique (65). Le consortium NAPLS 2 a évalué également ce facteur dans leur cohorte de 764 sujets à haut risque comparés à 280 témoins suivis pendant 2 ans dans une étude de 2016 (66). Les traumatismes de l'enfance (émotionnels, physiques, psychologiques ou sexuels) n'étaient pas retrouvés comme prédictifs de transition, par ailleurs, la discrimination perçue (par rapport à leur couleur de peau, l'ethnicité, le genre, l'âge, l'apparence, l'invalidité, l'orientation sexuelle, la religion…) l'était (HR : 1,101, IC à 95% 1,002-1,209, p = 0,0449)). De même, l'effet du stress dû à la perception de préjudices liés à la stigmatisation avait été retrouvé comme facteur prédictif (OR : 2,34 (IC 95%, 1,19-4,60)) dans une étude allemande de 2015 incluant 101 sujets à haut risque suivis sur un an (67), même après ajustement pour l'âge, le sexe, les symptômes et le fonctionnement. Les facteurs sociodémographiques tels que le sexe, le niveau scolaire et le statut socio-économique des parents ne s'étaient pas montrés prédictifs d'une transition dans les études de la revue de la

littérature des auteurs suisses (56). Les résultats de ces études concernant l'âge à l'admission et le statut matrimonial comme éléments prédictifs étaient contradictoires.

4.3.2.2. Consommation de cannabis

L'équipe hollandaise de Kraan a réalisé 2 méta-analyses dans une étude de 2016 en compilant 7 études prospectives (publiées entre 2002 et 2015) sur un antécédent de consommation de cannabis chez les 1171 sujets à haut risque (méta-analyse n°1), dont 5 (n = 894) examinant l'abus ou la dépendance actuels au cannabis (méta-analyse n°2) (68). Un antécédent de consommation de cannabis n'était pas significativement associé à la transition vers un trouble psychotique (OR : 1.14 (IC 95% 0.856-1.524), p = 0.37) dans la première méta-analyse. Par ailleurs, une association significative entre l'abus ou la dépendance actuels au cannabis et la transition vers un trouble psychotique (OR de 1,75 (IC 95%, 1,135-2,710), p = 0,01) a été retrouvée dans la seconde méta-analyse. En 2017, une étude australienne ayant inclus 190 sujets UHR-P entre 2000 et 2006 avec un suivi moyen de 5,0 ans (+/-2,4-8,7) a retrouvé des antécédents de consommation de cannabis chez 58% de l'échantillon (n = 110) (69). Parmi eux, 22,8% (n = 25) ont rapporté des antécédents d'APSS induits par le cannabis, amenant à un risque de 4,90 (IC 95% 1,93-12,44, p = 0,001) fois plus de probabilité de développer un trouble psychotique par rapport aux sujets à haut risque ayant des antécédents de consommation de cannabis mais sans symptômes induits. Les antécédents d'APSS induits par le cannabis sont demeurés des facteurs prédictifs significatifs de transition après ajustement à la sévérité de l'usage de cannabis, l'âge de la première consommation de cannabis, l'usage quotidien de nicotine et l'intensité des symptômes positifs (HR ajusté = 3,75, IC 95% 1,14-12,38, p = 0,03).

4.3.3. Marqueurs paracliniques

4.3.3.1. Neurophysiologie

En 2015, l'équipe allemande de Bodatsch a réalisé une méta-analyse compilant 8 études publiées entre 2008 et 2013, étudiant la valeur prédictive de transition vers un trouble psychotique chez les sujets à haut risque des perturbations neurophysiologiques d'EEG (Electro-Encéphalo-Graphie) (70). Les perturbations d'EEG étudiées dans cette étude étaient celles qui évaluent l'intégrité neuronale du traitement des informations auditives : les potentiels évoqués cognitifs. Parmi eux, ils ont étudié des composants connus pour être altérés dans la schizophrénie : le déclenchement sensoriel précoce (P50, N100), ainsi que des composants plus tardifs (le P300 et la négativité de discordance (MisMatch Negativity (MMN)), contribuant à la

mise à jour du contexte sensoriel). La durée de la MMN avait été retrouvée comme la donnée prédictive la plus prometteuse (Z = 4,38, p<0,01). En 2016, l'équipe suisse de Bâle a étudié la valeur prédictive de transition psychotique par la détection de modèles spécifiques d'oscillations bêta et gamma en utilisant des algorithmes d'intelligence artificielle (71). Des modèles de prédiction ont été formés et testés sur 53 sujets à haut risque suivis entre 2000 et 2012, dont 18 ont développé un trouble psychotique au décours du suivi d'au moins 3 ans. La densité de courant actuelle (CSD) a été retrouvée comme prédictive (aire sous la courbe (ASC) = 0,77), mais pas les données de synchronicité de phase retardée (LPS, ASC = 0,56). Le gyrus temporal supérieur gauche, le lobule pariétal inférieur gauche et le précunéus étaient les plus contributifs à la prédiction du développement d'un trouble psychotique. Ces mêmes zones corticales sont similaires à celles qui ont été jugées importantes pour la génération de la composante potentielle liée à l'événement P300, qui pourrait donc être également un potentiel facteur prédictif.

4.3.3.2. Neuroimagerie

En 2016, Gifford et al. dans leur revue de la littérature concernant la neuroimagerie, ont noté qu'il avait été retrouvé des différences entre les sujets à haut risque ayant développé un trouble psychotique par rapport aux autres sujets à haut risque (72). Ces différences ont été retrouvées au niveau des volumes du lobe temporal médial, des volumes des cortex préfrontaux et cingulaires, dans l'intégrité des voies de la substance blanche, dans les niveaux de glutamate des noyaux caudés, ainsi que des différences d'activation dans le cortex préfrontal, dans le lobe temporal médial, dans le mésencéphale et dans le noyau caudé. Dans une étude multicentrique de 2015, Anticevic et al. ont suivi 397 participants (243 sujets à haut risque dont 21 ont développé un trouble psychotique, et 154 témoins) sur un suivi de 2 ans entre 2010 et 2012 (73). A partir des résultats d'IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique), il a été observé une dysconnectivité thalamo-corticale chez les 243 individus à haut risque, particulièrement prononcée chez les 21 participants qui ont développé un trouble psychotique. Il a été ainsi observé une hypoconnectivité généralisée entre le thalamus et les zones préfrontales et cérébelleuses (d'autant plus marquée chez les sujets ayant développé un trouble psychotique (t (173) = 3,77, p <0,001, haie g = 0,88)). A l'inverse, il a été noté une hyperconnectivité thalamique marquée avec les zones motrices sensorielles, là encore plus prononcée chez les sujets développant un trouble psychotique (t (173) = 2,85, p <0,001, Hedge g = 0,66). Ces deux profils étaient significativement corrélés avec l'intensité des symptômes. Dans leur revue de la littérature (56), Riecher-Rössler et Studerus notaient que plusieurs méthodes de reconnaissance de pattern ou des méthodes d'intelligence artificielle avaient été utilisées à visée prédictive. Ils citent notamment l'étude de l'équipe de Koutsouleris et al. de 2015 qui développèrent une

méthode de prédiction de transition vers un trouble psychotique chez les sujets à haut risque à partir de pattern de biomarqueurs neuroanatomiques (incluant des altérations du volume de substance grise des structures préfrontales, périsylviennes et sous-corticales) retrouvés par IRM (74). Ils inclurent 73 sujets à haut risque, à partir de 2 centres (Munich et Bâle), qui furent suivis pendant en moyenne 4,4 ans. En utilisant une analyse de classification multivariée, les taux de transition ont été correctement prédits dans 80% des cas (sensibilité : 76%, spécificité : 85%, rapport de vraisemblance positif : 5,1). Au décours des 4,4 ans de suivi moyen, 45% des sujets ont développé un trouble psychotique. Les prédictions basées sur les résultats à l'IRM ont donné une augmentation de 36% de certitude pronostique.

4.3.3.2. Biomarqueurs sanguins

Comme le remarquent Riecher-Rössler et Studerus dans leur revue de la littérature (56), de plus en plus d'études évoquent une contribution inflammatoire à certaines formes de trouble psychotique. En conséquence, des biomarqueurs de neuroinflammation, du stress oxydatif et du dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ont été testés comme potentiels facteurs prédictifs de transition. Plusieurs auteurs ont essayé de développer des tests de biomarqueurs sanguins.

Ils citent notamment l'étude française de Chan et al. qui ont développé un panel de biomarqueurs moléculaires de 22 analytes dans une approche à plusieurs étapes (75). Pour cela ils ont réalisé une méta-analyse de 5 cohortes indépendantes (4 allemandes et une néerlandaise), soit au total 127 patients souffrant de schizophrénie n'ayant reçu aucun traitement et 204 témoins, identifiant ainsi un panel optimal des 22 biomarqueurs les plus discriminants après analyse de régression. La majorité de ces biomarqueurs sont impliqués dans l'inflammation et les fonctions du système immunitaire, mais des biomarqueurs impliqués dans le transport des lipides, la signalisation hormonale, la signalisation du facteur de croissance et la coagulation ont également été retrouvés. Ils ont ensuite testé et validé ce panel de biomarqueurs sur 2 cohortes de validation indépendantes (espagnoles et allemandes), soit au total 93 patients souffrant de schizophrénie et 88 témoins, qui ont donné une aire sous la courbe (ASC) de 0,97 (IC 95%, 0,95-1,00) pour la détection de la schizophrénie. Enfin, ces biomarqueurs ont été testés sur 2 cohortes de 445 sujets « à risque ». Une de ces cohortes était composée de 369 militaires étasuniens incluant 184 témoins, 75 sujets souffrant de « pré-schizophrénie » (sujets ayant développé une schizophrénie dans les 30 jours suivant le prélèvement sanguin), et 110 sujets souffrant de « pré-trouble bipolaire ». L'autre cohorte était composée de 76 sujets à haut risque parisiens, dont 48 ont développé une schizophrénie au décours du suivi de 2 ans. La performance prédictive obtenue par le panel était excellente pour identifier les sujets militaires

(ASC : 0,90 (IC 95%, 0,86-0,95)) et les sujets à haut risque en demande de soins (ASC : 0,82 (IC 95%, 0,71-0,93)) qui ont développé une schizophrénie. La performance prédictive de ce test était augmentée dans la cohorte de sujets à haut risque si on y intégrait des scores de symptômes positifs de la CAARMS (ASC : 0,90 (IC 95%, 0,82-0,98)).

Concernant les biomarqueurs liés au stress, le cortisol et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ont été testés, mais également la prolactine et l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG). En 2016, l'équipe française de Chaumette et al. étudia le cortisol salivaire au décours d'une étude sur 169 sujets (93 sujets UHR-P, 24 patients ayant fait un premier épisode psychotique et 52 témoins) comparés ensemble initialement, puis uniquement les sujets UHR-P et les témoins sur un suivi d'un an, avec au décours comparaison entre les sujets à risque ayant développé ou non un trouble psychotique (76). Cette étude fut accompagnée d'une méta-analyse de 8 articles, soit 1060 participants, dont 4 études comparant les sujets à haut risque (n = 301 sujets) ayant développé ou non un trouble psychotique. Dans leur étude, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 3 groupes (p = 0,85). Par ailleurs le taux de cortisol était corrélé au symptôme positif chez les sujets à haut risque (Rho = 0,36, p = 0,03). Dans leur méta-analyse, les niveaux de base de cortisol, bien que significativement plus élevés chez les sujets UHR-P par rapport aux témoins (p = 0,0038), ne semblaient pas prédictifs d'une transition vers un trouble psychotique (p = 0,90). En ce qui concerne l'axe HPG, comme le rappellent les auteurs suisses dans leur revue de la littérature (56), un dysfonctionnement gonadique avec hypo-œstrogénie est rapporté depuis longtemps chez des femmes souffrant de schizophrénie, même avant l'ère des traitements pharmacologiques. Dans une étude de 2015, l'équipe espagnole de Labad a exploré différents biomarqueurs liés au stress (le cortisol, la prolactine, le CRP (C-reactive protein), l'albumine, le fibrinogène plasmatique et le cortisol salivaire au réveil), chez 39 sujets à haut risque (dont 10 ont développé un trouble psychotique sur un suivi de 1 an) et 44 témoins (77). Les sujets à haut risque ayant développé un trouble psychotique présentaient des taux significativement plus élevés de prolactine par rapport aux sujets à haut risque n'ayant pas développé de trouble psychotique (p = 0,037) et aux témoins (p = 0,017). Comme le théorise Riecher-Rössler (56), un taux de prolactine élevé pourrait d'une part expliquer l'hypooestrogenie, et d'autre part augmenter la libération de dopamine dans un mécanisme de rétroaction, et ainsi déclencher l'entrée dans un trouble psychotique.

Tableau 5 : Synthèse des facteurs prédictifs de transition vers un trouble psychotique chez les sujets à haut risque (56-77)

	Facteurs prédictifs de transition vers un trouble psychotique			
	Symptômes cliniques	Génétiques	Environnementaux	Paracliniques
Confirmés (>2 études)	- Intensité des symptômes : • Contenu des pensées inhabituelles • Méfiance • Diminution de la richesse idéative associée à une difficulté de concentration • Anhédonie physique • Troubles de la perception • Symptômes de désorganisation - Durée des symptômes atténués avant admission prolongée - Fonctionnement psychosocial altéré - Troubles neurocognitifs : • QI prémorbide • Vitesse de traitement • Apprentissage/Mémoire • Mémoire de travail • Fluidité verbale		- Discrimination perçue au cours de la vie - Abus ou dépendance de cannabis actuels	- Anomalies à l'IRM : • Différences de volumes anatomiques : – Lobe temporal médial – Cortex préfrontal – Cortex cingulaire • Intégrité des voies de la substance blanche • Niveau de glutamate des noyaux caudés • Différence d'activation : – Cortex préfrontal – Lobe temporal médial – Mésencéphale – Noyau caudé • Disconnectivité thalamo-corticale – Hypoconnectivité thalamique avec les zones préfrontales et cérébelleuses – Hyperconnectivité thalamique avec les zones motrices sensorielles
A confirmer	- Symptômes psychotiques atténués induits par la consommation de cannabis	- Méthylations spécifiques de l'ADN	- Effet du stress dû à la perception de préjudices liés à la stigmatisation - Age à l'admission - Statut matrimonial	- Anomalies à l'EEG : • Mismatch Négativity (MMN) • P300 - Biomarqueurs sanguins de la neuroinflammation - Taux élevé de prolactine

5. PERTINENCE ET UTILITÉ DE LA CATÉGORIE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTAT MENTAL À RISQUE DE TRANSITION VERS UN TROUBLE PSYCHOTIQUE

5.1. Inclusion dans le DSM 5 du « Syndrome Psychotique Atténué »

Durant les phases de préparation du DSM 5, un débat s'est créé autour de l'intégration des travaux sur l'état mental à risque de transition vers un trouble psychotique dans cette classification internationale. L'idée était d'inclure ce nouveau diagnostic dans une optique d'intervention thérapeutique préventive des troubles psychotiques (détection et traitement précoces, avant l'installation de détérioration fonctionnelle et cognitive). Selon l'avis de la majorité des chercheurs travaillant sur ce paradigme en 2013 (15), la création d'un diagnostic formel pourrait permettre le développement de thérapeutiques, un meilleur accès au système de soins (notamment moins traumatique), et la création de guidelines. Comme le rapporte Crocq dans son article de 2016 (78), il avait été initialement discuté d'inclure un diagnostic nommé « syndrome de risque psychotique » (« Psychosis Risk Syndrome », PRS) dans la classification principale (section II). Ce concept de PRS était focalisé sur le risque d'apparition d'un trouble psychotique, avec pour but de le prédire à court terme, puis d'initier une thérapie pharmacologique le plus précocement possible (diminuant ainsi la durée de psychose non traitée, critère qui impacte le pronostic de la maladie). Cette démarche s'inspirait du dépistage et du traitement de l'hypercholestérolémie : asymptomatique cliniquement, mais permettant de prévenir les risques d'infarctus du myocarde, qui peut laisser des séquelles définitives. Peu avant la parution du DSM 5, ce diagnostic a été rebaptisé « syndrome psychotique atténué » (« Attenuated Psychosis Syndrome », APS), afin de s'éloigner de sa conceptualisation pronostique. Ce concept d'APS met en avant le critère de demande de soins générée par la souffrance du sujet liée aux symptômes, justifiant ainsi la nécessité d'une prise en charge. Cette approche serait l'équivalent d'une angine de poitrine : nécessitant une prise en charge pour elle-même, prédisant ou non la survenue future d'un infarctus du myocarde. Malgré ce changement, la « Task Force » du DSM 5 a finalement décidé de reléguer ce diagnostic à la section III (affections proposées pour des études ultérieures), mettant en avant le manque d'éléments probants justifiant ce diagnostic dans la pratique clinique. Les critiques portaient notamment sur le nombre élevé et croissant des « faux-positifs » au décours des études, avec une forte appréhension que ce nombre n'augmente davantage du fait de l'application de ces critères en population générale. Ajouté à cela, certains auteurs, à l'inverse des partisans de la création de ce diagnostic, avaient craint un effet d'étiquetage. Il était redouté que les sujets ayant ce diagnostic, formé empiriquement, soient considérés comme des patients entrant dans le spectre d'une maladie chronique. Ceci pourrait amener à un potentiel effet iatrogène, avec le risque de créer une

stigmatisation et une discrimination (étant un facteur de risque de transition), ainsi que celui de mettre en place précocement des traitements non recommandés (traitements antipsychotiques notamment). Enfin, il avait été reproché, à cette époque, le manque de connaissances sur les facteurs prédictifs de transition et sur l'efficacité des interventions thérapeutiques. Plus globalement, il était appréhendé que la codification de cet état n'entrave les recherches nécessaires à son perfectionnement.

Dans sa traduction française, l'APS est défini dans le DSM V par les critères suivants :

- A. Au moins un des symptômes suivants est présent sous forme atténuée, avec une perception de la réalité relativement préservée, et est de sévérité ou de fréquence suffisante pour justifier une prise en charge clinique :
  - Idées délirantes
  - Hallucinations
  - Discours désorganisé
- B. Le(s) symptômes(s) doi(ven)t avoir été présent(s) au moins une fois par semaine durant le mois écoulé.
- C. Le(s) symptôme(s) doi(ven)t avoir été débuté(s) ou s'être majoré(s) pendant l'année écoulée.
- D. Le(s) symptôme(s) est (sont) suffisamment inquiétant(s) et invalidant(s) pour l'individu pour justifier une prise en charge clinique.
- E. Le(s) symptôme(s) n'est (ne sont) pas mieux expliqué(s) par un autre trouble mental, notamment un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques, et n'est (ne sont) pas imputable(s) à l'effet physiologique d'une substance ou une autre affection médicale.
- F. Les critères d'un autre trouble psychotique n'ont jamais été remplis.

En 2017, la clinique londonienne OASIS étudia la concordance de ce diagnostic avec les états mentaux à risque (79). Pour cela ils inclurent 203 sujets en demande de soins adressés en évaluation dans leur clinique entre 2013 et 2014, dont 105 sujets répondaient aux critères UHR-P selon la CAARMS. Il a été retrouvé une concordance modérée entre le diagnostic d'état mental à risque selon les critères UHR-P et l'APS du DSM 5 (kappa à 0,587 (IC 95%, 0,497-0,677, p<0,01%)). En effet, le diagnostic d'APS du DSM 5 n'était pas retrouvé chez un tiers (23/74) des sujets APSS des critères UHR-P (auparavant appelé APS (« Attenuated Psychotic Symptoms »), rebaptisé depuis APSS (« Attenuated Psychotic Symptoms Syndrome ») pour éviter la confusion), et chez aucun des sujets BLIPS ou GRD, soit au total la moitié des sujets UHR-P de cette étude (54/105). Dans cette cohorte, 142 sujets ont été suivis (après exclusion des 27 BLIPS et d'un autre sujet répondant aux critères de trouble psychotique selon le DSM 5) sur une période de 1,5 an en moyenne. Les 51 sujets suivis répondant aux critères APS du DSM 5 avaient un risque 5 fois plus élevé (HR = 5,379, IC à 95% 1,875-15,430) de développer un trouble

psychotique comparativement aux 91 sujets ne répondant pas à ces critères, avec un risque cumulatif respectif de 28,17 % (IC à 95% 14,80% -49,50%) vs 6,49% (IC à 95% 2,68% -15,27%) à 21 mois. Malgré le manque de concordance diagnostique, la précision pronostique de l'APS du DSM 5 était acceptable (ASC à 0,76 à 24 mois) et similaire à la CAARMS 12/2006 (test des différences d'ASC/de non-infériorité : p>0,05 à tous les temps du suivi). Cet écart entre une concordance diagnostique modérée mais une valeur pronostique non inférieure vient une nouvelle fois souligner l'impact des stratégies de recrutement vers les centres spécialisés pour sujets à haut risque sur le risque de transition vers un trouble psychotique. Afin d'augmenter la performance prédictive de l'APS du DSM 5, les auteurs proposaient d'enlever les critères C et E en vue d'une éventuelle inclusion de ce diagnostic dans la section II du DSM 5.1.

5.2. Les limites du concept

5.2.1. Déclin des taux de transition

Une des critiques les plus récurrentes vis-à-vis du concept d'état mental à risque, vient de la diminution des taux de transition au décours des publications. En effet, comme nous l'avons vu, aucune des études récentes n'arrive à répliquer les 40% de taux de transition dans les 2 ans des toutes premières études. Les taux retrouvés actuellement avoisinant les 20% à 2 ans, cela signifie qu'environ 80% de ces sujets labellisés à « haut risque de transition » ne développeront pas de trouble psychotique à court terme (parmi lesquels environ 50 à 70% ne présentent plus aucun symptôme à moyen terme (50-54)). Pour expliquer cette diminution des taux de transition, les arguments avancés *ad hoc* par les auteurs de ce paradigme sont (15, 80) :

- un possible effet thérapeutique des interventions précoces des sujets à haut risque.
- de possibles biais chronologiques : soit des sujets évalués « trop tôt » dans leur symptomatologie, n'ayant présenté des critères d'état mental à risque que très brièvement et transitoirement, et qui n'en auraient pas présenté s'ils avaient été adressés plus tard ; soit des sujets à risque pris en charge très précocement dans les unités, et qui ne développeront un trouble psychotique qu'après la fin des études.
- un effet de « dilution » lié à une meilleure connaissance des critères cliniques, associé à un meilleur repérage des centres de détection précoce. Selon certains auteurs, ces facteurs pourraient amener à un adressage plus conséquent de sujets « faux-positifs » vers ces centres. Cela pourrait entraîner, par exemple, un possible biais chronologique cité précédemment, ou l'adressage de sujets moins symptomatiques. Dans une étude de 2016, la clinique australienne PACE s'est intéressée à ces facteurs pouvant expliquer

cette diminution des taux de transition, en reprenant les cohortes de sujets à haut risque suivis entre 1995 et 2006 dans leur centre (80). Ils inclurent au total 397 individus, d'âge moyen de 18,8 ans (±3,4), avec un suivi moyen de 7,3 ans (±3,1), dont 26,4% des participants (n = 105) avaient développé un trouble psychotique. Parmi ces sujets, ils réévaluèrent plus précisément, avec des critères plus stricts, les 219 sujets suivis après 2000 (âge moyen de 18,2 ans (±3,0), ayant un suivi moyen de 4,9 ans (±1,3), et taux de transition à 14,6% (n = 32)). Cette étude retrouva dans les premières cohortes par rapport au plus récentes une plus grande gamme de symptômes psychotiques atténués, avec notamment plus de désorganisation conceptuelle. L'application de critères plus stricts au sous-échantillon post-2000 n'a par ailleurs pas considérablement modifié le taux de transition (de 14,6% à 16,8%), et a même exclu 11 sujets ayant fait une transition. Les auteurs concluaient que ces différences d'intensité des symptômes à l'admission ne semblaient pas expliquer pleinement la diminution de taux de transition, suggérant l'action d'autres facteurs non repérés.

Comme nous l'avons vu dans une des études de la clinique OASIS (42), une fois que les méthodes de recrutement sont demeurées constantes, les taux de transition sont restés stables dans la clinique londonienne. Les taux de transition semblent donc très dépendants des stratégies d'adressage. En parallèle, pour rappel, cette même équipe avait investigué les taux de transition dans les services de soins secondaires de santé mentale sur une période d'observation moyenne de 4,4 ans (n = 33 820) (44). Ils avaient noté que les sujets diagnostiqués avec un état mental à risque ne représentaient que 5,19% (n = 52 sur 1001) de l'ensemble des transitions vers un trouble psychotique durant cette période. Il semble donc nécessaire d'améliorer les méthodes de recrutement des sujets à haut risque, afin de diminuer d'une part la proportion de sujets « faux positifs », et d'autre part d'améliorer le repérage et l'adressage des futurs patients avant qu'ils ne développent leur trouble psychotique.

5.2.2. Remise en cause méthodologique des facteurs prédictifs

Un autre reproche fait aux recherches sur l'état mental à risque concerne le design des études. Les études ont souvent de faibles effectifs et/ou un fort taux d'attrition et/ou des populations hétérogènes (les centres employant différentes stratégies de recrutement). On retrouve également des choix méthodologiques variables (critères UHR-P et/ou BS, outils psychométriques utilisés différents, fluctuation des durées de suivi et/ou des critères d'inclusion et d'exclusion…) (81). Studerus et al., dans une étude de 2017, étudièrent la qualité méthodologique de 91 études (publiées entre novembre 2002 et février 2016) portant sur les facteurs prédictifs (82). Ils notaient que ces études se concentraient beaucoup plus souvent sur

la recherche de facteurs étiologiques (recherche de causalité entre un facteur de risque unique et le développement du trouble psychotique), que sur la recherche de facteurs pronostiques (développement de modèle pronostique dans le but de prédire chez un individu une probabilité de développer un trouble à partir de plusieurs facteurs prédictifs). Ainsi tous les facteurs de risque sont des facteurs prédictifs, mais les facteurs prédictifs d'un modèle pronostique ne sont pas forcément des facteurs de risque. Les auteurs expliquent que, bien que les études sur les facteurs étiologiques soient intéressantes pour la recherche, elles sont moins pertinentes pour la pratique clinique. Ils notaient également que la plupart des études reposaient sur de petites tailles d'échantillons et un petit nombre d'événements (définis par la transition vers un trouble psychotique) par rapport au nombre de variables prédictives considérées, entraînant des coefficients de régression biaisés et une sélection de variables instables. Ils déploraient également l'absence de véritable validation externe sur un modèle existant dans ces études, et ne retrouvaient de validation interne que dans 14 de ces études (15%) (considérant qu'elle était biaisée dans 7 de ces études). Ils se montraient également réticents à l'utilisation de machines à vecteur de support technique d'intelligence artificielle supervisée car, selon certains experts, elles auraient tendance à surestimer les résultats (notamment dans les échantillons de faibles effectifs). De plus, ces résultats seraient plus difficiles à interpréter et à réutiliser pour les études ultérieures du fait de leur complexité mathématique. Ajouté à cela, ils évoquaient également plusieurs stratégies de modélisation statistique non recommandées par les méthodologistes : la sélection des facteurs prédictifs par des analyses univariées et une modélisation basée sur une sélection pas à pas des variables significativement associées (dans des études avec un faible échantillon notamment), la catégorisation des variables continues, et la mauvaise gestion et déclaration des données manquantes. Plus globalement ils jugeaient que la plupart de ces études avaient été « mal menées et mal retranscrites », considérant que la plupart des estimations prédictives publiées risquaient d'être considérablement trop optimistes. Les auteurs incitaient vivement à adopter une méthodologie plus rigoureuse dans ce type d'études.

5.2.3. Problèmes de délimitation et de discernement entre un état mental à risque et un trouble psychotique constitué

Le concept d'état mental à risque repose sur la détection clinique de sujets considérés comme « sains », mais présentant des symptômes subsyndromiques (atténués ou délimités dans le temps) créant une souffrance et/ou une demande de soins, censés développer à court terme un trouble psychotique établi. Comme nous l'avons vu, cette approche se base donc sur une vision dichotomique et catégorielle normal/pathologique, avec un seuil de transition choisi arbitrairement (30), mais ayant de fortes conséquences diagnostiques et thérapeutiques. Par ailleurs, l'évaluation psychométrique de ces critères « atténués » ou « brefs et transitoires »

demeure relativement subjective. Ces critères s'appuient en effet sur une estimation relativement précise de la fréquence, de la durée et de l'intensité des symptômes, pouvant être biaisée par exemple par la mémoire du sujet. Or, psychométriquement, la « transition » vers un trouble psychotique peut être réalisée sur un changement quantitatif (et non qualitatif) du score de sévérité d'un seul symptôme (passant de « Psychotique et non sévère » dans la CAARMS ou « Sévère et non psychotique » dans la SOPS à « Psychotique et sévère »). Plusieurs auteurs ont remis en question ce concept dichotomique de « transition », à l'exemple de l'équipe du Suisse Hengartner (83). Dans leur étude de 2017 ils inclurent 188 sujets à haut risque (critère UHR-P et/ou BS) entre 2010 et 2011 dans le cadre du projet zurichois « Early Recognition of High Risk of Bipolar Disorder and Psychosis », et étudièrent l'évolution de leurs symptômes de manière continue. Au décours d'un suivi de 3 ans, 24 sujets avaient développé un trouble psychotique (taux de transition estimé à 17,5%). Ils notaient que beaucoup de transitions avaient été diagnostiquées sur la base d'un seul symptôme passant le seuil diagnostic, alors que le score moyen de tous les symptômes (positifs et négatifs) avait en parallèle nettement diminué. Parmi les sujets ayant développé un trouble psychotique, après ajustement du traitement par antipsychotique, ils ont observé que certains sujets avaient eu une rémission très rapide de leurs symptômes (notion de « transition triviale », les sujets ayant probablement été suivis lors du pic de leur symptomatologie) ; d'autres fluctuaient entre les critères d'état mental à risque et ceux d'un trouble psychotique établi ; alors que d'autres développaient un trouble psychotique chronique. Au vu de ces résultats, on peut également se demander si certains sujets évalués initialement comme sujets à haut risque, n'avaient pas au préalable déjà présenté un premier épisode psychotique. Malgré un biais d'attrition conséquent lors de l'étude (51,1% à 2 ans, et 68,1% à 3 ans), ces travaux nous incitent à relativiser la délimitation catégorielle nette entre un état mental à risque et un trouble psychotique établi. Cette approche semble caricaturer le continuum non-linéaire de l'évolution vers un trouble psychotique. A cela, il faut également pondérer que les critères de transition de la CAARMS et de la SIPS ne considèrent principalement que les symptômes psychotiques positifs (29). En conséquence, les sujets à haut risque qui développent des symptômes négatifs sévères ou une désorganisation idéo-motrice marquée (mais aucun symptôme positif sévère) ne sont pas considérés comme ayant développé un trouble psychotique.

5.2.4. Remise en question de l'intérêt clinique du concept des états mentaux à risque

Reprenant toutes ces considérations, les Néerlandais van Os et Guloksuz ont récemment publié leur critique du paradigme d'état mental à risque actuel, notamment vis-à-vis de son impact sur les stratégies de santé publique de prévention des troubles psychotiques (81).

Evoquant la différence de taux de transition entre les expériences psychotiques en population générale et ceux des états mentaux à risque des centres spécialisés (45), ils considèrent que la valeur prédictive d'une transition vers un trouble psychotique ne repose pas sur la présence de symptômes psychotiques subpathologiques, mais sur les méthodes variables de recrutement et d'adressage vers les centres spécialisés. Ils évoquent ensuite le concept dichotomique de la « transition » (qui comme nous venons de le voir peut être relatif) pour remettre en question la validité des études (prédictives ou thérapeutiques) qui s'appuient dessus. Les auteurs rappellent également qu'à l'échelle de la santé publique les sujets à haut risque représentent une minorité des transitions vers un trouble psychotique (44), et que la majorité de ces sujets présentent déjà des troubles non psychotiques (55). En conséquence, les auteurs jugent ainsi qu'il n'est « ni valable ni utile » d'étudier cette symptomatologie à travers le prisme du spectre de la schizophrénie. Il en va de même pour l'application des concepts binaires de « risque » et de « transition » qu'ils considèrent comme « simples, inutiles et inefficaces ». Dans une optique de santé mentale, ils incitent à redéfinir les objectifs du concept d'état mental à risque, à savoir la focalisation des soins et des recherches sur le « haut risque » de développer un trouble psychotique chez une minorité de sujets hautement sélectionnés (rendant l'extrapolation de ces résultats en population générale hasardeuse). Ils conseillent d'intégrer cette symptomatologie comme liée à une expression plus ou moins intense de la vulnérabilité psychique en population générale, et de se concentrer sur l'évolution du fonctionnement global de ces sujets plutôt que sur l'éventuel risque de développer un trouble psychotique. Ils expliquent également qu'en adoptant cette approche multidimensionnelle, il sera également possible d'étudier l'ensemble de la psychopathologie amenant au développement d'un trouble psychotique chez les sujets suivis, plutôt que de se restreindre à l'étude unique des symptômes psychotiques positifs atténués.

5.3. Ajustement du concept

5.3.1. Différenciation des sous-groupes des sujets à haut risque

5.3.1.1. Hétérogénéité des sous-groupes des sujets UHR-P

Afin de clarifier les travaux sur les sujets à haut risque, et ainsi d'éviter de potentiels facteurs de confusion, l'équipe de Fusar-Poli a investigué les différences entre les sous-groupes des critères UHR-P. C'était initialement dans ce but qu'ils avaient réalisé leur méta-analyse de 2016 qui, pour rappel, compilait 33 études indépendantes publiées entre 2001 et 2015, regroupant au total 4227 sujets à haut risque (dont 3624 répondant aux critères UHR-P) (38). Dans cette étude ils ont comparé le risque de transition vers un trouble psychotique entre des sujets BLIPS, APSS, GRD et des sujets évalués dans un centre de détection précoce pour

suspicion d'état mental à risque mais n'ayant pas répondu aux critères (ARMS-). Cette analyse a été complétée par des méta-régressions, étudiant l'effet de potentiels facteurs de confusion sur ces estimations méta-analytiques, et par des analyses secondaires sur les sujets répondant aux critères BS. La proportion méta-analytique des individus répondant à chaque sous-groupe UHR-P à l'admission était : 85% de sujets APSS (IC 95%, 79-90%), 10% de sujets BLIPS (IC à 95%, 6-14%) et 5% de sujets GRD (IC à 95%, 3-7%). Par ordre décroissant, le risque méta-analytique de transition retrouvée était : BLIPS > APSS seul = APSS et GRD combinés > GRD seul à 24, 36 et 48 mois de suivi ou plus (cette différence de risque n'était pas évidente à 6 et 12 mois) (voir Tableau 6). Dans cette méta-analyse, les analyses *post hoc* n'ont retrouvé aucune preuve que le sous-groupe GRD présente un risque de transition plus élevé que les sujets ARMS.

Tableau 6 : Résultats méta-analytiques des taux de transition dans les sous-groupes UHR-P (38)

Sous-groupe UHR-P		à 6 mois	à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à ≥4 ans
BLIPS/BIPS	Taux de transition (%) :	10	22	39	38	38
	Nombre de sujets :	n = 219	n = 294	n = 285	n =180	n =137
APSS	Taux de transition (%) :	10	16	19	21	24
	Nombre de sujets :	n = 1839	n =2093	n =2694	n =1533	n = 734
GRD	Taux de transition (%) :	0	1	3	5	8
	Nombre de sujets :	n = 154	n = 161	n = 196	n = 122	n = 64
ARMS-	Taux de transition (%) :	0	0	1	1	4
	Nombre de sujets :	n = 1021	n = 879	n = 1052	n = 863	n = 134

Abréviations : ARMS- (sujets ne répondant pas aux critères d'At Risk Mental State/état mental à risque) ; APSS (Attenuated Psychotic Symptoms Syndrome); BIPS (Brief Intermittent Psychotic Symptom); BLIPS (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms); GRD (Genetic Risk and Deterioration Syndrome); UHR-P (Ultra-High Risk for Psychosis)

Ces résultats ont amené à plusieurs conclusions vis-à-vis des différents sous-groupes :

- La catégorisation des sujets BLIPS de la CAARMS (expériences psychotiques <1 semaine) ou BIPS de la SIPS (expériences psychotiques <4 jours par semaines durant 3 mois) dans le groupe des états mentaux à risque a été remise en question. Dans une méta-analyse de 2016, l'équipe de Fusar-Poli a comparé ces sujets BLIPS/BIPS aux patients diagnostiqués avec un trouble psychotique bref du DSM 5 (épisode psychotique <1 mois) ou un trouble psychotique aigu et transitoire du CIM 10 (épisode psychotique <3 mois) (84). Pour cela ils ont compilé 82 articles soit 11133 participants. Aucune différence significative (p>0,3) de risque de récurrence d'épisode psychotique n'a été retrouvée entre ces différentes entités diagnostiques à tous les temps de suivis évalués (6 mois, 1 an, 2 ans, plus de 3 ans). Dans les analyses supplémentaires, après méta-régressions, il n'a été

retrouvé aucune différence de risque de développer une schizophrénie à 24 mois (21% de risque pour les BLIPS et BIPS, 15% pour les troubles psychotiques brefs ou les troubles psychotiques aigus et transitoires), et aucune différence de développer un trouble schizo-affectif à tous les temps de suivis. L'année suivante, la même équipe a étudié spécifiquement les sujets BLIPS dans une étude incluant les 80 sujets (âge moyen de 25 ans) ayant reçu ce diagnostic dans leur clinique OASIS entre 2006 et 2015 (85). En reprenant la codification des actes de leur clinique (requérant un diagnostic selon la CIM 10), il a été retrouvé qu'au moment du diagnostic initial de BLIPS, 68% de ces sujets avaient été « codés » avec un diagnostic de trouble psychotique aigu et transitoire (dont 78% avec les sous-types du spectre de la schizophrénie), 15% avec un trouble psychotique non spécifié et non organique, 11% avec des troubles mentaux et comportementaux liés à l'utilisation de cannabinoïdes, et 6% avec des symptômes d'épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques. Le risque global de développer un trouble psychotique était de 30,3% (IC 95%, 20,5-43,5%) à 2 ans, et de 54,3% (IC 95%, 39,4-70,1) à 5 ans. Ce risque était d'autant plus grand en cas de symptômes « sérieusement désorganisant ou dangereux » (risque global à 88,9% (IC95%, 63,9-99,1%) à 5 ans), critère de transition retrouvé dans la SIPS mais non dans la CAARMS. L'ensemble de ces résultats incitent en conséquence à considérer le sous-groupe BLIPS/BIPS de manière distincte des autres sous-groupes UHR-P, à savoir comme un intermédiaire entre un état mental à risque et un trouble psychotique constitué.

- Au vu des résultats de la méta-analyse de 2016 (38) qui n'avait pas retrouvé de différence pronostique entre le sous-groupe GRD et les ARMS- jusqu'à 4 ans, la validité de ce sous-groupe a été remise en question. Les auteurs précisaient par ailleurs que l'interprétation de ces résultats négatifs restait complexe, parce que « l'absence de preuve n'est pas la preuve d'une absence » d'une part, et parce que les analyses de puissance rétrospectives *post hoc* ne sont pas recommandées d'autre part. Ils évoquaient la possibilité qu'un risque de transition puisse être plus élevé sur des durées de suivi plus longues.

- Enfin, les auteurs de la méta-analyse de 2016 (38) proposaient de limiter la population des études au sous-groupe APSS, afin de réduire l'hétérogénéité des échantillons. Les auteurs mettaient en avant que cette hétérogénéité de population pouvait entraîner des biais de confusion dans l'évaluation des caractéristiques génétiques, démographiques, cognitives et des mesures neurobiologiques, ainsi que pour l'interprétation des résultats des interventions thérapeutiques. Une telle démarche ferait par ailleurs craindre une chute significative du risque de transition.

5.3.1.2. Remodélisation des sous-groupes en stades cliniques

Certains auteurs se sont intéressés à la remodélisation des sous-groupes d'état mental à risque en stades cliniques, notamment dans l'idée de personnaliser et cibler les interventions thérapeutiques. Un modèle en stades cliniques semble d'autant plus pertinent du fait de l'hétérogénéité pronostique des sous-groupes (38), de la fluctuation des symptômes des sujets à haut risque (83), et plus globalement du fait de l'hétérogénéité des facteurs psychopathologiques amenant au développement d'un trouble psychotique. Subdiviser les sujets en différents stades cliniques amènerait vers une homogénéisation de ces paramètres. En 2017, l'équipe new-yorkaise de Carrión a repris un modèle précédemment développé, basé sur l'idée que l'augmentation du risque de transition psychotique est corrélée à l'augmentation de la sévérité des symptômes psychotiques atténués (86). Ce modèle repose sur 4 stades cliniques :

- Stade I : « CHR- » (CHR pour « Clinical High-Risk »), consiste principalement en des symptômes de type négatif (comme par exemple l'isolement social ou l'échec scolaire). Il requière la présence d'un ou plusieurs symptômes négatifs évalués selon la SOPS avec une intensité de 3 à 5/6, et par l'absence de symptôme positif d'intensité ≥3/6.
- Stade II : « CHR + Mod », les symptômes positifs apparaissent sous forme atténuée d'intensité légère à modérée, définie par la présence d'un ou plusieurs symptômes positifs notés de 3 à 5/6 selon la SOPS, avec un score total des symptômes positifs <10.
- Stade III : « CHR + Sev », symptômes positifs sévères sans intensité psychotique, définie par la présence d'un ou plusieurs symptômes positifs notés de 3 à 5/6 selon la SOPS, avec un score total des symptômes positifs >10.
- Stade IV : « SLP » (« Schizophrenia-Like Psychosis » ou trouble psychotique ressemblant à une schizophrénie), caractérisé par la présence d'un seul symptôme positif atténué à un niveau de sévérité de 6/6 selon la SOPS, et par l'absence de critères pour tout autre trouble psychotique selon le DSM IV. Ce stade est considéré comme une catégorie « intermédiaire » entre l'état mental à risque et un trouble psychotique constitué, pour laquelle une prévention d'entrée dans un trouble psychotique chronique est supposée comme encore possible.

En comparant ce modèle avec les critères UHR-P, on remarque que dans le « CHR- » les antécédents familiaux ne sont pas pris en compte contrairement au sous-groupe GRD ; que le sous-groupe APSS est subdivisé en 2 parties en fonction de l'intensité des symptômes ; et que le SLP est une version modifiée du sous-groupe BLIPS/BIPS (pas de limite de durée, mais limite du nombre de symptômes). Ce modèle a été étudié sur 171 sujets à haut risque selon les critères SIPS (soit 46 « CHR- », 53 « CHR + Mod », 39 « CHR + Sev » et 33 « SLPs »), inclus entre 2000 et 2006, suivis sur 3 ans en moyenne (± 1,6 ans) dans le cadre du programme new-yorkais RAP (Recognition And Prévention). Le seuil de transition a été réajusté à ce nouveau modèle : présence d'un symptôme psychotique positif (score de 6/6 selon la SOPS) pendant au moins 1 semaine pour les stades I à III, diagnostic de trouble psychotique spécifique selon le DSM-IV

pour le stade IV. Le stade I a eu la plus grande stabilité des symptômes (70%), mais le taux de transition à 4 ans le plus bas à 5,9%. Du fait de ces caractéristiques par rapport aux autres stades, les auteurs supposent que ce stade est une entité clinique distincte, un état sous-jacent à l'ensemble des stades, semblant peu prédictif d'une transition vers un trouble psychotique. Le stade III a eu un taux de transition plus élevé (28,7%) et un début plus rapide par rapport au stade II (11,1%). Enfin, le stade IV a montré une faible stabilité (3%), et le plus haut taux de transition vers un trouble psychotique spécifique (48,6%). A noter que le fonctionnement psycho-social initial était comparable entre les différents stades. Cette approche en stade clinique semble suivre l'évolution de l'entrée dans un trouble psychotique, et semble donc adaptée à la mise en place d'une intervention thérapeutique spécifique à chaque stade. Les résultats de cette étude restent par ailleurs à répliquer.

5.3.2. Élaboration d'outils de calcul de risque individuel

5.3.3.1. Élaboration d'outils de prédiction du risque « pré-test »

Comme nous l'avons vu, l'utilisation des critères d'état mental à risque en dehors des centres spécialisés de détection précoce des troubles psychotiques n'est pas recommandée. En effet, comme l'a montré l'équipe de Fusar-Poli (47-48), les évaluations psychométriques des sujets à haut risque ont une sensibilité élevée (87,3%) (capacité à exclure les sujets qui ne développeront pas un trouble psychotique), mais une spécificité modeste (45,6%) (capacité à détecter les sujets qui développeront un trouble psychotique). Les stratégies de recrutement vers ces centres spécialisés sont donc un facteur majeur de l'enrichissement du risque de transition : entre les sujets à haut risque par rapport aux sujets présentant des expériences psychotiques d'une part, et plus globalement entre les personnes adressées en centre spécialisé pour une évaluation d'état mental à risque par rapport à la population générale (Figure 2). Ce risque augmenté de transition des sujets en demande de soins adressés vers un centre spécialisé avant évaluation psychométrique a été appelé le risque « pré-test ». Malgré son importance sur la validité de l'ensemble des recherches du paradigme (validité épidémiologique, reproductibilité et généralisation des résultats, compréhension de la dilution du risque de transition), il dépend de stratégies de recrutement hétérogènes entre les différents centres (47).

Les facteurs modulant cette hausse de risque « pré-test » ont été étudiés par l'équipe de Fusar-Poli en 2016, incluant les 710 sujets adressés dans leur clinique OASIS entre 2002 et 2015 (87). Ils ont retrouvé une association statistiquement significative entre l'enrichissement du risque et l'origine ethnique asiatique (HR=1,23) ou antillaise (HR=1,23), même après contrôle du statut socio-économique. Il a également été retrouvé un effet significatif des sources de

recrutement. Il a été mis en évidence un enrichissement du risque chez les sujets adressés par des unités de santé mentale (unités hospitalières (HR=7,02), des services d'intervention précoce des troubles psychotiques (HR=2,43), des services des urgences (HR=1,42), des services communautaires de santé mentale (HR=1,36), et des services de santé somatique (HR=1,16)), à l'exception des services de santé mentale pour enfants et adolescents (HR=0,62). Le risque « pré-test » était réduit lorsque l'adressage ne provenait pas d'un service de santé (auto-adressage (HR=0,25), aidants ou parents (HR=0,27), services sociaux et hébergements associatifs (HR=0,27), école ou collège (HR=0,63), police et systèmes de justice pénale (HR=0,64)). Ils développèrent dans cette étude un modèle prédictif basé sur ces facteurs, validé en externe, pour stratifier les individus adressés vers un centre spécialisé pour sujets à haut risque dans la pratique clinique. Après stratification, les sujets sont répartis en 4 classes de risque pré-test avec un risque de transition à 6 ans estimé pour le groupe « faible » risque à 3,39% (IC 95%, 0,96-11,56%), pour le groupe « modérément faible » à 11,58% (IC 95%, 8,10-16,40%), le groupe « modérément élevé » à 23,69% (IC 95%, 16,5-33,20%), et le groupe « élevé » à 53,65% (IC à 95%, 36,78-72,46%). Les auteurs précisaient que ce modèle nécessite des études de réplication d'une part, et qu'au vu de la discrimination « modérément bonne » de leur modèle (indice de précision C (de Harrel) à 0,70), des tests séquentiels « post-test » étaient nécessaires après la stratification de ce risque « pré-test ».

Poursuivant ces travaux, la même équipe développa l'année suivante un calculateur de risque clinique pour la prédiction transdiagnostique d'un trouble psychotique individuel, en s'appuyant sur l'ensemble des données des soins secondaires de santé mentale du sud de Londres (44). Le calculateur de risque, destiné aux professionnels de santé travaillant en soins secondaires de santé mentale, a été développé à partir de variables prédictives cliniques et démographiques « faciles à collecter » dans la pratique clinique (âge, sexe, origine ethnique (« noire », asiatique, métisse et « autre ») et codage diagnostique de la CIM-10). Le modèle validé a été robuste et a obtenu de bonnes performances (indice de précision C à 0.79). Le calculateur de risque a été implémenté en ligne (http://www.psychosis-risk.net) et conçu pour générer un nombre représentant la probabilité de transition vers un trouble psychotique. L'un des principaux avantages du calculateur de risque est qu'il tient compte de l'hétérogénéité des profils des facteurs de risque parmi les sujets à haut risque. Cet outil de calcul de risque individualisé pourrait être utilisé par les cliniciens et les chercheurs, facilitant la prédiction de l'entrée dans un trouble psychotique et la mise en œuvre subséquente d'interventions préventives ciblées, dont notamment l'adressage vers un centre pour sujets à haut risque. Les résultats de cette étude restent à répliquer.

5.3.3.2. Élaboration d'outils de prédiction du risque « post-test »

Une fois les sujets à haut risque adressés vers un centre spécialisé et diagnostiqués comme tels après évaluation psychométrique, nous avons vu que le risque de transition vers un trouble psychotique oscillerait à plus de 4 ans de suivi, selon les derniers résultats méta-analytiques (37-38), entre 25% et 37% chez les sujets UHR-P. Ces résultats sont en lien avec une spécificité modeste (45,6%) des outils psychométriques CAARMS ou SIPS (indice de précision ASC (Aire Sous la Courbe) à 0,68) (48). Au décours des travaux sur ce paradigme, nous avons vu que ce risque de transition était impacté par plusieurs facteurs prédictifs de transition (56-77), mais également que le risque de transition était hétérogène parmi les sous-groupes de sujets à haut risque (38). Afin d'augmenter la validité des recherches sur ce paradigme et de cibler les interventions thérapeutiques, plusieurs auteurs tentent de développer des outils permettant d'améliorer la prédiction personnalisée du risque de transition chez des sujets déjà diagnostiqués à haut risque (risque « post-test »).

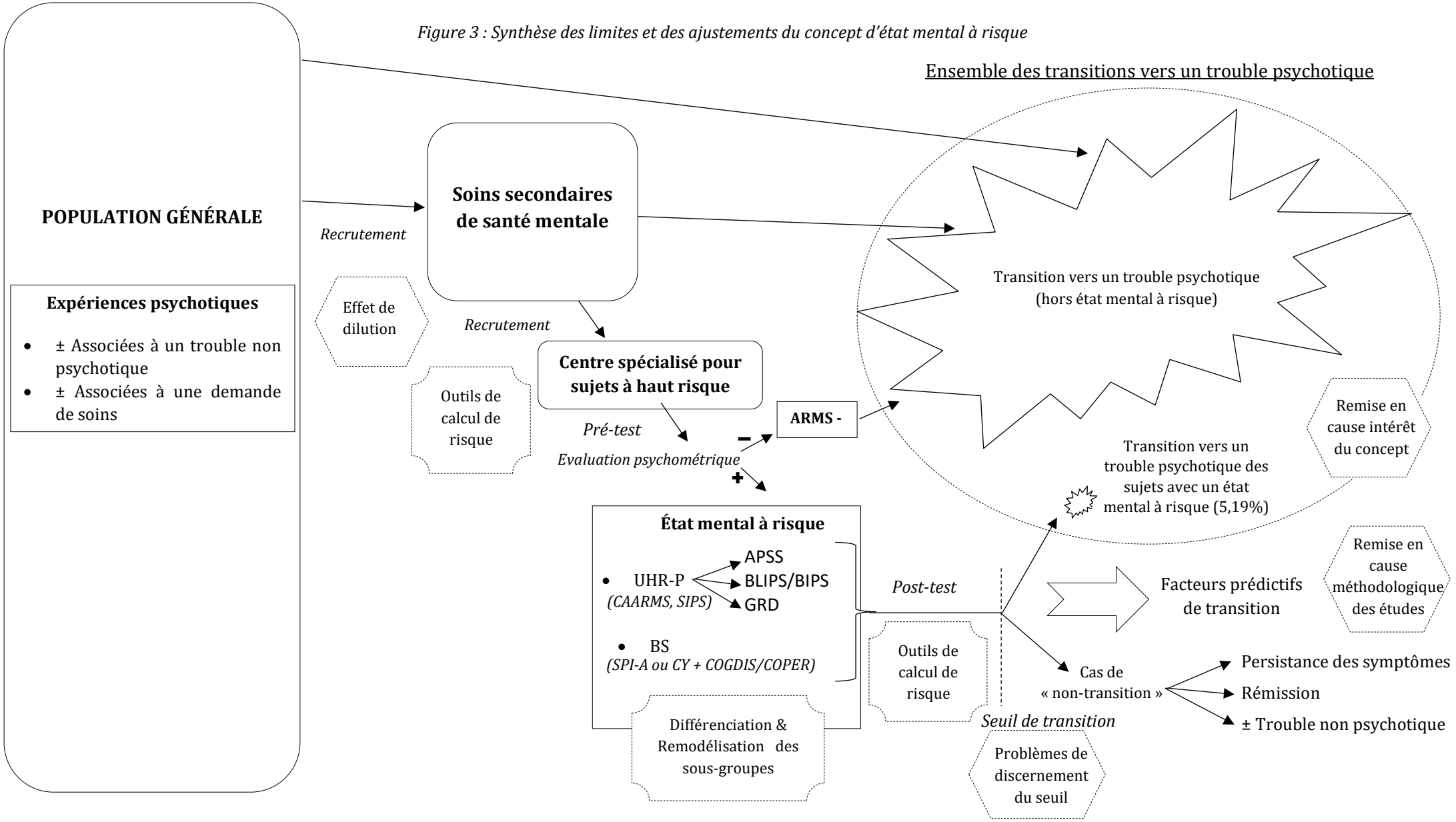
En 2016, le consortium nord-américain NAPLS 2 a développé un calculateur de risque individuel de transition vers un trouble psychotique à 2 ans pour sujets à haut risque (selon les critères SIPS) (88). Cet outil de calcul de risque a été développé à partir de l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de leur cohorte de 596 sujets suivis pendant 2 ans entre 2008 et 2013, dont 16% (IC 95%, 13-19%) avaient développé un trouble psychotique. Le calcul du risque est issu d'algorithmes se basant sur des données démographiques (âge, antécédents familiaux de trouble psychotique), cliniques (contenu de pensée inhabituel et suspicion), neurocognitives (apprentissage verbal et mémoire, vitesse de traitement), et psychosociales (diminution du fonctionnement social, traumatismes et événements stressants de la vie). Les sujets à haut risque qui avaient développé un trouble psychotique ont eu des scores plus élevés que ceux qui n'en avaient pas développé (à partir d'un risque prédictif de 20% à 2 ans). Le modèle global a atteint un indice de précision C de 0,71, qui est dans la gamme des valeurs pour les calculateurs de risque actuellement utilisés dans les maladies cardiovasculaires et le risque de récidive du cancer (qui vont de 0,58 à 0,81). La validation de cet outil a été répliquée la même année dans une cohorte multicentrique indépendante étasunienne issue du Programme de Détection Précoce, d'Intervention et de Prévention des troubles Psychotiques (EDIPPP) qui comprenait 176 sujets à haut risque (avec les critères SIPS) suivis pendant 2 ans entre 2007 et 2011 (89). Seules les variables « traumatismes », « événements stressants de la vie » ont été jugées « négligeables » et n'ont pas été collectées dans les tests de réplication. L'utilisation des six autres facteurs de risque du consortium NAPLS 2 a prédit la transition dans l'échantillon EDIPPP avec un indice de précision ASC de 0,79. En 2017 l'équipe du Suisse Hengartner a également développé un modèle de prédiction multivariée comprenant des mesures continues de symptômes positifs et de QI verbal, et a obtenu une précision pronostique nettement améliorée

(indice de précision ASC de 0,85, sensibilité = 0,86, spécificité = 0,85, valeur prédictive positive = 0,54, valeur prédictive négative = 0,97) (90). Par ailleurs, pour rappel (83), leur échantillon ne comportait que 188 sujets à haut risque, suivis sur une période de 3 ans, dont 24 sujets (17,5%) ont développé un trouble psychotique, avec un biais d'attrition à 68% en fin d'étude. De plus, il n'a pas été validé en externe. Cette étude avait en parallèle étudié la valeur prédictive des critères UHR-P et BS, et retrouvait respectivement des indices de précision ASC à 0,65 et 0,52. Les critères UHR-P et BS combinés n'augmentaient pas l'indice de précision (ASC = 0,66). Au vu de ces résultats, les auteurs remettaient en question dans cette étude la pertinence de l'utilisation des critères BS (valeur prédictive proche du simple hasard (ASC = 0,5)).

Afin de perfectionner davantage la précision prédictive de leur calculateur de risque (qui s'appuie sur des données cliniques), les chercheurs du consortium NAPLS 2 projetaient d'y intégrer des données d'examens complémentaires (neurophysiologie, neuroimagerie et biomarqueurs sanguins). Comme nous l'avons vu, plusieurs facteurs prédictifs ont été retrouvés dans ces différents examens complémentaires. L'équipe londonienne de Schmidt a mis au point un modèle prédictif basé sur l'utilisation de tests séquentiels (91). Ils ont développé leur modèle théorique à partir de 25 études portant sur des modèles cliniques, biologiques, neurocognitifs, environnementaux ou des combinaisons de modèles prédictifs dans différents domaines. Ils réalisèrent ensuite 13 simulations de tests séquentiels en trois étapes basées sur une évaluation probabiliste des risques. Le meilleur modèle séquentiel retrouvé débutait par un modèle combiné (clinique et EEG), puis par un modèle d'IRM structurelle, et enfin par un modèle de marqueurs sanguins. La VPP (valeur prédictive positive) a été estimée à 98% pour un sujet avec 3 tests séquentiels positifs, de 71% à 82% avec 2 tests positifs, de 12% à 21% avec 1 test positif, et de 1% pour un individu sans test positif. Même si ces résultats restent théoriques et sont à répliquer, ils nous montrent le potentiel apport pronostique de l'adjonction d'examens complémentaires aux variables cliniques.

Les auteurs de l'équipe du consortium NAPLS 2 projetaient également d'étendre le domaine de leurs travaux en calculant, en plus du risque de transition, les probabilités de rémission et de réduction de risque en fonction des interventions thérapeutiques. En parallèle de leurs recherches, ils précisaient qu'il était également nécessaire d'étudier l'effet des résultats de ces tests sur les sujets à haut risque et leur entourage. En effet, les calculateurs de risque individuel sont potentiellement très enrichissants pour la recherche (intervention thérapeutique et recherche de facteurs de risque pour comprendre la psychopathologie de l'entrée dans un trouble psychotique), mais leur ratio bénéfice/risque pour le sujet doit être évalué. Les auteurs évoquaient, par exemple, une potentielle utilité de leur calculateur de risque individuel pour améliorer l'adhésion aux soins des sujets à haut risque et de leur entourage.

Figure 3 : Synthèse des limites et des ajustements du concept d'état mental à risque



Légende :

Localisation | État clinique | Transition | Limites | Ajustements

Abréviations : ARMS- (sujets ne répondant pas aux critères d'At Risk Mental State/état mental à risque); APSS (Attenuated Psychotic Symptoms Syndrome); BS (Basic Symptoms); BIPS (Brief Intermittent Psychotic Symptom); BLIPS (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms); CAARMS (Comprehensive Assesment of At-Risk Mental States); COGDIS (COgnitive DISturbances); COPER (COgnitive-PERceptive); GRD (Genetic Risk and Deterioration Syndrome); SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms); SPI-A ou CY (Schizophrenia Proneness Instrument-adult version ou child and youth version);UHR-P (Ultra-High Risk for Psychosis)

6. DISCUSSION

Comme nous venons de le voir, les prodromes de la transition vers un trouble psychotique, notamment dans la schizophrénie, sont décrits rétrospectivement depuis les débuts de la psychiatrie. L'amélioration du pronostic des patients ayant un trouble établi étant limité avec les thérapeutiques actuelles, la recherche s'est penchée sur cette phase prodromique pour tenter de modifier l'histoire naturelle de la maladie. En 1996, Yung et McGorry ont repéré de multiples symptômes prodromiques (10), relativement fréquents en population générale. Aucun de ces symptômes n'est pathogmonique d'une entrée dans un trouble psychotique, ce qui complique le dépistage de sujets en phase prodromique. Ces symptômes ont été ensuite intégrés dans les critères UHR-P où, en fonction de leur présence, leur intensité et leur fréquence, trois sous-groupes ont été définis : APSS, BLIPS et GRD. Ces critères UHR-P sont les plus utilisés, et sont supposés décrire une phase tardive de la phase prodromique. En parallèle, le concept des BS, utilisé surtout en Europe, décrit une phase prodromique considérée plus précoce, et s'appuie sur des symptômes ressentis subjectivement. La création de ces entités diagnostiques a suscité un fort développement de ce domaine de recherche ces vingt dernières années. Au décours de leur suivi, environ un tiers de ces sujets à « haut risque » vont effectivement développer un trouble psychotique à plus de 4 ans (37-38), majoritairement une schizophrénie (41). Pour les sujets à haut risque n'ayant pas développé de troubles psychotiques, les symptômes peuvent persister, mais pour les deux tiers on observe une rémission complète à moyen terme (52-54). Les sujets à haut risque ont également une probabilité accrue de survenue de troubles non psychotiques, avec une prévalence majoritaire d'épisodes dépressifs et de troubles anxieux (55).

Concernant le bilan des recherches sur les sujets à haut risque, à l'image des débats sur la dénomination du diagnostic de « syndrome psychotique atténué » (APS) du DSM 5, il semble donc pertinent de ne pas se restreindre exclusivement au risque pronostique de transition vers un trouble psychotique. Ce diagnostic n'est en effet qu'une des issues possibles de ces sujets en demande de soins. Aborder l'approche de ces sujets de manière plus transdiagnostique, et plus centrée sur le pronostic fonctionnel, semble plus adapté. Cette population hétérogène présente en effet une évolution relativement homogène en terme d'évolution du fonctionnement global, qui tend à se détériorer pour l'ensemble des sujets, quel que soit le sous-groupe d'appartenance. Ne pas se focaliser sur le risque de transition vers un trouble psychotique serait d'une part moins stigmatisant pour ces sujets, et pourrait d'autre part permettrait d'éviter la mise en place de traitements par antipsychotiques, non recommandés à ce stade. La formalisation d'un diagnostic dans le DSM 5.1 pourrait en ce sens avoir un intérêt clinique pour ces sujets, à condition que les travaux sur ce nouveau trouble parviennent à déterminer les stratégies thérapeutiques efficaces pour ces sujets.

Concernant l'utilité de ce concept d'état mental à risque dans les stratégies de prévention des troubles psychotiques, le bilan n'est pas encore satisfaisant. Les recherches issues de ces cohortes ont permis l'identification de plusieurs facteurs prédictifs de transition cliniques (intensité des symptômes, capacités neurocognitives, durée des symptômes avant admission, altération du fonctionnement social), environnementaux (abus ou dépendance actuels au cannabis, discrimination perçue), et également des facteurs issus d'examens complémentaires (neuroimagerie notamment) (56). Par ailleurs, les études basées sur ce paradigme s'appuient sur une limite floue du seuil de transition, qui se concentre uniquement sur l'évolution des symptômes psychotiques positifs. De plus, la population étudiée est hautement sélectionnée : nécessité d'être en demande de soins pour cette symptomatologie, d'être orienté/proche d'un centre de détection précoce *via* les méthodes de recrutements locales, et enfin de répondre aux critères d'états mentaux à risque. L'application du paradigme actuel n'arrive pour le moment à dépister qu'environ 5% des patients qui développent un trouble psychotique en soins secondaires de santé mentale (44). En conséquence, il semble compliqué de pouvoir généraliser les résultats de ces études à l'échelle de la population générale. Encore une fois, une approche plus transdiagnostique, se défocalisant des symptômes psychotiques positifs, semble plus adéquate pour étudier l'hétérogénéité étiologique et phénotypique de l'entrée dans un trouble psychotique.

Plusieurs alternatives complémentaires se développent afin de pallier ces limites. La modélisation des sous-groupes en stades cliniques (86), ou au moins la différenciation des sous-groupes actuels (38), pourraient faciliter l'interprétation des données issues des études sur cette population. Par la suite, des examens complémentaires « post-tests » (91) pourraient préciser davantage le risque pronostique de transition chez ces sujets dépistés. Le développement d'outils statistiques individualisés, s'appuyant sur les données des multiples cohortes de sujets à haut risque de ces vingt dernières années, semble particulièrement intéressant. Le développement des outils « pré-tests » (44) pourrait permettre d'enfin clarifier les voies de recrutement vers les centres de détection, qui ont un impact majeur sur l'estimation du risque de transition. Une indication adaptée d'orientation vers les centres de dépistage semble pouvoir optimiser l'adressage de sujets réellement à risque de développer un trouble psychotique. Une fois ces sujets évalués, l'utilisation d'outils de calcul de risque « post-test » (88) pourrait permettre d'individualiser l'estimation du risque de transition. Le développement de ces outils pourrait amener également à une estimation du risque individuel des autres modalités évolutives de ce syndrome (comme par exemple une probabilité de rémission, ou une probabilité de développer un trouble non psychotique).

7. CONCLUSION

Le concept prospectif probabiliste d'état mental à risque a été développé *via* l'identification rétrospective des symptômes prodromiques. Ce domaine de recherche vaste et complexe a suscité un fort enthousiasme au cours des 20 dernières années. Les efforts dans cet ambitieux domaine de recherche sont à poursuivre pour pouvoir mener à terme à un repérage et à un traitement précoce des troubles psychotiques émergeants, dans l'optique d'une prévention de l'entrée dans un trouble établi ou d'une amélioration de son pronostic. L'avancée des recherches pourrait permettre de caractériser plus spécifiquement les sujets répondant aux critères actuels d'état mental à risque, en souffrance et en demande de soins. Il est nécessaire de promouvoir le développement des recherches visant à mieux définir les stratégies thérapeutiques ayant le meilleur rapport bénéfice/risque pour les personnes dont la vulnérabilité psychotique s'exprime sous la forme d'un état mental à risque.

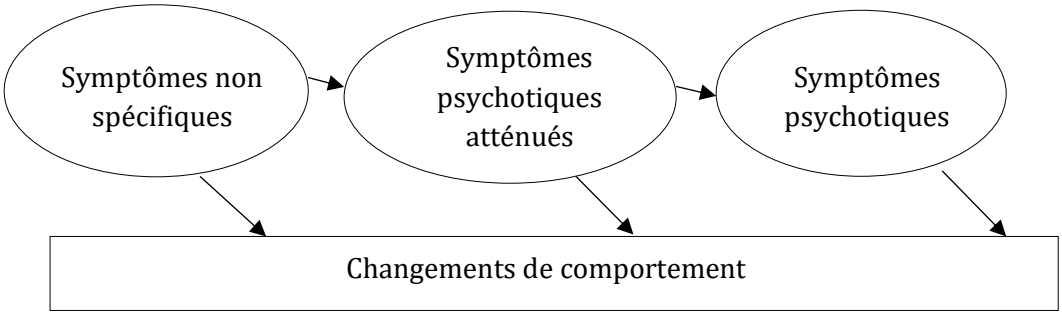
8. ANNEXES

8.1. Annexe 1 : Modèles de transition vers la schizophrénie

Plusieurs auteurs ont tenté de décrire la cinétique de l'apparition des symptômes prodromiques de transition vers la schizophrénie, s'intégrant dans 4 modèles repris par Yung et McGorry dans leur revue de la littérature de 1996 (10) :

- Modèle n°1 : Changements non spécifiques, suivis par des symptômes spécifiques prépsychotiques, puis par un trouble psychotique

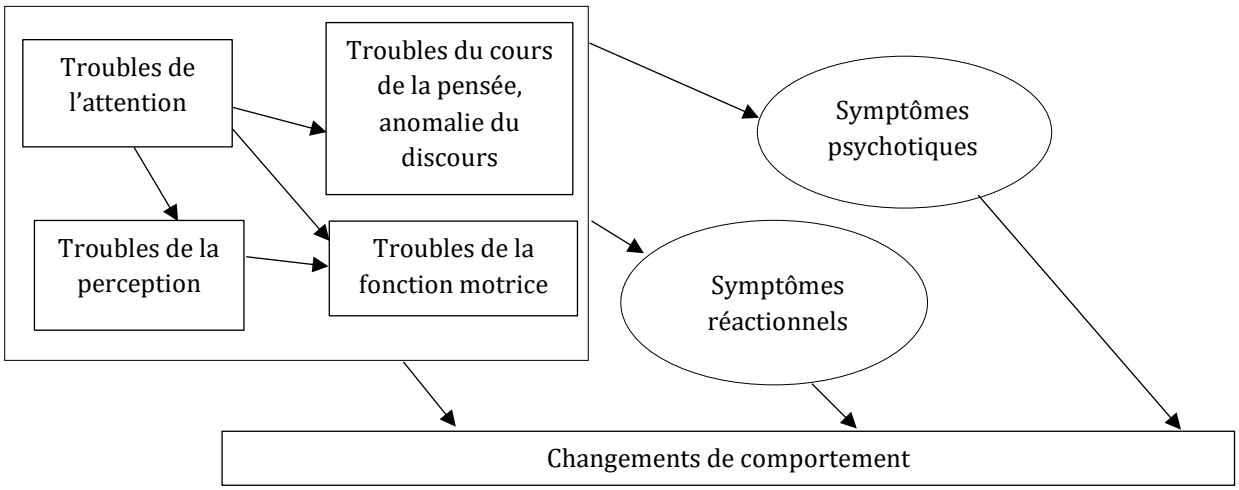
Figure 4 : Modèle des changements non spécifiques, spécifiques prépsychotiques, puis trouble psychotique (10)



Ce modèle intègre les travaux de Cameron (1938), Mears (1959), Kubie (1967), Stein (1967), Bowers (1968), Donlon et Blacker (1973), Docherty et al. (1978), Herz et Melville (1980), Cutting (1985), Heinrichs et Carpenter (1985) (tous cités in 10). Cameron (1938) (cité in 10) décrit 2 types de changements non spécifiques : des changements d'hypofonctionnement (avec des comportements de repli et d'isolement) ; et des changements d'hyperfonctionnement (nervosité, impatience, tension interne, malaise, inquiétudes et anxiété). Ces symptômes non spécifiques, selon Cameron, s'établiraient durant des semaines à des années avant l'apparition de symptômes « spécifiques », annonçant l'entrée imminente dans un trouble psychotique. Ces derniers consistent en une impression d'étrangeté de l'environnement associée à une confusion émotionnelle. Ces symptômes s'intégreraient dans un tableau de trouble psychotique franc atténué. Selon Cameron, ces symptômes « spécifiques » pourraient durer pendant des mois ou des années avant d'attirer l'attention des services de soins.

- Modèle n°2 : Changements spécifiques précoces entraînant des symptômes « névrotiques » réactionnels à ces derniers, puis un trouble psychotique

Figure 5 : Modèle des changements spécifiques entraînant des symptômes réactionnels, puis trouble psychotique (10)



Chapman (cité in 10) proposa un scénario alternatif d'entrée dans la schizophrénie (dans 2 études de 1961 et 1966). Selon lui, des changements spécifiques subjectifs apparaîtraient en premier, et seraient suivis par des symptômes d'apparence « névrotique » associés à des changements de comportement. Selon cette théorie, les changements interviendraient dans l'ordre suivant :

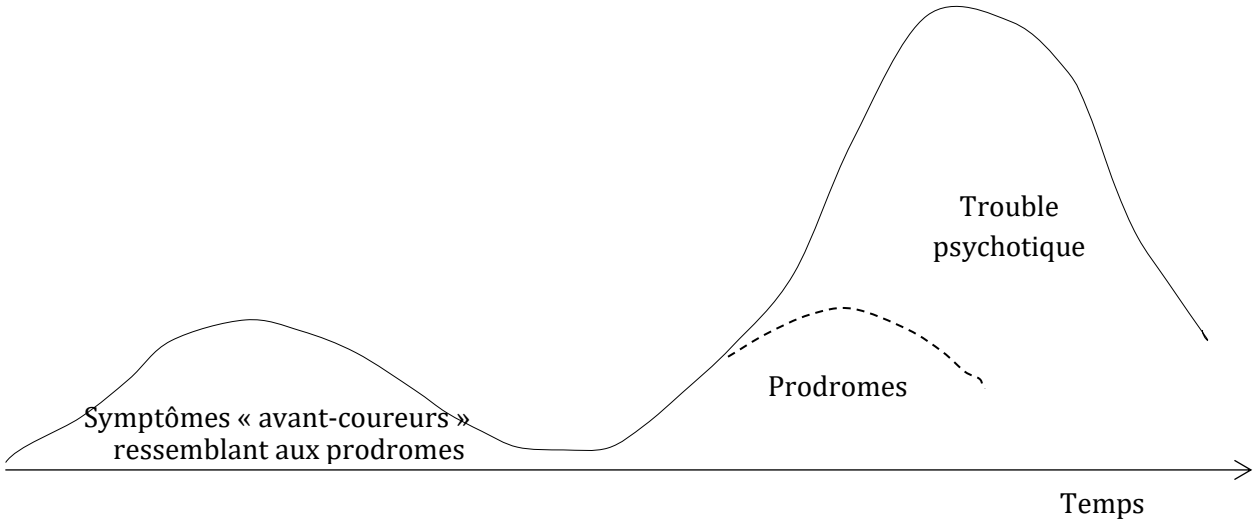
- 1) Troubles de l'attention, dont notamment l'incapacité à faire abstraction de stimuli non pertinents et, à l'inverse, la difficulté à maintenir sélectivement les informations pertinentes. Le patient se trouve ainsi submergé par la multitude d'informations qui le distrait, amenant progressivement à une attention complètement perturbée. Pour Chapman, ce symptôme est fondamental dans l'émergence de la schizophrénie et pour le développement de certains autres symptômes.
- 2) Troubles de la perception, de manière intermittente, dont des troubles de la perception visuelle (voir des objets se déformant en taille, forme, couleur, brillance ou trajectoire), parfois l'incapacité pour le patient à voir l'objet en entier (pouvant être mis en lien, selon cet auteur, avec les troubles de l'attention sélective).
- 3) Phénomène de barrage, se rapportant à des interruptions soudaines de l'attention, de la pensée, des perceptions, de la mémoire, du discours et de la motricité. Le sujet est conscient de « passages à vide » ou « rêveries » intermittentes, pouvant être également rapportés par l'entourage. Ce symptôme pourrait également provenir des troubles de l'attention sélective : la personne deviendrait de plus en plus distraite par la multiplicité de ses expériences sensorielles et des informations qu'elle reçoit, et finirait par passer soudainement à un état où toutes ces expériences sensorielles et ces informations s'arrêteraient.

- 4) Troubles du langage, de manière intermittente, incluant des troubles de la production et de la compréhension du langage, également secondaires aux troubles de l'attention sélective.
- 5) Troubles des fonctions motrices, incluant la perte de mouvements spontanés et de la coordination, secondaires à la fois aux troubles de l'attention sélective et aux troubles de la perception.

Pour Chapman, les patients pourraient expérimenter ces troubles de l'attention, de perception, du cours de la pensée, du discours et de motilité bien avant l'apparition de signes de maladie avérée, et bien avant que le patient ne se plaigne d'autres symptômes. Pour lui les symptômes « névrotiques » (anxiété, dépression) sont causés par ces troubles et ne seraient que des indicateurs superficiels.

- Modèle n°3 : Symptômes avant-coureurs / les « symptômes de base »

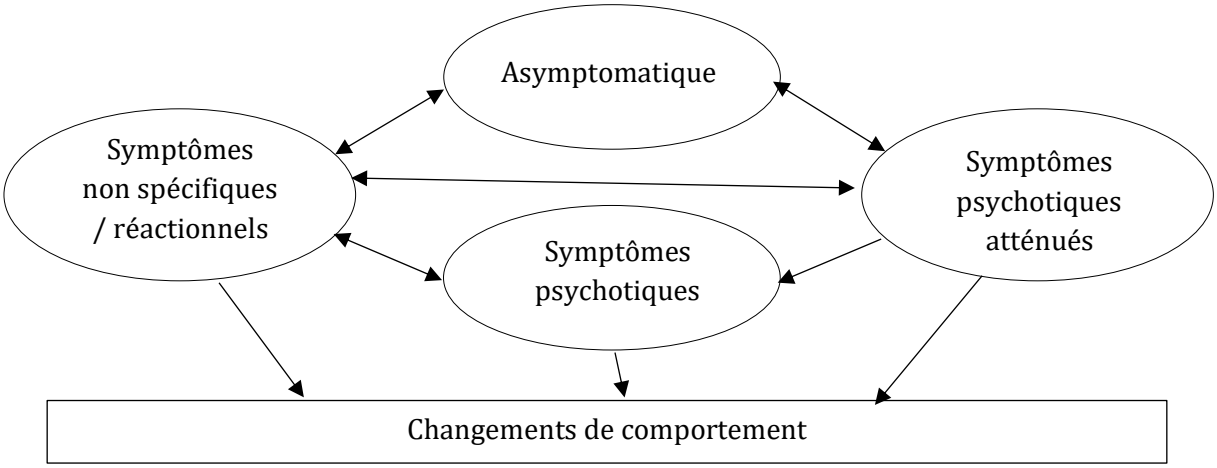
Figure 6 : Symptômes avant-coureurs / les « symptômes de base » (10)



Selon ce modèle, il pourrait exister des symptômes « avant-coureurs », regroupant des symptômes et des comportements ressemblant à ceux de la phase prodromique, mais de résolution spontanée, sans progresser de manière immédiate vers un trouble psychotique. Ce phénomène a été décrit dans les travaux de Huber et al. (1980), Koehler et Sauer (1984), et Conrad (1958) (tous cités in 10). Huber et al. (cités in 10) décrivent cette symptomatologie comme un « syndrome avant-coureur» ressemblant à un état résiduel d'une schizophrénie chronique, et ont inventé le terme de « symptômes de base ». Ces derniers ont été résumés dans l'article de Koehler et Sauer de 1984 (cités in 10), et consistent en des plaintes subjectives de perturbation sur les plans cognitif, émotionnel, moteur et du fonctionnement autonome, ainsi que sur les sensations corporelles, l'énergie, la perception externe et la tolérance au stress du quotidien.

- Modèle n°4 : Modèle hybride/interactif

Figure 7 : Modèle hybride/interactif (10)



Au lieu de considérer que les symptômes psychotiques ne suivent qu'un certain type de modèle, Yung et McGorry (10) proposent que la phase prodromique puisse être une combinaison des modèles 1 et 2 décrits ci-dessus, en incorporant le concept de syndrome avant-coureur. Dans ce modèle, les personnes entrent et sortent de périodes symptomatiques de type non spécifique et de type psychotique atténué, ces deux types de symptômes pouvant précéder un trouble psychotique, et tous deux pouvant apparaître en premier. Des symptômes réactionnels, tels que l'anxiété, peuvent apparaître en réponse à des symptômes prodromiques et psychotiques, et des changements de comportement peuvent apparaître en réponse à n'importe lequel de ces symptômes.

8.2. Annexe 2 : Durée et symptômes des prodromes de premiers épisodes psychotiques

Tableau 7 : Durée des prodromes pour tous les cas, et selon le groupe diagnostic et le genre (12)

	Durée des symptômes prodromiques (en semaines)			
	Médiane	**Moyenne**	**Ecart-type**	**Amplitude**
Tous les cas (n = 21)	27,3	62,9	90,5	0,43 – 317,6
Schizophrénie et troubles schizophréniformes (n = 13)	52,1	89,9	106,5	0,57 – 317,6
Troubles « schizo-affectifs » (n = 8)	14,6	18,9	19,5	0,43 – 61,1
Femmes (n = 7)	8,6	14,2	13,8	0,43 – 36,1
Hommes (n = 14)	56,6	87,2	102,9	3,4 – 317,6

Tableau 8 : Symptômes et signes apparaissant durant la phase prodromique dans l'échantillon (12)

Symptômes prodromiques	Patients et données informées (n = 21)		Schizophrénie et troubles schizophréniformes (n = 13)		Troubles « schizo-affectifs » (n = 8)	
	n	%	n	%	n	%
Symptômes « névrotiques » :						
Anxiété	18	85,7	12	92,3	6	75,0
Colère, irritabilité	18	85,7	12	92,3	6	75,0
Phénomène obsessionnel-compulsif	4	19,0	4	30,8	0	0,0
Symptômes thymiques :						
Humeur dépressive	16	76,2	11	84,6	5	62,5
Culpabilité	8	38,1	4	30,8	4	50,0
Idées suicidaires	5	23,8	4	30,8	1	12,5
Insatisfaction	2	9,5	1	7,7	1	12,5
Perte de contrôle, sentiment d'impuissance	3	14,3	2	15,5	1	12,5
Labilité thymique	9	42,9	7	53,8	2	25,0
Elévation de l'humeur	5	23,8	0	0,0	5	62,5
Changement de la volition :						
Apathie, perte des pulsions	14	66,7	11	84,6	3	37,5
Fatigue, perte d'énergie	13	61,9	10	76,9	3	37,5
Augmentation de l'énergie	8	38,1	2	15,4	6	75,0
Changements cognitifs :						
Troubles de l'attention, incapacité à se concentrer	15	71,4	11	84,6	4	50,0
Préoccupation hermétique, rêverie diurne	10	47,6	7	53,8	3	37,5
Barrage du cours de la pensée	5	23,8	4	30,8	1	12,5
Indécision	4	19,0	4	30,8	0	0,0
Tachypsychie	6	6	3	23,1	3	37,5
Symptômes physiques :						
Plaintes somatiques	10	47,6	7	53,8	3	37,5
Perte de poids	12	57,1	7	53,8	5	62,5
Perte d'appétit, anorexie	10	47,6	7	53,8	3	37,5
Trouble du sommeil	21	100	13	100	8	100
Autres :						
Anomalie du discours	12	57,1	7	53,8	5	62,5
Perception d'anomalie	13	61,9	7	53,8	6	75,0
Changement de la perception de soi, des autres ou du monde	13	61,9	6	45,2	7	87,5
Méfiance	15	71,9	12	92,3	3	37,5
Changement de motilité	13	61,9	8	61,5	5	62,5
Changement des affects	1	4,8	1	7,7	0	0,0
Changements de comportements :						
Détérioration du fonctionnement scolaire ou professionnel	16	76,2	10	76,9	6	75,0
Retrait social	15	71,9	12	92,3	3	37,5
Impulsivité, désinhibition	5	23,8	0	0,0	5	62,5
Bizarrerie de comportement	2	9,5	2	15,4	0	0,0
Agressivité en rupture avec le comportement normal	10	47,6	7	53,8	3	37,5
Ne rien faire	12	57,1	11	84,6	1	12,5
Augmentation des activités	5	23,8	0	0,0	5	62,5
Auto-mutilation	3	14,3	3	23,1	0	0,0
Auto-négligence	7	33,3	5	38,5	2	25,0
Augmentation de l'utilisation de toxiques	4	19,0	4	30,8	0	0,0

9. BIBLIOGRAPHIE

1. Collège National des Universitaires en Psychiatrie, Association pour l'Enseignement de la Sémiologie Psychiatrique, Référentiel ECN Psychiatrie et Addictologie, Collection "l'Officiel ECN" 2ème édition, Presses Universitaires François Rabelais 2014.
2. The World Health Organization, The world health report 2001: mental health: new understanding new hope. The World Health Organization; 2001.
3. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2014;205:88–94.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, Washington, DC; 1994
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM 5. American Psychiatric Association, Washington, DC; 2013
6. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision.Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
7. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2016 http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=prodrome
8. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The “close-in” or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. Schizophr Bull. 2003;29:771–90.
9. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Hambrecht M, Schultze-Lutter F. Modeling the early course of schizophrenia. Schizophr Bull. 2003;29:325–40
10. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. Schizophr Bull. 1996;22:353–70.
11. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M, et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1998;33:380–6
12. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. Aust N Z J Psychiatry. 1996;30:587–99.
13. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. Schizophr Bull. 1996;22:283–303.
14. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, et al. Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. JAMA Psychiatry. 2015:697–705.

15. 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;70:107–20.
16. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. Schizophr Res. 2003;60:21–32.
17. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. Aust N Z J Psychiatry. 2005;39:964–71.
18. Krebs M-O, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, et al. Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS. L'Encéphale, 2014;40:447-456.
19. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. Schizophr Bull. 2003;29:703–15.
20. Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. Acta Psychiatr Scand. 2006;113:273–82.
21. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Lee TY, Beverly Q, Bonoldi I, et al. Towards a Standard Psychometric Diagnostic Interview for Subjects at Ultra High Risk of Psychosis: CAARMS versus SIPS. Psychiatry J. 2016;2016 :7146341.
22. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. Schizophr Bull. 2009;35:5–8.
23. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. Pharmacopsychiatry. 2003;36 Suppl3:S162–7.
24. Klosterkötter J, Ebel H, Schultze-Lutter F, Steinmeyer EM. Diagnostic validity of basic symptoms. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1996;246:147–54.
25. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:158–64.
26. Fux L, Walger P, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. The Schizophrenia Proneness Instrument, Child and Youth version (SPI-CY): practicability and discriminative validity. Schizophr Res. 2013;146:69–78.
27. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer E, Ruhrmann S. Predicting first-episode psychosis by basic symptoms criteria. Clin Neuropsychiatry. 2007;4:11–22.

28. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. Schizophr Bull. 2010;36:182–91.
29. Fusar-Poli P, Van Os J. Lost in transition: setting the psychosis threshold in prodromal research. Acta Psychiatr Scand. 2013;127:248–52.
30. Yung AR, Nelson B, Thompson A, Wood SJ. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? Schizophr Res. 2010;120:1–6.
31. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, et al. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. Schizophr Res. 2008;105:10–7.
32. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ, Lin A, Spiliotacopoulos D, Bruxner A, et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk ("prodromal") for psychosis: the PACE 400 study. JAMA Psychiatry. 2013;70:793–802.
33. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S, Valmaggia LR, McGuire PK. (OASIS), 2001-2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. Eur Psychiatry. 2013;28:315-26.
34. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. Arch Gen Psychiatry. 2010:241–51.
35. Addington J, Liu L, Buchy L, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, et al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): The Prodromal Symptoms. J Nerv Ment Dis. 2015;203:328–35.
36. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F,Caverzasi E, McGuireP: Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. Arch Gen Psychiatry 2012; 69:220–229.
37. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. Eur Psychiatry. 2015;30:405–16.
38. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, et al. Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. JAMA Psychiatry. 2016;73:113–20.
39. Tor J, Dolz M, Sintes A, Muñoz D, Pardo M, de la Serna E, et al. Clinical high risk for psychosis in children and adolescents: a systematic review. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017;15 [Epub ahead of print].

40. Kempton MJ, Bonoldi I, Valmaggia L, McGuire P, Fusar-Poli P. Speed of psychosis progression in people at ultrahigh clinical risk: a complementary meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015;72:622–623.
41. Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor MJ, Bonoldi I, Carpenter WT, Yung AR, et al. At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. Schizophr Bull. 2013;39:923–32.
42. Fusar-Poli P, Palombini E, Davies C, Oliver D, Bonoldi I, Ramella-Cravaro V, et al. Why transition risk to psychosis is not declining at the OASIS ultra high risk service: The hidden role of stable pretest risk enrichment. Schizophr Res. 2018;192:385-390.
43. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Kingdon J, et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. Eur Psychiatry. 2017;40:65–75.
44. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, Davies C, Bonoldi I, Reilly T, et al. Development and Validation of a Clinically Based Risk Calculator for the Transdiagnostic Prediction of Psychosis. JAMA Psychiatry. 2017;74:493–500.
45. Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, Wittchen H-U, Werbeloff N, Weiser M, et al. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. Psychol Med. 2012;42:2239–53.
46. Fusar-Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis prediction do not work well outside clinical samples and what to do about it. World Psychiatry. 2017;16:212–3.
47. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Schultze-Lutter F, Bonoldi I, Borgwardt S, et al. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. World Psychiatry. 2015;14:322–32.
48. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, Davies C, De Micheli A, Ramella-Cravaro V, et al. Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. Eur Psychiatry. 2016;42:49–54.
49. Simon AE, Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Umbricht D, de Haan L. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. Schizophr Res. 2011;132:8–17.
50. Simon AE, Borgwardt S, Riecher-Rössler A, Velthorst E, de Haan L, Fusar-Poli P. Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. Psychiatry Res. 2013;209:266–72.
51. De Wit S, Schothorst PF, Oranje B, Ziermans TB, Durston S, Kahn RS. Adolescents at ultra-high risk for psychosis: long-term outcome of individuals who recover from their at-risk state. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24:865–73.

52. Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. Am J Psychiatry. 2015;172:249–58.
53. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P, Frascarelli M, Cappucciati M, Sear V, et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. J Affect Disord. 2016;203:101–10.
54. Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F. Course of clinical high-risk states for psychosis beyond conversion. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018;268:39–48.
55. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, McGuire PK. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. Schizophr Bull. 2014;40:120–31.
56. Riecher-Rössler A, Studerus E. Prediction of conversion to psychosis in individuals with an at-risk mental state: a brief update on recent developments. Curr Opin Psychiatry. 2017;30:209-219.
57. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A, Avila A, Brandizzi M, Caverzasi E, et al. Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. Br J Psychiatry. 2015;207:198–206.
58. Mechelli A, Lin A, Wood S, McGorry P, Amminger P, Tognin S, et al. Using clinical information to make individualized prognostic predictions in people at ultra high risk for psychosis. Schizophr Res. 2017;184:32–8.
59. McLaughlin D, Carrión RE, Auther AM, Olvet DM, Addington J, Bearden CE, et al. Functional Capacity Assessed by the Map Task in Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis. Schizophr Bull. 2016;42:1234–42.
60. Seidman LJ, Shapiro DI, Stone WS, Woodberry KA, Ronzio A, Cornblatt BA, et al. Association of Neurocognition With Transition to Psychosis: Baseline Functioning in the Second Phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. JAMA Psychiatry. 2016;73:1239–48.
61. Metzler S, Dvorsky D, Wyss C, Nordt C, Walitza S, Heekeren K, et al. Neurocognition in help-seeking individuals at risk for psychosis: Prediction of outcome after 24 months. Psychiatry Res. 2016;246:188–94.
62. Van Donkersgoed RJM, Wunderink L, Nieboer R, Aleman A, Pijnenborg GHM. Social Cognition in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2015;10:e0141075.
63. Kebir O, Chaumette B, Rivollier F, Miozzo F, Lemieux Perreault LP, Barhdadi A, et al. Methylomic changes during conversion to psychosis. Mol Psychiatry. 2017;22:512–8.

64. Thompson AD, Nelson B, Yuen HP, Lin A, Amminger GP, McGorry PD, et al. Sexual trauma increases the risk of developing psychosis in an ultra high-risk "prodromal" population. Schizophr Bull. 2014;40:697–706.
65. Kraan T, van Dam DS, Velthorst E, de Ruigh EL, Nieman DH, Durston S, et al. Childhood trauma and clinical outcome in patients at ultra-high risk of transition to psychosis. Schizophr Res. 2015;169:193–8.
66. Stowkowy J, Liu L, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, McGlashan TH, et al. Early traumatic experiences, perceived discrimination and conversion to psychosis in those at clinical high risk for psychosis. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2016;51:497–503.
67. Rüsch N, Heekeren K, Theodoridou A, Müller M, Corrigan PW, Mayer B, et al. Stigma as a stressor and transition to schizophrenia after one year among young people at risk of psychosis. Schizophr Res. 2015;166:43–8.
68. Kraan T, Velthorst E, Koenders L, Zwaart K, Ising HK, van den Berg D, et al. Cannabis use and transition to psychosis in individuals at ultra-high risk: review and meta-analysis. Psychol Med. 2016;46:673–81.
69. McHugh MJ, McGorry PD, Yung AR, Lin A, Wood SJ, Hartmann JA, et al. Cannabis-induced attenuated psychotic symptoms: implications for prognosis in young people at ultra-high risk for psychosis. Psychol Med. 2017;47:616–26.
70. Bodatsch M, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Forecasting psychosis by event-related potentials-systematic review and specific meta-analysis. Biol Psychiatry. 2015;77:951–8.
71. Ramyead A, Studerus E, Kometer M, Uttinger M, Gschwandtner U, Fuhr P, et al. Prediction of psychosis using neural oscillations and machine learning in neuroleptic-naïve at-risk patients. World J Biol Psychiatry. 2016;17:285–95.
72. Gifford G, Crossley N, Fusar-Poli P, Schnack HG, Kahn RS, Koutsouleris N, et al. Using neuroimaging to help predict the onset of psychosis. Neuroimage. 2017;145:209–17.
73. Anticevic A, Haut K, Murray JD, Repovs G, Yang GJ, Diehl C, et al. Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk. JAMA Psychiatry. 2015;72:882–91.
74. Koutsouleris N, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Smieskova R, Studerus E, Kambeitz-Ilankovic L, et al. Detecting the psychosis prodrome across high-risk populations using neuroanatomical biomarkers. Schizophr Bull. 2015;41:471–82.
75. Chan MK, Krebs M-O, Cox D, Guest PC, Yolken RH, Rahmoune H, et al. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. Transl Psychiatry. 2015;5:e601.

76. Chaumette B, Kebir O, Mam-Lam-Fook C, Morvan Y, Bourgin J, Godsil BP, et al. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2016;63:262–70.
77. Labad J, Stojanovic-Pérez A, Montalvo I, Solé M, Cabezas Á, Ortega L, et al. Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. J Psychiatr Res. 2015;60:163–9.
78. Crocq M-A. Le syndrome psychotique atténué dans le DSM-5. L'Encéphale. 2016;42 Suppl 3:S3–6.
79. Fusar-Poli P, De Micheli A, Cappucciati M, Rutigliano G, Davies C, Ramella-Cravaro V, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of DSM-5 Attenuated Psychosis Syndrome in Services for Individuals at Ultra High Risk for Psychosis. Schizophr Bull. 2018;15;44:264–75.
80. Hartmann JA, Yuen HP, McGorry PD, Yung AR, Lin A, Wood SJ, et al. Declining transition rates to psychotic disorder in "ultra-high risk" clients: Investigation of a dilution effect. Schizophr Res. 2016;170:130–6.
81. Van Os J, Guloksuz S. A critique of the "ultra-high risk" and "transition" paradigm. World Psychiatry. 2017;16:200–6.
82. Studerus E, Ramyead A, Riecher-Rössler A. Prediction of transition to psychosis in patients with a clinical high risk for psychosis: a systematic review of methodology and reporting. Psychol Med. 2017;47:1163–78.
83. Hengartner MP, Heekeren K, Dvorsky D, Walitza S, Rössler W, Theodoridou A. Course of psychotic symptoms, depression and global functioning in persons at clinical high risk of psychosis: Results of a longitudinal observation study over three years focusing on both converters and non-converters. Schizophr Res. 2017;189:19–26.
84. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I, Hui LMC, Rutigliano G, Stahl DR, et al. Prognosis of Brief Psychotic Episodes: A Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2016;73:211–20.
85. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A, Rutigliano G, Bonoldi I, Tognin S, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) in Individuals at Ultra High Risk. Schizophr Bull. 2017;43:48–56.
86. Carrión RE, Correll CU, Auther AM, Cornblatt BA. A Severity-Based Clinical Staging Model for the Psychosis Prodrome: Longitudinal Findings From the New York Recognition and Prevention Program. Schizophr Bull. 2017;43:64–74.
87. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, Schmidt A, Ramella-Cravaro V, Hitesh S, et al. Deconstructing Pretest Risk Enrichment to Optimize Prediction of Psychosis in Individuals at Clinical High Risk. JAMA Psychiatry. 2016;73:1260–7.

88. Cannon TD, Yu C, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cornblatt BA, et al. An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis. Am J Psychiatry. 2016;173:980–8.
89. Carrión RE, Cornblatt BA, Burton CZ, Tso IF, Auther AM, Adelsheim S, et al. Personalized Prediction of Psychosis: External Validation of the NAPLS-2 Psychosis Risk Calculator With the EDIPPP Project. Am J Psychiatry. 2016;173:989–96.
90. Hengartner MP, Heekeren K, Dvorsky D, Walitza S, Rössler W, Theodoridou A. Checking the predictive accuracy of basic symptoms against ultra high-risk criteria and testing of a multivariable prediction model: Evidence from a prospective three-year observational study of persons at clinical high-risk for psychosis. Eur Psychiatry. 2017;45:27–35.
91. Schmidt A, Cappucciati M, Radua J, Rutigliano G, Rocchetti M, Dell'Osso L, et al. Improving Prognostic Accuracy in Subjects at Clinical High Risk for Psychosis: Systematic Review of Predictive Models and Meta-analytical Sequential Testing Simulation. Schizophr Bull. 2017;43:375–88.