

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Année 2019

Thèse n°...

Thèse pour le doctorat en médecine

(Diplôme d'état)

par

Pauline MARCHADOUR

Née le 06/11/1987, à Bordeaux

Présentée et soutenue publiquement le 27 août 2019

**Revue de la littérature sur l'usage de cannabis chez les patients à
Ultra Haut Risque de transition psychotique
Intérêt d'une prise en charge précoce et intégrée**

Président de jury :

Mme Le Professeur Priscille Gérardin

Directeur de thèse :

M. Le Docteur Vincent Belloncle

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

<p>I - MEDECINE</p>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN Chirurgie Infantile

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

Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER chirurgicale	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

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

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale
Mme Marianne LAINÉ	UFR Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

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

Table des matières

INTRODUCTION.....	17
I Les états mentaux à risque de transition psychotique.....	18
1. Rappels sur la schizophrénie	18
1.1 Clinique.....	18
1.2 Epidémiologie	18
2. Phase prémorbide et vulnérabilité	19
2.1 Le concept de vulnérabilité	19
2.2 Phase pré morbide.....	20
3. Histoire des prodromes de la schizophrénie	21
3.1. Définitions.....	21
3.2 L'élaboration du concept de phase prodromique.....	21
3.3 Les premières études.....	21
3.4 Des approches différentes et changement de paradigme	22
4. Nosographie.....	23
4.1 Le début du concept dans les nomenclatures internationales	23
4.2 Le trouble schizotypique: trouble de la personnalité ou spectre schizophrénique?....	23
4.3 La Schizoïdie	24
4.4 Le syndrome psychotique atténué (SPA).....	24
5. Développement du concept moderne d'état mental à risque	24
5.1 Le contexte.....	24
5.2 Les critères d'ultra haut risque.....	26
5.3 L'approche phénoménologique de Klosterkötter.....	29
5.4 Quels critères choisir?.....	31
5.5 Valeur prédictive de transition psychotique.....	31
6. Examens complémentaires	32
6.1 Marqueurs biologiques.....	32
6.2 Imagerie cérébrale.....	33
7. Troubles cognitifs	34
7.1 De la phase prémorbide.....	34
7.2 Des UHR.....	34

8. Fonctionnement et qualité de vie.....	34
9. Les comorbidités.....	35
10. Evolution et pronostic des sujets à risque.....	35
10.1 La transition	35
10.2 Du premier épisode au traitement	37
10.3 Le devenir, en dehors de la transition	37
11. Intérêt du repérage précoce.....	38
11.1 Les enjeux sociétaux	38
11.2 Prévention primaire.....	38
11.3 La place du diagnostic	39
12. Problèmes et limites éthiques	40
II Les UHR et les consommations de cannabis.....	41
1. L'usage de cannabis.....	41
1.1 Le cannabis	41
1.2 Epidémiologie	42
1.3 Nosographie	43
1.4 Facteurs de risque et de vulnérabilité.....	46
1.5 Impact neurobiologique du cannabis	47
1.6 Les troubles cognitifs induits par le cannabis	49
1.7 Troubles psychiatriques induits par le cannabis	50
1.8 Repérage et évaluation de l'usage nocif de cannabis.....	53
2. Revue de la littérature sur l'usage de cannabis chez les UHR	55
2.1 Objectif	55
2.2 Méthode	55
2.3 Résultats.....	56
2.4 Conclusion	65
2.5 Discussion	66
III La prise en charge de cette population	67
1. La prise en charge des UHR	67
1.1 Staging model	67
1.2 Recommandations.....	67

1.3 Les stratégies de prise en charge.....	70
1.4 Les programmes spécialisés.....	71
2. La prise en charge des usagers de cannabis.....	74
2.1 Les recommandations	74
2.2 Les dispositifs de soins en France.....	76
3. L'intérêt d'une prise en charge intégrée	77
3.1 Le concept de pathologies duelles et des soins intégrés	77
3.2 Deux prises en charge distinctes, un même objectif.....	78
3.3 Un exemple de prise en charge intégrée	78
Conclusion.....	79
ANNEXES	81
BIBLIOGRAPHIE	87
Résumé	96

INTRODUCTION

Ce travail de thèse s'inscrit dans une réflexion que je mène depuis plusieurs années sur l'importance des soins intégrés en matière de pathologies duelles en psychiatrie.

Le stage que j'ai effectué dans un service de psychiatrie des addictions a changé fondamentalement ma pratique de la psychiatrie et ma manière de concevoir les soins.

Il a aussi remis en question mon orientation future en me mettant face à un choix entre deux spécialités qui pouvaient apparaître à bien des égards différentes. Mais mes doutes se sont transformés en convictions : Fallait-il vraiment faire un choix ? Pourquoi ne pas tenter d'appliquer en pédopsychiatrie ce que j'avais appris en matière de soins intégrés chez l'adulte ?

Sur la question des états mentaux à risqué, ce double regard me paraissait d'ailleurs tout à fait pertinent. La question de la comorbidité addictive et notamment l'usage de cannabis chez les patients schizophrènes est un enjeu majeur de la prise en charge psychiatrique. Il m'est donc apparu intéressant de me poser la question des liens entre consommations de cannabis et risque de transition psychotique chez les sujets à Ultra Haut Risque de transition psychotique (UHR), afin de mettre en évidence l'importance d'une prise en charge précoce mais également intégrée chez cette population.

Ce travail s'appliquera dans une première partie à développer le concept d'état mental à risque. Puis après un rappel sur l'usage de cannabis, la seconde partie présentera les résultats de la revue de la littérature sur le sujet des consommations de cannabis chez les UHR. Et enfin, la dernière partie s'intéressera aux prises en charge recommandées, actuelles et à privilégier dans l'avenir.

I Les états mentaux à risque de transition psychotique

1. Rappels sur la schizophrénie

1.1 Clinique

Pathologie psychiatrique qui débute généralement entre 15 et 25 ans, son mode d'entrée peut être insidieux ou brutal (bouffée délirante aiguë).

L'évolution est chronique ou marquée par des périodes de rémissions qui alternent avec des périodes d'exacerbation de la symptomatologie.

Les symptômes sont divers et d'expression variable selon les patients.

Ils sont classés en trois groupes principaux :

1. La dimension positive psychotique ou paranoïde qui se caractérise par des symptômes délirants (flous, peu construits, non systématisés) et hallucinatoires (psychosensorielles, intrapsychiques).
2. La dimension de désorganisation, décrite initialement sous le terme de dissociation par Bleuler. Elle correspond à une perte de l'homogénéité et de l'unité de la personnalité et se caractérise par un trouble du cours de la pensée et du langage, des dissociations idéo affectives et idéo comportementales.
3. La dimension négative qui s'apparente à un appauvrissement de la vie psychique se caractérisant par un émoussement affectif, apragmatisme, anhédonie, avolition et retrait social.

Il existe plusieurs formes cliniques décrites du fait d'une hétérogénéité du trouble qui sont retrouvées dans les différentes classifications internationales actuelles. Le type paranoïde où prédominent le délire et les hallucinations, le type désorganisé (ou hétéro-organisé dans la Classification Internationale des Maladies, CIM-10) avec une désorganisation psychique au premier plan, le type indifférencié en l'absence de symptomatologie prédominante et les troubles schizo-affectifs associant troubles de l'humeur et schizophréniques. Le type catatonique est lui remis en cause depuis les années 1970, ce que confirment des études ayant démontré sa prédominance dans les troubles de l'humeur versus schizophrénie (1).

Il est intéressant de souligner cependant que même si ces différentes formes cliniques sont fréquemment utilisées dans la pratique courante, elles ont disparu du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, DSM-5 (en dehors du trouble schizo affectif et de la catatonie qui peut être ajoutée au diagnostic de façon indépendante).

1.2 Epidémiologie

La schizophrénie est retrouvée dans le monde entier et dans toutes les cultures.

Sa prévalence vie entière connue est estimée à 0,5 à 1% (d'après le DSM-IV). Une méta-analyse en 2008 (2) la situe plutôt autour de 4,0/1000. Le sexe ratio est de 1/1.

Son incidence semble plus élevée chez les migrants, les hommes et en population rurale (versus urbaine). L'évolution de l'incidence de la maladie depuis les années 1970 est contradictoire selon les études.

2. Phase prémorbide et vulnérabilité

2.1 Le concept de vulnérabilité

2.1.1 Définition

Le concept de vulnérabilité qui s'est développé largement dans le champ de la schizophrénie, se superpose avec son hypothèse neurodéveloppementale et sa composante génétique.

La vulnérabilité qui vient du terme latin « vulnerare » signifiant blesser, endommager est un modèle qui permet de prendre en compte les interactions entre terrain et environnement et ainsi de comprendre l'émergence différée des troubles et repérer des cibles potentielles qui peuvent modifier les trajectoires des individus.

2.1.2 Historique

2.1.2.1 Les théories de la vulnérabilité

Morel en 1857, décrit pour la première fois un « terrain fragile » préexistant avant la maladie.

Dupré en 1919 évoque une prédisposition héréditaire spécifique « germe d'une pathologie mentale ».

Kraepelin en 1919 dans *Dementia Praecox et Paraphrénie* évoque des signes atténués d'une même maladie chez les apparentés sains de patients schizophrènes, qu'il nomme « personnalités frappantes ». Notion que Bleuler avait également explicité en 1911 (3) : « si nous observons les apparentés de nos patients, nous pouvons souvent retrouver des particularités qualitativement identiques à celles des patients eux-mêmes, alors la maladie apparaît être seulement une augmentation quantitative des anomalies observées chez les parents et la fratrie ».

Kallman dès 1946 élabore une théorie génétique de la schizophrénie suggérant un lien génétique entre les « personnalités excentriques », les « psychopathes schizoïdes » apparentés de sujets schizophrènes et ces derniers (4).

2.1.2.2 L'élaboration du concept moderne

2.1.2.2.1 Les premiers travaux de Rado

Dans les années soixante, Sando Rado introduit le terme de schizotype défini initialement comme la contraction de « schizophrenic phenotype ». Il désigne une personnalité pathologique que l'on peut décrire en deux axes : d'une part une anhédonie marquée avec une diminution de « la force motivationnelle du plaisir » et d'autre part le « trouble diathésique de la proprioception » c'est-à-dire une distorsion du vécu corporel. Une décompensation de ces deux axes entrainerait selon lui une entrée en psychose.

Cette personnalité ainsi décrite ne serait donc pas à elle seule suffisante pour développer la maladie mais dans un environnement défavorable, elle la favoriserait. Il décrit ainsi une personnalité vulnérable à la schizophrénie (5).

2.1.2.2.2 La schizotaxia de Meehl

Meehl va s'inspirer des travaux de Rado et décrire un modèle de vulnérabilité qui prend en compte les facteurs génétiques correspondant à une prédisposition héritée responsable d'un phénotype qu'il appelle « schizotaxie » et qui entre en interaction avec des facteurs environnementaux divers (6). Ce modèle qui peut s'appliquer à bien d'autres pathologies même en dehors du champ de la psychiatrie, concorde avec les données épidémiologiques des études de jumeaux. En effet le taux de concordance de schizophrénie chez les paires de jumeaux monozygotes est d'environ 50% (7) ce qui montre à la fois l'implication génétique mais également le poids de l'environnement. On peut donc considérer que la prédisposition génétique est une condition nécessaire mais pas suffisante.

Zubin et Spring en 1977 vont plus loin en développant l'idée selon laquelle certains facteurs de stress pourraient révéler et précipiter une vulnérabilité préexistante mais il font également l'hypothèse que la vulnérabilité ne se limiterait pas à la sphère génétique mais pourrait être acquise au cours du développement notamment aux cours de complications obstétricales et néonatales (8).

2.2 Phase pré morbide

La phase prémorbide précède la phase prodromique (qui marque l'évolutivité vers la maladie).

Des anomalies cliniques peuvent déjà être repérées lors de cette phase.

Depuis les années 1950 de nombreuses études rétrospectives et prospectives (sur des sujets dit à Haut Risque génétique, c'est-à-dire des enfants de parents schizophrènes) ont permis de mettre en évidence ces anomalies (9).

Tout d'abord des symptômes psychiatriques non spécifiques : trouble oppositionnel avec provocation, Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité, troubles anxieux, dépression.

Sont retrouvés également des troubles dans les interactions sociales chez des enfants et adolescents Haut Risque (HR) décrits comme plus agressifs, perturbateurs ou en retrait.

Cependant il est important de noter que l'ajustement social de ces enfants HR est difficilement évaluable car biaisé par la présence de trouble schizophrénique chez leur parent ce qui en fait un facteur confondant.

Sur le plan cognitif, les auteurs retrouvent des troubles de l'attention, des troubles mnésiques et des fonctions exécutives.

Enfin, le développement neurologique et moteur peut être également altéré chez les enfants HR avec une surreprésentation de troubles de la motricité fine ainsi que des retards de développement. Les signes neurologiques « mineurs » (SNM) ont fait l'objet d'une attention particulière car il semblerait selon des études qu'ils seraient associés de façon plus forte à la schizophrénie (10). Ces SNM, par opposition aux signes neurologiques « majeurs » (pouvant être reliés à un dysfonctionnement d'une région cérébrale déterminée) ne possèdent pas cette valeur localisatrice ou les réseaux neuronaux auxquels ils sont liés sont difficiles à déterminer. On peut citer parmi ces SNM des troubles de la coordination, des séquences de mouvements complexes alternatifs ou séquentiels et des réflexes développementaux. Ils peuvent être présents dès la phase prémorbide et seraient stables dans le temps (11).

3. Histoire des prodromes de la schizophrénie

3.1. Définitions

Un prodrome (du latin prodromus signifiant précurseur) est défini comme un symptôme avant-coureur, un signe annonciateur du début d'une maladie.

Il existe plusieurs phases prodromiques. Après la phase prémorbide de vulnérabilité, la phase prodromique peut se séparer en deux phases. Une phase précoce marquée surtout par des symptômes non spécifiques (troubles perceptifs et cognitifs) puis une phase tardive marquée par des symptômes psychotiques atténués ou transitoires.

3.2 L'élaboration du concept de phase prodromique

Les prodromes dans la schizophrénie sont depuis longtemps décrits dans la littérature par de nombreux auteurs qui s'intéressent, depuis le début de l'élaboration du concept de schizophrénie par Bleuler, au mode d'entrée dans la maladie, parfois insidieuse, parfois aiguë. Il apparaît que la forme qui nous a été souvent décrite d'« un coup de tonnerre dans un ciel serein » serait moins fréquente et qu'il existerait plus souvent des signes prodromiques, parfois passés inaperçus mais retrouvés à posteriori et qui constitueraient cette phase dite prodromique se situant entre l'apparition de premiers symptômes non spécifiques et le premier épisode psychotique marquant l'entrée dans la pathologie, même si comme nous le verrons plus tard, le premier épisode psychotique ne signifie pas pour autant le début de la maladie.

Tout d'abord Kraepelin en 1909 définit comme signes prodromiques de la schizophrénie « de légères modifications de la vie émotionnelle, une irritabilité, une perte d'intérêt, une hyperactivité et une baisse de concentration » (12).

S'opposant à Bleuler qui réfute l'idée de prodromes. Dès 1911, il parle de « symptômes initiaux de la schizophrénie » et de traits de caractères communs dans l'enfance retrouvés chez les patients schizophrènes (repli sur soi, irritabilité, difficulté précoce dans l'adaptation sociale).

Ils avaient finalement déjà décrit tous les deux malgré leur point de vue différent, des signes non spécifiques apparaissant à l'adolescence qu'ils retrouvaient communément chez les patients schizophrènes adultes.

Pour autant, l'Ecole Française, en la personne d'Henri Ey, soutenait elle l'importance du diagnostic d'évolution, s'opposant radicalement à toute idée de diagnostic prédictif, « l'évolution tranchera ».

3.3 Les premières études

Cameron est l'auteur en 1938 d'une des premières études sur ce sujet qui retrouve des symptômes de la phase prodromique présents depuis plus de deux ans chez 48,1% de son groupe de patients schizophrènes. Et des symptômes initiaux non spécifiques chez plus de 83% des cas. Qu'il distingue en deux types :

- Un type dit hyperactif caractérisé par l'anxiété, l'appréhension, les troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), l'agitation, la labilité thymique, avec colère et plaintes somatiques.
- Un type, dit hypoactif caractérisé par des patients solitaires, timides avec une tendance à la rêverie et à la dépression avec irritabilité et trouble de la concentration, repli sur soi et désintérêt pour la vie affective avec perte de l'élan vital.

Il décrit par ailleurs des symptômes spécifiques qu'il définit également en deux groupes :

- Les manifestations « idéatives ». Au premier plan un sentiment d'être concerné par le discours de l'autre ou d'être observé, symptômes apparaissant souvent avant les autres de ce groupe (mauvaise intention des autres, sentiment de culpabilité avec un mécanisme parfois hallucinatoire).
- Les manifestations dites « somatiques » caractérisées par des plaintes somatiques étranges, altération du schéma et vécu corporel (13).

Chapman poursuit lui ces investigations en 1966 par une étude rétrospective sur 40 adultes schizophrènes et retrouve une forte proportion de troubles cognitifs et perceptifs pendant la phase prodromique apparaissant bien avant les hallucinations ce qui montrerait l'importance de les rechercher à l'examen clinique. Chapman envisage que le délire pourrait être une tentative du patient pour donner du sens à ses troubles attentionnels et perceptifs (14).

L'étude ABC (Age, Beginning and Course) de Häfner (15) entre 1985 et 1998 a permis d'analyser plus précisément les caractéristiques de la phase prodromique de la schizophrénie. Elle retrouve une phase prodromique chez presque 75% des patients sur une durée de 5 ans en moyenne avec une période estimée à 1,3 ans entre le premier symptôme spécifique et la première admission pour schizophrénie. Le tout premier signe est un symptôme négatif ou non spécifique dans 70% des cas et un signe positif dans seulement 7% des cas.

Cependant plusieurs études dans les années 1990 ont démontré que ces symptômes étaient très peu spécifiques. En effet, Jackson en 1994 (16) et McGorry en 1995 (17) ont mis en évidence dans leurs études que jusqu'à 50% des étudiants pouvaient présenter un ou plusieurs des symptômes prodromiques décrits ci-dessus, retrouvés dans d'autres pathologies psychiatriques mais également dans la période de l'adolescence.

C'est ainsi qu'après plusieurs séries d'études rétrospectives, il est apparu important de réaliser des études prospectives afin de déterminer des symptômes plus spécifiques.

3.4 Des approches différentes et changement de paradigme

Les psychiatres d'adultes vont s'attacher à retrouver eux dans l'anamnèse a posteriori les éléments cliniques qui étaient présents dans l'enfance du patient, avant le premier épisode psychotique.

L'enjeu pour les pédopsychiatres qui interviennent avant le déclenchement de la maladie est de repérer précocement des signes avant-coureurs de la maladie, souvent non spécifiques afin d'évaluer un risque d'évolution péjoratif, dans une démarche probabiliste.

Il s'agit donc de se détacher d'une démarche catégorielle et de ne pas traiter des états cliniques avérés mais intervenir précocement afin idéalement de pouvoir retarder ou limiter le risque de transition et permettre le cas échéant, une fois la maladie débutée, de diminuer la durée de psychose non traitée, favorisant ainsi le pronostic.

Nous entrons ainsi dans un nouveau paradigme de prévention et détection précoce où il serait important de favoriser les liens entre la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et la psychiatrie adulte.

4. Nosographie

4.1 Le début du concept dans les nomenclatures internationales

C'est dans le DSM-III-R que pour la première fois sont décrits des symptômes prodromiques. Cette description disparaîtra dès l'édition suivante du DSM-IV et elle n'existe pas dans la CIM 10, même si les symptômes peuvent être retrouvés en grande partie dans la personnalité schizotypique actuelle.

1. isolement social ou repli sur soi nets
2. handicap net du fonctionnement professionnel, domestique, scolaire ou universitaire
3. comportement nettement bizarre
4. manque important d'hygiène et de soins apportés à sa personne
5. affect émoussé ou inapproprié
6. discours digressif, vague, trop élaboré, circonstancié ou pauvreté du discours, ou pauvreté du contenu du discours
7. croyances bizarres ou pensée magique, influençant le comportement et en désaccord avec les normes culturelles
8. expériences perceptives inhabituelles, illusions récurrentes, sensation de présence d'une force ou d'une personne en réalité absente
9. manque important d'initiative, d'intérêt, d'énergie

Tableau 1. Critères du syndrome prodromique selon le DSM-III-R

4.2 Le trouble schizotypique: trouble de la personnalité ou spectre schizophrénique?

Introduit dans le DSM III en 1980, il est inclus dans le groupe A des troubles de la personnalité du DSM IV-TR. Dans le DSM V, il est toujours décrit dans les troubles de la personnalité bien qu'avec des critères différents mais il apparaît également dans le chapitre consacré au spectre schizophrénique, considéré comme un continuum où le trouble schizotypique serait la forme la moins grave d'un spectre allant jusqu'au trouble schizo affectif et la catatonie. Cependant, il n'est pas considéré dans le DSM comme une maladie mentale à proprement parler alors que dans la CIM 10, le trouble schizotypique est classé dans la rubrique F2 comme une forme atténuée, au même titre que les différentes formes cliniques de la schizophrénie.

La personnalité schizotypique se caractérise par l'anhédonie, l'ambivalence, une aversion pour les relations interpersonnelles et des distorsions cognitives spécifiques.

Sa prévalence est estimée à 2-3%. Elle est nettement majorée chez les apparentés au premier degré de patients schizophrènes, de 10 à 15% avec un Odd Ratio estimé à 5,0 (18). Le taux de transition est évidemment élevé puisque le concept de schizotypie repose justement sur l'expression clinique d'une vulnérabilité à la schizophrénie. Les études rapportent 25 à 35% de transition à 2 ans et 40% à 15 ans (21).

4.3 La Schizoïdie

C'est Bleuler qui est à l'origine du terme de schizoïdie qu'il décrit comme une tendance à l'introversion, à l'intériorisation des affects et à l'isolement. Kretschmer s'approprie ce terme pour qualifier, chez des apparentés de schizophrènes, des formes intermédiaires « entre le morbide et le normal » et des « formes morbides avortées ».

Les critères actuels définissant la schizoïdie dans les classifications internationales sont relativement proches de ceux décrivant la schizotypie. Son éviction du DSM V a été discutée mais elle a finalement été maintenue comme trouble de la personnalité schizoïde avec les mêmes critères diagnostiques que dans le DSM IV et on la retrouve également à ce titre dans la CIM 10.

4.4 Le syndrome psychotique atténué (SPA)

Inclus dans la section III du DSM-5 dans le chapitre « affections proposées pour des études supplémentaires », le syndrome psychotique atténué a pourtant donné lieu à une discussion pour l'intégrer dans la classification principale (section II) lors de l'élaboration du DSM-5 en tant que « psychosis risk syndrome ». Il a donc été finalement rebaptisé en « attenuated psychosis syndrome » et finalement relégué dans la section III devant une absence d'éléments probants suffisants pour justifier son inclusion en tant que diagnostic officiel dans la section II, cette section comportant des affections dont les critères diagnostiques précis peuvent être utilisés en clinique.

A noter cependant que les affections de la section III existent pour que des recherches soient encouragées à leur propos et qu'elles soient, après ces travaux, potentiellement incluses dans les prochaines éditions du DSM.

Sa description est purement clinique qui ne préjuge pas d'une quelconque signification pronostique.

Le SPA se caractérise par la présence d'au moins l'un des principaux symptômes de la schizophrénie mais avec une intensité et une durée « subliminaires » : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé. Ces symptômes ne remplissent pas les critères diagnostiques pour un trouble psychotique avéré car ils sont transitoires et atténués. Il faut également que l'apparition ou l'aggravation soient récentes et que les symptômes aient un retentissement sur le vécu de la personne et une détresse ressentie, avec un bon insight et un bon contact avec la réalité.

Cette nosographie actuelle vient s'enrichir, avec l'émergence du concept d'état mental à risque, d'une grande variété de termes afin de rendre compte des données prospectives des études menées dans les années 1980 dans une démarche de détection précoce des troubles psychotiques, que nous allons maintenant décrire.

5. Développement du concept moderne d'état mental à risque

5.1 Le contexte

Après avoir constaté que malgré la présence de symptômes prodromiques, tous ces individus ne développeront pas finalement une psychose, de nombreuses études à partir des années 1980 se sont attelées à définir de manière prospective des symptômes précis et subtils présents dans la phase précoce qui pourraient avoir une valeur prédictive de transition psychotique.

C'est ainsi que l'équipe australienne du Professeur Mc Gorry élabore le concept de « At Risk Mental State » en 1995 qui définit un état mental qui augmente le risque de développer un trouble psychotique sans que celui-ci ne survienne nécessairement (20). Ce terme a été traduit par le Professeur Krebs en « état mental à risque » en 2014 (21). Cette dénomination se démarque des études prospectives dont nous avons préalablement parlé qui suivaient la trajectoire des sujets dit à « haut risque génétique » prenant en compte essentiellement les antécédents familiaux de psychose pour définir le risque de transition qui restait d'ailleurs encore faible.

L'objectif initial affiché était de réduire la durée de psychose non traitée (influençant négativement le pronostic). Toutefois, une intervention précoce en population générale n'est pas pertinente compte tenu du faible taux de transition dans cette population. Les équipes anglo saxonnes ont donc mis en place une stratégie qui consiste à se rapprocher de sujets qui auraient une transition imminente vers la psychose.

Ces études ouvrent ainsi la voie de la détection précoce avec la mise en place d'interviews structurées et deux approches principales sont alors proposées :

- La définition de critères d'Ultra Haut Risque par les équipes de Mc Gorry et Yung
- La description de symptômes de base par l'équipe de Klosterkötter

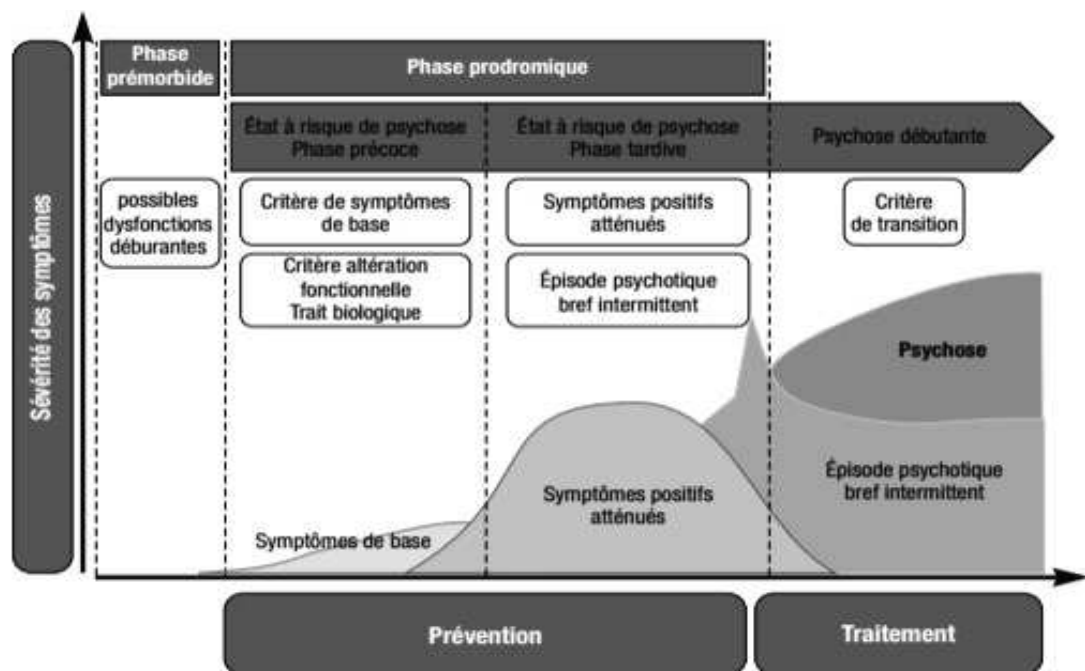


Figure 1 : Modèle de l'évolution clinique d'un sujet à haut risque de transition psychotique avant le début de la psychose (22) (Fusar-Poli, 2013) .

5.2 Les critères d'ultra haut risque

5.2.1 Les symptômes de la phase prodromique tardive selon Yung

Symptômes « névrotiques »	Anxiété Colère Impatience Irritabilité
Symptômes thymiques	Humeur dépressive Anhédonie Idées de culpabilité et de suicide Instabilité de l'humeur
Troubles de la volition	Apathie et absence d'élan vital Ennui et perte d'intérêt Fatigue et manque d'énergie
Troubles cognitifs	Perturbations de l'attention et de la concentration Préoccupation, rêverie Blocage de la pensée
Symptômes physiques	Plaintes somatiques Perte de poids et d'appétit Troubles du sommeil
Symptômes divers	Phénomènes obsessionnels et compulsifs Phénomènes dissociatifs Exacerbation de la sensibilité interpersonnelle Changement dans la perception de soi-même, des autres ou du monde Troubles moteurs Anomalies du discours Anomalies perceptives Suspicion Changement des affects
Troubles comportementaux	Baisse du rendement scolaire et professionnel Retrait social Détérioration du fonctionnement social Comportement impulsif, bizarre ou agressif

Tableau 2. Symptômes prodromiques de la schizophrénie selon Yung et al. (1996)(20)

5.2.2 L'élaboration du concept

Après avoir repéré ces symptômes prodromiques « tardifs », Yung et son équipe ont examiné la valeur prédictive sur la transition psychotique d'échelles contenue dans la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) : « contenu inhabituel de la pensée », « suspicion », « désorganisation conceptuelle », « hallucination » et « conviction délirante » dans le CASH (Comprehensive Assessment of Symptoms and History). Ces items ayant permis d'identifier des « sujets à ultra haut risque de transition psychotique » (UHR) étaient associés à un risque de transition à 12 mois de 41% dans une des premières études de Yung sur le sujet en 2004 (23).

Trois groupes de sujets à « haut risque » ont ensuite été décrits par Yung et McGorry, pionniers dans l'élaboration des critères d'état mental à risque, initialement pour les jeunes de 16 à 30ans (24).

- Le premier, de sujets « vulnérables » ayant un antécédent familial au premier ou deuxième degré de schizophrénie ou avec une personnalité schizotypique (selon le DSM-III-R) et qui présentent au moins deux symptômes prodromiques du DSM-III-R marquant une modification de leur fonctionnement psychique.

- Le deuxième, de sujets avec symptômes psychotiques atténués c'est-à-dire présentant un des critères positifs des prodromes décrits également dans le DSM-III-R.
- Le troisième, de sujets présentant des Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) qui correspondent à des épisodes psychotiques brefs disparaissant spontanément en moins d'une semaine.

5.2.2 Les instruments d'évaluation

5.2.2.1 La CAARMS

Devant la nécessité d'une recherche de critères UHR à l'interrogatoire précis et fiables tant sur la durée des symptômes que sur leur intensité et leur fréquence (notamment leur présence la dernière année), il est apparu nécessaire de créer pour l'équipe de Yung en 2005, un entretien plus approprié, la CAARMS pour Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (25).

5.2.2.1.1 Les critères Ultra Haut Risque selon la CAARMS

A l'issue de la CAARMS, trois groupes à « très haut risque » de développer un premier épisode psychotique peuvent être identifiés chez les sujets de 14 à 30 ans.

- Le premier groupe, traits de vulnérabilité génétique avec déclin du fonctionnement psychosocial (Genetic Risk and Deterioration syndrome) réunissant des sujets présentant une vulnérabilité, c'est-à-dire ayant un trouble de la personnalité de type schizotypique ou ayant un parent du premier degré souffrant d'un trouble psychotique, associé à un état à risque c'est-à-dire présence de symptômes non spécifiques (de type dépressifs, anxieux, voire obsessionnels compulsifs) à l'origine d'une souffrance psychologique avec une diminution de leur niveau global de fonctionnement définie par une réduction de 30% du score de la GAF (Global Assessment of Functioning) persistant pendant au moins 1 mois au cours de la dernière année mais depuis moins de 5 ans. Il est le moins fréquent des trois groupes.
- Le deuxième groupe, Symptômes Psychotiques Atténués (Attenuated Psychotic Symptoms) rebaptisé « Syndrome des symptômes psychotiques atténué » (APSS) depuis la sortie du DSM-5, qui regroupe les sujets présentant des symptômes psychotiques positifs atténués soit par leur intensité, soit par leur fréquence. Ils sont de nature suivante : hallucinations et idées délirantes avec maintien du sens critique, désorganisation du discours avec un contenu restant compréhensible, idées de références, croyances bizarres ou pensées magiques, expériences perceptives anormales, idées de méfiance ou de persécution. Les symptômes doivent être présents au cours de la dernière année et exister depuis moins de 5 ans. L'APSS représente la majorité des états à ultra haut risque.
- Le troisième groupe, Symptômes Psychotiques Brefs limités et Intermittents (BLIPS) qui rassemble des sujets ayant présentés des épisodes psychotiques complets mais en deçà du seuil nécessaire pour poser un diagnostic de trouble psychotique du fait d'une durée et d'une fréquence insuffisante. Chaque épisode dure moins d'une semaine et les symptômes disparaissent spontanément à chaque occasion. Les symptômes doivent être présents au cours de la dernière année et depuis moins de 5 ans.

La CAARMS définit aussi un seuil de psychose, à partir duquel l'instauration d'un traitement antipsychotique est recommandée, qui correspond à la persistance des symptômes psychotiques durant plus d'une semaine.

5.2.2.1.2 Validité de la CAARMS

En utilisant les nouveaux critères UHR de la CAARMS, une étude sur 49 sujets considérés « ultra haut risque » montre que 41% d'entre eux ont transité à 12 mois et quasiment 50% à 24 mois (26). Une étude plus récente sur 104 sujets rapporte un taux de transition de 36,4% à 1 an (23).

La CAARMS a une excellente validité intrinsèque, discriminante et prédictive et une très bonne fiabilité inter examinateur qui en fait un bon outil clinique mais également pour les études.

Elle peut être réalisée pour une évaluation unique mais également peut être répétée lors de plusieurs consultations afin de suivre l'évolution des symptômes prodromiques et du fonctionnement.

Elle comporte 28 items qui s'organisent en sept dimensions cliniques (les sous échelles de chacune sont exposées dans l'annexe 1):

1. Symptômes positifs
2. Changements cognitifs (attention, concentration)
3. Perturbation émotionnelle
4. Symptômes négatifs
5. Changement comportemental
6. Changements physiques et moteurs
7. Psychopathologie générale

Seul le premier groupe, des symptômes positifs, et ses quatre sous échelles (troubles du contenu de la pensée, idées non bizarres, anomalies de la perception, discours désorganisé) sont utilisées pour définir les critères d'état mental à risque de développer une psychose.

Pour cela, on utilise un algorithme (détaillé en annexe 2). Il prend en compte d'abord l'intensité des quatre premiers items puis leur fréquence et enfin leur durée. En fonction il classe les sujets comme étant psychotique, UHR psychose atténuée, UHR BRIFS et non à risque.

La CAARMS est le seul outil d'évaluation des sujets à haut risque de transition utilisé en français pour le moment, après avoir été traduite et validée par le Pr Krebs en 2004 (21).

C'est l'outil de repérage des états mentaux à risque le plus utilisé dans le monde.

5.2.2.2 La SIPS et la SOPS

La SOPS (Scale of Prodromal State) est la deuxième échelle permettant d'évaluer les critères UHR, et comme la CAARMS, elle différencie trois groupes à ultra haut risque. Elle a été élaborée par l'équipe américaine de Mc Glashan et Miller après la CAARMS, à partir de 1999.

Elle peut être utilisée de façon indépendante mais également intégrée à un entretien semi structuré de 19 items (comparable à la CAARMS), le SIPS (Structural Interview for Prodromal Syndrome)(27). Cette échelle recherche des symptômes dans 4 catégories, symptômes positifs, symptômes négatifs, symptômes de désorganisation et symptômes généraux.

Le protocole complet, c'est-à-dire le SIPS comprend donc la SOPS mais également l'échelle globale de fonctionnement modifiée (GAF-M), une exploration des antécédents familiaux et la recherche de critères de trouble de la personnalité schizotypique selon le DSM-5.

Les sujets qui sont qualifiés de « à haut risque » après la passation de la SIPS, sont ceux qui ont un score de 3 à 5 aux items : contenu de pensée inhabituel, méfiance/paranoïa, anomalies perceptuelles, idées de grandeur, communication désorganisée ; avec un épisode psychotique bref survenu dans les trois derniers mois (selon les critères du DSM IV), associé à un risque génétique, c'est-à-dire apparenté de premier degré avec un trouble psychotique ou troubles de la personnalité schizotypique ; et une baisse de 30% à l'échelle GAF (Global Assessment Functioning) sur la dernière année.

Une étude a évalué de manière prospective chez une trentaine de patients la valeur prédictive de la SOPS. Les taux de transition psychotique était de 40% à 6 mois et de plus de 50% à un an pour les patients ayant eu un score seuil d'UHR à la SOPS (27).

5.3 L'approche phénoménologique de Klosterkötter

5.3.1 Les symptômes de base

Dans les années 1980, les équipes germaniques de Häffner et Klosterkötter proposent une autre approche inspirée des travaux de Huber sur les symptômes de base (« Basic symptom »)(28).

Elle s'inscrit dans un courant phénoménologique, défini pour la première fois par Edmund Husserl dans *Recherches logiques*. Il s'agit d'une « science des phénomènes » c'est-à-dire une méthode qui « propose un retour aux choses mêmes, à leur signification, en se tenant non aux mots, mais aux actes où se dévoilent leur présence ». Elle a pour vocation la description des vécus et la compréhension de l'expérience de soi. Elle permet ainsi d'aborder la sphère subjective et les symptômes ressentis par les patients grâce à leur vécu propre.

Huber décrit les symptômes de base comme des symptômes présents dans différentes sphères (cognitive, sociale et affective) qui apparaissent des années avant le premier épisode psychotique. Ce sont des plaintes subjectives, identifiables pour le patient (affaiblissement des fonctions cognitives, intolérance au stress, altération des perceptions sensorielles, perte d'énergie, altérations à percevoir des émotions). Contrairement au concept de critères UHR, ces symptômes ne sont pas des versions atténuées des symptômes psychotiques mais plutôt des marqueurs plus précoces qui n'ont pas en soit des caractéristiques psychotiques mais pourraient être des précurseurs de potentiels futurs symptômes psychotiques.

Dans les symptômes de base, les sensations restent dans le domaine des émotions et l'expérience n'est pas intellectualisée. Le sujet sait instantanément que son vécu ou son ressenti est peu probable. Il a conscience que les troubles perceptifs viennent de lui et non du monde extérieur.

Les symptômes de base peuvent être activement compensés par le patient et peuvent donc être difficilement identifiables pour les autres. Le clinicien devra donc s'attacher à les rechercher par un entretien minutieux. Si le trouble est rapporté par le patient mais non manifeste pendant l'entretien, on le considérera comme un symptôme de base mais si le clinicien observe un signe clinique qui n'est pas évoqué par le patient alors on ne le cotera pas comme symptôme de base.

Une étude prospective de Klosterkötter (29) a permis de repérer ces symptômes de base dans différents domaines (à l'aide de la BSABS sur 160 sujets sur une durée moyenne de 9 ans).

Ceux précurseurs d'hallucinations visuelles : changements dans la perception de la face des personnes, micro-macropsie, changement dans la vision des couleurs, changement dans la perception et l'intensité des sons.

Ceux précurseurs des troubles de la pensée : troubles de la concentration, interférences de pensée et obsessions.

Ceux précurseurs des hallucinations auditives: troubles de la concentration, pression de la pensée et interférence de la pensée.

Ceux précurseurs du syndrome d'influence: syndrome automatique, impression d'envoûtement.

Ceux précurseurs des hallucinations cénesthésiques: Sensation de mouvement ou de pression à l'intérieur du corps ou en surface, sensation de décharges électriques ou d'écrasement.

La sensibilité de cette étude est de 80% et sa spécificité de 59%. Elle montre que l'absence de symptômes de base exclut à 96% la future transition psychotique (Valeur Prédicative Négative) et qu'à l'inverse, quand ils sont présents la probabilité d'évoluer vers une schizophrénie est de 70% (Valeur Prédicative Positive).

5.3.2 Les échelles d'évaluation des symptômes de base

5.3.2.1 La BSABS (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms)

Elle se fonde sur la description phénoménologique de symptômes de base, rapportés par le patient lui-même, classés en 6 catégories: les troubles de la cognition, les cénesthésies, les stratégies de coping, les déficiences dynamiques, les perturbations de la perception et de l'action et les troubles végétatifs centraux. Ces expériences subjectives échappent aux entretiens cliniques basés sur la recherche de symptômes psychotiques et nécessitent donc de savoir écouter le vécu du patient. Elles peuvent être présentes tout au long de l'évolution de la maladie (phase prodromique, phase aiguë ou résiduelle).

C'est une échelle très précise de 178 items, mais longue à réaliser.

Une version réduite existe, la BSABS-P (Bonn Scale Assessment for Basic Symptoms-Prediction list).

Dans une étude de Schultze-Lutter et Klosterkötter (30), deux groupes de critères de symptômes de base (qui se chevauchent partiellement) ont été individualisés pour définir au mieux les sujets à risque de transition psychotique à court terme.

Les critères « à risque » COPER (COgnitive-PERceptive) comprenant 10 symptômes de base cognitivo-perceptifs. Pour remplir les critères, nécessité d'avoir au moins un de ces 10 symptômes avec un score supérieur ou égal à trois au cours des trois derniers mois et une première manifestation survenue au moins 12 mois auparavant.

Les critères « à haut risque » COGDIS (COGnitive DISturbance) comprenant 9 symptômes de base cognitifs. De la même manière, les critères sont remplis si présence d'au moins deux symptômes sur ces 9 et un score supérieur ou égal à 3 au cours des trois derniers mois.

Les critères COGDIS se sont révélés plus fiables que les COPER pour prédire une transition psychotique et constitueraient des facteurs de risque à la survenue imminente d'une psychose. Les travaux de Schultze-Lutter et son équipe retrouvent en 2006 un taux de transition de 23,9% pour les sujets présentant les critères COGDIS et 19,8% pour les sujets présentant les critères COPER.

5.3.2.2 La SPI-A

Une autre échelle s'intéressant également à ces symptômes de base de Huber a été développée, la SPI-A (the Schizophrenia Proneness Instrument, Adult-version)(31). Il s'agit d'un entretien semi structuré d'une durée d'environ une heure, permettant d'être passé au cours d'une consultation avec le patient. Il s'utilise conjointement avec le SIPS (ou la SOPS seule) ou la CAARMS. L'échelle comprend 58 items répartis en 7 dimensions et s'attache à rechercher les symptômes de base éprouvés subjectivement par le patient, comme pour la BSABS, qu'il conviendra d'approfondir en entretien, le sujet pouvant s'être habitué à ses symptômes et ne plus les vivre comme une souffrance et avoir mis en place des stratégies de coping. La fréquence est le critère de cotation principal de sévérité qui est évaluée sur la période des trois derniers mois.

Il existe une version adaptée pour les enfants et adolescents (de 8 à 18 ans), la SPI-CY (Child and Youth) (32) mais qui n'a pas été traduite ni validée en français. Elle comprend 50 items répartis en 4 groupes avec un score de sévérité également en fonction de la fréquence des symptômes. Certains items peuvent nécessiter la réponse des parents.

5.4 Quels critères choisir?

Les symptômes de base qui peuvent être compensés sont des plaintes subjectives du patient qui les perçoit comme des troubles perceptifs et qui ne sont pas forcément observables par l'entourage contrairement aux symptômes UHR qui peuvent être plus visibles, perçus par le patient comme un changement de l'environnement qu'il interprète de manière erronée.

Ces différents outils, la CAARMS ou SIPS pour les critères UHR et la BSABS ou la SPI-A (ou CY) pour les symptômes de bases peuvent s'utiliser isolément ou en association. Chacun permettant de dépister des signes précurseurs de la maladie à différentes périodes de la phase prodromique.

Les symptômes de base permettraient donc de rechercher des signes précoces, avant même l'apparition de symptômes atténués et donc mettre en place une intervention encore plus en amont.

5.5 Valeur prédictive de transition psychotique

La détection précoce, initialement envisagée pour permettre une prise en charge rapide afin de diminuer la DUP (durée de psychose non traitée) a finalement évolué vers une recherche de facteurs prédictifs de transition psychotique.

Tout d'abord, dans une étude en 2001, dont nous avons parlé précédemment, Klosterkötter met en évidence qu'en l'absence de symptômes de base chez les patients considérés « à risque », la transition vers une schizophrénie est exclue à 96% (29). Plus récemment l'étude Basel en 2009, a montré que le risque de transition psychotique à 7 ans était particulièrement élevé chez les sujets à risque avec un score élevé de repli social, anhédonie et méfiance (33).

L'étude nord-américaine NAPLS, conduite par Seidman en 2010, a quant à elle, identifié 5 critères cliniques considérés comme prédictif d'une évolution vers la psychose (34) :

1. La vulnérabilité génétique
2. Un fonctionnement social défavorable
3. Un score important de troubles du contenu de la pensée
4. Un score élevé de paranoïa/méfiance
5. Des abus de substances dans les antécédents

Résultats confirmés dans une étude de 2011 sur une cohorte indépendante de la PACE Clinic qui retrouve également une corrélation entre la transition psychotique et trois de ces mêmes critères prédictifs (vulnérabilité génétique, troubles du contenu de la pensée, fonctionnement social) (35).

D'autres données issues de la cohorte européenne EPOS ont démontré que la valeur prédictive de transition psychotique pourrait être augmentée par l'association des critères symptômes de base de la BSABS et les critères UHR du SIPS (36). Dans ce modèle, 6 variables sont mises en évidence (pensées bizarres, troubles du sommeil, symptômes positifs, nombres d'années d'études, troubles de la personnalité schizotypique, niveau de fonctionnement antérieur) avec une valeur prédictive positive de 83,3%.

L'approche actuelle est motivée par la volonté de créer un Index Pronostic afin d'estimer un risque plus précis et individualisé, réparti en classe pour s'éloigner de cette vision dichotomique de « à risque/non à risque » à partir d'un seul cut-off (induisant une perte de sensibilité). Dans une étude menée par Klosterkötter, 4 classes sont ainsi définies qui correspondent à un risque de transition psychotique à 18 mois de 3,5% pour la classe I, 8% pour la classe II, 18,4% pour la classe III et 85,1% pour la classe IV. La durée estimée avant la transition psychotique varie selon les classes, entre 537,1 jours pour la classe I et 356,4 jours pour la classe IV (37).

6. Examens complémentaires

6.1 Marqueurs biologiques

Compte tenu de la difficulté du diagnostic précoce se basant sur des critères cliniques seuls, la recherche dans ce domaine a l'espoir de pouvoir identifier des marqueurs biologiques qui pourraient être prédictifs d'une transition psychotique et éliminer des diagnostics différentiels.

6.1.1 Marqueurs génétiques

Les études GWAS ont permis de mettre en évidence 108 loci associés au risque de schizophrénie (38) mais ont une très faible valeur prédictive puisqu'un risque relatif inférieur à 1,2, n'expliquant pas l'héritabilité de la maladie (39).

6.1.1.1 Anomalies chromosomiques associées à la maladie

La délétion en 22q11 responsable du syndrome de DiGeorge, évolue elle, chez 30% des porteurs vers la schizophrénie (40). Ces patients peuvent donc être considérés comme des sujets à ultra haut risque de transition psychotique.

La translocation balancée t(1.11)(q42.1; q14.3) est associée à un risque 25 à 50 fois supérieur de développer une schizophrénie ou trouble bipolaire ou épisode dépressif majeur (41).

6.1.1.2 Epigénétique

Compte tenu de l'importance de l'hypothèse interaction entre gène et environnement dans le développement de la schizophrénie, la recherche de marqueurs épigénétiques paraît pertinente pour rechercher des marqueurs prédictifs.

De premiers résultats montrent qu'au cours de la transition psychotique la méthylation de gènes impliqués dans les voies métaboliques, l'inflammation et le neurodéveloppement diffèrent par rapport aux sujets sains (42).

6.1.2 Anomalies métaboliques inflammatoires

Certaines maladies métaboliques et inflammatoires peuvent s'exprimer par des symptômes psychiatriques secondaires aux atteintes neurologiques.

Il est donc important d'éliminer ces diagnostics différentiels devant l'apparition de symptômes pouvant faire évoquer un état mental à risque ou une entrée en schizophrénie, d'autant qu'il peut exister des traitements efficaces.

Notons les encéphalites à anticorps anti récepteurs NMDA, la maladie de Wilson, le déficit en ornithine transcarbamylase.

6.1.3 Marqueurs de stress

Le stress psychologique induit une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien qui semble présente dès l'émergence de la schizophrénie lors du premier épisode psychotique (43).

Une méta-analyse en 2015 de Chaumette et al, retrouve une élévation du cortisol basal chez les sujets état mental à risque comparativement aux sujets contrôles sains (44). Cependant la valeur prédictive du taux de cortisol pour déterminer le risque de transition sur les UHR semble peu certaine compte tenu de nombreux facteurs confondants.

6.2 Imagerie cérébrale

Les études de ces dernières années retrouvent des anomalies cérébrales dans les états mentaux à risque :

- Structurales : diminution bilatérale des volumes de matière grise au niveau frontal (cortex cingulaire antérieur gauche et gyrus frontal moyen droit), des gyrus temporaux moyen et supérieur et au niveau de l'hippocampe droit chez les sujets à risque (toute évolution confondue) versus sujets contrôle sains (45).

- Fonctionnelles : les IRM fonctionnelles ont mis en évidence des anomalies dans l'activation de certaines zones cérébrales qui seraient présentes chez les sujets à risque jusqu'au premier épisode psychotique (versus sujets contrôles sains) avec une évolution croissante de l'intensité ; au niveau du cortex préfrontal et cingulaire antérieur, les ganglions de la base, l'hippocampe et le cervelet (46).

- Biochimiques : anomalies corrélées directement aux atteintes structurales corticales (47) et fonctionnelles (48) des sujets à risque. On note une diminution du taux de Glutamate au niveau thalamique chez les sujets à risque versus contrôle sains (49). Et une élévation des niveaux de Dopamine synthétisée dans le striatum (50) avec des taux plus élevés chez ceux qui vont transiter (51).

Il est à noter que ces résultats, obtenus sur des petits échantillons, devront donc être confirmés par des études ultérieures.

Il n'a pas été démontré pour le moment de différence entre transiteurs et non transiteurs qui fait consensus, les études ayant montré des résultats disparates sur ce sujet et toujours sur un faible échantillon de patients.

Cependant, les études d'imagerie permettent progressivement de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le développement de la schizophrénie voire plus récemment même de prévoir potentiellement son apparition.

Mais dans la pratique, l'imagerie cérébrale dans la schizophrénie ne s'utilise pas actuellement à visée diagnostique que ce soit à la phase déclarée de la maladie ou lors de phase prodromique.

L'imagerie représente donc une voie d'avenir qui pourrait aider au diagnostic précoce mais probablement toujours en association avec d'autres données notamment cliniques, neurocognitives ou d'électrophysiologie (52).

7. Troubles cognitifs

7.1 De la phase prémorbide

Les troubles cognitifs dans la phase prémorbide influencés par la génétique sont des marqueurs de vulnérabilité.

La littérature retrouve très précocement dans le développement une diminution des capacités cognitives dans l'enfance des patients schizophrènes (53) avec une diminution du Quotient Intellectuel (QI) dès l'âge de 7 ans (54) et un retard de langage (55) comparativement aux enfants du même âge qui ne développeront pas de schizophrénie.

Il est intéressant de souligner qu'il existe également une altération des fonctions cognitives chez les sujets à haut risque familial de psychose comparativement aux sujets sains mais moins marquée que chez les patients schizophrènes (56). Ce qui souligne bien la participation génétique qui sous tend ces troubles cognitifs.

7.2 Des UHR

Les études ont pu mettre en évidence un profil cognitif retrouvé chez les UHR mais également se sont attelées à identifier des troubles cognitifs spécifiques présents chez les UHR qui transiteront versus ceux qui ne transiteront pas afin d'en faire potentiellement des marqueurs prédictifs.

La littérature retrouve chez les UHR des déficits cognitifs moins intenses que ceux retrouvés lors du premier épisode ou au cours de la maladie établie et s'apparenteraient plus à ceux des sujets à haut risque familial avec notamment des troubles concernant la mémoire visuelle, verbale et visuo-spatiale, la vitesse de traitement de l'information, les capacités intellectuelles et attentionnelles et la cognition sociale (57).

Les résultats des études sont hétérogènes concernant la valeur prédictive de transition psychotique des troubles cognitifs chez les UHR. Il apparaît pourtant que les troubles cognitifs seraient plus importants chez les UHR qui transiteront (versus ceux qui ne transiteront pas) concernant la cognition chaude c'est-à-dire (émotionnelle) (58) et la cognition froide (ou rationnelle) (57).

8. Fonctionnement et qualité de vie

La notion de souffrance significative et d'altération du fonctionnement permet en général de différencier un facteur de risque asymptotique d'un trouble authentique. D'ailleurs le concept d'état mental à risque ne nécessite pas obligatoirement une altération du fonctionnement.

Une étude de Fusar-Poli en 2015 a pourtant montré une diminution significative de la qualité de vie et du fonctionnement global dans les états mentaux à risque (similaire à celle décrite chez les patients schizophrènes) comparativement aux sujets sains (59).

9. Les comorbidités

Chez les sujets à risque, on retrouve fréquemment des comorbidités psychiatriques notamment jusqu'à 40% de troubles dépressifs et 15% de troubles anxieux marqués par des passages à l'acte autoagressifs et suicidaires, des troubles de la volition et une altération du fonctionnement global (60).

Les comorbidités addictives sont également nombreuses avec au premier plan les consommations de cannabis. Effectivement comme nous le développerons ultérieurement, d'une part, les sujets à risque sont plus nombreux à consommer du cannabis et dans des quantités plus importantes que les sujets sains et d'autre part les symptômes positifs sont plus sévères chez les consommateurs (61).

Après le cannabis, l'alcool est le deuxième produit le plus utilisé chez les sujets à risque avec un taux estimé de mésusage (selon le DSM IV) de 10 à 30%.

Il existe très peu de données sur les consommations d'autres substances illicites qui semblent minimales chez les sujets à risque avec toutefois une préférence pour les hallucinogènes qui seraient plus fréquemment utilisés (62).

10. Evolution et pronostic des sujets à risque

10.1 La transition

10.1.1 Définition

Le seuil de psychose est défini d'une manière empirique et arbitraire et peut varier selon les auteurs.

En effet il est difficile de réduire l'entrée dans la maladie à un temps défini alors que nous venons précisément de montrer que l'évolution vers la schizophrénie doit être plutôt envisagée comme un continuum évolutif de symptômes (dans leur fréquence, intensité, et durée) où la frontière entre prodromes et maladie constituée est compliquée à situer.

Cependant, pour définir des critères d'état mental à risque il faut bien évidemment définir également un stade d'entrée dans la maladie que l'on nomme transition. Assimilée au premier épisode psychotique, elle ne signifie cependant pas une évolution certaine vers une schizophrénie. Mais c'est le moment où le médecin doit être en mesure de poser un diagnostic s'appuyant habituellement sur les classifications internationales : pour le DSM-5, le trouble psychotique bref est défini par des symptômes (délire, hallucinations, désorganisation) d'une durée de un jour à un mois. Et pour la CIM 10, le trouble psychotique et transitoire doit durer de un jour à trois mois.

Avec l'évolution du concept d'état mental à risque que nous venons de détailler précédemment, les différents auteurs se sont donc penchés sur des critères de transition psychotiques définis par les différents outils d'évaluation permettant de faire la distinction entre état mental à risque, non à risque et épisode constitué. Ainsi la CAARMS définit le seuil de transition par un premier épisode psychotique se caractérisant par la présence d'au moins un symptôme psychotique (positif) franc, survenant plusieurs fois par semaine sur une durée supérieure à une semaine (21).

Dans le SIPS/SOPS le premier épisode psychotique correspond à la présence d'au moins un symptôme psychotique sur une durée supérieure à une heure par jour, plus de 4 jours par semaine pendant au moins un mois. Cette durée peut se réduire à un jour si un ou plusieurs symptômes psychotiques présents sont dangereux avec une désorganisation importante (27).

Notons que le seuil d'entrée dans un trouble psychotique est supérieur avec le concept d'états mentaux à risque comparativement aux classifications internationales puisque les symptômes peuvent durer jusqu'à une semaine dans le BLIPS selon les critères UHR.

On remarque également que seuls les symptômes positifs sont pris en compte dans les critères de transition psychotique mettant de côté les symptômes négatifs ou cognitifs pouvant participer à l'altération du fonctionnement et de la qualité de vie chez les UHR indépendamment de leur évolution ultérieure (63).

Enfin, cette définition est d'autant plus importante qu'elle correspondrait au seuil clinique à partir duquel l'instauration d'un traitement antipsychotique serait recommandée.

10.1.2 Vers quelle psychose ?

En cas de transition, l'évolution reste incertaine. En effet après un premier épisode psychotique, on compte de nombreux diagnostics : schizophrénie, trouble bipolaire, trouble schizo-affectif, trouble schizophréniforme, psychose pharmaco induite, psychose réactionnelle brève, psychose organique ou psychose paranoïaque.

Une méta-analyse de Fusar-poli de 2013 portant sur 2182 sujets à haut risque (sur 23 études) a montré un taux de transition psychotique de 26 %, sur une durée de suivi moyenne de 2,35 ans. Parmi les 560 sujets ayant transité, 73% ont développé une psychose « schizophrénique » contre 11% de psychose dite affective. Au total, le risque d'évoluer vers une schizophrénie était donc de 15,7% sur l'ensemble de ces patients « à risque » (sur une durée moyenne de 2 ans)(64).

10.1.3 La diminution des taux de transition

Le risque relatif de transition psychotique est de 400 fois supérieur au risque de la population générale, chez les sujets « à haut risque de psychose ».

Mais les taux de transition varient dans les faits de 10 à 30% selon les centres et les critères.

De plus les dernières études montrent des taux de transition en décroissance comparativement aux résultats des études antérieures.

Ainsi en 2003, une étude de Yung retrouvait un taux de transition de 34% à 6 mois comparable aux autres résultats de l'époque. Alors que les études plus récentes montrent une évolution meilleure. Citons notamment l'étude NEURAPRO de Mc Gorry en 2017 qui retrouve à 6 mois un taux de transition de 5 à 6,7% et entre 11,2 et 11,5% à 12 mois.

Parmi les hypothèses suggérées, nous pouvons bien sûr supposer que le repérage plus précoce par des centres spécifiques qui commencent à se développer et à être plus visibles a permis des prises en charge spécifiques pour ces patients, modifiant potentiellement leur trajectoire.

Mais il faut noter également que nous avons encore peu d'années de recul sur ces dispositifs et que les transitions psychotiques interviendront peut-être plus tard et en dehors de la période de suivi.

Et enfin, ces nouveaux centres gagnant en popularité, peuvent par leur plus grand recrutement de patients majorer les faux positifs et ainsi biaiser les taux de transition. Yung parle d'un effet de « dilution » du taux de transition par les faux positifs.

10.2 Du premier épisode au traitement

C'est la période appelée durée de psychose non traitée (DPNT) ou DUP pour Duration of Untreated Psychosis, séparant le début de la phase psychotique de l'instauration du traitement et qui peut durer de plusieurs semaines à quelques années (en moyenne deux ans).

D'après de nombreuses études, nous savons qu'une DUP longue est un facteur de mauvais pronostic. Une méta-analyse de 2005 montre une corrélation positive entre une DUP prolongée et une symptomatologie négative et une altération du fonctionnement social plus marquée ainsi qu'une réponse aux antipsychotiques moins bonne.

Il existe de nombreuses causes qui peuvent participer à une DUP longue : la stigmatisation de la maladie mentale qui peut retarder les recours aux soins, l'aboulie et le défaut d'insight qui sont des freins à la demande de soins émanant du patient, le repli sur soi avec isolement pouvant retarder le repérage des symptômes par l'entourage, un bon niveau cognitif prémorbide qui permet une meilleure adaptation et donc des consultations plus tardives (65).

10.3 Le devenir, en dehors de la transition

La majorité des sujets considérés comme « à haut risque de transition » ont certes un risque majoré de développer un trouble psychotique, mais une grande partie d'entre eux n'auront pas cette trajectoire.

De la même manière que le seuil de transition a dû être défini, des critères sont également nécessaires pour déterminer les autres évolutions :

La rémission : régression des symptômes psychotiques atténués (qui doivent être inférieurs au seuil requis par la CAARMS) associée à un bon niveau de fonctionnement (SOFAS supérieure ou égale à 70 ou un gain de 5 points minimum)

La guérison : persistance d'une rémission de plus de 6 mois

La récurrence : critères UHR à nouveau atteints après une rémission (et avant guérison)

La rechute : critères UHR à nouveau présents après une période de guérison

Une étude de 2014 rapporte, sur 6 années de suivi, une amélioration clinique globale chez 40% des sujets UHR avec au cours des deux premières années une diminution des symptômes psychotiques atténués puis une amélioration plus lente des symptômes thymiques. Aucune différence significative n'avait été notée entre les sujets en rémission comparativement aux autres concernant les caractéristiques cliniques initiales et les données socio-démographiques (66).

Une étude plus récente, de 2018 retrouve des résultats similaires : 43,2% de guérison ou rémission chez 202 sujets UHR (67).

Mais le risque de transiter est-il vraiment le seul à prendre en compte ?

Comme nous l'avons vu précédemment, les sujets à « à risque » présentent déjà une altération de leur fonctionnement global proche de celui des patients schizophrènes ou des premiers épisodes psychotiques (68).

L'installation d'un faible niveau de fonctionnement semble indépendante de l'évolution ou non vers une transition psychotique (69).

Les sujets à risque qui n'évolueront pas vers la psychose auront certes une amélioration fonctionnelle mais avec un niveau de fonctionnement toujours inférieur à celui des sujets non à risque, puisqu'il persistera chez eux des symptômes psychotiques, des troubles de l'humeur ou des troubles anxieux infraliminaires (70).

Finalement cette catégorie UHR repère une population de sujets à risque de troubles psychiatriques émergents au sens large, ne se limitant pas à la seule transition psychotique.

De nombreux chercheurs et praticiens soulignent donc l'importance de prendre en charge ces sujets UHR indépendamment de leur trajectoire en insistant sur l'importance de la répercussion des symptômes sur le fonctionnement et la qualité de vie qui peut être majeure même en l'absence de transition d'autant plus au moment de l'adolescence. Il n'existe pas de recommandation de traitement pour ces patients là qu'il faut donc accompagner avec des soins adaptés et évolutifs en fonction des plaintes, demandes et difficultés de chacun.

11. Intérêt du repérage précoce

11.1 Les enjeux sociétaux

Les coûts indirects et directs liés à la schizophrénie sont estimés en France à 15 milliards d'euros chaque année. Les soins en lien avec la maladie (traitements, consultations, hospitalisations) sont la première source de dépense auxquels s'ajoutent les coûts des complications psychiatriques et addictives, somatiques et iatrogènes.

Les coûts indirects sont également nombreux du fait d'une importante surmortalité dans la schizophrénie (espérance de vie inférieure de 10 ans versus population générale avec 10% de suicide soit 3000 décès par suicide en France par an, décès prématurés liés aux comorbidités addictives) et une invalidité conséquente (3^{ème} selon l'OMS, dans le groupe des dix maladies entraînant le plus d'invalidité, 20% des patients nécessitant une hospitalisation au long cours ou un placement dans un centre médico-social).

Or comme nous venons de l'expliquer, un retard de prise en charge avec un allongement de la psychose non traitée majore les coûts de la maladie à cause d'une rémission plus lente, plus de résistance aux traitements, plus de rechutes et un moins bon fonctionnement social.

Le repérage précoce est donc un enjeu majeur dans la réduction des dépenses de santé liées à la schizophrénie.

Le bénéfice attendu de la prévention, permettant des prises en charge précoces, est important. Selon un rapport britannique de 2014, un euro investi pour la prévention en ferait épargner 15 (65).

11.2 Prévention primaire

11.2.1 L'objectif

La prévention dans le domaine de la schizophrénie se situe entre la prévention primaire et la prévention secondaire. Mais il s'agit surtout d'une prévention dite ciblée puisqu'elle intervient chez une population spécifique (le risque de transition dans la population générale ou chez les apparentés de malades étant trop faible pour une prévention plus élargie).

L'enjeu est de faire venir aux soins des jeunes qui, même s'ils ont déjà des symptômes non spécifiques et des plaintes, ne viendraient pas consulter spontanément.

Il est donc important de former les professionnels et pas seulement médicaux mais plus largement ceux qui sont en contact avec des adolescents, afin qu'ils puissent les repérer et les orienter vers les centres spécialisés qui se développent actuellement (et qui semblent montrer des résultats intéressants dans la baisse des taux de transition).

11.2.2 Les outils

Tout d'abord il semble important de former les professionnels de santé de première ligne au dépistage des premiers signes des troubles psychiatriques ce qui faciliterait l'orientation et le suivi ultérieur des patients. En Suisse, le programme Swiss Early Psychosis Project débuté en 1999 a permis de former plus de 800 médecins généralistes aux signes d'alerte précoces de la psychose. Stratégie qui est également prônée dans les programmes canadiens.

L'information et la destigmatisation en population générale sont également un deuxième pilier de la prévention. En effet, les idées reçues concernant la psychiatrie ont des conséquences sur les patients, l'observance des traitements et l'accès aux soins. La diffusion d'informations de qualité auprès de la population est également entravée par cette stigmatisation ce qui constitue un frein au repérage précoce de signaux d'alerte et aux demandes de consultations. L'auto stigmatisation est la source de sentiment de honte, de mésestime de soi et de culpabilité à la fois chez le patient mais aussi chez son entourage (71).

Des programmes d'actions voient le jour portés par cette constatation et les recommandations internationales qui affichent comme un enjeu prioritaire la lutte contre la stigmatisation. Ils associent des campagnes de communications et des interventions de proximité. Time to change en est un exemple en Angleterre, qui a permis selon une étude de 2013 (72) de diminuer le niveau de discrimination déclaré par les patients suivi en psychiatrie de 11,5% en moyenne avec une amélioration dans les difficultés pour obtenir et conserver un emploi.

Ces programmes peu développés en France semblent être un atout majeur dans la prévention en matière de santé mentale et notamment dans le repérage et la prise en charge précoce de la schizophrénie.

11.3 La place du diagnostic

11.3.1 Pour le professionnel

Dans ce domaine d'intervention précoce, le clinicien ne pourra pas s'appuyer sur un diagnostic clairement établi, puisqu'il n'existe pas encore de diagnostic de syndrome de psychose atténué dans le DSM, et que même dans les cas de premier épisode psychotique l'évolution reste incertaine. Ce changement de paradigme oblige donc le clinicien à s'inscrire dans une démarche probabiliste à laquelle il n'est pas formé et qui peut le mettre en difficulté dans le contexte actuel où l'annonce diagnostique est importante (priorité de santé publique depuis les années 2000).

De plus, il est important de rappeler que les critères dits UHR ne peuvent être posés que par des praticiens formés, travaillant très souvent dans des structures de soins spécialisées ou dans un but de recherches.

11.3.2 Pour le patient et son entourage

Même si l'objectif du repérage précoce est d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients par une prise en charge précoce, la question des conséquences de l'annonce du statut de risque de psychose sur lui et son entourage peut se poser.

L'annonce peut être vécue positivement, permettant une meilleure compréhension des troubles et une forme de reconnaissance de la souffrance favorisant le soutien que ce soit médical ou familial.

Toutefois il semble important de prendre en considération la détresse que peut générer une telle annonce sur un individu et le risque d'auto stigmatisation.

12. Problèmes et limites éthiques

Même si les auteurs ont démontré depuis de nombreuses années, l'existence de signes précoces (spécifiques et non spécifiques) durant la phase prodromique précédant le premier épisode psychotique, cette notion de symptômes prodromiques est soumise à controverse. En effet, leur spécificité et leur validité pour prédire l'évolution vers la psychose ne sont pas encore démontrées.

Un adolescent peut développer des symptômes de ce type sans évoluer vers un trouble, notamment dans cette période de remaniement existentiel et où il peut connaître également des prises de toxiques.

S'il y a un réel consensus sur l'intérêt d'intervenir aussi précocement que possible lors du premier épisode, des questions demeurent concernant les sujets à haut risque. Le problème des faux positifs, les effets secondaires des traitements qui pourraient être parfois instaurés prématurément, le caractère traumatique ou stigmatisant pour un sujet d'être qualifié d'« à risque », et les faux négatifs qui pourraient ainsi échapper aux soins.

II Les UHR et les consommations de cannabis

1. L'usage de cannabis

1.1 Le cannabis

1.1.1 La plante

Le cannabis qui est classé comme stupéfiant en France est une plante dont les effets neuropharmacologiques sont essentiellement dus au delta-9-tetrahydrocannabinol (THC).

Son espèce la plus répandue est le chanvre indien (*Cannabis sativa*) et on le trouve sous trois formes : la résine (ou le « haschich »), l'herbe (tiges, feuilles) qui se fument le plus souvent sous forme de « joint » avec du tabac, et l'huile (au principe actif plus concentré) qui se consomme à l'aide d'une pipe.

1.1.2 Le marché du cannabis

Le marché du cannabis en France représente la moitié du chiffre d'affaires de l'ensemble des drogues illicites.

Une grande majorité de consommateurs de cannabis (69,8%) déclarent obtenir le cannabis gratuitement, par des dons et des consommations partagées. L'achat auprès d'un réseau de proches ou d'amis constitue la deuxième source d'approvisionnement (54,4%), puis le recours à un revendeur (habituel 37,5%, inconnu 25,9%), l'autoculture de cannabis représenterait seulement 4,9% et l'achat sur internet semble minime (1,4%) (73).

1.1.3 Les taux de THC

Le taux de THC dans la résine a doublé en 10 ans, en réponse à une plus forte appétence ces dernières années des usagers pour l'herbe considérée comme un produit de « bonne qualité » (73).

1.1.4 L'effet du cannabis

Le cannabis fumé entraîne des effets neuropsychiques 15 à 20 minutes après son inhalation chez un consommateur occasionnel (plus tardif chez un consommateur régulier).

La prise de cannabis provoque un sentiment de bien-être et une euphorie modérée en général avec secondairement une somnolence, des troubles de l'attention et une altération de la mémoire à court terme.

Elle peut aussi donner lieu à des symptômes psychiatriques que nous détaillerons plus loin ainsi que les conséquences d'une consommation chronique.

Une consommation élevée peut entraîner une dépendance qui induit des conséquences sur la vie sociale.

1.1.5 Cadre légal

Concernant le cadre légal, le cannabis est considéré comme un stupéfiant et son usage est interdit en France. La loi du 31 décembre 1970 (intégrée dans le Code de la santé publique et le Code pénal) stipule qu'en acheter, en consommer, en détenir, en donner, en revendre, en cultiver, en transporter ou conduire après en avoir consommé sont autant d'infractions à la loi, qui sont passibles de sanctions devant les tribunaux, quelle que soit la quantité de cannabis concernée.

1.1.6 Le cannabidiol

Le Cannabidiol (CBD) est un composant également présent dans la plante de cannabis, qui agit sur les récepteurs endocannabinoïdes, comme le Delta 9-THC mais sans provoquer les mêmes effets. Il diffère donc par ses propriétés relaxantes, anxiolytiques voire sédatives et serait dépourvu d'effets euphorisants et addictogènes (73).

1.2 Epidémiologie

La France est le premier pays consommateur de cannabis en Europe et le cannabis est la substance illicite qui y est le plus consommée.

1.2.1 Chez les adolescents

Le cannabis est la première substance illicite consommée par les adolescents.

1.2.1.1 Les jeunes collégiens

L'expérimentation débute essentiellement en 4^{ème} où un élève sur 10 déclare avoir déjà fumé du cannabis au moins une fois. Il existe en fait une très forte progression de l'expérimentation, qui est quasi inexistante en 6^{ème}, estimée à 1,4% et qui se majore jusqu'à atteindre 23,9% en 3^{ème}.

Dans cette tranche d'âge l'expérimentation est significativement plus importante chez les garçons comparativement aux filles.

Les niveaux d'expérimentation du cannabis au collège en 2014 se superposent à ceux de 2010.

1.2.1.2 A la fin de l'adolescence

L'enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense) montre en 2017 que l'âge moyen de l'expérimentation de cannabis en France chez les jeunes de 17 ans est de 15,3 ans (similaire aux résultats de 2010 et de 2014).

En 2017, 39,1% des adolescents de 17 ans ont déjà expérimenté le cannabis. Cette prévalence est en nette diminution et est la plus basse jamais retrouvée dans l'enquête ESCAPAD puisque qu'elle retrouve une diminution respective de 9 points et de 11 points par rapport à celles de 2014 et de 2002 (où la moitié des adolescents étaient expérimentateurs).

La baisse des consommations de cannabis concerne à la fois l'usage dans l'année et également l'usage régulier.

Ce recul est observé dans les deux sexes mais les usages sont d'autant plus masculins que leur fréquence est importante.

1.2.2 Chez les adultes

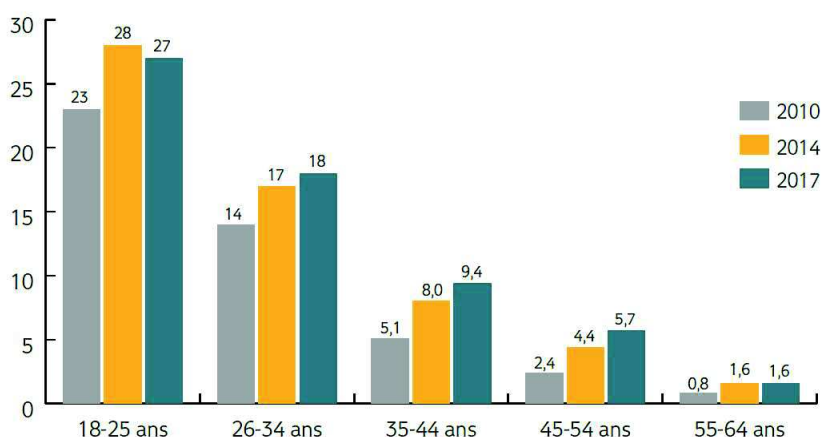
L'expérimentation du cannabis est stable depuis 2014, estimée en 2016 à 42% chez les adultes de 18 à 64 ans et majoritaire chez les hommes (51% contre 34% chez les femmes). L'usage actuel de 11% dans cette tranche d'âge est également stable et de la même manière prédomine chez les hommes (15% versus 7%).

L'usage de cannabis est décrit comme un phénomène générationnel puisque les premiers usages sont prédominants entre 15 et 25 ans avec un nombre d'expérimentateurs maximal entre 26 et 34 ans.

La consommation concernant surtout les jeunes (28% entre 18 et 25 ans) diminue ensuite nettement avec l'âge pour atteindre seulement 2% chez les plus de 55 ans.

Les garçons expérimentent plus tôt, consomment plus régulièrement et sont plus nombreux à consommer à l'âge adulte.

Tous les niveaux sociaux sont concernés même si les personnes sans emploi ou avec une scolarité plus courte semblent plus nombreuses à consommer du cannabis (74).



Source : Baromètres santé 2010, 2014 et 2017, exploitation OFDT

Figure 2 : Part des consommateurs de cannabis au cours de l'année selon l'âge entre 2010 et 2017 (en %)(74)

1.3 Nosographie

On distingue dans la consommation de substances trois types de comportements :

- le non usage : absence de consommation primaire ou secondaire
- l'usage simple : consommation usuelle d'un produit sans qu'il ne présente de caractère pathologique. Modulable en fonction de l'environnement, des besoins ou des envies, des effets négatifs, de la disponibilité du produit.
- le mésusage : toute conduite de consommation d'une ou plusieurs substances psychoactives caractérisée par l'existence de risques et/ou de dommages et/ou de dépendance.

1.3.1 Dans la CIM 10

1.3.1.1 Le mésusage

La CIM 10 distingue dans le mésusage (75) :

- L'usage à risque se définissant par une consommation de substance pendant 12 mois entraînant au moins une des conséquences psychosociales suivantes : incapacité à remplir des obligations majeures, prises de risques, transgression de la loi, poursuite de la consommation malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux.
- L'usage nocif se caractérisant par la consommation répétée induisant des dommages physiques, psychoaffectifs ou sociaux pour le sujet lui-même ou pour son environnement proche ou éloigné sans atteindre le seuil de la dépendance physique ou psychique et dont le caractère pathologique est défini à la fois par la répétition de la consommation et le constat des dommages induits.
- L'usage avec dépendance qui se définit par l'impossibilité de s'abstenir de consommer. Il associe une dépendance physique qui se traduit par un phénomène de tolérance et un syndrome de sevrage et par une dépendance dite psychique (se traduisant par un besoin irrésistible de consommer ou craving).

1.3.1.2 La dépendance

La dépendance au cannabis dans la CIM-10 se définit par au moins 3 des manifestations parmi les 6 suivantes, sur une durée d'un an :

- Tolérance
- Manifestations de sevrage et consommation de substances pour diminuer les symptômes de sevrage
- Désir puissant ou compulsif de substances
- Difficultés à contrôler la consommation
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de la consommation de substances.
- Poursuite de la consommation malgré la survenue de conséquences nocives

1.3.2 Dans le DSM

1.3.2.1 Abus de substance

Le DSM-IV-TR a quant à lui, défini des critères d'abus de substance :

A- Utilisation d'une substance, altération du fonctionnement et souffrance clinique

- incapacité professionnelle majeure
- situations physiques dangereuses
- problèmes judiciaires répétés
- problèmes interpersonnels et sociaux

B- Sans atteindre le niveau de dépendance

1.3.2.2 Dépendance

Les critères de dépendance selon le DSM-IV-TR sont les suivants :

Utilisation d'une substance, altération du fonctionnement et souffrance clinique avec 3 critères sur 7 parmi les suivants :

- 1- tolérance ou accoutumance
- 2- syndrome de sevrage
- 3- quantité ou durée plus importante que prévue
- 4- désir ou effort pour diminuer ou contrôler la consommation
- 5- beaucoup de temps passé à consommer
- 6- abandon des activités professionnelles
- 7- critères de l'abus

Avec ou sans dépendance physique si présence du critère 1 ou 2

1.3.2.3 Trouble lié à l'usage

Plus récemment le DSM 5 définit les troubles liés à l'usage d'une substance (TUS) selon leur gravité (76).

Concernant le cannabis : consommations entraînant au moins 2 des manifestations, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. Le cannabis est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Désir persistant, ou efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cannabis
3. Beaucoup de temps passé pour obtenir du cannabis, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets
4. Craving, ou désir irrésistible de consommer du cannabis
5. Difficultés à remplir ses obligations professionnelles, scolaires ou familiales à cause de la consommation répétée de cannabis
6. Utilisation de cannabis poursuivie malgré des problèmes relationnels ou sociaux persistants ou récurrents susceptibles d'avoir été causé ou exacerbé par le cannabis
7. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de cannabis
8. Consommation répétée de cannabis dans des situations potentiellement dangereuses
9. Utilisation de cannabis poursuivie malgré des problèmes psychologiques ou physiques persistants ou récurrents susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par la substance
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes de cannabis pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de cannabis
11. Manifestations de sevrage :
 - a. Syndrome de sevrage spécifique au cannabis
 - b. Le cannabis est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

Les TUS sont classés selon leur gravité en fonction du nombre de symptômes :

- Légers : présence de 2 à 3 symptômes
- Moyens : présence de 4 à 5 symptômes
- Sévères : présence de 6 symptômes ou plus

1.3.2.4 Les troubles induits

Les troubles induits sont quant à eux définis comme des troubles apparaissant au cours de l'intoxication ou dans le mois qui suit l'intoxication, induits par les substances ou le sevrage. Et sont à distinguer des comorbidités psychiatriques qui sont des troubles concomitants qui n'ont pas de lien de causalité avec le cannabis même si parfois le cannabis peut majorer certains symptômes ou être consommé à visée autothérapeutique pour le patient.

1.4 Facteurs de risque et de vulnérabilité

Claude Olievenstein, il y a 30 ans décrivait déjà la toxicomanie comme « la rencontre entre un individu, un produit et un environnement socioculturel ». Ce modèle est plus que toujours d'actualité.

1.4.1 Risques liés à la vulnérabilité individuelle

1.4.1.1 Génétique

Quelques études de jumeaux ont tenté de mettre en évidence l'influence de facteurs génétiques sur l'usage ou la dépendance au cannabis. Les données de la littérature actuelle suggèrent que les facteurs génétiques jouent un rôle plus important dans l'abus ou la dépendance de cannabis comparativement à son usage simple (77).

1.4.1.2 Personnalité

Plusieurs auteurs ont mis en évidence des traits de personnalité prémorbides qui pourraient être associés à des consommations à risque. Les traits « desinhibition » et « recherche de sensation » sont considérés comme les principaux facteurs de risque de consommation de cannabis (78). De plus il est important de noter que les comorbidités psychiatriques peuvent être également des facteurs de risques importants. Ainsi, plusieurs études ont montré qu'un épisode dépressif majeur était présent chez plus de la moitié des consommateurs excessifs de cannabis. Par ailleurs les troubles des conduites seraient d'importants précurseurs à une initiation précoce au cannabis (79).

1.4.2 Risques environnementaux

1.4.2.1 Familiaux

Le rôle des facteurs familiaux dans l'abus de substances psychoactives est rapporté par de nombreux auteurs, tel que le cadre éducatif précaire, un trouble psychiatrique chez les parents, des relations intrafamiliales insécures, une tolérance de l'entourage familial pour l'usage de substance et des antécédents familiaux de consommation.

Concernant spécifiquement le cannabis, les études ont montré que le risque d'en consommer précocement était nettement majoré chez les garçons dont les pères avaient eux même un trouble lié à l'usage de substances psychoactives.

1.4.2.2 Sociaux

Les facteurs connus comme étant à risque d'être associés à une consommation à risque sont l'instabilité ou la rupture scolaire, la perte de repères sociaux (chômage, misère familiale), l'existence d'une précarité et la forte identification à des pairs marginalisés, consommateurs de substances et ayant commis des actes délictueux.

1.4.3 Risques liés au produit

1.4.3.1 Age des premières consommations

Plus une consommation de substance psychoactive débute précocement, plus les problèmes de santé et les conduites à risques induits sont fréquents et plus le risque d'abus et de dépendance est grand. Le temps d'exposition au cours de la vie aux effets du produit est également corrélé positivement au risque de survenue de complications.

De plus, chez les sujets jeunes en développement qui ont un système neurobiologique en formation et donc plus fragile, l'effet psychotrope des produits est plus nocif et provoque des distorsions dans le rapport de l'adolescent avec son entourage et son environnement. De plus les comportements adoptés dès l'adolescence ou a fortiori la préadolescence, ont plus de risque de se constituer en mode de fonctionnement et habitudes à l'âge adulte, plus difficile à changer (80).

1.4.3.2 Polyconsommation

De nombreuses études ont montré que des consommations importantes de cannabis sont souvent précédées et accompagnées par des consommations d'alcool et de tabac (souvent obligatoires si l'on fume de l'herbe ou du haschich).

Par ailleurs la consommation d'autres substances peut potentialiser les effets du cannabis (notamment avec l'alcool) mais ces polyconsommations sont également importantes à rechercher car elles traduisent un comportement à risque de conduire à la dépendance.

1.4.3.3 Recherche d'ivresse cannabique

S'inscrivant fréquemment dans des comportements de polyconsommations à visée de « défonce », elle traduit une absence de contrôle des consommations et une appétence pour la perte de contrôle de soi et est souvent associée à des traits de personnalité impulsifs, psychopathiques et de conduites ordaliques.

1.4.3.4 Quantités consommées

Même si une consommation occasionnelle est souvent considérée comme exposant à peu de risque alors qu'un usage régulier paraît plus inquiétant. Il n'existe pas de seuil retrouvé dans les études qui déterminerait une absence de risque à consommer.

Le besoin irrépressible de consommer et surtout l'impossibilité à ne pas consommer dans certaines conditions peuvent être des critères indicatifs d'un usage problématique (81).

1.5 Impact neurobiologique du cannabis

1.5.1 Maturation cérébrale à l'adolescence

Comme nous l'avons déjà expliqué les consommations de substance psychoactives et notamment de cannabis se font principalement à l'adolescence. Or cette période coïncide justement avec la poursuite de la maturation cérébrale.

Effectivement, si le développement cérébral prédomine dans l'enfance et la période périnatale, la maturation cérébrale se prolonge bien au-delà lors de l'adolescence et jusqu'à 25-30 ans.

Touchant tout le cerveau, elle consiste en une diminution de la substance grise corticale et sous corticale en lien avec un phénomène d'élagage synaptique (disparition de 30 000 synapses par seconde durant l'adolescence) et une augmentation de la substance blanche en rapport avec une myélinisation accrue des connexions cortico-sous-corticales et interhémisphériques. Le cortex préfrontal dorsolatéral qui contrôle des fonctions comme le raisonnement, le contrôle cognitif et la mémoire de travail est particulièrement impliqué dans cette maturation à l'adolescence. Ces fonctions évoluent donc beaucoup à l'adolescence : acquisition de prise de décision, résolution de problèmes difficiles, adaptation du comportement à l'environnement et à la moindre prise de risque, augmentation des capacités de raisonnement et de la mémoire de travail.

1.5.2 Système endocannabinoïde

Un endocannabinoïde est une molécule endogène capable de se lier à un récepteur cannabinoïde. Le récepteur cannabinoïde cérébral de type 1 (CB1) qui est essentiellement localisé dans le système nerveux central (SNC) est celui qui est impliqué dans les effets psychotropes des cannabinoïdes. Le CB1 est un des récepteurs les plus exprimés dans le SNC notamment au niveau du cervelet, l'hippocampe, le cortex et les ganglions de la base.

Le système endocannabinoïde pendant l'adolescence pourrait jouer un rôle dans les situations de stress sur l'ajustement comportemental et émotionnel, par ses actions sur des régions corticales et sous corticales et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Durant l'adolescence la densité des récepteurs cannabinoïdes cérébraux de type 1 (CB1) et les concentrations d'endocannabinoïdes sont modifiées. Les récepteurs CB1 sont particulièrement concentrés sur les interneurons GABAergiques et modulent la libération de plusieurs neurotransmetteurs GABA, glutamate, catécholamines et monoamines. De plus, il existe un lien entre système cannabinoïde et système dopaminergique. Les récepteurs CB1 sont en effet colocalisés avec ceux à la dopamine (D1 et D2) et le système cannabinoïde modulerait donc la transmission dopaminergique qui est un mécanisme connu très important d'une part dans les addictions (neurotransmetteur du circuit de la récompense) et d'autre part dans les troubles psychotiques.

Les effets psychotropes du cannabis sont liés à l'action de leurs principes actifs (dont le delta-9-THC) qui prennent la place des endocannabinoïdes sur les récepteurs CB1 centraux (82).

1.5.3 Imagerie cérébrale

Chez les consommateurs occasionnels, les études d'imagerie cérébrale ont montré des effets très modérés sur le cerveau alors que chez les consommateurs réguliers, elles ont mis en évidence une diminution dose-dépendante de la densité de substance grise au niveau de l'amygdale, de l'hippocampe et des régions parahippocampiques (comparativement aux sujets sains). Ces anomalies étaient d'autant plus marquées que le début de consommation était précoce et les consommations importantes (83).

Une étude d'imagerie fonctionnelle en tomographie par émission de positons (TEP) a mis en évidence des anomalies du système dopaminergique du striatum chez les consommateurs ayant débuté le cannabis à l'adolescence comparativement à ceux ayant commencé leur consommation plus tardivement (84). Une autre étude ne retrouvait pas d'anomalie dopaminergique à la TEP après une période de 12 semaines de sevrage chez des sujets entre 18 et 21 ans qui avaient eu une consommation durable et régulière de cannabis, ce qui suggérerait que l'activité dopaminergique pourrait revenir à la normale lorsque le sevrage est effectué tôt dans la vie de l'individu (85).

1.6 Les troubles cognitifs induits par le cannabis

Ce sont les troubles les plus fréquents induits par les consommations de cannabis.

1.6.1 Induits par une seule prise

Observés dès les premières prises et perçus par le consommateur, ils sont le reflet de la localisation préférentielle des récepteur CB1 dans le système limbique et le cervelet.

Chez le volontaire sain, la prise de cannabis induit dans les 6 heures après, des troubles de l'attention et de la mémoire (notamment de la mémoire de travail) et de la fluence verbale. La consommation de cannabis entraîne également des troubles des fonctions exécutives (troubles de la planification et de prise de décision) et un ralentissement du temps de réaction.

1.6.2 Induits par une consommation régulière

Les consommations régulières induisent des troubles cognitifs durables dont l'importance dépend de la quantité consommée et de la durée d'exposition au produit mais aussi de l'âge. En effet les consommations à l'adolescence provoquent des anomalies plus importantes mais aussi plus durables qui peuvent persister après le sevrage.

1.6.2.1 Troubles de la mémoire de travail et de l'attention

De nombreuses études ont montré une association significative entre les consommations chroniques de cannabis et les troubles cognitifs suivants : troubles de l'attention, de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique et prospective et des troubles du traitement de l'information nécessaire aux prises de décision.

Ils sont liés à la fréquence de la consommation, la dose, la durée d'exposition, à la précocité de la première consommation (avant 15 ans) et à la teneur en delta-9-THC (alors que le cannabidiol en limiterait ses effets délétères).

1.6.2.2 Troubles des fonctions exécutives

Leur intensité est également liée à la fréquence des consommations avec un effet dose et à la précocité de la première consommation avant 15 ans.

Ils se caractérisent par des troubles de la planification, des capacités d'adaptation et de résolution de problèmes ce qui entraîne une gêne dans l'adaptation à l'environnement et dans les activités quotidiennes.

1.6.2.3 Conséquences

1.6.2.3.1 Sur l'efficacité intellectuelle à long terme

Dans une étude de cohorte de 2012 portant sur 1037 sujets, les résultats ont montré que les sujets dépendants au cannabis ayant débuté leur consommation avant 18 ans présentaient une diminution de 8 points au QI comparativement à ceux qui avaient commencé après 18 ans. La sévérité des troubles cognitifs à l'âge adulte semblait dépendre plus de la précocité du début des consommations que de la dose cumulée consommée (86).

1.6.2.3.2 Sur l'apprentissage

Très logiquement, les troubles cognitifs peuvent donc avoir un impact notable sur les acquisitions scolaires, l'apprentissage et les tâches professionnelles. Une étude longitudinale de 2010 a montré que les travaux scolaires et universitaires des sujets ayant débuté leur consommation de cannabis avant 15 ans étaient moins bons comparativement à ceux des sujets ayant commencé à consommer après l'âge de 18 ans. Les troubles cognitifs favoriseraient les difficultés scolaires surtout chez les jeunes déjà en situation d'échec que l'on peut en plus considérer comme ayant d'avantage de risque de consommer du cannabis (87).

1.6.2.3.3 Sur le fonctionnement global

L'impact sur la qualité de vie est souvent retardé de plusieurs années. Plusieurs études ont montré que la consommation de cannabis était associée de manière significative à une absence de diplômes universitaires, des statuts socio-économiques moins favorables à l'âge adulte avec plus de chômage, de moins bonnes relations interpersonnelles et une moins bonne satisfaction de la vie (87).

1.6.2.4 Evolution après sevrage

Plusieurs études récentes ont montré que les troubles attentionnels et les troubles de la mémoire de travail chez les adultes consommateurs réguliers de cannabis tendaient à disparaître dans le mois après l'arrêt des consommations.

Chez les adolescents, les études suggèrent que les troubles mnésiques et attentionnels persisteraient plus longtemps après le sevrage que chez les adultes.

La précocité de la consommation est encore une fois un facteur déterminant dans la récupération des fonctions cognitives après sevrage. Ainsi une étude de 2012 montre qu'après une abstinence d'au moins un an, chez les consommateurs précoces (avant 18 ans) il persistait des troubles cognitifs (86). Dans une autre étude, les consommateurs adultes ayant débuté leurs consommations avant l'âge de 17 ans présentaient des troubles cognitifs persistants comparativement à ceux qui avaient commencé après 17 ans (qui eux ne se différenciaient pas des témoins sains) (88).

La quantité de consommation est le deuxième facteur essentiel à prendre en compte. En effet les troubles cognitifs résiduels ont été retrouvés dans les études portant sur les sujets avec les plus fortes consommations de cannabis à la fois en termes de quantité mais également de temps d'exposition.

1.7 Troubles psychiatriques induits par le cannabis

1.7.1 Après une intoxication aigue

1.7.1.1 Attaque de panique

La consommation de cannabis unique peut entraîner un état d'angoisse aiguë comparable à une attaque de panique qui peut être associé à des sensations corporelles déformées et qui évolue spontanément après élimination du produit.

1.7.1.2 Effets psychotomimétiques

Ce sont des symptômes psychotiques induits par les consommations de cannabis : idées délirantes de persécution (souvent de mécanisme interprétatif), de mégalomanie, des déformations perceptives, sensation de dépersonnalisation ou déréalisation et des hallucinations.

Les effets psychotomimétiques seraient plus intenses chez les sujets vulnérables à la psychose (89).

Ils apparaissent une heure à une heure trente après le début de la consommation et diminuent après deux à quatre heures pour disparaître spontanément dans les douze à vingt-quatre heures.

Selon plusieurs études, leur fréquence augmenterait selon le niveau de consommation : de 12% chez les consommateurs occasionnels à 80% chez les sujets dépendants (90).

1.7.1.3 Pharmacopsychose

Elles sont caractérisées par des effets psychotomimétiques induits par le cannabis qui se prolongent pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'intoxication. Ils sont beaucoup plus rares que les symptômes psychotiques observés lors de l'intoxication aiguë que nous avons décrits précédemment.

Dénommée actuellement trouble psychotique induit par une substance dans le DSM-5 qui doit durer au maximum un mois et trouble psychotique lié à l'utilisation d'une substance psychoactive dans la CIM 10 qui peut durer jusqu'à 6 mois. Au-delà, ces troubles psychotiques induits par le cannabis se superposent au processus d'une schizophrénie débutante avec laquelle il est difficile de les différencier.

1.7.2 Après une consommation régulière

Les données de la littérature suggèrent que les troubles mentaux secondaires au cannabis sont plus fréquents chez les sujets dépendant comparativement aux consommateurs non dépendants (même réguliers).

1.7.2.1 Troubles dépressifs et suicidalité

Le lien entre dépression et consommation de cannabis est moins net qu'avec les troubles cognitifs.

Le risque de survenue d'un épisode dépressif serait multiplié par 1,6 chez les consommateurs de cannabis comparativement aux sujets sains (91). La précocité des premières consommations (avant 15 ans) et/ou les consommations importantes semblent encore une fois être les facteurs de risque les plus importants.

Les résultats des études concernant les taux de tentatives de suicide et de suicides sont disparates et leur relation avec les consommations de cannabis semble plus en lien avec les problèmes psychologiques ou comportementaux présents chez les consommateurs qu'avec la consommation du produit elle-même.

1.7.2.2 Troubles anxieux

Le lien entre troubles anxieux et cannabis n'est pas formellement établi. Il semblerait plutôt que les troubles anxieux (notamment l'anxiété sociale) préexisteraient avant les consommations de cannabis.

1.7.2.3 Syndrome amotivationnel

Il se caractérise chez les consommateurs réguliers par une anhédonie, un détachement émotionnel, une perte de l'initiative, une passivité, un appauvrissement intellectuel, une apathie et un retrait social.

Il peut persister pendant quelques semaines après l'arrêt des consommations et disparaît ensuite spontanément.

Symptômes thymiques et anxieux (Dervaux, 2012)	Euphorie Crise d'angoisse aigue allant jusque l'attaque de panique
Anomalies de la perception (Moreau de Tours, 1845 ; D'Souza, 2004 ; Morvan, 2009 ; Dervaux, 2009)	Modifications des perceptions du temps, de l'espace Modifications de la sensorialité Etats de dépersonnalisation ou de déréalisation Distorsions, illusions visuelles et auditives
Symptômes positifs (Moreau de Tours, 1845 ; Dervaux, 2012 ; Morvan, 2009 ; D'Souza, 2004)	Idées fixes, fugaces ou allant jusqu'à la conviction délirante Bizarrerie des idées Convictions délirantes de mécanisme interprétatif à thèmes de persécution, de grandeur Méfiance Idées de référence Hallucinations Désorganisation conceptuelle
Symptômes négatifs (Deniker, 1979 ; Dervaux, 2012)	Retrait émotionnel, ralentissement psychomoteur, syndrome amotivationnel (associe déficit de l'activité, indifférence affective et altération des fonctions intellectuelles).
Symptômes cognitifs (D'Souza, 2004 ; Schweinsburg, 2010 ; Meier, 2012 ; Dougherty, 2013 ; Fontes, 2011)	Troubles de la concentration Performances faibles dans des tests de distractibilité, de fluence verbale Altération de la mémoire épisodique, de travail et de rappel Trouble de l'attention de la prise de décision, des fonctions exécutives
Symptômes physiques (Dervaux, 2013)	Anomalies neurologiques mineures
Anomalies cérébrales morphologiques (Yucel, 2008 ; Battistella, 2014)	Aires cérébrales riches en récepteurs endocannabinoïdes CB1: Cortex orbitofrontal, cingulaire antérieur, striatum, amygdale, insula, hippocampe et cervelet

Tableau 3: Troubles induits par l'usage de cannabis (65)

1.7.3 Le cas particulier du cannabis et schizophrénie

Le lien de causalité entre consommations de cannabis et l'apparition d'une schizophrénie n'est pas formellement établi mais de nombreuses études ont démontré que l'usage précoce et important de cannabis chez des individus vulnérables pouvait accélérer l'entrée dans la maladie, jouant ainsi le rôle de catalyseur chez des sujets à risque. La littérature retrouve un risque multiplié par deux de développer une schizophrénie chez les consommateurs de cannabis (92).

Près de 60% des sujets ayant fait un premier épisode psychotique ont consommé du cannabis au moins une fois au cours des 12 mois précédents. Et plus de 50% ont un usage abusif.

Par ailleurs, le cannabis pourrait altérer l'évolution de la pathologie parmi ceux qui l'ont déjà développé.

Le lien entre schizophrénie et cannabis est sans doute bidirectionnel. En effet les patients schizophrènes sont plus fréquemment consommateurs de cannabis (que la population générale) mais ils sont aussi plus sensibles aux effets du cannabis.

Une méta analyse de 2011 retrouve une association significative entre début plus précoce des troubles psychotiques et usage de cannabis (93).

Plusieurs facteurs de risque de développement précoce de troubles schizophréniques chez les consommateurs de cannabis ont été mis en évidence (94) :

- le début précoce des consommations de cannabis
- la quantité de cannabis consommée
- la qualité de cannabis consommée c'est-à-dire le taux de delta-9-THC
- la vulnérabilité au cannabis. Des facteurs génétiques pourraient modifier les effets du cannabis. Pour exemple, certains patients schizophrènes sont plus sensibles que d'autres aux effets psychotomimétiques ou aux troubles psychiatriques induits. Cette sensibilité accrue est associée à un âge d'initiation au cannabis plus précoce mais aussi à des antécédents familiaux de psychose. Elle pourrait donc jouer un rôle sur l'influence du cannabis dans l'âge du début des troubles. Une étude de 2010 montre des résultats allant dans ce sens avec une corrélation significative entre précocité de l'âge d'entrée dans la schizophrénie et sujets sensibles au cannabis (versus sujets non sensibles) alors que l'exposition seule au cannabis n'était pas associée à un âge de début plus précoce (95).

1.8 Repérage et évaluation de l'usage nocif de cannabis

Contrairement à l'alcool il n'existe pas de norme pour le cannabis pour définir un usage à risque.

Pourtant comme nous venons de l'expliquer ces consommations débutées précocement peuvent favoriser le développement de nombreux troubles invalidants.

Un repérage précoce est donc nécessaire surtout chez les adolescents, population particulièrement à risque.

La difficulté réside dans le fait de savoir à quel moment il est nécessaire de s'inquiéter et comment faire de la prévention chez les jeunes sans les stigmatiser dans un contexte où le cannabis est une substance illicite en France. Et comment les orienter en fonction du risque pour une prise en charge adaptée à leurs consommations, leurs demandes, et leur vulnérabilité.

Quels sont les outils qui peuvent être utilisés pour aider le clinicien dans cette évaluation du risque et quels professionnels sont en première ligne de ce repérage précoce ?

1.8.1 Le repérage précoce

Le repérage permet de favoriser l'accès pour les usagers en situation à risque à une évaluation. Cela suppose que les personnes en contact avec des jeunes puissent reconnaître des signaux d'alerte et les orienter si nécessaire vers des structures qui pourront réaliser une évaluation plus spécialisée et approfondie.

Le repérage précoce est donc une intervention de première ligne non spécifique.

1.8.2 L'évaluation clinique

L'évaluation consiste à mettre à disposition des usagers qui en ont besoin (après un repérage ou une demande spontanée) un lieu avec des professionnels capables de mesurer l'usage à risque en prenant en compte les vulnérabilités individuelles. Cette phase ne concerne finalement qu'une minorité d'usagers et elle nécessite des compétences de professionnels formés spécifiquement.

C'est le rôle que remplissent les Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) actuellement en France qui proposent un espace de dialogue aux usagers avec des professionnels.

L'entretien d'évaluation clinique consiste à estimer si le sujet à un usage simple, maîtrisé festif ou convivial ou s'il présente des dommages induits par sa consommation avec ou non une dépendance.

Il s'agit donc pour le clinicien de rechercher des facteurs de gravité :

- liés aux consommations (précocité et cumul des consommations, recherche d'ivresse, consommations à visée autothérapeutique). Les consommations autothérapeutiques doivent particulièrement nous alerter sur l'existence de troubles psychopathologiques sous-jacents et nécessitent une prise en charge précoce adaptée.
- individuels (comorbidités psychiatriques, traits de personnalité, facteurs génétiques)
- Environnementaux (familiaux, sociaux) (81)

1.8.3 Les outils

Le dépistage des consommations nocives devrait être systématique lors des consultations de première ligne (médecin générale, médecine scolaire) et peut se faire à l'aide de questionnaires (de repérage et d'auto-évaluation) validés en population française :

➤ CAST (Cannabis Abuse Screening Test) (96)

Elaboré par l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), c'est le seul test de repérage spécifique au cannabis qui soit validé en France en population adolescente à ce jour.

C'est un auto-questionnaire simple d'utilisation (de moins de 5 minutes) qui comporte 6 questions à partir desquelles un score est calculé. Un score de 7 ou plus indique un usage probablement problématique de cannabis.

Recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS), il est reconnu comme un test parmi les plus performants pour repérer les adolescents avec un risque élevé d'usage problématique. Il est devenu le test de référence dans les enquêtes européennes auprès des adolescents, avec le soutien de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA).

Questionnaire en Annexe 4

➤ ADOSPA (Adolescents et Substances Psychoactives) est la traduction du questionnaire américain CRAFFT (Car Relax Alone Forget family or Friend Trouble) (97)

Également auto-questionnaire de moins de 5 minutes avec des questions binaires, il est simple de réalisation.

Il n'est pas spécifique au cannabis et comprend 6 items concernant les thèmes suivants : Auto, Détente, Oubli, Seul, Problèmes, Amis.

Un score supérieur ou égal à 2 indique un usage nocif de substance.

Questionnaire en Annexe 5

2. Revue de la littérature sur l'usage de cannabis chez les UHR

2.1 Objectif

Les patients schizophrènes consomment plus de cannabis et y sont plus sensibles.

Le cannabis est un accélérateur de développement de la schizophrénie chez des patients vulnérables, en faisant un véritable facteur de risque.

Or le concept d'UHR définit justement un état mental à risque de transition psychotique.

L'objectif principal de cette revue est tout d'abord de déterminer, à partir des données de la littérature actuelle, si les UHR consommant du cannabis ont un plus fort taux de transition psychotique.

Les objectifs secondaires sont :

- déterminer si les caractéristiques cliniques, biologiques, neurobiologiques sont différentes entre le groupe UHR consommateurs de cannabis et le groupe UHR non consommateurs.
- mettre en évidence un « profil » de consommation de cannabis particulier aux UHR
- évaluer s'il existe une différence dans les effets induits par le cannabis chez les UHR comparativement aux non UHR
- trouver d'autres critères plus spécifiques associés à un risque majoré de transition psychotique.

2.2 Méthode

2.2.1 Les sources d'information

Cette revue systématique a utilisé les ressources de Pubmed.

Une première recherche par mots clés a été utilisée : "ultra high risk" "psychosis" "cannabis"

Une deuxième recherche par Mesh terms avec l'algorithme suivant: (("Cannabis/adverse effects"[Mesh]) AND "Risk"[Mesh]) AND "Psychotic Disorders"[Mesh]

La date des publications n'a pas été un critère dans la recherche puisque les articles avaient presque tous été publiés dans les 10 dernières années, compte tenu de l'intérêt récent pour ce sujet.

2.2.2 La sélection

Après une lecture des titres et des résumés, une première sélection d'articles a été réalisée, permettant de réduire le nombre d'articles pertinents.

Puis ceux sélectionnés ont été lus dans leur intégralité pour savoir s'ils correspondaient au sujet.

2.2.2.1 Critères d'inclusion

- Etudes et articles
- Concernant les sujets à ultra haut risque de transition psychotique et CHR (Clinical High Risk) et état mental à risque et symptômes psychotiques atténués.
- Etudiant l'usage de cannabis chez cette population.

2.2.2.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus, les articles :

- citant sans développer la problématique des consommations de cannabis chez les états mentaux à risque.
- ne différenciant pas le groupe UHR du premier épisode psychotique
- étudiant les consommations de cannabis lors du 1^{er} épisode psychotique ou chez les patients schizophrènes.
- prenant en compte l'abus de substance en général sans individualiser le cannabis.

2.3 Résultats

La base de données PubMed a retrouvé 64 articles (26 avec la recherche par mots clés et 38 avec les Mesh Terms).

Deux articles étaient communs aux deux modes de recherche, ce qui fixe le nombre d'articles initial à 62.

Après une première sélection par lecture du titre et du résumé, 35 articles ont été exclus pour un total de 27 articles retenus.

Parmi eux, 13 ont été exclus car ne répondant finalement pas à la problématique recherchée.

14 articles ont finalement été inclus pour cette revue de la littérature, dont :

- 2 méta-analyses
- 7 études longitudinales
- 4 études transversals
- 1 étude randomisée contrôlée

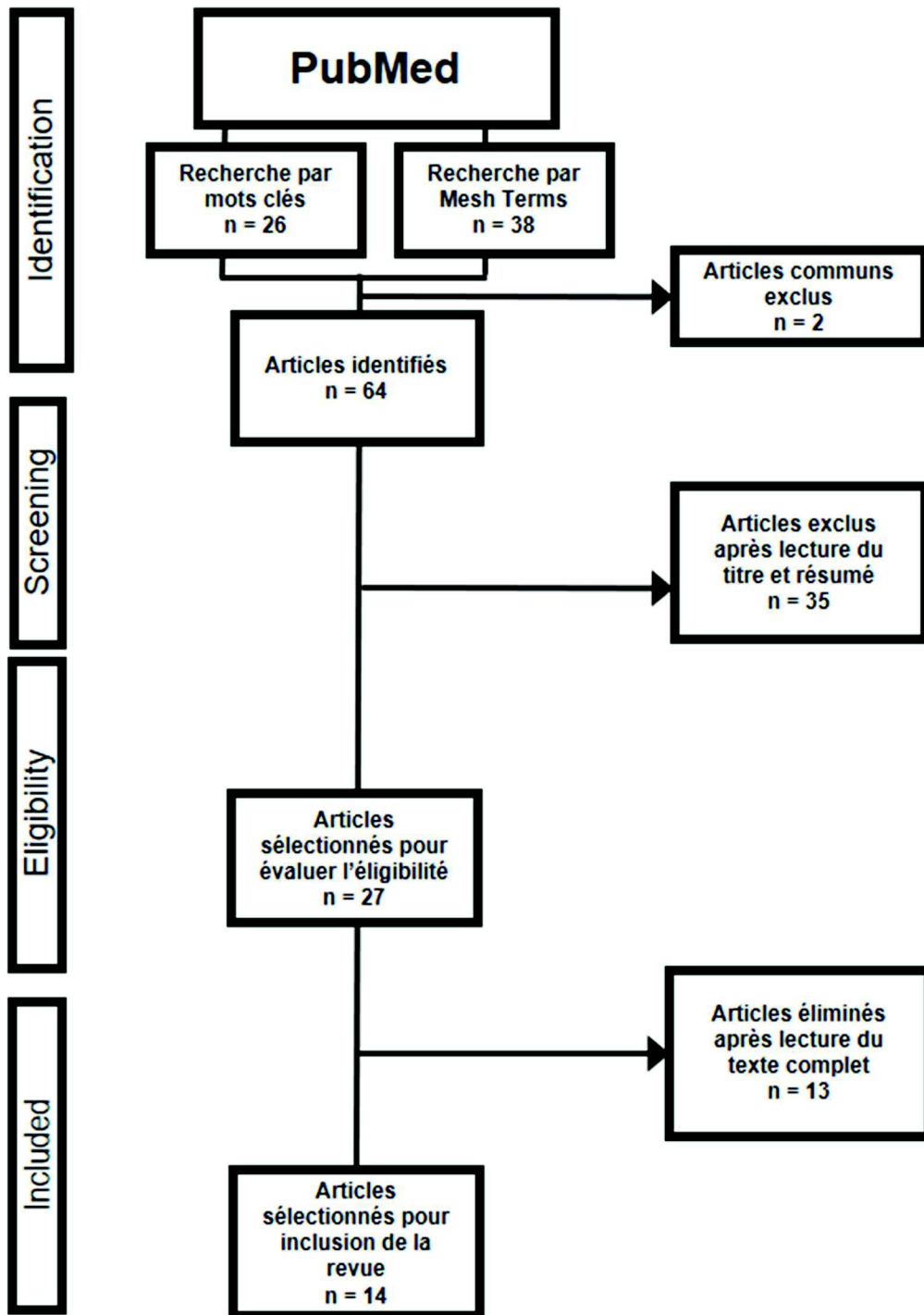


Figure 3 : diagramme de flux

Corrélation entre usage de cannabis chez les UHR et risque de transition et identification de facteurs de risque spécifiques

➤ L'étude de cohorte de Mc Hugh et al. de 2016 (98) a cherché à établir un lien entre consommation de cannabis et risque de transition chez les UHR. Ils ont recruté 190 sujets entre 2000 et 2006 avec un suivi en moyenne de 5 ans dans la clinique PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) de Melbourne qui est une clinique spécialisée pour les UHR en Australie. Au moment de l'inclusion, les patients étaient âgés de 14 à 30 ans et remplissaient les critères d'UHR avec la CAARMS et la GAF. L'usage de substance était évalué par un questionnaire (Substance Use Questionnaire). Un score de sévérité de l'usage de cannabis (de 0 à 16) a été également conçu à partir de plusieurs critères (fréquence, besoin de consommer, altération du contrôle des consommations et de la capacité à arrêter, conséquences sociales et comportements à risque en lien avec les consommations de cannabis). Le seuil de transition psychotique était évalué avec la CAARMS.

Résultats : 110 des sujets (soit presque 58%) avaient dans leurs antécédents un usage de cannabis. 28 participants ont transité au cours du suivi soit presque 15%.

Un antécédent d'usage de cannabis ne prédisait pas dans leurs résultats une transition psychotique qui n'était pas non plus associée à la précocité des consommations ou à leur fréquence.

Mais par contre il existait une corrélation entre une augmentation du score de sévérité d'usage de cannabis et une augmentation du risque de transition.

Par ailleurs, sur les 110 individus ayant consommé du cannabis, 25 (soit presque 23% d'entre eux) ont rapporté avoir eu des symptômes psychotiques atténués (SPA) induits par le cannabis. Et chez ce groupe de patients, le risque de transition psychotique était 4,90 fois plus élevé que chez les individus avec des antécédents de consommations de cannabis sans SPA, et également 3,96 fois plus important que chez ceux n'ayant jamais consommé de cannabis. Et il n'existait pas de différence significative de risque de transition entre le groupe avec usage de cannabis sans SPA et le groupe sans consommation de cannabis. Résultats illustrés dans la *Figure 4*.

La mise en évidence de cette différence entre les trois groupes a conduit les auteurs à s'intéresser aux caractéristiques des patients de chacun d'entre eux (UHR avec antécédent d'usage de cannabis, UHR n'ayant pas consommé de cannabis et UHR avec SPA induits par des consommations de cannabis)

Les UHR avec SPA induits par des consommations de cannabis semblaient avoir une plus grande intensité de symptômes psychotiques à l'entrée du traitement (comparativement aux deux autres groupes), un âge plus jeune de première consommation, une fréquence plus importante de consommation et un score de sévérité plus élevé d'usage de cannabis. A noter que même après le contrôle de ces facteurs, la présence de SPA restait significativement corrélée à l'augmentation du risque de transition. De plus ces SPA étaient dans 60% des cas présents depuis plus d'un an avant le premier épisode psychotique.

La *Figure 5* illustre bien le fait que la sévérité de l'usage de cannabis est en soit un facteur de risque de transition psychotique et également un facteur de risque de SPA. Et que la présence de SPA majore le risque de transition psychotique de manière indépendante.

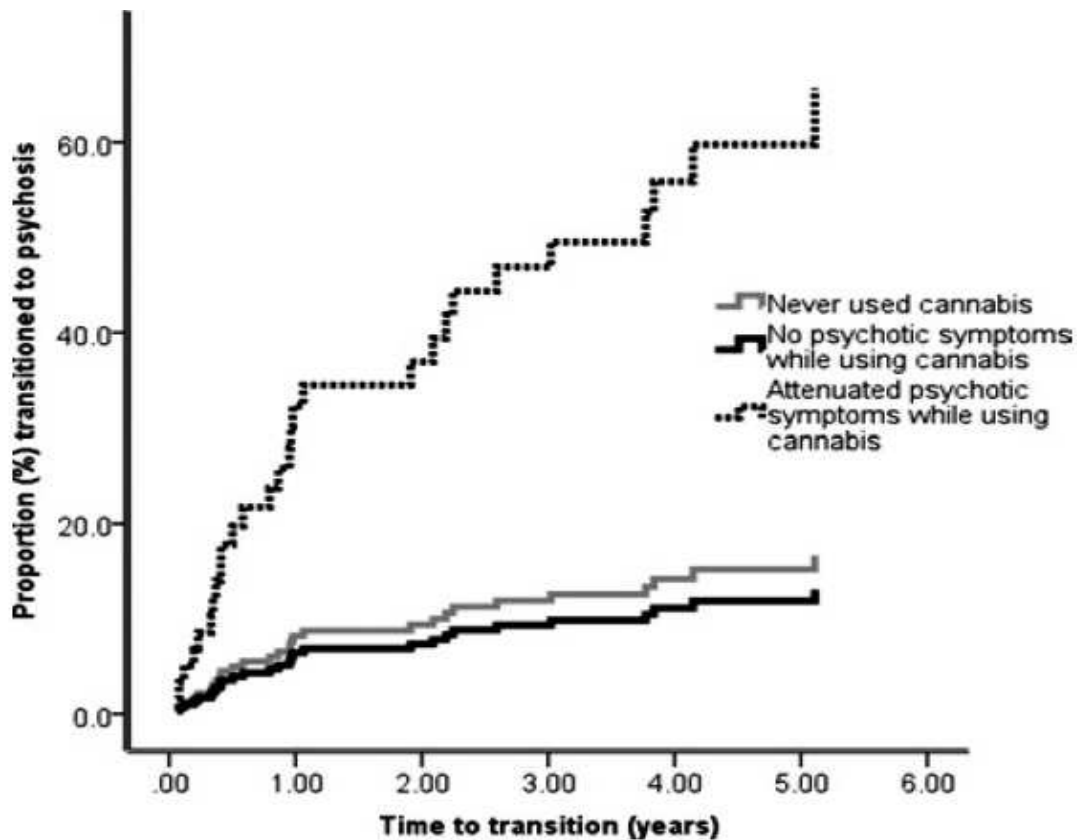


Figure 4: Cumulative survival distribution functions modelling time to transition to a psychotic disorder as a function of lifetime cannabis use and history of cannabis-induced attenuated psychotic symptoms ($n=190$)

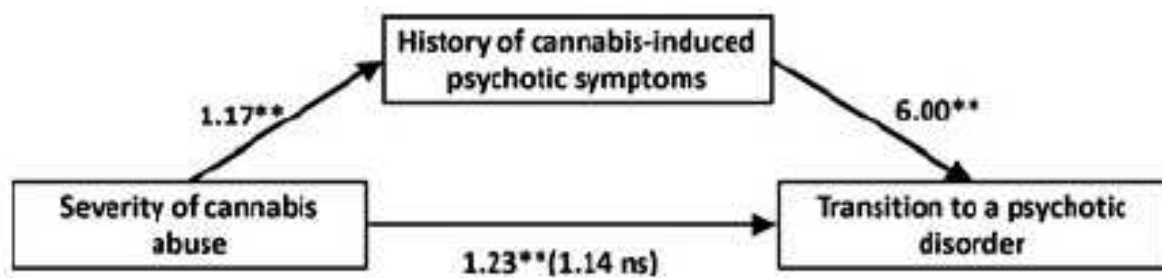


Figure 5: Mediation model illustrating history of cannabis-induced attenuated psychotic symptoms (APS) as a mediator of the relationship between severity of cannabis abuse and transition to a psychotic disorder ($n=109$)

Les résultats de cette étude prospective suggèrent que la consommation de cannabis est plus à risque chez une population de personnes UHR qui manifestent des SPA induits par le cannabis. Ces résultats reflètent une probable vulnérabilité génétique sous-jacente qui nécessiterait des études complémentaires. Néanmoins, la présence de SPA induits par le cannabis peut se révéler un important marqueur de risque précoce avec une utilité pronostique qui pourrait jouer un rôle dans la prévention des risques de transition psychotique chez une population spécifique.

➤ L'étude de Valmaggia et al. en 2014 (99) avait pour objectif d'évaluer de manière prospective l'influence de la consommation de cannabis sur la transition vers la psychose chez les UHR.

La consommation de cannabis tout au long de la vie et actuelle a été évaluée chez 182 sujets répondant aux critères UHR qui ont ensuite été suivis pendant 2 ans pour surveiller leur trajectoire clinique.

134 sujets (soit 73,6%) ont rapporté une consommation de cannabis au cours de leur vie mais la plupart d'entre eux (98 personnes, soit 73,1%) avaient cessé de consommer du cannabis avant les premiers symptômes psychotiques, généralement à cause des effets indésirables.

Les résultats de l'étude montrent que chez les patients UHR ayant consommé du cannabis dans leur vie, l'utilisation fréquente de cannabis, l'âge précoce du début des consommations et la poursuite des consommations même après l'apparition de premiers symptômes psychotiques atténués étaient tous associés à une augmentation de transition psychotique ; avec la fréquence la plus élevée de transition chez les sujets qui avaient commencé à consommer du cannabis avant l'âge de 15 ans et avec un usage fréquent.

Cependant, dans l'ensemble de l'échantillon, les consommateurs de cannabis n'étaient pas plus susceptibles de développer une psychose que ceux qui n'avaient jamais consommé de cannabis.

En conclusion de cette étude, les résultats suggèrent que chez les UHR, la consommation de cannabis au cours de la vie est courante mais n'est pas liée au risque de transition psychotique. Par contre, parmi les consommateurs de cannabis, un usage fréquent, précoce et poursuivi après l'apparition de premiers symptômes psychotiques atténués étaient associés à une transition psychotique.

➤ L'étude transversale de Korver et al. en 2010 (100), avait pour but d'étudier la relation entre la consommation de cannabis, les UHR et leur fonctionnement cognitif, comparativement aux sujets sains.

Un total de 63 sujets UHR ont été inclus entre 12 et 35 ans. Ils devaient remplir un des critères suivants : risque familial et une réduction du niveau de fonctionnement (d'au moins 30% à la GAF) ou présence d'au moins un symptôme psychotique atténué parmi une liste établie ou au moins deux symptômes de base (à la BSABS-P) et les critères du BLIPS.

Dans le groupe UHR, deux groupes sont individualisés :

- 34 sujets avec consommations de cannabis dont 16 avec un usage fréquent au moment de l'étude (les autres ayant consommé dans le passé)
- 29 sujets sans consommation de cannabis

Le groupe contrôle était composé de 58 sujets sains dont 28 avec usage de cannabis.

Pendant le suivi de trois ans, 17 patients ont transité (soit 27% des UHR) dont 7 (41%) appartenaient au groupe « cannabis » (consommations actuelles ou passées).

Les échelles passées ont été la SIPS et la BSABS-P pour les critères UHR et symptômes de base et un questionnaire validé évaluant l'usage de cannabis (âge de début, fréquence, durée d'exposition).

Tous les sujets ont passé une batterie de tests neuropsychologiques évaluant la rapidité motrice, la vigilance, la mémoire verbale, la mémoire sémantique.

Les résultats montrent que les UHR consommateurs de cannabis ont plus de symptômes de base que les UHR non consommateurs. Par ailleurs dans le groupe contrôle, les consommateurs montrent également plus de symptômes de base et une altération des fonctions neuropsychologiques comparativement aux non consommateurs.

Photopsie et interférence de la pensée sont les deux items de la BSABS les plus présents chez les UHR avec cannabis comparativement au groupe UHR sans cannabis. Or selon une étude de Klosterkotter, l'interférence de la pensée est un des symptômes de base le plus prédictif d'une entrée en schizophrénie.

Les UHR consommateurs fréquents de cannabis présentent également dans la SIPS plus de contenu inhabituel de la pensée, méfiance, diplopie, modification de stimuli acoustique. Ce qui montrerait une corrélation positive entre fréquence des consommations et symptômes UHR.

Conformément aux données de la littérature, dans le groupe contrôle, les sujets consommateurs de cannabis avaient de plus mauvais scores aux tests neuropsychologiques comparativement aux sujets non consommateurs. Dans le groupe UHR la différence sur ce point n'était pas significative dans cette étude entre consommateurs et non consommateurs de cannabis (mais rappelons que presque la moitié des UHR avec cannabis avaient une consommation antérieure à la réalisation des tests).

➤ Une étude de Philips et al. en 2002 (101) s'intéressait déjà à l'association entre usage de cannabis et risque de transition psychotique.

Cohorte également issue de la PACE clinique, 100 sujets UHR ont été inclus de 1995 à 1999.

35 UHR avaient consommé du cannabis dans l'année précédente et 18 répondaient aux critères de dépendance au cannabis.

Les résultats de cette étude n'ont pas montré de différence significative entre consommateurs et non consommateurs de cannabis sur le taux de transition psychotique. La dépendance au cannabis n'était, elle non plus, pas corrélée au risque de transition. Et même après avoir individualisé des groupes en fonction de la fréquence des consommations, aucune différence n'a été mise en évidence.

➤ Une méta analyse de 2016 de Kraan et al. (102) a cherché à démontrer une association entre consommation de cannabis et risque de transition chez les UHR.

Entre 1996 et 2015, 7 études prospectives ont été sélectionnées pour la première méta analyse pour examiner la relation entre consommation de cannabis au cours de la vie et transition psychotique chez les UHR. Cette analyse n'a pas montré de corrélation significative entre les deux.

Sur ces 7 études incluses, 5 ont étudié l'abus ou la dépendance de cannabis actuels. Ces études ont fait l'objet d'une deuxième méta-analyse dont les résultats ont montré une corrélation positive entre abus ou dépendance de cannabis au moment de l'inclusion et transition psychotique.

Ces résultats confirment ceux déjà présentés, la consommation de cannabis en tant que tel n'est pas un facteur de risque de transition chez les UHR mais une sévérité de l'usage et surtout la poursuite des consommations même après l'apparition de premiers symptômes, sont associées à un risque accru de transition.

Caractéristiques des symptômes pré psychotiques chez les UHR consommant du cannabis

➤ L'étude de Machielsen et al. en 2010 (103) s'intéresse à l'impact de l'usage de cannabis sur les symptômes pré psychotiques des UHR. L'objectif était d'étudier l'influence du cannabis sur la gravité de la symptomatologie pré psychotique.

59 sujets UHR ont été inclus. 27% d'entre eux avaient un trouble de l'usage de cannabis.

Les résultats ont montré qu'il n'existait pas dans cette étude de différence dans la gravité des symptômes psychotiques atténués en phase prodromique entre le groupe UHR avec cannabis et UHR sans cannabis. Cependant des consommations récentes de cannabis étaient associées avec un plus faible score de la sous échelle symptômes négatifs de la SOPS.

➤ Une étude de Corcoran et al. en 2008 (104) s'intéressait déjà à l'association dans le temps entre l'usage de cannabis et les symptômes chez les CHR (Clinical High Risk).

32 sujets CHR ont été inclus (répondant aux critères de la SIPS) et suivis de manière prospective pendant deux ans. 41% rapportaient des consommations de cannabis.

Les résultats montraient que les consommateurs de cannabis étaient plus âgés mais par ailleurs aucune différence significative n'était retrouvée entre consommateurs et non consommateurs que ce soit sur la gravité de symptômes positifs, négatifs, et l'altération fonctionnelle.

➤ Une méta-analyse de Carney et al. de 2017 (61) s'est demandée si les individus UHR avaient des consommations plus importantes de cannabis et plus d'abus ou de dépendance au cannabis que les personnes non UHR et si les UHR consommateurs de cannabis avaient des expériences psychotiques plus graves que les UHR non consommateurs.

30 études ont été incluses (4205 UHR et 667 contrôles).

Les résultats ont retrouvé que les UHR avaient des taux élevés de consommations de cannabis actuelles (26,7%) et au cours de leur vie (52,8%) et d'abus ou dépendance (12,8%).

L'utilisation au cours de la vie et l'abus ou dépendance de cannabis étaient significativement plus élevée que chez les sujets contrôles.

De plus les résultats montrent que même avant l'apparition de symptômes psychotiques, la consommation de cannabis est associée à une gravité accrue de certains symptômes psychotiques positifs, puisqu'ils avaient des niveaux significativement plus élevés de "contenu de la pensée inhabituel" et "méfiance" par rapport aux UHR non consommateurs.

On peut donc en conclure que les UHR ont une consommation importante de cannabis et que quand celles-ci sont présentes, elles peuvent majorer certains symptômes psychotiques.

➤ Une étude de Dragt et al. de 2010 (105) a étudié la corrélation entre l'âge de début des consommations de cannabis et l'âge des premiers symptômes UHR, se demandant si des consommations précoces étaient associées à des symptômes UHR chez des sujets plus jeunes.

68 sujets UHR ont été inclus, parmi eux 35 avaient consommé du cannabis (au moins 5 fois dans leur vie) dont 15 récemment et 20 par le passé (de deux semaines à un an d'abstinence). L'âge moyen du début des consommations était de 16,8 ans. Parmi les 68 sujets, 22 (32,4%) avaient un trouble de l'usage de cannabis qui avait commencé en moyenne à 16,7 ans.

17 sujets ont transité au cours du suivi (5 consommateurs de cannabis.)

Les résultats montrent que l'âge de début d'abus ou de dépendance de cannabis était corrélé à un plus jeune âge des symptômes : anxiété, hallucinations, idées de persécution, troubles mnésiques et déréalisation. De la même manière, l'âge de début des consommations était corrélé à l'âge d'apparition des symptômes à haut risque suivants : anxiété, humeur dépressive, hallucinations, déréalisation et idées de persécution.

➤ Une autre étude multicentrique de Dragt et al. en 2011 (106) confirme ces données sur 242 sujets UHR inclus entre 2002 et 2006 avec une période de 18 mois de suivi.

Les critères UHR étaient définis avec la SIPS et les critères COGDIS de la BSABS-P.

102 sujets UHR avaient consommé du cannabis au moins 5 fois au cours de leur vie. Parmi eux, 75 sujets (soit 73,5%) avaient consommé dans l'année précédant l'inclusion et 26 sujets (25,5%) avaient consommé dans le mois précédent l'inclusion. L'âge moyen du début des consommations était de 17,3 ans. Parmi les 242 sujets, 45 (18,4%) avaient un trouble de l'usage de cannabis (86,7% d'hommes) avec un âge moyen de début du trouble de 17,9 ans.

37 sujets ont transité pendant le suivi dont 15 (40,5%) étaient des consommateurs de cannabis (pas de différence significative entre consommateur et non consommateur sur le taux de transition).

Les résultats de cette étude montrent qu'un âge précoce de consommation de cannabis est significativement corrélé à un jeune âge des symptômes : anxiété, contact évitant, humeur dépressive, déréalisation et trouble de la concentration. Les effets étaient plus prononcés chez les patients avec trouble de l'usage de cannabis. L'âge moyen de début des consommations était plus jeune que l'âge moyen des premiers symptômes et une analyse des pourcentages de consommations de cannabis et des premiers symptômes UHR a montré que la plupart des sujets rapportait un début des consommations de cannabis antérieur au début des symptômes UHR.

En conclusion ces deux études montrent que la consommation ou le trouble de l'usage de cannabis à un plus jeune âge est associée à l'apparition plus précoce de symptômes UHR.

Aspect neurobiologique des consommations de cannabis chez les UHR

➤ L'étude de Buchy et al. en 2016 (107) s'intéresse à la relation entre l'usage de cannabis et les volumes sous corticaux chez les UHR.

Sur les 132 sujets UHR avec des consommations de cannabis (dont la majorité étaient non dépendants) versus 387 UHR non consommateurs, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les volumes des thalamus, hippocampes et amygdales sur les IRM.

➤ Une étude de 2015, toujours de Buchy (108) s'était intéressée à l'influence de l'usage de cannabis sur la connectivité thalamique chez les UHR afin d'évaluer l'impact des facteurs de risque environnementaux sur ces perturbations de la connectivité thalamique déjà connues chez les UHR.

En effet, des études ont montré que les altérations dans la connectivité entre le thalamus et le cortex préfrontal notamment dans la schizophrénie étaient aussi présentes chez les UHR et étaient plus graves chez ceux qui allaient transiter.

162 sujets UHR ont été inclus (après passation de la SIPS) et 105 sujets contrôle sains. Chez eux la consommation de cannabis a été évaluée sur la sévérité de l'usage, la fréquence des consommations, l'âge de l'initiation.

Un examen en IRM fonctionnelle a permis d'évaluer les connectivités thalamiques. Les résultats de cette étude démontrent que chez les consommateurs de cannabis UHR, il existe une corrélation entre début précoce des consommations (avant 15 ans) et anomalies de connectivité entre le thalamus et le cortex moteur et sensoriel gauche. Mais aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la connectivité thalamique entre ceux qui avaient consommé avant 15 ans et ceux qui avaient consommé après 15 ans ou même avec le groupe non consommateur. De la même manière aucune différence de groupe n'a été retrouvée significative lorsqu'on comparait la gravité ou la fréquence des consommations chez les UHR ou avec les contrôles.

En conclusion cette étude ne retrouve pas d'anomalies significatives dans la connectivité thalamique chez les UHR consommant du cannabis comparativement à ceux naïfs de cannabis.

➤ Une étude de Carol et al. en 2017 (109) s'est intéressée à la relation entre usage de cannabis et niveau de cortisol chez les UHR.

Des échantillons salivaires de cortisol ont été prélevés chez 46 sujets UHR et 29 sujets sains témoins. Trois groupes ont été formés, les UHR consommateurs de cannabis, les UHR non consommateurs de cannabis et le groupe témoins sains et non consommateurs de cannabis.

Conformément à la littérature, les résultats montrent que les sujets UHR avaient des niveaux de cortisol plus élevés par rapport au groupe contrôle. De plus, chez les UHR consommateurs de cannabis, il apparaît que le niveau de cortisol salivaire était supérieur à celui des groupes non consommateurs (UHR et sujets sains).

Les résultats suggèrent que la consommation de cannabis peut interagir avec la vulnérabilité biologique sous-jacente des UHR associée au système hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Les motivations des consommations de cannabis chez les UHR

➤ Une étude de Gill et al. en 2015 (110) tente de répondre à cette question en identifiant les raisons qui motivent l'usage de cannabis chez les CHR.

Sur 102 patients CHR inclus (à partir de la SIPS), 24 (23%) consommaient du cannabis récemment (dans les 30 jours précédents l'inclusion). Ils ont été interrogés sur les raisons de leur usage à l'aide d'une échelle qui avait déjà été utilisée chez les patients schizophrènes (Reasons for Use Scale). C'est un questionnaire de 26 items qui évalue 5 catégories de motifs de consommations : amélioration de l'humeur, motivations sociales, conformité et acceptation, soulagement des symptômes positifs. Chaque élément était coté de 0 à 5 par le patient selon sa fréquence.

Les résultats sont similaires à ceux retrouvés chez les patients schizophrènes : la première raison invoquée est l'« amélioration de l'humeur », suivie des « motivations sociales ». Le « soulagement des symptômes » est très rarement évoqué.

Le motif « amélioration de l'humeur » était corrélé significativement avec l'anhédonie. Les « motifs sociaux » étaient corrélés à l'anxiété.

La motivation pour « le soulagement des symptômes » n'était pas corrélée à la gravité des symptômes positifs.

En conclusion, les données de cette étude sur une petite cohorte qu'il serait important de répliquer, suggèrent que la consommation de cannabis peut être liée à l'anhédonie et l'anxiété. Donc l'anhédonie et l'anxiété pourrait être des cibles de traitement intéressantes chez les UHR pour réduire leur consommation de cannabis.

2.4 Conclusion

Les UHR sont plus nombreux à consommer du cannabis que la population générale.

Avec des consommations plus marquées et notamment plus d'abus ou de dépendance.

La consommation de cannabis en soit ne semble pas être un facteur de risque de transition psychotique.

Mais certains critères concernant les consommations de cannabis majorent le risque de transition psychotique chez les UHR :

- la précocité des consommations (avant 15 ans)
- la poursuite des consommations même lors de l'apparition de premiers symptômes psychotiques atténués
- la présence de symptômes psychotiques atténués induits par les consommations dans les antécédents
- la sévérité de l'abus

Les consommations de cannabis sont antérieures aux premiers symptômes UHR.

Et plus l'âge de début des consommations est précoce, plus les premiers symptômes UHR apparaissent à un jeune âge.

Caractéristiques biologiques ou cliniques chez les UHR avec cannabis versus sans cannabis :

- âge de début plus précoce des symptômes UHR (seulement si précocité des consommations)
- gravité accrue de certains symptômes psychotiques positifs : "contenu de la pensée inhabituel" et "méfiance"
- pas de différence actuellement démontrée en neurobiologie
- taux de cortisol salivaire plus élevé

Les UHR consommeraient du cannabis principalement pour améliorer leur humeur (en lien avec l'anhédonie) et pour des motivations sociales (en lien avec l'anxiété) ce qui ferait de l'anhédonie et l'anxiété des cibles thérapeutiques potentielles pour réduire les consommations de cannabis chez les UHR.

Il existe encore peu d'études sur ce sujet et ces données mériteraient d'être enrichies. Une étude française est d'ailleurs en cours sur ce sujet : PHRC 2007 (Projet Hospitalier de Recherche Clinique) porté par M.O Krebs pour l'étude « ICAAR - Etude longitudinale chez les Adolescents et jeunes Adultes présentant un état mental à Risque : Influence du Cannabis sur l'émergence de symptômes psychopathologiques ».

2.5 Discussion

Le sujet du cannabis dans le développement de la schizophrénie est un sujet depuis longtemps étudié.

Cependant avec l'émergence récente du nouveau concept d'état mental à risque, peu d'études se sont encore intéressées aux consommations de cannabis lors de cet état à haut risque de transition psychotique.

Les résultats principaux actuels n'ont pas mis en évidence que le cannabis était associé à un plus fort taux de transition.

Pourtant, compte tenu de la similarité des effets psychotomimétiques induits par le cannabis et les symptômes psychotiques atténués qui sont plus importants chez les UHR qui transiteront, nous pouvons nous demander s'il n'existe pas une vulnérabilité commune sous tendue par des mécanismes génétiques et épigénétiques.

De plus ces symptômes psychotiques atténués induits par le cannabis représentent donc un bon signal d'alerte pour le repérage précoce de sujets à risque mais encore faudrait-il arriver à les détecter puisque l'on peut imaginer qu'ils ne consulteront pas forcément de spécialistes à ce stade. Les UHR consommant plus de cannabis que la population générale avec des effets plus intenses, le repérage des UHR lors de consultations d'addictologie de première ligne semble donc pertinent. Et ce d'autant plus qu'un des facteurs de risque de transition psychotique est la poursuite des consommations de cannabis même après l'apparition des premiers symptômes psychotiques, peut-être due à l'existence d'une dépendance qui expliquerait l'impossibilité pour l'individu d'arrêter ses consommations malgré des conséquences négatives.

Au-delà de la question de la transition, le résultat important de cette revue est sans nul doute l'importance de la précocité des consommations de cannabis (avant 15 ans).

Comme nous l'avons vu précédemment c'est à la fois un facteur de risque de dépendance et également un facteur associé à des symptômes UHR plus précoces.

Il ne fait donc aucun doute qu'une prise en charge addictologique doit être proposée le plus tôt possible à ces jeunes usagers.

Mais comment les aider à réduire ou à arrêter leur consommation alors qu'ils ne perçoivent peut-être pas encore les effets négatifs de leur usage ? Une étude dans cette revue nous apporte un début de réponse. Il est possible que ces jeunes consomment à visée autothérapeutique (amélioration de l'humeur, diminution de l'anxiété) ou pour mieux s'insérer dans un groupe de pairs, il est donc important de pouvoir prendre en compte ces symptômes faisant souffrance dans une prise en charge intégrée psychiatrique et addictologique et sociale pour travailler dans une approche motivationnelle à réduire l'usage pour une réduction des risques à plus long terme.

Nous allons détailler justement les prises en charge actuelles qui existent et sont recommandées pour les UHR d'une part et les consommateurs de cannabis d'autres part et discuter de l'importance d'une prise en charge intégrée et précoce.

III La prise en charge de cette population

1. La prise en charge des UHR

1.1 Staging model

Inspiré de l'oncologie, ce modèle, établi par Yung et Mc Gorry en 2007 (111) détermine des stades cliniques qui ont pour but de guider le praticien dans une prise en charge dont l'intensité d'intervention évolue avec le degré des symptômes cliniques.

Stade clinique	Définition	Population cible	Intervention potentielle
0	Risque augmenté Aucun symptôme	Adolescents apparentés de 1 ^{er} degré	Promouvoir la santé, éducation de la famille, éducation sur les drogues, training cognitif
1a	Symptômes légers, non spécifiques, déclin fonctionnel modeste	Screening des adolescents, adressage par les MG et les écoles	Psychoéducation familiale, TCC, réduction active des drogues
1b	Ultra haut risque : symptômes subluminaires, déclin fonctionnel	Adressage par les MG, urgences	Psychoéducation familiale, TCC, réduction active des drogues
2	1 ^{er} épisode	Adressage par les MG, urgences, spécialistes, addictions	Psychoéducation familiale, TCC, réduction active des drogues, AP2

Tableau 4 : Staging model selon Yung et Mc Gorry (65)

1.2 Recommandations

1.2.1 Les grands principes

Les données de la littérature actuelles préconisent, en matière de prise en charge des états mentaux à risque, une intervention précoce intégrée multidisciplinaire globale et individualisée, qui doit être fondée dans un premier temps sur une évaluation complète afin de personnaliser la prise en charge ultérieure qu'il est recommandé de réaliser dans des programmes d'intervention spécifique.

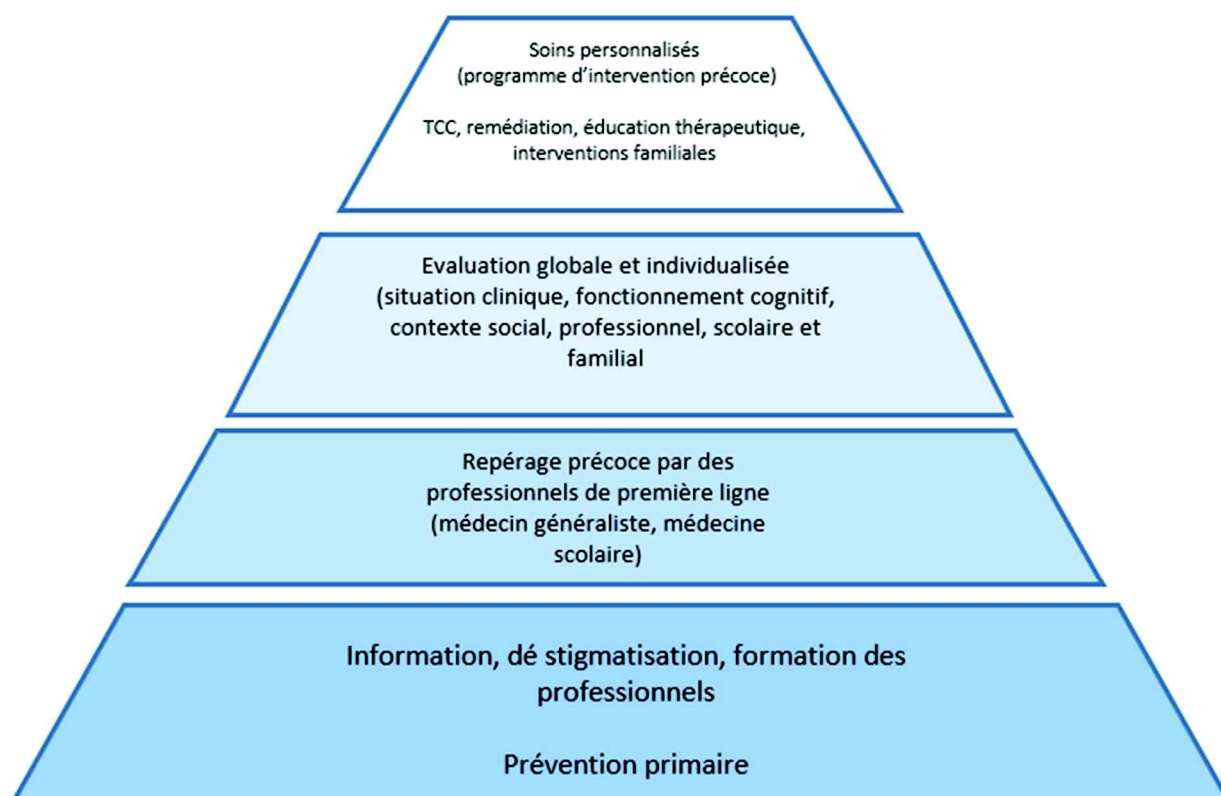


Figure 6 : modèle de prise en charge des états mentaux à risque

1.2.2 Les recommandations nationales et internationales

Il n'existe pas actuellement de guide de bonne pratique par l'HAS concernant les états mentaux à risque.

Mais ce sujet a été inscrit en 2018 dans les projets à développer dans le programme pluriannuel « Psychiatrie et Santé mentale 2018-2023 » de l'HAS.

L'objectif affiché est d'« améliorer l'identification des signes précurseurs et la précocité des interventions pour les pathologies psychiatriques émergentes (schizophrénie) chez les personnes âgées de 16 et plus ».

Le programme explique « La direction générale de l'offre de soins (DGOS) et la direction générale de la santé (DGS) ont conjointement saisi la HAS pour la production de recommandations de bonne pratique clinique mettant des outils à disposition des professionnels de premier recours (médecins généralistes, psychologues, psychiatres, etc.) pour les aider à identifier les signes précurseurs de pathologies psychiatriques émergentes (schizophrénie notamment) et à intervenir précocement » (112).

Il existe par contre des recommandations internationales.

➤ Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agence scientifique responsable de définir les recommandations nationales en matière de traitement et de soins, a publié en 2014 un guide de bonne pratique clinique « psychosis and schizophrenia in adults : prevention and management » :

Le repérage : Si une personne en détresse avec un déclin de son fonctionnement social, présente soit des symptômes psychotiques transitoires ou atténués, soit des expériences ou comportements pouvant faire évoquer une psychose soit un antécédent au premier degré de psychose, il convient de l'orienter vers une évaluation sans délai vers un service spécialisé en santé mentale ou un centre d'intervention précoce.

L'évaluation se fera par un psychiatre ou un spécialiste formé aux états mentaux à risque.

Le traitement recommandé :

- proposer une thérapie-cognitivo-comportementale (TCC) individuelle avec ou sans participation familiale
- traiter les comorbidités associées (trouble anxieux, dépression, trouble de la personnalité, addictives)
- ne pas proposer de traitement antipsychotique avant que les critères de premier épisode psychotique ne soient atteints.

Le suivi devra se poursuivre pendant 3 ans avec des évaluations structurées et validées de l'état clinique, si malgré la prise en charge recommandée, le patient a toujours des symptômes (sans dépasser le seuil de transition) et une altération de son fonctionnement.

La fréquence des consultations est à déterminer en fonction de la sévérité et de la fréquence des symptômes, de l'impact fonctionnel et sur la qualité de vie et de l'inquiétude familiale.

Si le suivi est interrompu par le patient, il convient de lui proposer des rendez-vous ultérieurs et de l'informer de la possibilité de consulter à nouveau et de demander au médecin traitant de poursuivre la surveillance.(113)

➤ En Australie, le National Centre of Excellence in Youth Mental Health (Orygen) a publié en 2016 sa deuxième édition de l'Australian Clinical Guidelines for Early psychosis (114).

Les principales recommandations concernant les UHR sont les suivantes :

- le repérage

Les professionnels en soins primaires doivent être formés à reconnaître les premiers signes avant-coureurs et capables de donner des informations et orienter vers des services spécialisés.

Des liens étroits doivent être développés entre intervenants en première ligne et spécialistes dans ce but.

L'existence et l'utilité des services spécialisés doivent être connues du grand public.

- l'évaluation

Doit être rapide après l'adressage du patient et représente l'entrée dans un engagement thérapeutique.

Elle consiste en une évaluation complète biopsychosociale avec un examen psychiatrique comprenant une anamnèse détaillée et un examen physique.

La recherche de troubles comorbides et l'évaluation du risque auto et hétéroagressif doivent être effectués.

Doit prendre en compte les conséquences sur la famille et la qualité de l'entourage.

-le traitement (si critères UHR remplis)

Suivi régulier, toutes les 2 à 4 semaines avec de préférence une prise en charge en TCC.

La TCC pourrait en effet réduire la symptomatologie psychotique et prévenir ou retarder la transition vers la psychose dans cette phase et peut améliorer le fonctionnement global.

Il est nécessaire de prendre en charge les comorbidités psychiatriques (dépression par exemple), les comorbidités addictives, les problèmes interpersonnels, professionnels ou scolaires et familiaux.

Les médicaments antipsychotiques ne devraient pas être prescrits sauf dans le cas où des symptômes positifs francs persistent plus d'une semaine. Exception possible si des symptômes plus brefs ou plus légers sont directement associés à un risque auto ou hétéroagressifs.

Les acides gras oméga-3 pourraient retarder ou prévenir la transition psychotique.

Les informations concernant le risque de transition devraient être soigneusement données au patient, en tenant compte des facteurs sociaux, éducatifs et culturels.

1.3 Les stratégies de prise en charge

1.3.1 Médicamenteuses

La question des antipsychotiques

Rappelons que l'objectif initial était de diminuer la DUP c'est-à-dire d'instaurer un traitement antipsychotique plus rapidement lors du premier épisode psychotique. Cependant, il ne s'agit pas de traiter par antipsychotique dès la présence de symptômes psychotiques atténués avant le seuil de transition.

Pour le moment la prescription d'antipsychotiques n'a pas montré de preuve d'efficacité sur la prévention de la transition psychotique. Même si certaines études ont pu montrer une diminution des symptômes psychotiques atténués et une amélioration du fonctionnement global sous Aripiprazole ou Amisulpride, compte tenu des effets secondaires notables (en particulier le syndrome métabolique) et le risque de stigmatisation, il n'est actuellement pas recommandé de prescrire un antipsychotique à ce stade.

Les antidépresseurs

La dépression et l'anxiété étant des troubles fréquents et précoces dans la phase prodromique, plusieurs études ont cherché à démontrer une efficacité des antidépresseurs sur le risque de transition. Les données actuelles ne sont pas concluantes. Cependant ils peuvent avoir leur place pour améliorer des symptômes dépressifs ou anxieux comorbides.

Les pistes de recherche

La recherche s'intéresse à des molécules neuroprotectrices comme le lithium à de faibles doses, la N-Acétyl cystéine qui protège du stress oxydatif. Et plusieurs essais thérapeutiques se concentrent sur la supplémentation alimentaire, notamment les oméga-3 et 6 (65).

1.3.2 Psychosociales

Lors de la phase prodromique, ce sont les prises en charge en ambulatoires qui sont privilégiées afin de favoriser le maintien du sujet dans ses activités scolaires, professionnelles.

Le rôle du case manager (gestionnaire de cas) est justement d'accompagner le sujet dans les domaines médicaux, sociaux, professionnels afin de limiter le risque de désinsertion et de souffrance en lien avec ses symptômes. Il joue le rôle de pivot dans la prise en charge, pouvant coordonner les soins et faciliter leur accès. C'est un modèle recommandé à tous les stades cliniques.

Les recommandations internationales confirment l'utilité des thérapies cognitivo-comportementales dans la phase prodromique. L'absence d'effet secondaire et leur efficacité démontrée sur la réduction du taux de transition psychotique (durée minimale de 6 mois) en font un traitement de première ligne.

La remédiation cognitive et l'entraînement aux habilités sociales (déjà utilisées dans la schizophrénie) sont également recommandés chez les sujets à risque et pourraient être utiles pour réduire le déclin cognitif.

Même s'il existe peu d'études sur l'efficacité des programmes d'éducation thérapeutique, leur intérêt est indéniable tant chez le patient que chez son entourage familial. Il serait intéressant d'uniformiser les pratiques en la matière qui reste pour le moment souvent spécifique à chaque centre.

L'intérêt réside en fait dans la complémentarité des différentes approches dans un objectif, au-delà du risque de transition, de favoriser une bonne adhésion aux soins, souvent difficile chez les jeunes et d'améliorer la symptomatologie en répondant à la plainte émanant des patients pour améliorer leur qualité de vie et favoriser leur insertion sociale.

1.4 Les programmes spécialisés

1.4.1 Les objectifs

Une équipe multidisciplinaire spécialisée où peuvent être adressés les patients repérés à risque pour une évaluation initiale et ensuite une prise en charge en fonction du stade clinique.

Une structure donc visible et accessible, qui travaille en lien avec les différents professionnels qui peuvent repérer précocement les jeunes à risque, et qui soit non stigmatisante avec des informations données pour le grand public.

Une structure indépendante intersectorielle qui fait la transition entre la pédopsychiatrie et la psychiatrie adulte et qui soit hors des murs de l'hôpital, si possible sans mélanger les populations (avec les jeunes schizophrènes par exemple) et sans « étiquetage » psychiatrique.

Une prise en charge adaptée à chacun avec différents professionnels (infirmier, psychiatre, psychologue, éducateur, assistant social, ergothérapeute) appliquant les interventions que nous venons de décrire et des équipes mobiles.

Une harmonisation des pratiques nationales portée actuellement par le réseau Transition qui organise chaque année une journée scientifique sur les pathologies émergentes.

1.4.2 La demande de soins

Un sondage IPSOS réalisé en 2016 pour la fondation Pierre Deniker s'est intéressé à « la santé mentale des jeunes » entre 15 et 25 ans pour évaluer leur regard sur les maladies psychiatriques, leur capacité à demander de l'aide et à recourir aux soins (115).

Questionnés sur une liste de 9 symptômes de registre psychotique, ils sont 58% à en avoir ressenti au moins un au cours du dernier mois et 10% de manière fréquente. Dans leur grande majorité (87%), les jeunes sont prêts à en parler à quelqu'un même si cette proportion diminue à 67% chez les plus touchés mais plus de 70% pensent qu'un membre de la famille est la personne la mieux placée pour les écouter. Cette étude souligne également à nouveau le caractère stigmatisant des troubles mentaux qui peut être un frein à une demande d'aide, 50% des jeunes répondants considérant que les troubles psychiatriques sont dangereux pour les autres.

Pour quels motifs

Une étude en 2015 de Falkenberg (116) a cherché à analyser la nature et la prévalence des symptômes considérés comme les plus angoissants pour 221 sujets UHR au moment de leur première consultation dans un centre de prise en charge précoce d'états mentaux à risque.

Les raisons subjectives invoquées le plus souvent pour demander de l'aide étaient les symptômes affectifs c'est-à-dire dépression ou anxiété (47,1%), puis les symptômes psychotiques atténués rapportés chez 39,8%.

Vers quels professionnels

Une étude récente de 2016 (117) rapporte les premières données du C'JAAD, centre précurseur français. Plus du tiers de leurs patients étaient orientés par eux-mêmes. Les psychiatres et les services d'urgences étaient les deuxièmes et troisièmes voies d'adressage.

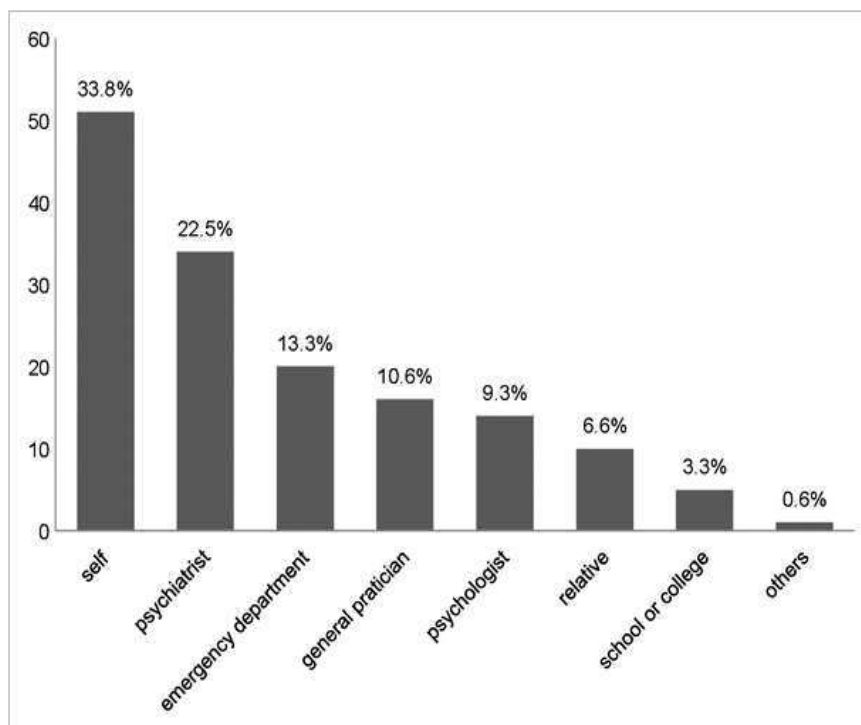


Figure 8: Sources d'orientation vers le C'JAAD (Oppetit, 2016)

Une autre étude de Gozlan de 2018 (118) qui a étudié l'ensemble des programmes de prise en charge dans le domaine de l'intervention précoce retrouve une grande diversité de professionnels de santé orientant vers la consultation spécialisée : d'abord des professionnels de santé libéraux (31,5%) dont 13,7% par des psychiatres, 11,5% par des médecins généralistes et 5,8% par des psychologues. Puis des professionnels hospitaliers (26,5% d'autres services et psychiatres d'autres secteurs). Ensuite des associations d'usagers (12,7%) et enfin par l'entourage familial (7,2%).

1.4.3 Les programmes existants en France

L'étude de Gozlan a dressé un état des lieux en 2017 des programmes existants en France prenant en charge les psychoses émergentes.

18 projets fonctionnels ont été recensés dont 7 localisés en région parisienne. Ils ont tous été créés récemment : 9 entre 2014 et 2016 et 8 entre 2008 et 2013. Hormis le programme précurseur en France de ce type de prise en charge, le C'JAAD ouvert en 2003.

La majorité des structures étaient intersectorielles, avec deux tiers de structures fonctionnelles de centres hospitaliers et/ou des équipes mobiles comprenant en moyenne 4,3 ETP. Et plus de 60% d'entre elles fonctionnaient à moyens constants, sans financement dédié.

L'activité des structures était organisée autour d'un case manager dans deux tiers des cas.

Les projets recensés prenaient en charge les jeunes adultes et adolescents de 15 à 35 ans, la tranche d'âge entre 15 et 25 ans étant la plus fréquemment retrouvée.

Toutes les structures intervenaient lors du premier épisode psychotique mais seulement 8 intervenaient en amont chez les sujets à haut risque de transition psychotique.

Les équipes étaient toutes constituées par au moins un psychiatre et un infirmier, et un psychologue dans la quasi-totalité des équipes. Les autres professionnels étaient rarement présents avec des temps de travail dédié très faibles.

La majorité des lieux de prise en charge se faisaient en dehors du cadre hospitalier institutionnel : hôpital de jour, à l'hôpital dans la partie ambulatoire, CMP, à domicile.

La durée médiane de suivi était de deux ans. Et la file active moyenne de patients était de 42 en 2016 avec en moyenne 8 patients par case manager (quand il y en avait). Ce qui représentait une moyenne de 25 nouveaux patients pour l'année 2016. Et toutes les initiatives ont décrit une augmentation constante de leur activité (118).

L'Annexe 5 montre la cartographie des projets existants en 2017 en France.

L'exemple du C'JAAD

Le Centre d'Evaluation pour les Jeunes Adultes et les Adolescents, à l'hôpital Sainte Anne à Paris, est destiné aux jeunes de 15 à 30 ans recherchant une aide psychologique devant une altération de leur fonctionnement avec des conséquences sur leurs relations sociales, leur scolarité. Il a pour but de proposer des consultations spécialisées dans un délai rapide, avec une évaluation clinique individuelle et proposer une orientation et une prise en charge adaptées à chacun. Il permet aussi le repérage précoce d'états mentaux à risque.

L'étude de 2016, de Oppetit fait un état des lieux de l'activité pendant 2 ans dans ce dispositif (117).

Les résultats montrent que sur les 151 patients ayant consulté, après passation de la CAARMS, 53,7% étaient à risque de développer une psychose, 20,6% présentaient une psychose avérée et 25,7% étaient considérés comme non à risque.

Sur l'ensemble des sujets à risque, 84% souffraient d'une comorbidité psychiatrique avec des symptômes anxiodépressifs les plus fréquents (39%) et un fonctionnement global très altéré.

Les autres dispositifs étant encore très récents, il existe peu de données sur les autres structures françaises mais leur développement s'intensifiant, nous pouvons nous attendre à de nombreux travaux dans les années à venir.

2. La prise en charge des usagers de cannabis

2.1 Les recommandations

L'HAS a publié en 2014 pour les professionnels de première ligne, un outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève chez l'adulte concernant l'alcool, le cannabis et le tabac. Mais il n'existe actuellement pas de recommandation spécifique au cannabis et à la population adolescente. La partie intervention de cet outil est présentée en Annexe 5.

Cependant, le plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022, à l'initiative de la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA), montre l'intérêt porté actuellement par les pouvoirs publics concernant les problématiques addictives et notamment en matière de prévention (119).

En réalité, la prise en charge de l'utilisateur de cannabis suit les mêmes lignes et principes qui régissent les approches thérapeutiques des autres addictions reposant sur l'écoute des besoins du patient allant de simples conseils à des interventions thérapeutiques brèves de type cognitivo-comportementales et motivationnelles (81).

2.1.1 L'intervention précoce

La démarche d'intervention précoce comprend quatre phases :

- le renforcement des ressources de l'environnement, c'est-à-dire favoriser une communauté responsable et préventive en améliorant ses capacités à repérer, comprendre et agir face à des facteurs de vulnérabilité de certains de ses membres (famille, école, travail, quartier)
- le repérage déjà détaillé en amont
- l'évaluation qui s'inscrit dans la continuité du repérage pour mettre à disposition des espaces professionnels aux usagers qui en ont besoin afin de mesurer et prendre en charge les situations les plus complexes. Elle concerne une minorité d'usagers et doit être confiée à des professionnels ayant des compétences particulières dans l'évaluation approfondie des vulnérabilités individuelles (par exemple les Consultations Jeunes Consommateurs que nous détaillerons plus loin)
- l'accompagnement qui ne concerne qu'une petite minorité d'usagers dont les vulnérabilités et les usages requièrent un processus thérapeutique, permettant un accès aux soins qui permettra de répondre à la souffrance individuelle en promouvant les ressources de l'individu en associant dès que possible la famille (97).

2.1.2 Prise en charge recommandée chez les adolescents

Chez l'adolescent une étude de grande importance réalisée par le centre for abuse and treatment en 2004, a montré l'intérêt de la TCC associée à la thérapie motivationnelle.

Cette intervention brève se déroule en 6 semaines avec 5 séances qui comprennent 2 sessions individuelles d'entretien motivationnel (pour perfectionner la motivation) puis 3 sessions de TCC de groupe.

Le travail motivationnel s'inspirant de l'entretien motivationnel de Miller et Rollnick (120), est une technique conçue dans l'objectif de faire évoluer la motivation du patient et de faire baisser sa résistance au changement. Le praticien doit adopter en entretien un style relationnel qui permettra une bonne alliance thérapeutique, dans l'empathie en évitant l'affrontement et de forcer la résistance du patient, tout en renforçant le sentiment positif d'auto efficacité chez le patient. Le rôle du thérapeute consiste à renforcer la motivation pour le changement afin de dépasser le processus d'ambivalence et lui permettre d'identifier des stratégies nécessaires pour poser des actes de changement en vue d'atteindre son objectif. Dans cette approche, le thérapeute ne va pas forcer l'usager mais l'aider à comprendre les risques liés à la poursuite de sa consommation. Exiger l'abstinence ne fera que réagir négativement le patient et a fortiori l'adolescent et sera sans conséquence sur son comportement (81).

La cercle de Prochaska illustre bien les différentes étapes du changement.

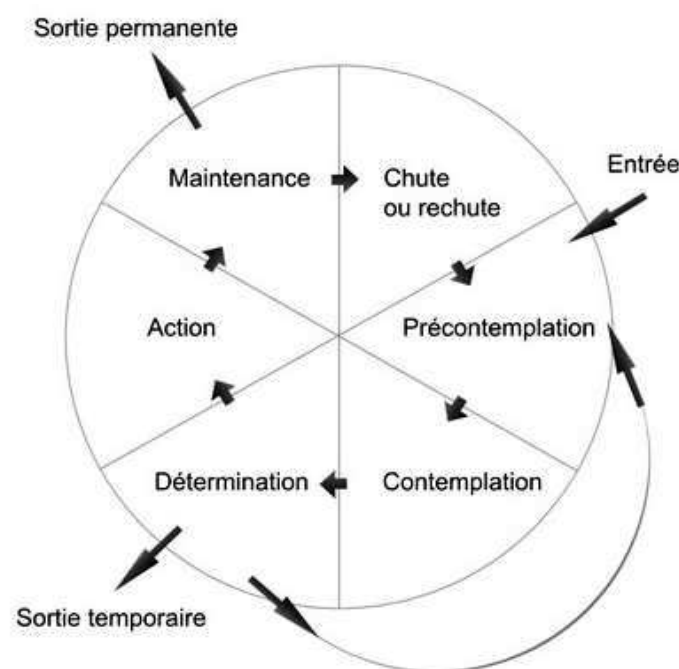


Figure 9: le cercle du changement de Prochaska et Di Clemente

Les TCC permettent au patient d'identifier des signes qui alertent sur des situations à risque et ensuite d'apprendre à mieux gérer ses émotions, à mieux réagir dans des situations d'urgences et de s'entraîner aux habilités sociales. De plus l'objectif est de modifier certains mécanismes cognitifs qui sous-tendent l'usage et d'apprendre à contrôler les pensées intrusives provoquant des émotions négatives qui déclenchent la consommation.

L'intérêt de la thérapie en groupe, au-delà de travailler l'anxiété sociale et de réduire l'isolement de certains patients, est surtout d'acquérir de nouvelles compétences dans les relations interpersonnelles afin d'apprendre à communiquer dans un groupe de pairs.

2.1.3 Les traitements médicamenteux

Il existe très souvent des rechutes, dans les tentatives de sevrage au cannabis.

Pour aider à la réduction des symptômes de sevrage et au maintien de l'abstinence, de nombreux médicaments ont été étudiés.

Une revue Cochrane de la littérature de mars 2018 sur les médicaments pour le traitement de la dépendance au cannabis ne retrouve pas de molécule utile à ce jour : les antidépresseurs ISRS et Bupropion et Atomoxetine ne seraient pas efficaces, les préparations de THC encore trop expérimentales pour en conclure un résultat probant, et très peu de résultats en faveur d'un bénéfice avec le N-acétylcystéine qu'il conviendrait d'explorer davantage (121).

2.1.4 Les comorbidités

Comme tous les troubles addictifs, il peut coexister avec l'usage de cannabis de nombreuses comorbidités psychiatriques (parfois antérieures aux consommations) qu'il conviendra de traiter pour aider à réduire ou arrêter les consommations qui pouvaient jouer un rôle autothérapeutique.

Il est donc d'autant plus important de les repérer car les troubles peuvent se majorer au cours du sevrage et être parfois une des causes de rechute.

2.2 Les dispositifs de soins en France

Les dispositifs en matière d'addictologie sont centrés sur les soins ambulatoires de proximité.

Concernant l'usage de cannabis, il y a peu d'indications à des soins en hospitalisation temps plein. Retenons malgré tout le cas où un sevrage est nécessaire à obtenir pour permettre une analyse clinique comme par exemple chez un adolescent grand consommateur de cannabis incapable d'arrêter seul et dont la symptomatologie non forcément rattachable aux seules consommations, inquiète.

Dans la plupart des cas les usagers pourront être pris en charge dans les différentes structures spécialisées que nous allons décrire ici.

2.2.1 Les CJC

Consultations Jeunes Consommateurs, créées en 2004 afin de rendre l'offre de soin plus accessible, il s'agit d'un dispositif de consultations spécialisées anonymes et gratuites, destinées aux jeunes consommateurs de cannabis et aussi d'autres substances psychoactives pouvant accueillir également leur famille.

Le but des CJC est de réaliser une évaluation de la consommation et un diagnostic en cas de trouble de l'usage puis de proposer :

- des informations et conseils personnalisés aux usagers à risque
- une prise en charge brève aux jeunes avec usage nocif sans complication psychiatrique, somatique ou sociale
- un accompagnement ou une orientation pour les jeunes avec abus ou dépendance
- un accueil aux parents en difficulté face aux consommations de leur enfant avec des consultations qui peuvent être communes (122)

2.2.2 Les CSAPA

Les Centres Spécialisés d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ont pour mission d'assurer une prise en charge médico-psychologique et socio-éducative des individus concernés par des problèmes d'addiction à l'alcool et aux drogues illicites. Mais ont aussi un rôle d'accueil, d'orientation, d'informations de ces patients avec une fonction également dans le soutien familial.

Ces structures peuvent relever d'un gestionnaire public (établissements publics de santé dans la majeure partie des cas) ou d'un gestionnaire associatif.

C'est un réseau de soins ambulatoires qui peut comporter des services d'hébergement (appartements thérapeutiques et communautés thérapeutiques) et qui se situe aussi en milieu pénitentiaire.

Dans les CSAPA, les dernières données de l'OFDT retrouvent des usagers de cannabis beaucoup plus jeunes (26,5 ans en moyenne) comparativement aux autres usagers avec une proportion particulièrement élevée d'usagers de moins de 20 ans (25%), d'orientation par la justice (41%) et d'hommes (87%) (123).

2.2.3 Les CAARUD

Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques font partie d'une stratégie plus globale de réduction des risques et des dommages (RdRD).

La RdRD s'adresse à un public vulnérable qui par son usage de substances psychoactives l'expose à des risques majeurs. Elle tend à réduire les conséquences négatives des consommations de drogues sans exiger une diminution ou un arrêt de leurs consommations au préalable.

Les traitements de substitution aux opiacés ou la distribution de matériel à usage unique ainsi que les salles de consommation à moindre risque en sont des exemples.

Dans une enquête de l'OFDT en 2015, dans les CAARUD, les trois quarts des usagers avaient déclaré avoir consommé du cannabis durant le mois précédent l'enquête et de façon quotidienne pour la moitié d'entre eux (124).

3. L'intérêt d'une prise en charge intégrée

3.1 Le concept de pathologies duelles et des soins intégrés

Les troubles psychiatriques et addictifs sont fortement corrélés, la présence de l'un accroissant la probabilité de l'autre. Il s'agit d'une réelle interaction (parfois un trouble aggravant l'autre) et pas seulement d'une co-occurrence liée au hasard.

Les troubles addictifs, peuvent être d'ailleurs considérés comme des troubles psychiatriques (c'est le cas dans les classifications internationales) avec parfois des causes communes. C'est là que l'on peut parler de pathologie duelle, comme un même mécanisme sous-jacent exprimant « deux visages phénotypiques ».

Pour répondre à cette problématique de comorbidité psychiatrique et addictive, la prise en charge intégrée est actuellement la plus recommandée. Elle se définit comme un accompagnement par une même équipe avec des soins prenant en compte les deux problématiques.

Cette approche permet de réduire les différences de culture professionnelles et de faciliter la compréhension et communication réciproque afin de suivre une même ligne directrice. Elle permet aussi de faciliter un accès à des soins globaux alors que la plainte initiale du patient peut être focalisée sur une seule des composantes. Elle diminue également le risque de rupture de suivi, de double stigmatisation (en abordant plus facilement la question des troubles psychiatriques et addictifs) et les difficultés liées à la coordination de dispositifs de soins qui peuvent être saturés (125).

3.2 Deux prises en charge distinctes, un même objectif

Les UHR semblent plus nombreux à consommer du cannabis avec plus de trouble de l'usage pourtant la comorbidité addictive ne semble pas très présente dans les premières données du C'JAAD (2% de comorbidités addictives chez les UHR pris en charge en 2016).

De plus certains facteurs de consommations de cannabis seraient de bons indicateurs prédictifs de transition psychotique.

Donc le repérage dans des dispositifs addictologie de première ligne, comme les CJC, semble pertinent.

Pourtant les difficultés à travailler en lien avec des équipes et structures différentes de formations diverses et les freins à consulter en psychiatrie semblent limiter l'accessibilité des UHR consommateurs de cannabis à une évaluation adaptée.

Il paraît donc nécessaire que les dispositifs spécialisés soient :

- plus visibles pour être connus des CJC, qui puissent facilement y orienter des patients
- sans identification directe à la psychiatrie afin d'être moins stigmatisant
- capables de prendre en charge à la fois l'accompagnement thérapeutique des UHR mais également l'usage associé une fois l'évaluation effectuée si besoin
- de manière intégrée ce qui favorisera une meilleure adhésion et moins de rupture de suivi

Car il existe deux dispositifs qui travaillent en parallèle sur un même modèle mais indépendamment.

Donc les professionnels en addictologie paraissent de bons partenaires pour le repérage précoce et l'adressage, d'où l'importance de les informer, les former, leur donner des outils d'aide au repérage précoce des signes d'alerte.

Mais concernant la prise en charge, il semble important qu'elle puisse se faire sur le même dispositif avec la même équipe dans un modèle de soins intégrés afin de privilégier une cohérence dans les soins, d'autant plus importante chez une population en grande partie adolescente.

3.3 Un exemple de prise en charge intégrée

Le CLIP de Nancy, Centre de Liaison et d'Intervention Précoce a ouvert en 2017 en s'intégrant dans le dispositif de soins de la Maison des Adolescents (MDA) de la ville, souhaitant ainsi profiter d'une structure ouverte sur la ville et non stigmatisante, déjà destinée à l'accueil spontané des adolescents et de leur famille, dans un but de promotion de la santé et d'accompagnement avec une prise en charge multidisciplinaire, propre aux MDA.

Ce qui est particulièrement intéressant à Nancy pour notre sujet, c'est qu'une CJC existe également dans cette MDA permettant ainsi un repérage et adressage au CLIP et un parcours de soin individualisé ensuite intégrant les composantes psychiatrique et addictologique au sein d'une même structure et reposant sur le modèle de case management (126).

Conclusion

Dans cette nouvelle approche probabiliste et prédictive des états mentaux à risque, nous venons d'expliquer l'importance d'un repérage précoce ciblé permettant une prise en charge spécialisée et qui se veut intégrée. Pourtant, alors qu'il apparaît évident de travailler conjointement avec des acteurs de première ligne en matière de prévention, et de favoriser une évaluation et un accompagnement pluridisciplinaire, les liens entre réseaux de soins en addictologie et programmes de prise en charge précoce des états mentaux à risque ne semblent pas habituels actuellement en France.

Cette revue de la littérature ne retrouve pas d'association entre consommations de cannabis chez les sujets UHR et majoration du risque de transition psychotique. Cependant elle permet d'identifier des caractéristiques de l'usage plus à risque. Ainsi, les résultats montrent qu'un début précoce des consommations, une sévérité de l'abus, la présence dans les antécédents de symptômes psychotiques atténués et la poursuite de consommations même après l'apparition de symptômes psychotiques sont indépendamment corrélés à un risque majoré de transition psychotique chez les sujets UHR. Ces données confirment l'importance d'évaluer les particularités de l'usage de cannabis dans cette population qui peuvent être des facteurs prédictifs possibles de transition.

Ce travail souligne également que les individus UHR, nombreux à consommer du cannabis, ont des consommations plus marquées. Il est donc possible que leurs premières demandes de soins soient orientées vers des centres spécialisés en addictologie, probablement peu formés au repérage des UHR. Il est d'ailleurs intéressant de constater que les données du C'JAAD, centre précurseur français, ne retrouvent qu'un très faible taux de comorbidités addictives chez leurs patients UHR. De plus les statistiques ne montrent pas la part d'addictologues dans les professionnels adressant les patients. Il paraît donc pertinent d'inclure les professionnels de première ligne en addictologie dans cette phase de repérage précoce afin qu'ils puissent orienter des patients vers une évaluation spécialisée.

L'intégration des soins addictologiques semble également intéressante au cours de la prise en charge des patients UHR qui consommeraient du cannabis. En effet, les symptômes psychotomimétiques et troubles psychotiques induits se superposent parfois chez les UHR, révélant une probable vulnérabilité sous-jacente commune, les tranches d'âge sont similaires et les modèles de prise en charge sont très comparables. Mais malgré ces nombreuses similitudes, il y a peu d'échange entre ces deux spécialités.

Il paraît donc important de favoriser à l'avenir la participation des structures de soins en addictologie comme les CJC, au repérage précoce des UHR et à l'adressage vers une évaluation spécialisée. Puis il conviendra de proposer au sein de la même équipe, une prise en charge capable d'intégrer les soins addictologiques et psychiatriques, puisqu'au-delà de la transition, la prise en compte du trouble de l'usage est un enjeu déterminant dans la réduction du risque de troubles cognitifs avec un impact majeur sur le fonctionnement global et la qualité de vie, déjà altérés chez les UHR. De plus une prise en charge précoce des consommations de cannabis peut également favoriser une meilleure évolution après une entrée dans la maladie, le cannabis étant une source de décompensation et de majoration des symptômes schizophréniques.

Par ailleurs, les soins intégrés peuvent favoriser l'adhésion du sujet et limiter l'éclatement de la prise en charge entre différents intervenants. La discontinuité des soins crée en effet un risque de rupture de suivi, d'autant plus chez les adolescents et jeunes adultes qui ont besoin d'un cadre rassurant et pérenne.

Rappelons enfin que les sujets UHR n'ont pas encore développé de pathologie avérée et peuvent présenter des symptômes souvent aspécifiques, il est donc important pour le praticien de répondre avant tout à leurs plaintes subjectives avec un objectif d'améliorer leur pronostic fonctionnel, tout en évitant une stigmatisation.

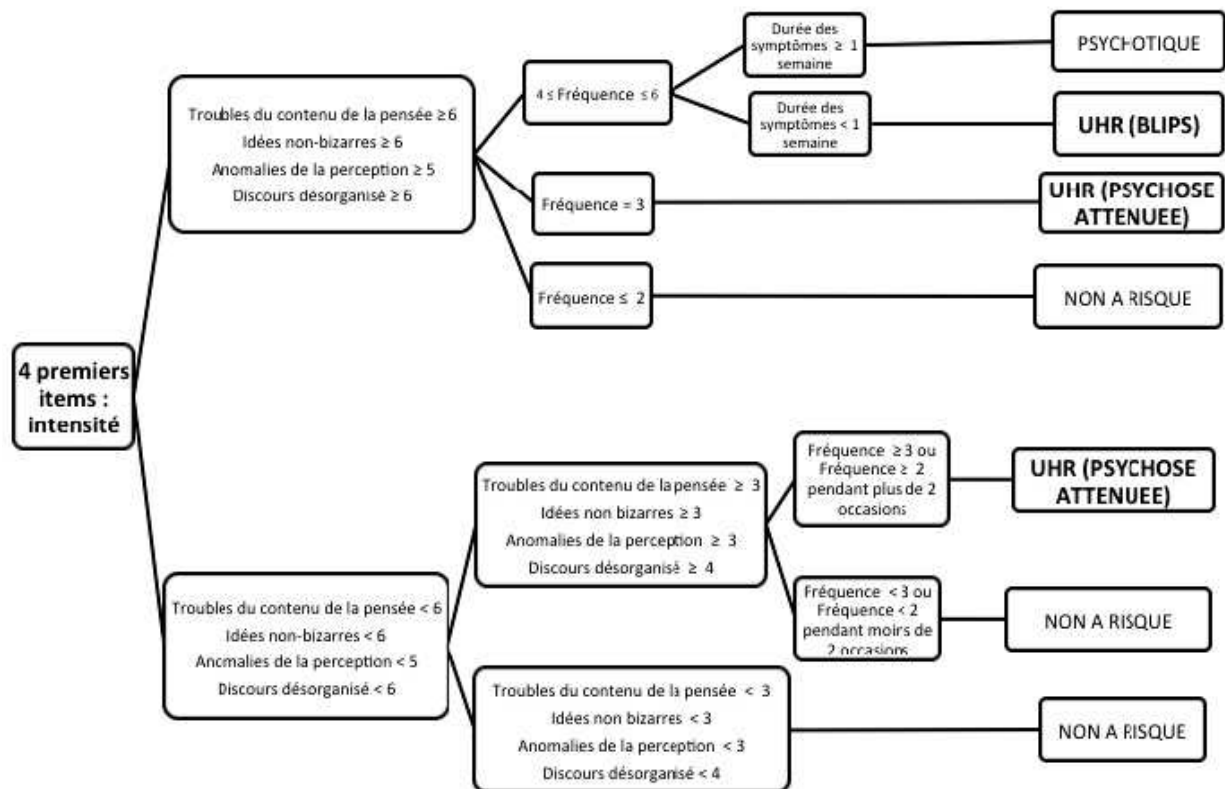
Cette question des UHR à la frontière entre pédopsychiatrie périnatale, par son aspect neurodéveloppemental, et de l'adolescent, période d'émergence des troubles et de maturation cérébrale, et psychiatrie de l'adulte doit nous interroger sur la nécessité d'harmoniser nos pratiques et d'intégrer les autres spécialités telle que l'addictologie dans nos prises en charge, afin d'améliorer la trajectoire de nos patients.

ANNEXES

Annexe 1 : Structure de la CAARMS

- 1. SYMPTÔMES POSITIFS**
 - 1.1 TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE
 - 1.2 IDÉES NON-BIZARRES
 - 1.3 ANOMALIES DE LA PERCEPTION
 - 1.4 DISCOURS DESORGANISÉ
- 2. CHANGEMENT COGNITIF : ATTENTION / CONCENTRATION**
 - 2.1 CHANGEMENTS COGNITIFS SUBJECTIFS
 - 2.2 CHANGEMENTS COGNITIFS OBJECTIFS
- 3. PERTURBATION ÉMOTIONNELLE**
 - 3.1 PERTURBATION ÉMOTIONNELLE SUBJECTIVE
 - 3.2 ÉMOUSSEMENT DE L'AFFECT OBSERVÉ
 - 3.3 AFFECT INAPPROPRIÉ OBSERVÉ
- 4. SYMPTÔMES NÉGATIFS**
 - 4.1 ALOGIE
 - 4.2 AVOLITION / APATHIE
 - 4.3 ANHÉDONIE
- 5. MODIFICATION DU COMPORTEMENT**
 - 5.1 ISOLEMENT SOCIAL
 - 5.2 ALTÉRATION DU COMPORTEMENT
 - 5.3 COMPORTEMENTS DÉSORGANISÉS, BIZARRES,
 - 5.4 COMPORTEMENT AGRESSIF / DANGEREUX
- 6. CHANGEMENTS PHYSIQUES / MOTEURS**
 - 6.1 PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DU FONCTIONNEMENT MOTEUR
 - 6.2 CHANGEMENTS DANS LE FONCTIONNEMENT MOTEUR OBSERVÉ
 - 6.3 PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DES SENSATIONS CORPORELLES
 - 6.4 PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DES FONCTIONS VÉGÉTATIVES
- 7. PSYCHOPATHOLOGIE GÉNÉRALE**
 - 7.1 MANIE
 - 7.2 DÉPRESSION
 - 7.3 INTENTION SUICIDAIRE ET AUTOMUTILATION
 - 7.4 LABILITÉ DE L'HUMEUR
 - 7.5 ANXIÉTÉ
 - 7.6 TROUBLES OBSESSIONNELS ET COMPULSIFS (TOC)
 - 7.7 SYMPTÔMES DISSOCIATIFS
 - 7.8 DIMINUTION DE LA TOLÉRANCE AU STRESS HABITUEL

Annexe 2 : Algorithme de cotation de la CAARMS



Annexe 3 : CAST

Au cours des 12 DERNIERS MOIS, avez-vous fumé du cannabis ?

Non

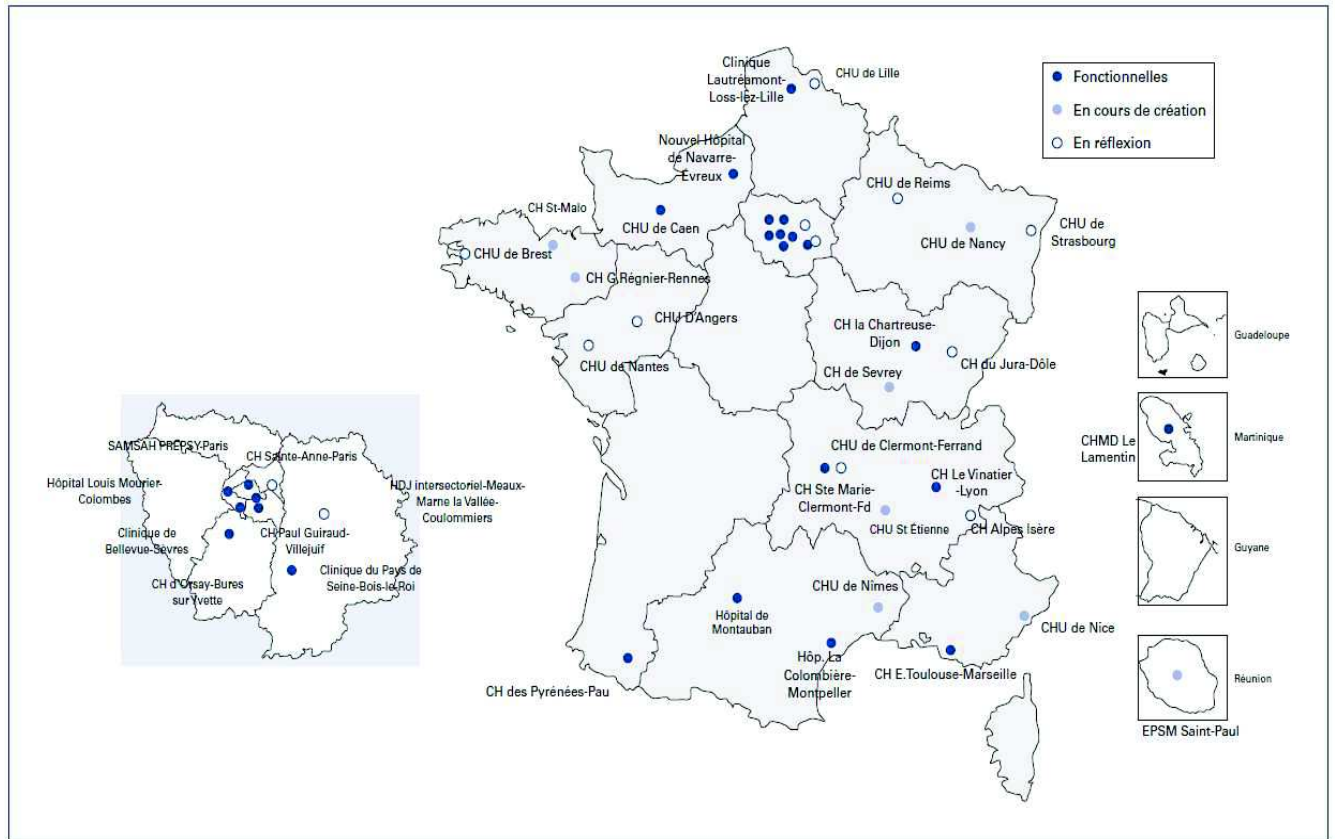
<input type="checkbox"/> Oui					
Au cours des 12 derniers mois... <i>Une seule réponse par ligne</i>	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
1. Avez-vous fumé du cannabis <u>avant midi</u> ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Avez-vous fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Avez-vous eu des <u>problèmes de mémoire</u> quand vous fumiez du cannabis ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Des <u>amis</u> ou des <u>membres de votre famille</u> vous ont-ils <u>dit</u> que vous devriez <u>réduire</u> votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Avez-vous essayé de <u>réduire</u> ou d' <u>arrêter</u> votre consommation de cannabis <u>sans y arriver</u> ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Avez-vous eu des <u>problèmes à cause de votre consommation</u> de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...)? Lesquels ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Annexe 4 : ADOSPA

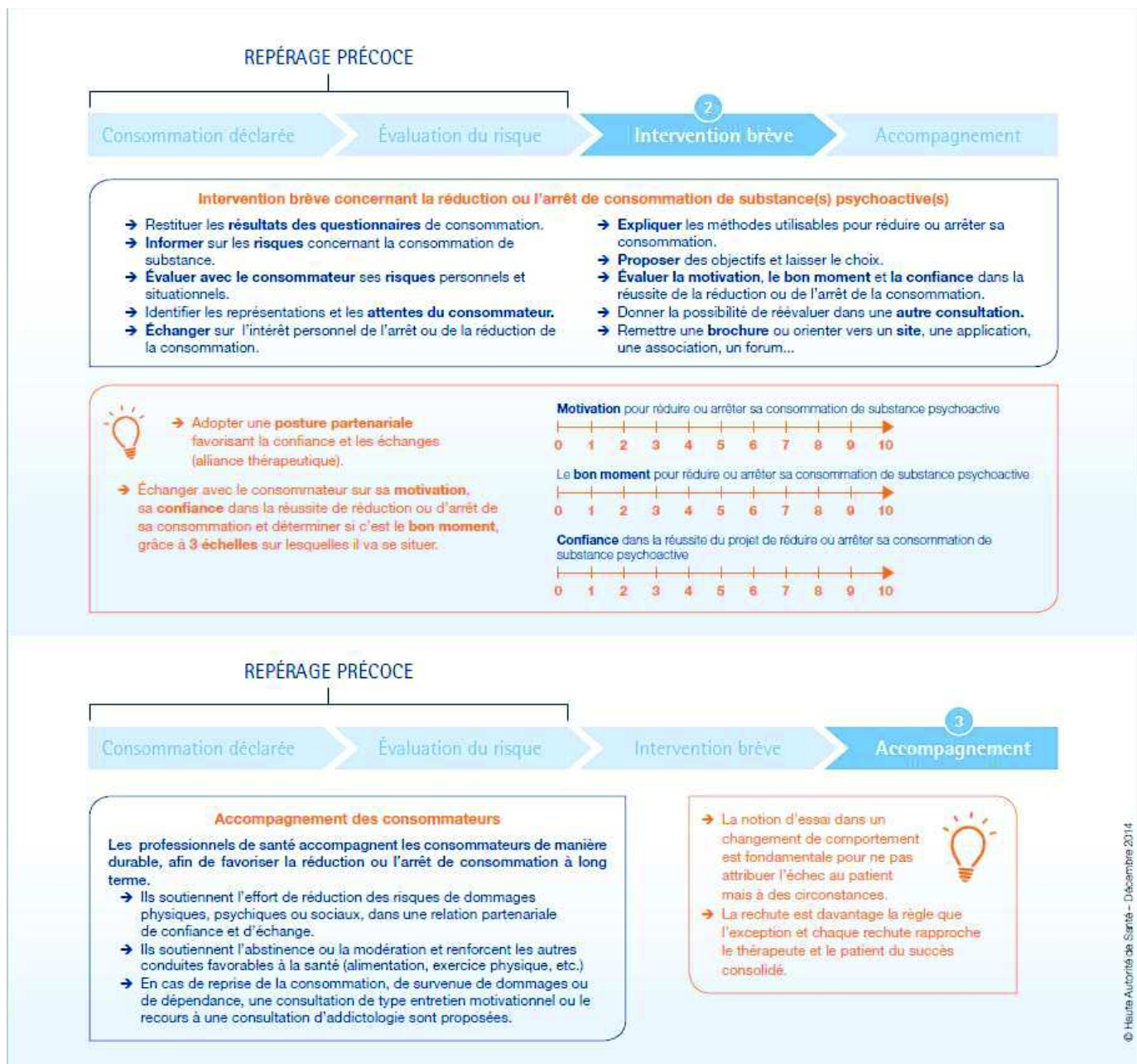
Au cours des douze derniers mois...

1. Êtes-vous déjà monté(e) dans un véhicule (A uto, moto, scooter) conduit par quelqu'un (vous y compris) qui avait trop bu ou qui était sous l'emprise de drogue(s) ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
2. Avez-vous déjà utilisé(e) de l'alcool ou d'autres drogues pour vous D étendre, vous sentir mieux ou tenir le coup ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
3. Vous est-il arrivé d' O ublier ce que vous aviez fait (ou de faire des choses que vous n'auriez pas faites) sous l'emprise de drogues(s) ou d'alcool ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
4. Consommez-vous de l'alcool et d'autres drogues quand vous êtes S eul(e) ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
5. Avez-vous déjà eu des P roblèmes en consommant de l'alcool ou d'autres drogues ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
6. Vos A mis ou votre famille vous ont-ils déjà dit que vous deviez réduire votre consommation de boissons alcoolisées ou de drogue(s) ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Annexe 5 : Cartographie des programmes spécialisés dans la prise en charge précoce des troubles psychotiques (recensés entre le 01/03/2017 et le 17/07/2017)



Annexe 6 : Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève (alcool, cannabis, tabac) chez l'adulte. Publié par l'HAS (2014)



BIBLIOGRAPHIE

1. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*. juill 2003;160(7):1233-41.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
3. Bleuler E, Guttman D former owner, King's College London. Dementia praecox, oder, Gruppe der Schizophrenien [electronic resource] [Internet]. Leipzig : Franz Deuticke; 1911 [cité 7 juill 2019]. 442 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/b21296157>
4. Kallmann FJ. The genetic theory of schizophrenia; an analysis of 691 schizophrenic twin index families. *Am J Psychiatry*. nov 1946;103(3):309-22.
5. Rado S. Psychodynamics as a basic science. *Am J Orthopsychiatry*. juill 1946;16:405-9.
6. Meehl PE. Primary and secondary hypohedonia. *J Abnorm Psychol*. févr 2001;110(1):188-93.
7. Gottesman II, Shields J. Schizophrenia in twins: 16 years' consecutive admissions to a psychiatric clinic. *Br J Psychiatry*. août 1966;112(489):809-18.
8. Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. avr 1977;86(2):103-26.
9. Gooding DC, Coleman MJ, Roberts SA, Shenton ME, Levy DL, Erlenmeyer-Kimling L. Thought disorder in offspring of schizophrenic parents: findings from the New York High-Risk Project. *Schizophr Bull*. mars 2012;38(2):263-71.
10. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull*. oct 2005;31(4):962-77.
11. Chan RCK, Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosci Biobehav Rev*. juill 2008;32(5):957-71.
12. Engstrom EJ. « On the question of degeneration » by Emil Kraepelin (1908). *Hist Psychiatry*. sept 2007;18(71 Pt 3):389-404.
13. Cameron, D. E. Early schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1938;
14. Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. mars 1966;112(484):225-51.
15. 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*. août 1998;33(8):380-6.
16. Jackson HJ, McGorry PD, Dudgeon P. Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis: prevalence and specificity. *Compr Psychiatry*. août 1995;36(4):241-50.

17. McGorry PD, McFarlane C, Patton GC, Bell R, Hibbert ME, Jackson HJ, et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand.* oct 1995;92(4):241-9.
18. Kendler KS, Walsh D. Schizotypal personality disorder in parents and the risk for schizophrenia in siblings. *Schizophr Bull.* 1995;21(1):47-52.
19. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, Ohlenschlaeger J, Melau M, Christensen TØ, et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res.* mars 2006;83(1):29-40.
20. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):353-70.
21. Krebs M-O, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, et al. [Assessment of mental states at risk of psychotic transition: validation of the French version of the CAARMS]. *Encephale.* déc 2014;40(6):447-56.
22. 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.* janv 2013;70(1):107-20.
23. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res.* 1 avr 2004;67(2-3):131-42.
24. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):353-70.
25. 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.* déc 2005;39(11-12):964-71.
26. 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.* 1 mars 2003;60(1):21-32.
27. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry.* mai 2002;159(5):863-5.
28. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Prog Med.* déc 1989;80(12):646-52.
29. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry.* févr 2001;58(2):158-64.
30. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Fusar-Poli P, Bechdolf A, Schimmelmann BG, Klosterkötter J. Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(4):351-7.

31. Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand.* avr 2006;113(4):273-82.
32. 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.* mai 2013;146(1-3):69-78.
33. Riecher-Rössler A, Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Drewe M, Fuhr P, et al. The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study--design and preliminary results. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2007;115(2):114-25.
34. Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, et al. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2010;67(6):578-88.
35. Thompson A, Nelson B, Yung A. Predictive validity of clinical variables in the « at risk » for psychosis population: international comparison with results from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Res.* mars 2011;126(1-3):51-7.
36. 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.* mars 2010;67(3):241-51.
37. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Ruhrmann S. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry.* oct 2011;10(3):165-74.
38. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet.* 18 sept 2011;43(10):969-76.
39. Singh S, Kumar A, Agarwal S, Phadke SR, Jaiswal Y. Genetic insight of schizophrenia: past and future perspectives. *Gene.* 10 févr 2014;535(2):97-100.
40. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 10 juill 2012;13(8):537-51.
41. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 22 mai 2000;9(9):1415-23.
42. Rivollier F, Lotersztajn L, Chaumette B, Krebs M-O, Kebir O. [Epigenetics of schizophrenia: a review]. *Encephale.* oct 2014;40(5):380-6.
43. Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology.* mai 2013;38(5):603-11.
44. 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.* janv 2016;63:262-70.

45. Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood SJ, Borgwardt SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: a multicenter study. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2011;68(5):489-95.
46. Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(4):465-84.
47. Stone JM, Day F, Tsagaraki H, Valli I, McLean MA, Lythgoe DJ, et al. Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2009;66(6):533-9.
48. Fusar-Poli P, Stone JM, Broome MR, Valli I, Mechelli A, McLean MA, et al. Thalamic glutamate levels as a predictor of cortical response during executive functioning in subjects at high risk for psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. sept 2011;68(9):881-90.
49. Stone JM, Fusar-Poli P. Abnormal thalamic glutamate and liability to psychosis: state or trait marker? *Schizophr Res*. nov 2009;115(1):94-5.
50. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2009;66(1):13-20.
51. Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P, Broome M, Valli I, Asselin M-C, et al. Abnormal prefrontal activation directly related to pre-synaptic striatal dopamine dysfunction in people at clinical high risk for psychosis. *Mol Psychiatry*. janv 2011;16(1):67-75.
52. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker J, et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2009;66(7):700-12.
53. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*. 19 nov 1994;344(8934):1398-402.
54. Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T, Nuechterlein KH, et al. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*. nov 2003;160(11):2060-2.
55. Bearden CE, Rosso IM, Hollister JM, Sanchez LE, Hadley T, Cannon TD. A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000;26(2):395-410.
56. Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*. janv 2006;32(1):179-94.
57. Bora E, Lin A, Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. juill 2014;130(1):1-15.
58. Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. mars 2013;144(1-3):31-6.

59. 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*. sept 2015;207(3):198-206.
60. 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*. janv 2014;40(1):120-31.
61. Carney R, Cotter J, Firth J, Bradshaw T, Yung AR. Cannabis use and symptom severity in individuals at ultra high risk for psychosis: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(1):5-15.
62. Addington J, Case N, Saleem MM, Auther AM, Cornblatt BA, Cadenhead KS. Substance use in clinical high risk for psychosis: a review of the literature. *Early Interv Psychiatry*. mai 2014;8(2):104-12.
63. Fusar-Poli P, Van Os J. Lost in transition: setting the psychosis threshold in prodromal research. *Acta Psychiatr Scand*. mars 2013;127(3):248-52.
64. 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*. juill 2013;39(4):923-32.
65. Krebs Marie-Odile M-O. Signes précoces de schizophrénie.
66. 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*. juin 2014;24(6):865-73.
67. Polari A, Lavoie S, Yuen H-P, Amminger P, Berger G, Chen E, et al. Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population. *Schizophr Res*. 18 févr 2018;
68. Addington J, Penn D, Woods SW, Addington D, Perkins DO. Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. févr 2008;99(1-3):119-24.
69. Carrión RE, McLaughlin D, Goldberg TE, Auther AM, Olsen RH, Olvet DM, et al. Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry*. nov 2013;70(11):1133-42.
70. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry*. août 2011;168(8):800-5.
71. Lamboy B, Saïas T. Réduire la stigmatisation des personnes souffrant de troubles psychiques par une campagne de communication ? Une synthèse de la littérature. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 mars 2013;171(2):77-82.
72. Evans-Lacko S, London J, Japhet S, Rüsçh N, Flach C, Corker E, et al. Mass social contact interventions and their effect on mental health related stigma and intended discrimination. *BMC Public Health*. 28 juin 2012;12:489.

73. OFDT. Drogues et addictions, données essentielles [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/ouvrages-collectifs/drogues-et-addictions-donnees-essentielles/>
74. OFDT. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017 [Internet]. 2017 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-drogues-17-ans-analyse-de-lenquete-escapad-2017-tendances-123-fevrier-2018/>
75. World Health Organization. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
76. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM 5. 2013.
77. van den Bree MB, Johnson EO, Neale MC, Pickens RW. Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 1998;52(3):231-41.
78. Kopstein AN, Crum RM, Celentano DD, Martin SS. Sensation seeking needs among 8th and 11th graders: characteristics associated with cigarette and marijuana use. *Drug Alcohol Depend.* 1 mai 2001;62(3):195-203.
79. Pedersen W, Mastekaasa A, Wichstrøm L. Conduct problems and early cannabis initiation: a longitudinal study of gender differences. *Addiction.* mars 2001;96(3):415-31.
80. Aarons GA, Brown SA, Coe MT, Myers MG, Garland AF, Ezzet-Lofstram R, et al. Adolescent alcohol and drug abuse and health. *J Adolesc Health.* juin 1999;24(6):412-21.
81. Michel Reynaud Amine Benyamina. Addiction au cannabis.
82. Nicole Battaglia et Fabien Gierski. L'addiction chez les adolescents. *Psychologie de la conduite addictive.*
83. Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2008;65(6):694-701.
84. Urban NBL, Slifstein M, Thompson JL, Xu X, Girgis RR, Raheja S, et al. Dopamine release in chronic cannabis users: a [¹¹C]raclopride positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 15 avr 2012;71(8):677-83.
85. Sevy S, Smith GS, Ma Y, Dhawan V, Chaly T, Kingsley PB, et al. Cerebral glucose metabolism and D2/D3 receptor availability in young adults with cannabis dependence measured with positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl).* mai 2008;197(4):549-56.
86. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2 oct 2012;109(40):E2657-2664.

87. Horwood LJ, Fergusson DM, Hayatbakhsh MR, Najman JM, Coffey C, Patton GC, et al. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 1 août 2010;110(3):247-53.
88. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2003;69(3):303-10.
89. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med.* janv 2003;33(1):23-32.
90. Smith MJ, Thirthalli J, Abdallah AB, Murray RM, Cottler LB. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr Psychiatry.* juin 2009;50(3):245-50.
91. Chen C-Y, Wagner FA, Anthony JC. Marijuana use and the risk of Major Depressive Episode. Epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* mai 2002;37(5):199-206.
92. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull.* nov 2008;34(6):1111-21.
93. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2011;68(6):555-61.
94. Dervaux A, Krebs M-O, Laqueille X. Is cannabis responsible for early onset psychotic illnesses? *Neuropsychiatry.* juin 2011;1(3):203-7.
95. Goldberger C, Dervaux A, Gourion D, Bourdel M-C, Lôo H, Laqueille X, et al. Variable individual sensitivity to cannabis in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* oct 2010;13(9):1145-54.
96. OFDT. Détection des usages problématiques de cannabis : le Cannabis Abuse Screening Test (CAST) - Note de synthèse [Internet]. [cité 4 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/detection-des-usages-problematiques-de-cannabis-le-cannabis-abuse-screening-test-cast/>
97. OFDT. Repérage précoce - OFDT [Internet]. [cité 4 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/aide-aux-acteurs/reperage-precoce/>
98. 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.* mars 2017;47(4):616-26.
99. Valmaggia LR, Day FL, Jones C, Bissoli S, Pugh C, Hall D, et al. Cannabis use and transition to psychosis in people at ultra-high risk. *Psychol Med.* sept 2014;44(12):2503-12.
100. Korver N, Nieman DH, Becker HE, van de Fliert JR, Dingemans PH, de Haan L, et al. Symptomatology and neuropsychological functioning in cannabis using subjects at ultra-high risk for developing psychosis and healthy controls. *Aust N Z J Psychiatry.* mars 2010;44(3):230-6.

101. Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an « ultra » high-risk group. *Aust N Z J Psychiatry*. déc 2002;36(6):800-6.
102. 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*. mars 2016;46(4):673-81.
103. Machielsen M, van der Sluis S, de Haan L. Cannabis use in patients with a first psychotic episode and subjects at ultra high risk of psychosis: impact on psychotic- and pre-psychotic symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*. août 2010;44(8):721-8.
104. Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, Khan S, Walsh J, Thompson J, et al. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. déc 2008;106(2-3):286-93.
105. Dragt S, Nieman DH, Becker HE, van de Fliert R, Dingemans PM, de Haan L, et al. Age of onset of cannabis use is associated with age of onset of high-risk symptoms for psychosis. *Can J Psychiatry*. mars 2010;55(3):165-71.
106. Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, van der Meer F, Becker H, de Haan L, et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. janv 2012;125(1):45-53.
107. Buchy L, Mathalon DH, Cannon TD, Cadenhead KS, Cornblatt BA, McGlashan TH, et al. Relation between cannabis use and subcortical volumes in people at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 août 2016;254:3-9.
108. Buchy L, Cannon TD, Anticevic A, Lyngberg K, Cadenhead KS, Cornblatt BA, et al. Evaluating the impact of cannabis use on thalamic connectivity in youth at clinical high risk of psychosis. *BMC Psychiatry*. 9 nov 2015;15:276.
109. Carol EE, Spencer RL, Mittal VA. The relationship between cannabis use and cortisol levels in youth at ultra high-risk for psychosis. *Psychoneuroendocrinology*. sept 2017;83:58-64.
110. Gill KE, Poe L, Azimov N, Ben-David S, Vadhan NP, Girgis R, et al. Reasons for cannabis use among youths at ultra high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry*. juin 2015;9(3):207-10.
111. Yung AR, McGorry PD. Prediction of psychosis: setting the stage. *Br J Psychiatry Suppl*. déc 2007;51:s1-8.
112. HAS. Programme pluriannuel Psychiatrie et santé mentale 2018-2023. 2018.
113. NICE. 1 Recommendations | Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management | Guidance | NICE [Internet]. 2014 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-Recommendations#preventing-psychosis-2>
114. Orygen. Australian Clinical Guidelines for Early psychosis. Second edition. 2016.
115. IPSOS. La santé mentale des jeunes. Fondation Pierre Deniker [Internet]. 2016 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.fondationpierredeniker.org/sondage>

116. Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M, Frascarelli M, Jones C, Rocchetti M, et al. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res.* 30 août 2015;228(3):808-15.
117. Oppetit A, Bourgin J, Martinez G, Kazes M, Mam-Lam-Fook C, Gaillard R, et al. The C'JAAD: a French team for early intervention in psychosis in Paris. *Early Interv Psychiatry.* 2018;12(2):243-9.
118. Gozlan G, Meunier-Cussac S, Lecardeur L, Duburcq A, Courouve L. Prise en charge précoce des premiers épisodes psychotiques en France : cartographie des programmes spécialisés en 2017. *L'information psychiatrique.* 28 mai 2018;Volume 94(5):393-401.
119. MILDECA. Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022 [Internet]. 2018 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/la-mildeca/le-plan-gouvernemental/mobilisation-2018-2022>
120. Miller WR. *L'entretien motivationnel - 2e éd. - Aider la personne à engager le changement.* 2019.
121. Nielsen S. Médicaments pour le traitement de la dépendance au cannabis [Internet]. 2019 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: </fr/CD008940/medicaments-pour-le-traitement-de-la-dependance-au-cannabis>
122. OFDT. Dix ans d'activité des « consultations jeunes consommateurs » [Internet]. 2015 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/dix-ans-dactivite-des-consultations-jeunes-consommateurs-tendances-101-avril-2015/>
123. OFDT. Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie en 2016 [Internet]. 2016 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2018/les-centres-de-soins-daccompagnement-et-de-prevention-en-addictologie-en-2016/>
124. OFDT. Profils et pratiques des usagers de drogues rencontrés dans les CAARUD en 2015 [Internet]. 2015 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2018/profils-et-pratiques-des-usagers-de-drogues-rencontres-dans-les-caarud-en-2015/>
125. Fédération addictologie. Addictions et Troubles Psychiatriques [Internet]. calameo.com. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0055448589de9b5897807>
126. Mignot T, Bazille M-T, Bernardin F, Schwan R, Laprevote V. Le Centre de liaison et d'intervention précoce (CLIP) : l'exemple nancéien d'un partenariat avec la Maison des adolescents dans la prise en charge précoce des psychoses émergentes. *L'information psychiatrique.* 27 juill 2018;Volume 94(6):520-6.

Résumé

Titre : Revue de la littérature sur l'usage de cannabis chez les patients à Ultra Haut Risque de transition psychotique. Intérêt d'une prise en charge précoce et intégrée

Contexte : Le sujet du cannabis dans le développement de la schizophrénie est un sujet depuis longtemps étudié. Le repérage précoce des états mentaux à risque et la prise en charge d'un usage nocif de cannabis chez des sujets à ultra haut risque de transition psychotique sont des enjeux importants de la prévention de la psychose.

Objectif : Le but de ce travail était de déterminer si les UHR consommant du cannabis ont un plus fort taux de transition psychotique et de définir des caractéristiques propres aux UHR consommateurs, de mettre en évidence un profil de consommations de cannabis et des effets induits spécifiques chez les UHR, afin de discuter l'intérêt d'un dispositif de soins intégrant la comorbidité addictive aux interventions précoces dans les états mentaux à risque.

Méthodes : Revue de la littérature portant sur 17 articles scientifiques.

Résultats : La littérature ne retrouve pas un taux de transition psychotique majoré chez les UHR consommateurs de cannabis comparativement aux UHR non consommateurs. Les UHR consomment cependant plus de cannabis que la population générale et certains critères concernant les consommations de cannabis majorent le risque de transition psychotique chez eux (la précocité des consommations, la poursuite des consommations même lors de l'apparition de premiers symptômes psychotiques, la présence de symptômes psychotiques atténués induits par les consommations dans les antécédents et la sévérité de l'abus). Par ailleurs, plus l'âge de début des consommations est précoce plus les premiers symptômes UHR apparaissent à un jeune âge. Enfin, les UHR consommeraient du cannabis principalement pour améliorer leur humeur et pour des motivations sociales.

Conclusion : Le repérage des UHR en Consultations Jeunes Consommateurs pourraient être un bon moyen d'adressage à une évaluation globale spécialisée. Une prise en charge précoce et intégrée des UHR consommateurs de cannabis semble pertinente à mettre en place dans des dispositifs d'intervention précoce afin de proposer à ces patients vulnérables un parcours de soin multidisciplinaire et individualisé.

Mots clés : ultra haut risque, psychose, cannabis, prévention, repérage, évaluation, soins intégrés