



HAL
open science

Inflammation et rémission symptomatique et fonctionnelle dans le trouble schizophrénique

Dalia El Ferahi

► **To cite this version:**

Dalia El Ferahi. Inflammation et rémission symptomatique et fonctionnelle dans le trouble schizophrénique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02384858

HAL Id: dumas-02384858

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02384858>

Submitted on 28 Nov 2019

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

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



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Inflammation et rémission symptomatique et fonctionnelle dans le
trouble schizophrénique**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 15 Octobre 2019

Par Madame Dalia EL FERAHI

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Monsieur le Professeur POINSO François

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) GUIVARCH Jokthan

Assesseur

Monsieur le Docteur FOND Guillaume

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Inflammation et rémission symptomatique et fonctionnelle dans le
trouble schizophrénique**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 15 Octobre 2019

Par Madame Dalia EL FERAHI

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Monsieur le Professeur POINSO François

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) GUIVARCH Jokthan

Assesseur

Monsieur le Docteur FOND Guillaume

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI

Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTÉY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

- 1990**
MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)
- 1991**
MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)
- 1992**
MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)
- 1994**
MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)
- 1995**
MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)
- 1997**
MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)
- 1998**
MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)
- 1999**
MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)
- 2000**
MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)
- 2001**
MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
- 2002**
MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)
- 2003**
M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)
- 2004**
M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)
- 2005**
M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
- 2006**
M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
- 2007**
M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWARGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p>
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
<p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)</p>	<p>CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)</p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>GUIDON Catherine (MCU-PH)</p>	<p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
<p>BRANDENBURGER Chantal (PRCE)</p>	<p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)</p>
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405	
<p>METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH)</p>	
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
<p>GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE Maxime (PU-PH) <i>MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre</i> TAIEB David (PU-PH)</p> <p>BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)</p> <p>CAMMILLERI Serge (MCU-PH) VION-DURY Jean (MCU-PH)</p> <p>BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)</p>	<p>AVIERINOS Jean-François (PU-PH) BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)</p>
BIostatistiques, Informatique Médicale ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604	CHIRURGIE DIGESTIVE 5202
<p><i>CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre</i> GAUDART Jean (PU-PH) GIORGI Roch (PU-PH)</p> <p>CHAUDET Hervé (MCU-PH) DUFOR Jean-Charles (MCU-PH) GIUSIANO Bernard (MCU-PH) MANCINI Julien (MCU-PH)</p> <p>ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)</p>	<p>BERDAH Stéphane (PU-PH) HARDWIGSEN Jean (PU-PH) SIELEZNEFF Igor (PU-PH)</p> <p>BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)</p>
	CHIRURGIE GENERALE 5302
	<p>DELPERO Jean-Robert (PU-PH) MOUTARDIER Vincent (PU-PH) SEBAG Frédéric (PU-PH) TURRINI Olivier (PU-PH)</p> <p>BEGE Thierry (MCU-PH) BIRNBAUM David (MCU-PH)</p>

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002	GUERIN Carole (MCU PH)
ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU PH) <i>PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité</i> ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH) OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)	CHIRURGIE INFANTILE 5402 GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERRROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) FAURE Alice (MCU PH) PESENTI Sébastien (MCU-PH)
CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503
BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony PU-PH) HOUVENAEGHHEL Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH) SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH)	CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH) FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004
COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH) FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)	CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH) BERTRAND Baptiste (MCU-PH) HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)
CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201
ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) BOUFI Mourad (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)	BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) <i>BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre</i> DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRANDVAL Philippe (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON Véronique (PU-PH) GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)
HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202	GENETIQUE 4704
LEPIDI Hubert (PU-PH) <i>ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité</i> PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)	BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH) NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)
DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003	
BERBIS Philippe (PU-PH) GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH) GROB Jean-Jacques (PU-PH) RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)	
DUSI	
COLSON Sébastien (MCF)	
ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403
BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH) CUNY Thomas (MCU PH)	AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETELLE Florence (PU-PH) CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH)
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601	
AUQUIER Pascal (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) <i>SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre</i> THIRION Xavier (PU-PH) BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) RESSEGUIER Noémie (MCU-PH) MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)	

IMMUNOLOGIE 4703	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701
<p>KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH)</p> <p>FERON François (PR) (69ème section)</p> <p>BOUCAUT Joseph (MCU-PH) CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH) DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH) DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY Frédéric (MCU-PH)</p> <p>BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)</p>	<p>BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques (PU-PH) GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH) MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert (PU-PH)</p> <p>DEVILLIER Raynier (MCU PH) GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH) SUCHON Pierre (MCU-PH)</p> <p>POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)</p>
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603
<p>BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH)</p> <p>MILLION Matthieu (MCU-PH)</p>	<p>BARTOLI Christophe (PU-PH) LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)</p> <p>TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)</p> <p>BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)</p>
MEDECINE D'URGENCE 4805	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905
<p>KERBAUL François (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH)</p>	<p>BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)</p>
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602
<p>BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) FRANCES Yves (PU-PH) <i>Surnombre</i> GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)</p> <p>EBBO Mikael (MCU-PH)</p> <p>GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)</p> <p>ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)</p> <p>BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)</p>	<p>LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)</p> <p>BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)</p> <p>BERLAND Yvon (PU-PH) <i>Surnombre</i> BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stéphanne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU PH) MOAL Valérie (PU-PH)</p>
NUTRITION 4404	NEUROCHIRURGIE 4902
<p>DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH)</p> <p>ATLAN Catherine (MCU-PH) <i>disponibilité</i> BELIARD Sophie (MCU-PH)</p> <p>MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)</p>	<p>DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)</p> <p>CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)</p>
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
<p>CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)</p>	<p>ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)</p>

OPHTALMOLOGIE 5502	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i>	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) <i>Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) <i>Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
RANQUE Stéphane (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) MATHIEU Marion (MAST)
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (<i>disponibilité</i>) DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH) RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903	
BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)	
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16	
AGHABABIAN Valérie (PR)	
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302	PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOTRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)	ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) CHARPIN Denis (PU-PH) <i>Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU-PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH) MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)
RÉANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802	THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH) HRAIECH Sami (MCU-PH)	AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH) DAUMAS Aurélie (MCU-PH)
RHUMATOLOGIE 5001	UROLOGIE 5204
GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)	BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christophe Lançon, qui me fait le grand honneur de présider ce jury de thèse :

Pour avoir également accepté de diriger ce travail, pour votre indulgence, votre énergie et vos conseils avisés sans lesquels cette thèse n'aurait jamais vu le jour.

Pour votre bienveillance, votre soutien et votre disponibilité à différents moments de mon internat.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur François Poinso, qui me fait le grand honneur de participer à mon jury de thèse :

Pour votre implication dans notre formation théorique et pratique, pour votre sympathie et votre disponibilité.

Pour m'offrir la possibilité de commencer ma carrière dans votre service.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jokthan Guivarch, qui me fait le grand honneur de participer à mon jury de thèse :

Pour les remarques pertinentes qui ont contribué à améliorer ce travail, pour les encouragements, pour la motivation à transmettre et à impliquer les internes dans des projets divers et intéressants.

A Monsieur le Docteur Guillaume Fond, qui me fait le grand honneur de participer à mon jury de thèse :

Pour avoir largement contribué à ce travail, pour le sérieux, la rigueur et le dynamisme qui m'ont permis d'avancer malgré les difficultés.

A Mélanie Faugère pour sa gentillesse, son aide et sa disponibilité qui m'ont bien facilité la tâche.

A Madame le Professeur Boespflug, pour m'avoir accueilli dans son service, pour son ouverture d'esprit et sa bienveillance tout au long du semestre. Au Docteur Germanaud, médecin brillantissime, merci pour tout ce qu'il m'a transmis. Au Docteur Gras, dont la compétence n'a d'égale que la gentillesse, merci pour tout. A Catherine, Line et Nathalie pour leur aide durant ces derniers mois.

Aux médecins d'Edouard Toulouse, en particulier aux docteurs Caux, El Okki, Tixeront et Maisetti pour leur gentillesse et leur considération. Aux équipes médicales et soignantes de l'hôpital Valvert, en particulier ceux des secteurs 8 et 10.

Au service de pédopsychiatrie de l'hôpital Sainte Marguerite. Aux secrétaires, Solange, Marie-Pierre, Carole, Sabine et Véro sur lesquelles j'ai pu compter à bien des reprises. A l'équipe du CRA avec qui j'ai aimé travailler durant un an, au Docteur Chatel pour sa confiance, à Anne-Marie, Sonia et Lucile pour leur sympathie et leur aide.

A mes co-internes et amis. A Fanny pour ses encouragements et son soutien. Ton départ approche à grands pas, tu vas beaucoup me manquer, je te souhaite de trouver ce que tu cherches. A Théo pour les épreuves qu'on a endurées, pour avoir pu compter sur toi. A Maud pour ta gentillesse, ton aide précieuse et pour Elé !! Tu vas partir si loin ! J'attends déjà ton retour. A Claudia qui part aussi, mais heureusement moins loin.

A Damien, à son chien et à la maison bleue.

A Mohamed pour son amitié et son soutien. A Hélène pour sa bonne humeur contagieuse et son soutien. A Lyne pour ses valeurs, c'est grâce à toi que j'ai pu recharger les batteries. A Max qui nous a fait bien peur. A Eva pour son amitié indéfectible depuis des années.

A mes grands-parents. A mes oncles et à ma tante.

A mes parents pour leur amour et leur soutien, à mon frère sur qui je peux toujours compter.

A Adam pour ce que tu es.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
I. LA SCHIZOPHRENIE.....	6
A. ÉPIDEMIOLOGIE.....	6
B. CLINIQUE	7
1. La schizophrénie dans la CIM-10 (1994).....	8
2. La schizophrénie dans le DSM-5 (2013).....	10
C. CONCEPT DE REMISSION	12
1. La rémission symptomatique	13
2. La rémission fonctionnelle	16
II. L'INFLAMMATION.....	19
A. CONNEXIONS ENTRE INFLAMMATION, IMMUNITE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL	19
1. Lors du neuro-développement.....	19
2. Lors de la réaction inflammatoire	20
B. MODELES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE : ROLE DE L'INFLAMMATION	21
1. La théorie dopaminergique.....	21
2. Le modèle neuro-développemental	23
C. CRP ET SCHIZOPHRENIE	27
1. Généralités sur la CRP	27
2. Liens entre CRP et schizophrénie	28
i. Prévalence de l'inflammation de bas grade dans la schizophrénie	28
ii. CRP et risque de schizophrénie.....	28
iii. CRP et altérations cognitives	29
iv. CRP et particularités cliniques	30
D. LIENS ENTRE CRP ET COMORBIDITES ASSOCIEES A LA SCHIZOPHRENIE	30
1. Tabagisme actif	30
2. Obésité.....	30
3. Syndrome métabolique.....	31
E. CONCLUSION DE LA REVUE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	32
III. ETUDE : CRP COMME INDICE DE PREDICTIVITE DE LA REMISSION DANS LA SCHIZOPHRENIE.....	33

A.	INTRODUCTION.....	34
B.	PATIENTS ET METHODES.....	35
1.	Sélection de la population	35
2.	Déclaration éthique	35
3.	Recueil des données	35
4.	Analyses statistiques	37
C.	RESULTATS	37
1.	Dans la population générale	37
2.	Comparaison des deux groupes.....	38
D.	DISCUSSION.....	38
1.	Force de l'étude.....	40
2.	Limites de l'étude.....	40
E.	CONCLUSION.....	41
IV.	PRESENTATION DE CAS.....	44
A.	MONSIEUR B	44
1.	Biographie et mode de vie.....	44
2.	Antécédents	44
i.	Personnels.....	44
ii.	Familiaux.....	44
3.	Histoire du trouble.....	45
4.	Clinique	46
i.	Symptomatologie	46
ii.	Évaluation psychométrique.....	46
5.	Paraclinique.....	49
i.	Les examens biologiques	49
ii.	L'imagerie médicale.....	49
6.	Discussion diagnostique.....	49
i.	Diagnostic évoqué	49
ii.	Diagnostics différentiels.....	50
7.	Discussion thérapeutique.....	51
i.	Traitement médicamenteux	51
ii.	Traitement non médicamenteux	51
8.	Conclusion.....	51

B. MONSIEUR L	52
1. Biographie et mode de vie.....	52
2. Antécédents	52
i. Personnels.....	52
ii. Familiaux.....	52
3. Histoire du trouble.....	53
4. Clinique	54
i. Symptomatologie	54
ii. Évaluation psychométrique	54
5. Paraclinique	57
i. Les examens biologiques	57
ii. L'imagerie médicale et électrophysiologie	60
6. Discussion diagnostique	60
i. Diagnostic évoqué	60
ii. Diagnostics différentiels.....	61
7. Discussion thérapeutique.....	63
i. Traitement médicamenteux	63
ii. Traitement non médicamenteux	63
8. Conclusion.....	63
CONCLUSION.....	64
BIBLIOGRAPHIE	65
ANNEXES.....	72
LISTE DES ABREVIATIONS	75

INTRODUCTION

L'entité nosographique isolée par Emil Kraepelin en 1899, sous le nom de « démence précoce », a connu un succès universel et durable sous le terme de « schizophrénie » proposé en 1911 par Eugen Bleuler.

Le diagnostic clinique repose sur la présence, pendant au moins six mois, de symptômes positifs (idées délirantes et hallucinations), négatifs (manque d'initiative, appauvrissement de la pensée et un émoussement des affects) et de désorganisation de la pensée et du comportement.

Ce trouble chronique, dont la prévalence est estimée à 1% dans la population mondiale, se caractérise par une grande hétérogénéité clinique qui sous-tend une hétérogénéité pronostique. Bien loin de la description initiale, on considère aujourd'hui, indépendamment de la forme clinique ou du niveau de sévérité, la rémission comme une des modalités évolutives.

Cependant, les classifications établies jusqu'à présent, reposant essentiellement sur la clinique, ne permettent pas de préjuger du profil évolutif et encore moins d'une perspective de rémission, pourtant observée chez ces patients. En outre, la possibilité d'identifier une trajectoire dès le début du trouble serait une avancée majeure qui permettrait de guider d'emblée la prise en charge thérapeutique en définissant des objectifs précis.

Si la réponse ne peut être apportée par la clinique, il serait peut-être judicieux d'élargir notre champ de recherche en matière pronostique, en intégrant d'autres paramètres, notamment les marqueurs biologiques. Selon le National Institute of health, ces derniers sont par définition des caractéristiques objectivement mesurées et évaluées comme des indicateurs de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ».

De nombreuses études suggèrent la présence de processus inflammatoires chroniques dans la schizophrénie, sans pour autant parvenir, pour l'heure, à démontrer leur implication dans l'étiopathogénie. La protéine C-réactive (CRP), largement disponible en pratique clinique courante, est le principal biomarqueur de l'inflammation.

Cette protéine est aussi utilisée pour évaluer le risque cardio-vasculaire (Pearson et al. 2003). Son dosage et sa surveillance serait donc tout à fait pertinents dans la schizophrénie compte tenu de la morbi-mortalité cardio-vasculaire importante dans cette population (Saha et al. 2005). L'espérance de vie de la population ayant une schizophrénie est d'ailleurs largement réduite par rapport à celle de la population générale en raison du décès prématuré de cause cardio-vasculaire (Laursen et al. 2014). Il y a donc au moins deux intérêts à étudier les processus inflammatoires impliqués dans la schizophrénie.

Ce domaine suscite, depuis quelques années, un engouement croissant et les questionnements portent principalement sur l'implication des phénomènes immuno-inflammatoires dans l'étiopathogénie et dans l'expression symptomatique. En définitive, qu'ils soient cause ou conséquence du trouble, qu'en-est-il de leurs effets sur le pronostic fonctionnel ?

Dans ce travail, nous traiterons dans une première partie de la schizophrénie, en insistant sur l'évolution au cours du temps des critères diagnostiques ayant conduit à la mise en avant de la notion de rémission. La deuxième partie évoquera les arguments en faveur de l'implication de l'inflammation chronique dans la physiopathologie de la schizophrénie, et en particulier les liens décrits dans la littérature entre son principal marqueur, la protéine C-réactive (CRP), et la schizophrénie. La troisième partie s'attachera à présenter les résultats de notre étude ayant pour objectif de démontrer un lien entre l'inflammation chronique périphérique, attestée par une élévation modérée de la CRP, et la rémission dans la schizophrénie. Enfin, deux vignettes cliniques sont proposées dans une dernière partie pour illustrer les difficultés à atteindre la rémission chez les patients présentant un syndrome inflammatoire biologique.

I. LA SCHIZOPHRENIE

A. Épidémiologie

La schizophrénie est un trouble ayant une répartition ubiquitaire. Sa prévalence dans le monde est estimée entre 0,5 et 1,3% par l’OMS, et entre 0,16 et 1,2% d’après la méta-analyse de Saha et collègues qui ont analysés les données issues de 46 pays (Saha et al. 2005). Si l’on s’en réfère au DSM-5, la prévalence sur la vie entière est d’environ 0,3 à 0,7% bien qu’il existe des variations ethniques et géographiques.

Les variations géographiques pourraient s’expliquer par des critères diagnostiques différents, des problèmes d’accès aux soins et des différences dans l’approche sociale du trouble mental.

Dans ce trouble, l’espérance de vie des patients est réduite par rapport à la population générale. Dans une récente revue systématique (Hjorthøj et al. 2017), on rapporte que celle-ci est réduite de 13 à 15 ans, au détriment des patients de sexe masculin. Plusieurs causes sont identifiées pour expliquer cette mortalité prématurée. Outre le décès par suicide estimé entre 5 et 10% et celui par accident, multiplié par 2 à 4 par rapport à la population générale, on retrouve une surmortalité importante liée à d’autres pathologies, au premier rang desquelles les maladies cardio-vasculaires (Laursen et al. 2012).

La fréquence des comorbidités est élevée dans la schizophrénie :

- L’usage de substances est fréquent, en particulier, il est rapporté que plus de la moitié des patients ayant une schizophrénie a un trouble lié à l’utilisation du tabac (DSM-5)
- Certains troubles psychiques comme les troubles anxieux, et les troubles de la personnalité, sont plus fréquents dans cette population.
- Les pathologies médicales les plus fréquemment associées sont principalement le surpoids et l’obésité, le diabète, le syndrome métabolique, les affections pulmonaires et surtout les maladies cardio-vasculaires.

Dans un autre champ, la schizophrénie est reconnue comme source majeure de handicap, et est à l’origine de dépenses nationales de santé publique importantes. Rouillon et collègues estiment, en 1997, que seuls 10 à 15% des patients ont une activité professionnelle, 41% perçoivent l’AAH et 20% expérimentent une perte d’autonomie conduisant vers l’institutionnalisation (Rouillon et al. 1997).

B. Clinique

La schizophrénie est une psychose chronique caractérisée par l'association de symptômes classiquement répartis en trois dimensions : les symptômes positifs (délire, hallucinations...), les symptômes négatifs (retrait social, émoussement affectif...) et les éléments de désorganisation (trouble du cours de la pensée, du comportement...). On peut aussi retrouver des symptômes cognitifs.

L'Association Américaine de Psychiatrie dans le DSM-4 décrit la schizophrénie comme un trouble persistant plus de six mois avec une période d'au moins un mois ou plus de symptômes de la phase active, avec présence de deux ou plus des symptômes suivants : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique et des symptômes négatifs.

Il existe un grand polymorphisme des présentations cliniques. Sont classiquement décrits plusieurs sous-types ou formes cliniques en fonction de la symptomatologie prédominante :

- Schizophrénie paranoïde caractérisée par des symptômes positifs importants, avec peu de symptômes négatifs et de désorganisation.
- Schizophrénie hébéphrénique ou désorganisée où les symptômes de désorganisation sont au premier plan et l'évolution est plutôt continue et progressivement déficitaire.
- Schizophrénie indifférenciée lorsqu'aucune dimension n'est réellement prédominante sur les autres.
- Schizophrénie résiduelle caractérisée par la persistance de symptômes positifs ou négatifs mineurs.
- Schizophrénie catatonique caractérisée par la présence d'un syndrome catatonique, qui n'est cependant pas pathognomonique de la schizophrénie.

Actuellement, les deux classifications internationales en vigueur sont la dixième version de la classification internationale des maladies (CIM-10), en attendant la prochaine version, et la cinquième édition du manuel diagnostique et statistique (DSM 5).

1. La schizophrénie dans la CIM-10 (1994)

La dixième version de la classification internationale des maladies (CIM-10) décrit les troubles schizophréniques comme se caractérisant par des distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception, ainsi que par des affects inappropriés ou émoussés. La clarté de l'état de conscience et les capacités intellectuelles de base sont préservées bien que certains déficits cognitifs puissent apparaître au cours de l'évolution.

Les phénomènes psychopathologiques les plus importants sont l'écho de la pensée, les pensées imposées, le vol de la pensée, la divulgation de la pensée, les idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, les hallucinations dans lesquelles des voix parlent ou discutent du sujet à la troisième personne, les troubles du cours de la pensée et des symptômes négatifs.

L'évolution peut être continue, épisodique avec survenue d'un déficit progressif ou stable, ou comporter plusieurs épisodes suivis de rémission complète ou incomplète.

Dans cette classification, les critères diagnostiques sont les suivants :

G1. Au moins un des symptômes, syndromes et signes indiqués en 1 ou au moins deux indiqués en 2, présents la plupart du temps pendant au moins un mois.

1. Au moins une manifestation suivante :

- a. Écho de la pensée, pensée imposée ou vol de pensée, divulgation de la pensée ;
- b. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
- c. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
- d. Autre type d'idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant p. ex. l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres...).

2. Au moins deux des manifestations suivantes :

- a. Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées

surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.

b. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.

c. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.

d. Symptômes "négatifs" : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique.

3. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement pendant au moins 12 mois, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

G2. Critères d'exclusion : Si les patients ont un trouble épisode maniaque ou dépressif, les critères G1 (1 et 2) doivent avoir été présents avant le trouble de l'humeur pour diagnostiquer une schizophrénie.

G3. Le trouble n'est pas attribuable à un trouble mental organique, intoxication, syndrome de dépendance ou de sevrage, alcool ou substance psychoactive.

Cette classification distingue jusqu'à neuf formes cliniques :

- Schizophrénie paranoïde (F20.0)
- Schizophrénie hébéphrénique (F20.1)
- Schizophrénie catatonique (F20.2)
- Schizophrénie indifférenciée (F20.3)
- Dépression post-schizophrénique (F20.4)
- Schizophrénie résiduelle (F20.5)
- Schizophrénie simple (F20.6)
- Autres formes (F20.8)
- Schizophrénie sans précision (F20.9)

La distinction de sous-types est rendue nécessaire par les différences d'évolution et de réponse au traitement. Dans la forme paranoïde, l'évolution se fait par accès, sensible au traitement antipsychotique avec un état inter-critique variable mais qui peut être de très bonne qualité. Lorsque les signes négatifs dominent le tableau, l'évolution est plus volontiers prolongée, la sensibilité aux antipsychotiques est moindre et l'adaptation sociale est bien souvent mauvaise.

Ces descriptions permettent par ailleurs de souligner l'hétérogénéité clinique de la schizophrénie qui avait déjà été évoquée par Bleuler en 1911 qui en parlait sous le nom de « groupe des schizophrénies ».

Cette classification en sous-type clinique n'est plus retenue dans le DSM-5 du fait du manque de reproductibilité de ces formes et de la variabilité évolutive chez le même patient (Braff et al. 2013). Changement notable apporté par le DSM 5, la catatonie n'est plus présentée comme un sous-type de schizophrénie, mais comme un spécificateur.

2. La schizophrénie dans le DSM-5 (2013)

L'Association Américaine de Psychiatrie dans le DSM5 évoque le spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques. Ainsi les symptômes caractéristiques de la schizophrénie correspondent à un ensemble d'anomalies cognitives, comportementales et émotionnelles, et aucun symptôme n'est pathognomonique. Le diagnostic implique la reconnaissance d'une constellation de signes et symptômes eux-mêmes associés à une altération du fonctionnement professionnel ou social. Les personnes souffrant du trouble varient considérablement au regard de la plupart des caractéristiques car la schizophrénie est un syndrome cliniquement hétérogène.

Les critères diagnostiques sont les suivants :

A. Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps au cours d'une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (coq-à-l'âne fréquents ou incohérences)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté)

B. Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de six mois doit comprendre au moins un mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (par exemple : croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.

E. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (une drogue donnant lieu à abus ou un médicament) ou d'une affection médicale.

F. En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

L'autre point majeur à souligner est la reconnaissance du caractère rémittent, c'est à dire la possibilité de rémission complète entre les épisodes, et par là même, la reconnaissance de la possibilité de réinsertion et de réhabilitation des patients atteints de psychose chronique.

A ce propos, il est précisé que l'évolution ne peut être spécifiée qu'après une durée du trouble d'un an.

La rémission partielle est définie après un épisode antérieur comme une « période de temps durant laquelle se maintient une amélioration et où les critères diagnostiques du trouble ne sont que partiellement remplis. ». Quant à la rémission complète, elle est définie comme « une période de temps durant laquelle aucun symptôme spécifique de la maladie n'est présent. »

Il y est aussi fait mention de l'évolution continue qui est un état dans lequel « les critères symptomatiques diagnostiques du trouble sont présents la majorité du temps de la maladie, les périodes de symptômes subliminaux étant très brefs au regard de l'ensemble de l'évolution. », et de l'évolution non spécifiée.

C. Concept de rémission

Issu du latin « remissio » qui signifie « remettre une faute, faire grâce », la rémission, terme d'abord ecclésiastique, est employée pour la première fois en médecine par Ambroise Paré en 1560 pour désigner une accalmie dans le développement d'une maladie. Ce terme est ensuite repris dans le champ de la cancérologie, dans les années 50, avec le développement des chimiothérapies (Goodman 1946).

En psychiatrie, c'est plus naturellement dans les troubles dépressifs que la rémission est abordée et une définition est établie par un consensus dans les années 80.

Bien souvent occultée par la notion de démence précoce et son corollaire, la détérioration progressive et inéluctable, la possibilité d'amélioration dans la schizophrénie est pourtant décrite dès 1911 par Bleuler dans « le groupe des schizophrénies ». Ce dernier s'oppose à la conception déficitaire de la schizophrénie et reconnaît d'autres modalités évolutives que démentielle.

Dans la même optique, en 1955, Henri Ey employait déjà le terme rémission dans la schizophrénie, précisant que c'est une des modalités évolutives possibles : « *il n'est pas vrai que la schizophrénie soit installée fatalement dans l'individu ni comme une loi génotypique de son destin, ni comme un virus inexpugnable ni comme une lésion irréversible ; elle est bien plutôt une "forme de réaction" qui dans chaque individu met en jeu toutes les forces et les faiblesses de son être psychique [...] s'il arrive que le processus s'arrête ou que le malade en triomphe, on parle de "rémissions"* » (Henri EY 1955).

Ce renouvellement des conceptions est aussi impulsé par les associations d'usagers qui militent pour la prise en compte du vécu.

C'est ainsi que se forme en 2003 aux États-Unis, un groupe de travail sur la rémission appliquée à la schizophrénie.

1. La rémission symptomatique

Le Consensus d'experts dirigé par J. Kane en 2003 a défini des indicateurs symptomatiques (symptômes positifs, négatifs, cognitifs...) et des indicateurs fonctionnels (autonomie de vie, métier, relations sociales). Il précise également que le meilleur indicateur est le changement relatif du patient par rapport à son état antérieur, plutôt que le changement vers un chiffre absolu fourni par une échelle.

Le groupe de travail, dirigé par Andreasen, est chargé de définir la rémission symptomatique adaptée à la schizophrénie. En 2005, ce groupe propose de définir la rémission symptomatique comme un « état dans lequel les patients expérimentent l'amélioration d'un ensemble de signes et de symptômes. De même, aucune manifestation pathologique n'interfère significativement avec le comportement et est inférieure au seuil typiquement utilisé pour justifier initialement le diagnostic de schizophrénie » (Andreasen et al. 2005).

Cette rémission peut s'évaluer par des critères standardisés basés sur les symptômes clés du DSM-4, et reflétés par une combinaison d'items issus de différentes échelles comme la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) car, dans la schizophrénie, contrairement à la dépression, les symptômes relèvent de plusieurs dimensions.

Elle se définit aussi par un critère de durée.

Figure 1 : critères de la rémission symptomatique d'Andreasen utilisant les items de la PANSS

Définition de la rémission symptomatique dans la schizophrénie (d'après Andreasen)

Pour chacun des 8 items suivants :

Le score doit être inférieur à ou égal

à 3 :

Item explorant la dimension psychotique positive

P1 idée délirantes

P3 activité hallucinatoire

G9 contenu inhabituel de la pensée

Item explorant la dimension psychotique négative

N1 émoussement de l'expression des émotions

N4 repli social passif/apathique

N6 absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation

Item explorant la dimension désorganisation

P2 Désorganisation conceptuelle

G5 Maniérisme et troubles de la posture

1 Manifestation absente

2 Interférence minimale

3 Interférence légère

4 Interférence moyenne

5 Interférence modérément sévère

6 Interférence très fréquente, sévère

7 Interférence continue dans la plupart des fonctions personnelles

Pendant au moins 6 mois

Les critères proposés représentent un seuil absolu plutôt qu'une amélioration relative par rapport à un niveau de référence prédéfini ; une certaine fluctuation symptomatique est permise.

Ils peuvent être recherchés chez tous les patients ayant une schizophrénie et à tous les stades de la maladie, à condition que le diagnostic ait été posé à l'aide des critères reconnus.

Lorsqu'un patient atteint la rémission symptomatique, cela ne conduit pas à une remise en cause du diagnostic préalablement posé. En effet, on mesure une disparition ou une atténuation durable mais qui n'est pas forcément définitive ; la rémission symptomatique n'est pas synonyme de guérison.

Le groupe conclut que cette définition consensuelle améliorera la conduite des essais cliniques thérapeutiques en rendant plus objective l'évaluation des résultats attendus pour un traitement donné et en facilitant les comparaisons.

En pratique clinique courante, une étude a montré que deux tiers des patients considérés comme cliniquement stables ne répondaient pas à ces critères (van Os et al. 2006). L'auteur précise que malgré cela, la validation de ces critères n'est pas remise en question.

D'autres critères de rémission ont été proposés en 2002 (Lieberman et al. 2002), basés sur l'échelle BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale).

Pour Lieberman et collègues, un patient est considéré en rémission symptomatique lorsque neuf items de la BPRS sont évalués à une sévérité inférieure ou égale à 4 (modérée), pendant deux ans. Les items concernés sont les suivants : mégalomanie, suspicion, pensées inhabituelles, hallucinations, désorganisation conceptuelle, comportement bizarre, négligence personnelle, affect émoussé et retrait émotionnel.

Une des critiques opposées à cette définition est que le BPRS ne contient pas une représentation adéquate des symptômes négatifs. Cet outil doit donc être complété ; les deux symptômes négatifs non inclus, à savoir le « retrait social » et l'« absence de spontanéité » doivent être évalués à l'aide de la PANSS (ou SANS). D'autres études ont montré que cette définition est trop rigoureuse.

Par ailleurs, quelle que soit la définition employée, l'application de ces critères n'explique ni les mécanismes de causalité sous-jacents à la maladie ni ceux pouvant entraîner la rémission.

Les facteurs prédictifs favorables à la rémission actuellement identifiés sont (Lambert et al. 2010) :

- La durée de psychose non traitée (c'est la durée entre le début de la phase psychotique et l'instauration du traitement)), enjeu de prise en charge, celle-ci doit être la plus courte possible.
- La sévérité symptomatique (score de psychopathologie générale bas)
- La bonne adaptation en phase prémorbide
- Le niveau de fonctionnement normal en début du trouble
- L'observance thérapeutique
- La réponse au traitement.

Deux autres facteurs classiquement évoqués, le sexe féminin et l'absence d'abus de substance, seraient moins pertinents pour prédire la rémission symptomatique.

Des études transversales ont identifié d'autres paramètres qui peuvent influencer la rémission symptomatique :

- Le niveau de conscience de la maladie (Lincoln et al. 2007)
- Les performances cognitives (Holthausen et al. 2007)
- L'âge de début (van Os et Kapur 2009)
- Le type de prise en charge thérapeutique (Menezes et al. 2006)

Enfin, il est important de souligner que la différence significative de fonctionnement entre les patients en rémission symptomatique et ceux qui ne le sont pas ne signifie pas nécessairement que les premiers fonctionnent de manière satisfaisante. Le fonctionnement dans la schizophrénie, en particulier le statut professionnel, est probablement déterminé par d'autres facteurs indépendants du statut de rémission symptomatique. D'où la nécessaire distinction entre rémission symptomatique et fonctionnelle.

2. La rémission fonctionnelle

La rémission fonctionnelle est une entité complexe et hétérogène qui ne fait pas l'objet d'une définition consensuelle, contrairement à la rémission symptomatique. Longtemps resté un domaine peu développé et controversé (Figueira et Brissos 2011), elle correspond pourtant à une réalité évolutive souvent observée en pratique clinique, si l'on s'en réfère aux données des études longitudinales.

Il faut souligner que les critères diagnostiques de la schizophrénie, et plus largement de tout trouble psychique comprennent un volet altération du fonctionnement, dont l'appréciation pourrait être considérée aujourd'hui comme subjective.

Une évaluation standardisée reposant sur une définition consensuelle, c'est-à-dire unanimement acceptée et reposant sur des preuves, serait donc une aide précieuse aussi pour le diagnostic initial.

De plus, comme nous l'avons évoqué plus haut, même s'il est possible d'évaluer la rémission symptomatique, celle-ci ne permet ni de traduire ni de prédire le fonctionnement d'un patient. La rémission symptomatique serait une condition nécessaire mais non suffisante à un fonctionnement de qualité (Karow et al. 2012).

Inversement, rien ne prouve que l'atteinte de la rémission symptomatique soit un préalable essentiel à un fonctionnement satisfaisant ou approprié (Kortrijk et al. 2012).

Le fonctionnement social peut être défini comme la capacité du patient à se prendre en charge et à maintenir ses activités quotidiennes, et requiert des aptitudes pour s'intégrer dans son environnement social.

Il est vrai qu'il est plus facile de déterminer l'absence de symptômes psychotiques plutôt que d'évaluer le niveau de fonctionnement d'un individu donné. La rémission fonctionnelle renvoie à des domaines difficilement quantifiables et soumis à une variabilité inter-individuelle.

Pourtant, son évaluation est cruciale. Dans une étude ((Brissos et al. 2011), l'auteur estime la rémission fonctionnelle est un objectif permettant :

- d'évaluer l'efficacité d'un traitement antipsychotique
- d'évaluer l'évolution du fonctionnement social
- de compléter une prise en charge en proposant d'autres stratégies thérapeutiques, notamment des interventions axées sur le fonctionnement social
- de développer des programmes de réadaptation professionnelle
- de réintégrer les patients dans la communauté
- et enfin de réduire la charge économique, la dépense publique en matière de santé mentale.

En l'absence de critères actuels disponibles, des instruments validés et standardisés sont détournés et utilisés pour évaluer la rémission fonctionnelle dans les études internationales.

Parmi ces outils, on peut citer l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement EGF (ou GAF en anglais) souvent employée seule, ou combinée à une autre échelle (Wittorf et al. 2008) pour couvrir tous les domaines de ce concept complexe qu'est le fonctionnement. D'autres outils sont également employés telles que l'échelle d'évaluation du fonctionnement social et professionnel (SOFAS) (Chang et al. 2016), l'échelle HoNOS (Health of Nation Outcome Scale) (Kortrijk et al. 2012). Néanmoins, cette hétérogénéité dans l'utilisation des instruments de mesure rend la comparabilité peu aisée.

Une échelle d'évaluation de la rémission fonctionnelle satisfaisante serait celle qui permettrait d'évaluer le fonctionnement, dans toutes ses dimensions, mais en s'affranchissant de l'état symptomatique.

La rémission fonctionnelle doit se définir en dehors de la psychopathologie et de la rémission des symptômes ; elle doit aller au-delà d'une vision purement symptomatique (Harvey et Bellack 2009).

C'est pour répondre à cet objectif qu'est développée en France, en 2009, l'échelle de la rémission fonctionnelle dans le trouble schizophrénique ou ERFS (FROGS en anglais pour Functional Remission Observatory Group in Schizophrenia) (Llorca et al. 2009). L'ERFS est un questionnaire comprenant dix-neuf items regroupés en cinq domaines qui recouvrent les principaux aspects de la rémission fonctionnelle rapportée dans la littérature :

- Vie quotidienne,
- Activités,
- Qualité de l'adaptation,
- Vie relationnelle,
- Santé et traitement.

Chaque item est coté de 1 (pour « ne fait pas ») à 5 (pour « fait totalement »). C'est outil est fiable et présente de bonnes propriétés psychométriques (Lançon et al. 2012).

Le mini-FROGS, une version simplifiée composée de quatre items, pourrait rendre plus accessible l'évaluation de la rémission fonctionnelle en pratique clinique courante.

Les facteurs les plus fréquemment associés à la rémission fonctionnelle identifiés dans la littérature se chevauchent parfois avec ceux associés à la rémission symptomatique comme par exemple la durée de psychose non traitée (Penttilä et al. 2014) et la qualité de l'ajustement prémorbide (Haro 2008). Aucune étude ne s'est attachée à rechercher si ces facteurs sont indépendants. Un facteur semble néanmoins plus spécifiquement lié à la rémission fonctionnelle, c'est la présence de symptômes négatifs, corrélé négativement ((Harvey et Bellack 2009); (Haro 2008)). Les troubles cognitifs sont aussi de bon facteurs prédictifs du fonctionnement.

Une prise en charge qui se focaliserait essentiellement sur la prévention de la rechute est loin d'être suffisante puisqu'elle ne correspond pas à l'ensemble des difficultés rencontrées par les patients.

L'évaluation et la prise en compte de la rémission, symptomatique et fonctionnelle, sont nécessaires dans la prise en charge d'une schizophrénie, dans une perspective pronostique, comme dans tout trouble chronique où l'objectif de rémission se substitue à celui de guérison.

II. L'INFLAMMATION

A. Connexions entre inflammation, immunité et système nerveux central

1. Lors du neuro-développement

Le développement cérébral débute dès la conception pour se poursuivre jusqu'à l'âge adulte. Il résulte de processus complexes, dynamiques et adaptatifs qui opèrent tout au long de la maturation cérébrale pour promouvoir l'émergence et la différenciation des structures et fonctions cérébrales.

Schématiquement, on décrit plusieurs grandes étapes :

- Durant la période embryonnaire (jusqu'à la 8^e semaine de gestation), les cellules souches du système nerveux se multiplient pour former la plaque neurale. Les crêtes neuronales qui recouvrent la surface de cette plaque vont fusionner pour former le tube neural. Juste avant sa fermeture, le haut du tube neural s'invagine en trois vésicules qui forment le rhombencéphale, le mésencéphale et le prosencéphale ; la partie caudale formera la moelle spinale. A la fin de cette période, les structures rudimentaires du système nerveux central (cerveau et moelle) sont établies et les principaux compartiments sont définis.
- Durant la période fœtale (à partir de la 9^e semaine de gestation), il se produit une multiplication neuronale puis une migration et une différenciation cellulaire. Vient ensuite la synaptogénèse puis une mort neuronale sélective ainsi qu'une destruction synaptique physiologique. La mort neuronale se produit avant la naissance tandis que la mort des cellules gliales et l'élagage synaptique se produisent principalement en post natal, au gré des interactions avec l'environnement.
- De la naissance à l'âge de cinq ans, la synaptogénèse se poursuit et l'élagage synaptique s'intensifie.
- A l'adolescence, une nouvelle intensification de la synaptogénèse et de la sélection synaptique est observée. Cette élimination progressive des connexions synaptiques débutée dès l'enfance est sous l'influence de facteurs environnementaux et biochimiques.

A l'issue de ces étapes, on obtient un cerveau architecturalement et fonctionnellement mature.

A l'échelle cellulaire, la microglie, composante de l'immunité du système nerveux central, est l'un des acteurs principaux qui intervient dans ce processus de maturation cérébrale, notamment dans la sélection synaptique (Monji et al. 2013).

En cas d'événement stressant, la réaction inflammatoire qui en découle peut altérer le développement cérébral, par la perturbation et la mise en jeu des cellules microgliales.

L'exposition prénatale à l'inflammation induit des altérations du neuro-développement. Ces altérations peuvent être amplifiées ou atténuées par des facteurs génétiques ou environnementaux. Et leurs conséquences seront d'autant plus importantes que ledit événement se produit pendant ou avant les périodes critiques, à savoir la période gestationnelle, périnatale et l'adolescence. Le cerveau mature ne serait pas non plus épargné puisqu'il est aussi identifié des événements inflammatoires qui surviennent chez l'adulte et qui participent au développement d'altérations cognitives comme dans le cadre de la démence d'Alzheimer.

2. Lors de la réaction inflammatoire

Le système immunitaire est un système biologique complexe qui a pour but de défendre l'organisme contre les agressions tels que les pathogènes et leurs toxines. Il existe deux types de réponses immunitaires : la réponse innée non spécifique et la réponse adaptative spécifique. L'inflammation est la réaction typique de l'immunité innée. Elle constitue un ensemble de réactions vasculaires, cellulaires et tissulaires provoquées par une agression externe (infection, traumatisme, brûlure, allergie...) ou interne (auto-immunité).

Le système nerveux central a longtemps été considéré comme un système privilégié, à l'abri d'une réponse immunitaire. Mais les recherches en neuro-immunologie ont révélé l'existence de relations étroites en système immunitaire et système nerveux central comme en témoignent les modifications physiologiques et comportementales observées lors d'un épisode infectieux et regroupés sous le terme de « sickness behaviour » (ou comportement maladie) (Dantzer et al. 2008). Ceci a permis la mise en évidence d'un système de l'immunité innée au sein même du cerveau, constitué par les cellules microgliales. Lors d'une réaction inflammatoire périphérique, les cytokines produites peuvent activer la microglie (Dantzer et al. 2008). Celle-ci se met à produire à son tour d'autres cytokines pro-inflammatoires qui agissent sur le cerveau. La microglie est donc à la fois source et cible des facteurs inflammatoires. Cette libération de cytokines est normalement transitoire et rapidement résolutive (Norden et al. 2016).

Une autre preuve de ces relations étroites est la découverte de l'implication du complément, protéine de l'immunité innée, dans la réponse inflammatoire du système nerveux central, et notamment dans les dommages tissulaires (Ricklin et Lambris 2013), mais aussi lors du neuro-développement, en particulier la fraction C4 participerait au processus d'élagage synaptique (Sekar et al. 2016).

Pour résumer, l'inflammation aiguë a un rôle bénéfique de par ses fonctions protectrices et réparatrices, sous réserve qu'elle soit contrôlée et limitée dans le temps. En effet, si elle perdure, elle peut avoir des effets délétères et causer un grand nombre de pathologies. La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires est dans ce cas moins élevée qu'en réponse à une infection aiguë mais elle est constante. On parle d'inflammation chronique à bas bruit ou inflammation de bas grade, caractérisée par une synthèse chronique de cytokines, à des niveaux toutefois inférieurs à ceux observés en réponse à une stimulation immunitaire.

B. Modèles physiopathologiques de la schizophrénie : rôle de l'inflammation

Des arguments de plus en plus nombreux abondent pour évoquer l'implication des phénomènes inflammatoires chroniques dans la pathogénèse de la schizophrénie. Nous allons tenter de les intégrer aux hypothèses physiopathologiques connues.

1. La théorie dopaminergique

S'appuyant sur l'efficacité clinique des neuroleptiques et après la découverte de leur action sur les voies dopaminergiques, Carlsson propose une première théorie neuro-chimique de la schizophrénie, c'est l'hypothèse dopaminergique (Carlsson et Lindqvist 1963).

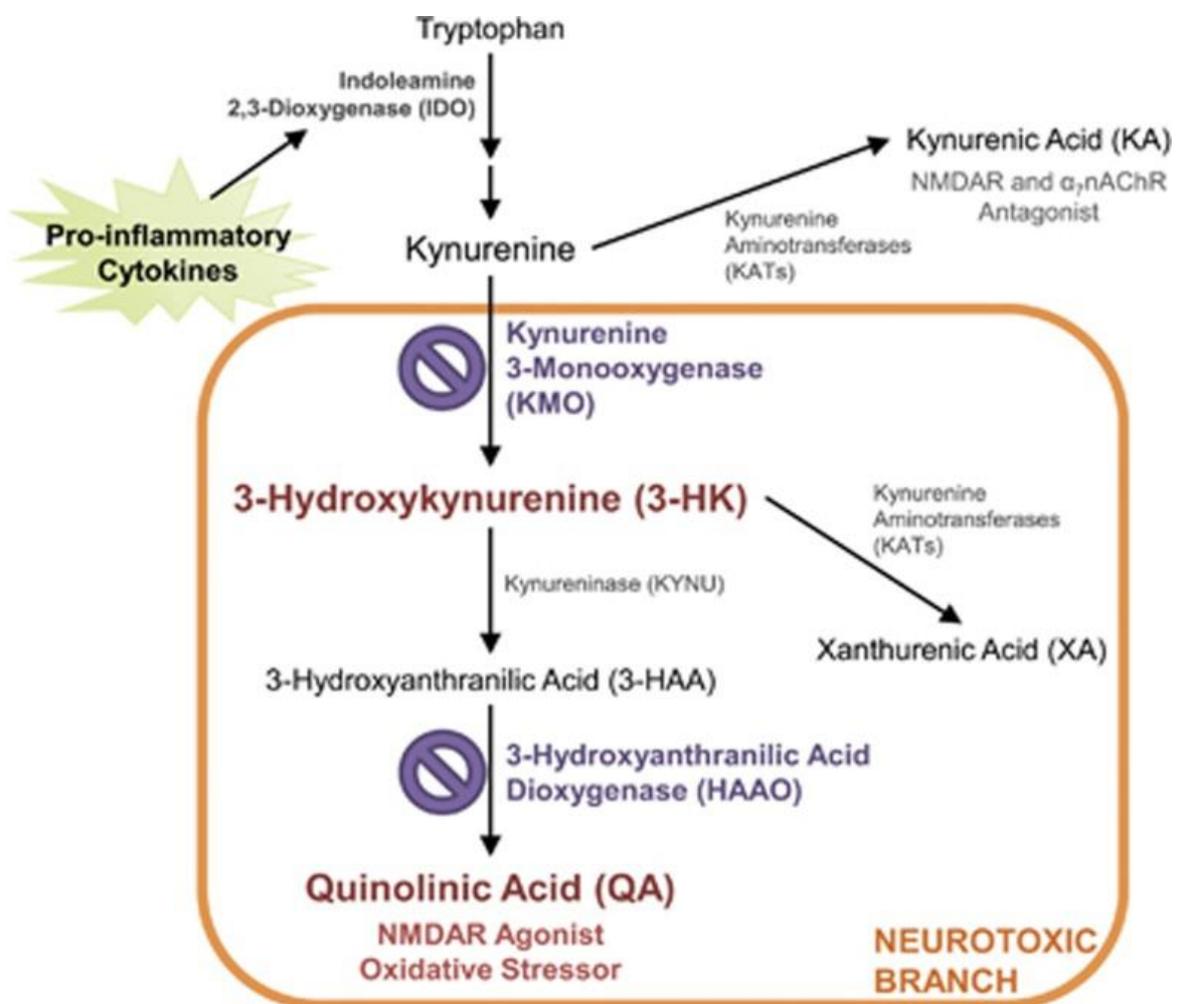
Cette hypothèse soutient que le trouble schizophrénique serait lié à des anomalies de la neurotransmission dopaminergique. Par la suite, d'autres données viennent affiner cette première hypothèse. Par la suite, en 1991, Grace revisite l'hypothèse initiale en stipulant des interactions entre le système dopaminergique et d'autres neuromédiateurs, en particulier le système glutamatergique (Grace 1991).

Récemment, des études ont montré qu'une dysrégulation de la neurotransmission glutamatergique peut être induite par des mécanismes immuno-inflammatoires.

Les cytokines pro-inflammatoires intracérébrales pourraient, par modulation d'une enzyme clé, l'indoléamine 2,3-dioxygénase, détourner le métabolisme du tryptophane vers une voie alterne, celle de la kynurénine et de ses métabolites dont certains sont neurotoxiques (Müller et al. 2015).

La découverte de la voie de la kynurénine met en relief un lien intéressant entre les anomalies de la neurotransmission, évoquées depuis plus d'un demi-siècle, et des mécanismes immuno-inflammatoires dans la schizophrénie.

Figure 2 : voie de la kynurénine (tirée de Parrott et al. 2016)



En conditions inflammatoires, le tryptophane est métabolisé en kynurénine par l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO), une enzyme régulée par les cytokines pro-inflammatoires. La kynurénine est ensuite métabolisée soit en acide kynurénique (KA), soit en 3-hydroxykynurénine (3-HK). Ce dernier métabolite peut ensuite être transformé en agents neurotoxiques comme l'acide quinolinique (QA).

2. Le modèle neuro-développemental

Une littérature étendue rapporte des liens entre l'exposition durant le développement à des facteurs environnementaux biologiques et un risque de schizophrénie, supposant l'implication de mécanismes immuno-inflammatoires sous-jacents.

De nombreuses études épidémiologiques ont rapportés le rôle des agents infectieux dans le risque de développer de schizophrénie. Ces études suggèrent que les infections congénitales et les processus inflammatoires qui en découlent joueraient un rôle non négligeable dans le développement de la schizophrénie.

On a pu observer une augmentation d'incidence de la schizophrénie lors des pandémies grippales (risque accru chez les enfants de mère exposée à la grippe en 1957). Sur 25 études épidémiologiques publiées, la moitié soutient une association entre grippe maternelle et schizophrénie. Outre l'exposition prénatale au virus influenza, on évoque aussi l'implication d'autres virus comme le virus herpès simplex (HSV) ou le cytomégalovirus, et des parasites comme *Toxoplasma gondii*, capable de passer la barrière foeto-placentaire. Ces résultats sont par ailleurs reproduits dans les modèles expérimentaux.

Ces infections sont asymptomatiques ce qui complique la démonstration de leur implication dans l'émergence de la schizophrénie à l'âge adulte.

D'autres facteurs environnementaux sont évoqués comme les complications obstétricales ou les carences nutritionnelles.

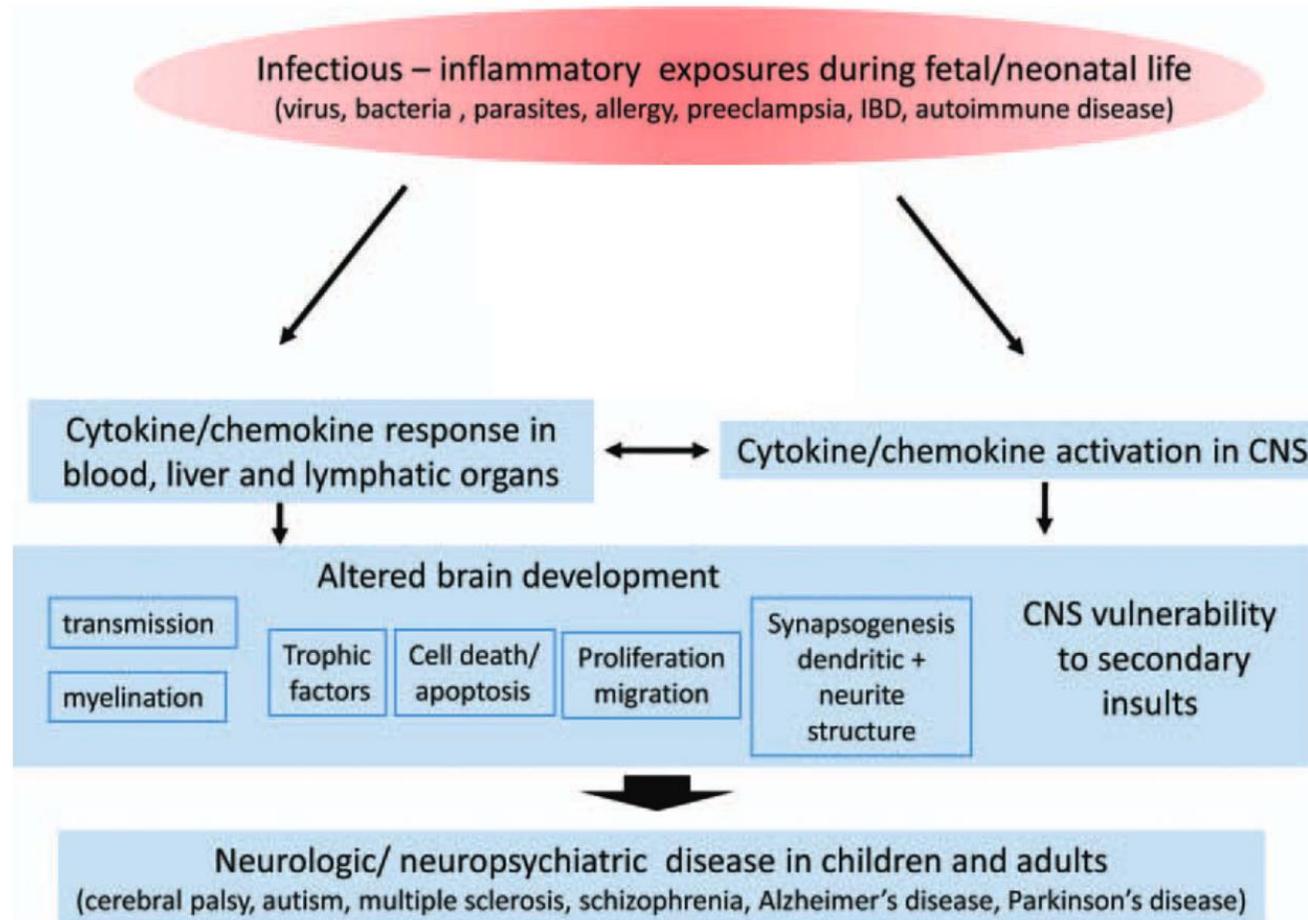


Figure 3 : conséquences de l'exposition développementale à l'inflammation (figure tirée de Hagberg et al. 2012).

Dans un autre champ, la génétique a aussi tenté de contribuer à la compréhension de l'étiopathogénie de la schizophrénie.

D'abord, a été évoquée une prédisposition génétique dans la schizophrénie.

A ce stade, il nous semble utile d'apporter la précision suivante : dans le cadre d'une maladie exclusivement génétique, le taux de concordance entre jumeaux monozygotes serait proche de 100% tandis que dans une maladie exclusivement environnementale, le taux de concordance devrait être sensiblement le même entre les jumeaux (qu'ils soient mono ou dizygotes). Or, dans la schizophrénie, on retrouve une incidence de 40 à 50% chez les jumeaux monozygotes, valeur bien supérieure à celle des dizygotes.

Par ailleurs, l'incidence est estimée de 8 à 12% si un apparenté de 1^{er} degré est atteint de schizophrénie, ce qui est plus important qu'en population générale.

Récemment, des études à grande échelle ont révélé une association entre le risque de schizophrénie et des gènes codants pour le complexe majeur d'histocompatibilité, suggérant une vulnérabilité immunitaire de cause génétique. Plus précisément, il s'agirait des gènes codant pour la fraction C4 qui, mutés, entraînerait une augmentation de l'expression de C4, protéine impliquée dans une dysrégulation de l'élagage synaptique (Sekar et al. 2016).

Pour autant, ces anomalies sus-décrites issues des différents champs de recherche, ne suffisent pas à expliquer la survenue de la maladie. L'expression du phénotype clinique va dépendre des interactions entre des gènes et des facteurs externes, avec probablement un effet cumulatif. C'est ce qui est soutenue par l'hypothèse neuro-développementale.

L'hypothèse neuro-développementale : le modèle de la double atteinte

Inspiré par Knudson et son modèle explicatif de la tumorigénèse, Bayer propose en 1999 l'« hypothèse d'une double atteinte » (« two-hit hypothesis ») pour rendre compte des interactions de facteurs génétique et environnementaux.

Ce modèle suppose l'existence d'une vulnérabilité génétique, qui associée à une exposition précoce à un facteur environnemental biologique (infection...) constitue la première atteinte. Celle-ci rend le cerveau plus sensible à une nouvelle agression (seconde atteinte) qui entraînera la maladie. Autrement dit, la schizophrénie résulterait d'une succession de deux atteintes, espacées dans le temps, et survenant lors du développement.

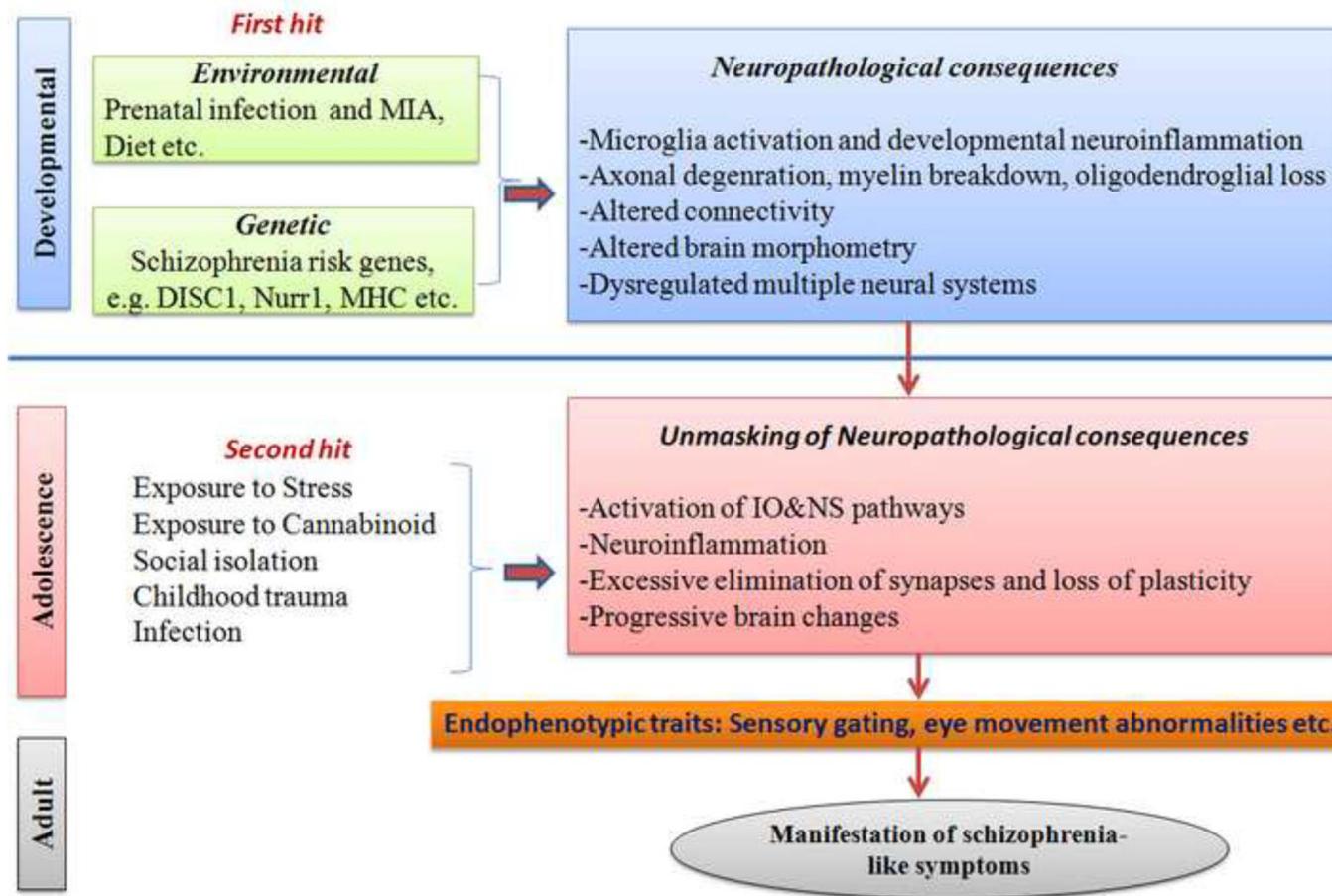


Figure 4 : le modèle de la double atteinte (figure tirée de Debnath et al. 2015).

La schizophrénie est un trouble complexe, à modalité évolutive variable et à étiologie encore largement méconnue. L'inflammation semble être le dénominateur commun de la plupart des modèles physiopathologiques de la schizophrénie.

L'efficacité des anti-inflammatoires, en traitement adjuvant des antipsychotiques, est aussi un argument supplémentaire étayant la participation de l'inflammation dans la physiopathologie de la schizophrénie, les coxibs et leur potentiel effet pro-cognitif (Müller et al. 2005) ou encore la minocycline, inhibiteur de l'activation de microglie, et l'amélioration des symptômes négatifs. L'un des grands enjeux serait de comprendre comment l'inflammation périphérique peut réguler l'inflammation centrale (Radhakrishnan et al. 2017).

C. CRP et schizophrénie

1. Généralités sur la CRP

La protéine C réactive (CRP) est le principal marqueur de l'inflammation. Cette protéine est majoritairement synthétisée par les hépatocytes sous l'influence de l'IL-6, cytokine pro-inflammatoire.

À l'état normal, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 5 mg/l. Lors d'une réaction inflammatoire aiguë, la concentration s'élève très rapidement pour atteindre un pic à 48 heures. Dans le cadre de l'inflammation aiguë, la synthèse de CRP est déclenchée par un stimulus inflammatoire non spécifique, qui peut être d'origine infectieuse, traumatique ou liée à une maladie inflammatoire (auto-immune, systémique...).

Dans certains contextes pathologiques, l'inflammation peut persister et s'installer à long terme. La sécrétion de cytokines dont l'IL-6 est moins élevée mais constante. Il en résulte une concentration de CRP modérément élevée de façon persistante ; c'est que l'on appelle l'inflammation chronique de bas grade. La CRP est aussi un indicateur de cet état d'inflammation chronique.

L'inflammation chronique est le mécanisme à l'origine du développement de l'athérosclérose (Libby et al. 2002), du diabète de type 2 et de certaines maladies hépatiques. Par ailleurs, une relation forte est mise en évidence entre une élévation même minime de la CRP ultrasensible et le risque d'événement cardio-vasculaire. On considère ainsi qu'une concentration supérieure à 3mg/l de façon prolongée est associée à un risque cardio-vasculaire élevé (Blake et Ridker 2002).

2. Liens entre CRP et schizophrénie

De nombreuses études ont rapporté une association entre l'inflammation chronique et la schizophrénie.

i. Prévalence de l'inflammation de bas grade dans la schizophrénie

Plusieurs études ont rapporté une élévation des marqueurs de l'inflammation, essentiellement les cytokines mais aussi la CRP, dans le sang et le LCR, des patients présentant un trouble psychotique.

Dans une méta-analyse de 2014 basée sur huit études transversales, Miller et al. 2014 comparent les taux de CRP de 767 patients ayant un trouble du spectre schizophrénique à 745 témoins. Ils retrouvent des taux de CRP significativement plus élevés chez les patients que chez les témoins avec une taille d'effet moyenne (0.45). Cependant, lorsqu'une étude est exclue (Fawzi et al. 2011), cette taille d'effet décroît et devient faible (0.10) rendant la différence non significative entre les groupes ($p= 0.10$ IC 0.02 – 0.22).

Dans cette même méta-analyse, la prévalence de CRP à taux modérément élevé (définie comme supérieure à 5mg/l) est estimée à 28% dans la schizophrénie. Les auteurs expliquent tout de même que ce résultat provient de l'analyse de cinq études qui ne prennent pas en compte les facteurs confondants comme l'IMC et le tabagisme.

Dans une autre méta-analyse portant sur de plus gros effectifs, il est rapporté des taux de CRP plus élevés chez les patients ayant une schizophrénie que chez les témoins (Wang et al. 2017). Ce résultat est en accord avec celui de la plus grande méta-analyse réalisée, celle de Fernandes et al. 2016., basée sur l'analyse de 26 études transversales et longitudinales regroupant plus de 85000 sujets. L'autre point à relever dans cette étude est que la prise d'antipsychotique n'aurait pas effet sur le taux de CRP.

ii. CRP et risque de schizophrénie

A l'appui des résultats précédents, de nombreuses études se sont intéressées à l'implication de la CRP dans le développement d'une schizophrénie.

En 2014, une étude prospective de cohorte montre que les sujets exposés à des taux de CRP élevés ont un risque six fois plus élevé de développer une schizophrénie à début tardif ou très tardif (Wium-Andersen et al. 2014). Dans le même ordre d'idée, après suivi d'une cohorte sur

10 ans, il est rapporté que les adolescents exposés à un taux de CRP supérieur à 3 mg/l sont plus à risque de schizophrénie (Metcalf et al. 2017).

Ces preuves de l'implication de la CRP dans le développement de la schizophrénie ne sont pas retrouvés par d'autres études plus robustes, prospectives (Khandaker et al. 2015) ou de randomisation mendélienne. Cette dernière est une méthode d'analyse qui offre le même avantage que les essais cliniques randomisés, à savoir la possibilité d'étudier le lien entre une exposition et la survenue d'un événement ou maladie, indépendamment de l'effet de facteurs dit de confusion.

Dans une étude de randomisation mendélienne, les auteurs retrouvent que les polymorphismes qui déterminent un niveau de CRP élevé ne sont pas associés à un risque de schizophrénie élevé, alors que ceux qui déterminent un niveau de CRP bas sont associées à un risque de schizophrénie (Hartwig et al. 2017). Ces résultats suggèrent donc un effet plutôt protecteur de la CRP vis à vis de la schizophrénie et viennent corroborer les conclusions d'une autre étude (Prins et al. 2016).

iii. CRP et altérations cognitives

Plusieurs études ont recherché un lien entre CRP et cognition dans la schizophrénie.

Il en résulte que les niveaux de CRP sont significativement plus élevés chez les patients déficitaires (Garcia-Rizo et al. 2012).

Une autre étude a retrouvé des déficits cognitifs plus prononcés chez les schizophrènes présentant une inflammation de bas grade par rapport à ceux qui en sont exempts. Le quotient intellectuel total, et plus spécifiquement la mémoire ($p = 0,026$) et la flexibilité mentale étaient significativement inférieurs (Bulzacka et al. 2016).

La méta-analyse de (Misiak et al. 2018) rapporte des altérations globales du fonctionnement cognitif avec dans quelques études une atteinte préférentielle de certains indices (par exemple l'indice de mémoire de travail).

Dans la majorité des cas, les performances cognitives sont retrouvées globalement altérées dans la schizophrénie lorsque le niveau de CRP est supérieur à 3mg/l. Il est utile de relever que les faibles taille d'effet de ces corrélations indiquent que l'inflammation ne joue pas un rôle majeur dans le dysfonctionnement cognitif chez la plupart des sujets.

iv. CRP et particularités cliniques

De nombreuses études ont tentés d'identifier un type de symptômes ou une forme clinique de schizophrénie préférentiellement associés à l'inflammation de bas grade. Les résultats sont contradictoires. Ont été explorés les associations entre CRP et :

- Symptômes dépressifs (Faugere et al. 2018)
- Symptômes positifs et négatifs à la recherche d'une association prédominante
- Sévérité des symptômes, agitation et agressivité
- Qualité de vie.

D. Liens entre CRP et comorbidités associées à la schizophrénie

1. Tabagisme actif

Le tabagisme est un facteur de risque cardio-vasculaire répandu en population générale. En France, on estime à 28,7 % la fréquence de fumeurs réguliers quotidiens de tabac (Andler et al. 2018). Dans la schizophrénie, cette fréquence est quasiment multipliée par 2. Une étude française récente retrouve que 54 % des patients ayant une schizophrénie sont fumeurs. Dans le monde, la fréquence des fumeurs chez ces mêmes patients est encore plus élevée, estimée à 62 % (de Leon et Diaz 2005).

Le tabagisme est corrélé positivement au taux de CRP, et cette corrélation est proportionnelle à l'intensité et à la durée de la consommation de tabac. Le sevrage conduit à une normalisation des taux de CRP (Gallus et al. 2018).

2. Obésité

L'obésité est une maladie associée à des altérations métaboliques et inflammatoires et se caractérise au niveau biologique par une inflammation chronique de bas grade. Une augmentation des concentrations plasmatiques de CRP est en effet observée chez les sujets obèses. C'est le tissu adipeux viscéral qui est incriminé, et serait responsable de la synthèse de l'interleukine 6, principal régulateur du taux de CRP circulante (Choi et al. 2013).

L'obésité est par ailleurs un facteur de risque important de développer d'autres comorbidités comme le diabète de type 2. Sa prévalence est élevée dans les troubles psychiatriques (Lopresti et Drummond 2013), et à fortiori dans la schizophrénie (Brooks et al. 2010).

3. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est un syndrome hétérogène qui regroupe un ensemble de facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables, donc accessibles à la prévention primaire et secondaire, comme une HTA, une obésité abdominale, une dyslipidémie et une hyperglycémie. Ce syndrome prédit l'apparition des maladies cardio-vasculaires.

Il n'est pas spécifique de la schizophrénie mais il est très fréquemment retrouvé dans les troubles psychiatriques. Selon une méta-analyse, le syndrome métabolique est plus répandue chez les patients ayant un trouble psychiatrique comparativement à la population générale (Vancampfort et al. 2015).

S'agissant plus précisément des patients ayant une schizophrénie, la prévalence est estimée à 30 % dans la méta-analyse de Mitchell et collègues, et plus encore dans l'étude CATIE où la prévalence retrouvée est plus importante, estimée à 43% (McEvoy et al. 2005). Ces variations dépendent de la définition considérée, qui fait ou non de l'obésité abdominale, un critère obligatoire.

Une revue systématique suggère une susceptibilité génétique partagée entre syndrome métabolique et schizophrénie ; certains gènes seraient communs à la schizophrénie et au syndrome métabolique (Malan-Müller et al. 2016).

Le syndrome métabolique est défini par les critères suivants :

Selon l'IDF 2005

Critère obligatoire :

Obésité centrale	Tour de taille (cm)
	Homme \geq 94 cm
	Femme \geq 80 cm



Présence d'au moins **2 critères en plus du critère obligatoire :**

Pression artérielle	\geq 130/85 mmHg
Triglycérides	\geq 1,7 mmol/L
Cholestérol HDL	Homme $<$ 1,0 mmol/L
	Femme $<$ 1,3 mmol/L
Glycémie à jeun	\geq 5,6 mmol/L

IDF : International Diabetes Federation

Selon le NCEP-ATP-III révisée en 2005 par l'AHA/NHLBI

Présence d'au moins **3 critères parmi les 5** suivants :

Tour de taille	Homme $>$ 102 cm
	Femme $>$ 88 cm
Pression artérielle	\geq 130/85 mmHg
Triglycérides	\geq 1,7 mmol/L
Cholestérol HDL	Homme $<$ 1,0 mmol/L
	Femme $<$ 1,3 mmol/L
Glycémie à jeun	\geq 5,6 mmol/L

NCEP-ATP-III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
AHA/NHLBI : American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute

Figure 5 : définitions du syndrome métabolique.

E. Conclusion de la revue et justification de l'étude

Au total, il y a une forte corrélation entre des taux modérés de CRP et la schizophrénie et ses différentes dimensions. Mais ces corrélations ne signifient pas facteur de risque ou causal. A notre connaissance, aucune étude n'a exploré le lien entre la CRP et le fonctionnement dans la schizophrénie.

III. ETUDE : CRP COMME INDICE DE PREDICTIVITE DE LA REMISSION DANS LA SCHIZOPHRENIE

Résumé

Contexte : Une inflammation périphérique chronique a été identifiée chez environ un tiers des patients schizophrènes stabilisés et suivis en ambulatoire. La relation entre l'inflammation et la rémission fonctionnelle n'a pas encore été explorée.

Objectif : L'objectif de cette étude est de déterminer si l'inflammation périphérique chronique est associée à une rémission fonctionnelle altérée chez un échantillon de patients ambulatoires ayant une schizophrénie stabilisée.

Méthodes : La rémission fonctionnelle a été évaluée à l'aide de l'échelle globale de fonctionnement (EGF). L'inflammation chronique périphérique a été définie par un taux sanguin de CRP ultrasensible (CRP-us) supérieur à 3 mg/l. Deux groupes ont été constitués en fonction du statut de rémission fonctionnelle évaluée par le score à l'EGF (le seuil a été fixé à 61).

Résultats : Sur les 263 sujets qui ont été inclus, 105 (39,9%) présentaient une inflammation chronique périphérique. Parmi ces patients, seuls 12 d'entre eux étaient en rémission fonctionnelle.

Conclusion : Notre étude montre que l'inflammation périphérique chronique chez les patients atteints de schizophrénie est liée à une altération du fonctionnement, indépendamment des facteurs de confusion. Ces résultats suggèrent que des stratégies thérapeutiques ciblant l'inflammation pourraient être bénéfique chez des patients présentant un profil inflammatoire.

Mots-clés : CRP, inflammation périphérique chronique, rémission, rémission fonctionnelle, schizophrénie.

A. Introduction

Ces deux dernières décennies ont vu la multiplication des études sur les liens entre l'inflammation et la schizophrénie. Une inflammation périphérique chronique a été identifiée chez environ un tiers des sujets ayant une schizophrénie stabilisée (Fond et al. 2016) et a été associée à une résistance au traitement (Altamura et al. 2005 ; Fond et al. 2018b), à une altération cognitive (Bulzacka et al. 2016), à des dysfonctionnements sexuels (Fond et al. 2019) et à plusieurs problèmes de santé fréquents chez les patients ayant une schizophrénie, dont le tabagisme et l'obésité. L'inflammation périphérique chronique (inflammation sub-clinique), déjà utilisée dans de nombreuses disciplines médicales en particulier la cardiologie et l'oncologie, est habituellement définie par un taux de protéine C-réactive supérieur à 3 mg/L et a été associée à une inflammation centrale (ou neuro-inflammation) (Felger et al. 2018). Cette neuroinflammation peut être associée à une rémission symptomatique (Nakagawa et Chiba 2014).

Alors que la recherche dans le champ du développement des antipsychotiques s'est principalement focalisée sur l'obtention d'une rémission symptomatique, la notion de rétablissement apparue dans les années 90, entendue comme la capacité de travailler et d'avoir des relations sociales, s'est progressivement imposée comme un enjeu majeur pour assurer l'insertion des patients dans la société. Cependant, la relation entre l'inflammation et le fonctionnement n'a pas encore été explorée dans la schizophrénie. De plus, même si l'inflammation était associée à une rémission fonctionnelle altérée, il n'est pas clair si cette association ne serait pas liée à la sévérité symptomatique (cf. (Fond et al. 2018b) pour une revue systématique).

L'objectif de cette étude était de déterminer si l'inflammation périphérique chronique était associée à la non-rémission fonctionnelle dans un échantillon de patients schizophrènes stabilisés ambulatoires, indépendamment des facteurs de confusion.

B. Patients et méthodes

1. Sélection de la population

Les sujets ont été recrutés parmi les consultants de l'hôpital de jour de psychiatrie du centre hospitalier universitaire Sainte-Marguerite, Marseille, France, d'octobre 2010 à décembre 2015. Les critères d'inclusion étaient : (1) âge ≥ 18 ans, (2) diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-IV-TR, (3) ayant le français pour langue maternelle.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : (1) retard mental, (2) maladie inflammatoire chronique ou maladie chronique affectant le système nerveux central (3) sujets présentant une inflammation aiguë, définie par un taux de CRP > 30 mg/L.

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive monocentrique.

2. Déclaration éthique

La collecte des données a été autorisée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (numéro CNIL 1223715). L'étude a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki et aux bonnes pratiques cliniques françaises. Tous les patients ont été informés de l'étude et ont donné leur consentement éclairé par écrit.

3. Recueil des données

Inflammation chronique périphérique

Le taux sanguin de protéine C réactive ultrasensible (CRP-us) a été déterminé à l'aide de méthode de détection immunoenzymatique de type ELISA. Les résultats ont été exprimés en milligrammes par litre (mg/l). La limite de détection était de $0,08 \mu\text{g/ml}$. Les patients présentant un taux de CRP-us > 3 mg/l ont été considérés comme ayant une inflammation de bas grade en accord avec les recommandations sur les marqueurs de l'inflammation et des maladies cardiovasculaires de l'Association Américaine de Cardiologie (Pearson et al. 2003).

Rémission fonctionnelle

La rémission fonctionnelle a été évaluée à l'aide de l'échelle d'Évaluation Globale du Fonctionnement (EGF) (Endicott et al. 1976) et a été définie par un score ≥ 61 indiquant un bon niveau de fonctionnement global (cf. **annexe 1**). Les patients ont été classés en deux groupes selon leur statut de rémission fonctionnelle (EGF+ : bon fonctionnement, EGF- : mauvais fonctionnement).

Rémission symptomatique

La rémission symptomatique a été définie selon les critères du Groupe de travail sur la rémission dans la schizophrénie (Andreasen et al. 2005). La sévérité des symptômes a été évaluée à l'aide de l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay et al 1987). Chacune des 30 questions est cotée de 1 pour "absence de psychopathologie" à 7 pour "extrêmement grave". Les patients ont été considérés comme étant en rémission symptomatique si les items suivants ont été cotés légers, minimes ou absents (score PANSS pour chaque item ≤ 3) : Idées délirantes (P1), Activité hallucinatoire (P3), Contenu inhabituel de la pensée (G9), Désorganisation conceptuelle (P2), Maniérismes et troubles de la posture (G5), Émoussement de l'expression des émotions (N1), Repli social passif/apathique (N4), Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation (N6).

Variables démographiques et cliniques

Le sexe, l'âge et la durée de la maladie, le traitement antipsychotique (présent ou absent, et la présence de clozapine, antipsychotique de deuxième intention généralement prescrit en France pour la schizophrénie résistante (Haddad et Correll 2018)) et le statut tabagique (fumeur actuel ou non-fumeur) ont été recueillis.

Mesures anthropométriques et paramètres biologiques

La tension artérielle (TA) a été mesurée au bras droit après que le participant se soit assis et reposé pendant au moins 5 minutes. Deux mesures de TA ont été effectuées à 30 secondes d'intervalle. Une troisième mesure de TA a été effectuée lorsque les deux premières mesures différaient de plus de 10 mm Hg. La moyenne des deux mesures a été utilisée dans l'analyse. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres. Le tour de taille a été mesuré en position debout, à mi-distance entre le bord inférieur du rebord costal et la crête iliaque, avec un ruban équipé d'un mécanisme à ressort pour normaliser la tension du ruban pendant la mesure.

Un prélèvement sanguin a été effectué à jeun chez tous les sujets pour l'analyse des paramètres métaboliques. Les taux de triglycérides sériques (TG) et de glucose plasmatique ont été mesurés par un système automatisé, et le taux de cholestérol sérique, le HDL cholestérol (HDL-C) a été mesuré par électrophorèse.

Le syndrome métabolique a été défini selon les critères modifiés de la Fédération Internationale du Diabète (FID) (Alberti et al. 2009) qui exige la présence d'au moins trois des cinq critères suivants : tour de taille élevé (> 94 cm pour les hommes et > 80 cm pour les femmes), hypertriglycéridémie ($\geq 1,7$ mM ou sous hypolipémiant), faible taux de HDL cholestérol ($< 1,03$ mM chez les hommes et $< 1,29$ mM chez les femmes), hypertension artérielle ($\geq 130/85$ mmHg ou prise d'antihypertenseur), élévation de la concentration de glucose ($\geq 5,6$ mM ou antidiabétique).

L'obésité a été définie par un indice de masse corporelle ≥ 30 .

4. Analyses statistiques

Les données descriptives sont présentées sous forme de moyenne avec écart-type pour les variables quantitatives et sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives. Les caractéristiques démographiques et cliniques ont été comparées entre les deux groupes (EGF+ et EGF-) en utilisant le test de Mann-Whitney pour les variables continues et le test du Khi-deux pour les variables catégorielles.

Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Un modèle de régression logistique multivariée a été utilisé pour les variables statistiquement significatives en analyse univariée, pour ajustement sur les facteurs de confusion potentiels comme l'âge, le sexe et la rémission symptomatique. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

C. Résultats

1. Dans la population générale

Au total, deux cent soixante-trois sujets ont été inclus. Dans notre échantillon, 66,2 % des sujets étaient des hommes et l'âge moyen était de 36,61 ans ($\pm 12,08$ ans). La durée moyenne de la maladie était de 13,50 ans ($\pm 10,16$ ans). La plupart des patients suivaient un traitement d'entretien composé d'au moins une molécule antipsychotique, tandis que les 4,9 % restants n'en prenaient pas. Parmi ceux qui suivaient un traitement antipsychotique, 66 (25,1 %) étaient sous clozapine, en monothérapie ou en association avec une autre molécule antipsychotique.

Dans le groupe total, 105 sujets (39,9 %) présentait une inflammation de bas grade, 165 (63,0 %) présentait un tabagisme actif, 69 (26,2 %) étaient atteints d'obésité et 58 (22,1 %) avaient un syndrome métabolique.

Seuls 49 d'entre eux (18,6 %) ont été identifiés comme étant en rémission symptomatique et 48 patients (18,3 %) en rémission fonctionnelle.

2. Comparaison des deux groupes

Dans le groupe en rémission fonctionnelle (EGF +), 31 patients (64,7%) étaient également en rémission symptomatique alors qu'ils n'étaient que 18 (8,4%) dans le groupe EGF-. La rémission fonctionnelle est corrélée positivement à la rémission symptomatique ($p < 0,001$). Dans le groupe EGF+, 12 patients (25,0%) présentaient une inflammation chronique de bas grade alors qu'ils étaient 93 (43,3%) dans le groupe EGF- et cette différence est statistiquement significative ($p = 0,022$). La rémission fonctionnelle est corrélée négativement à l'inflammation chronique de bas grade. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes au regard des facteurs de confusion tels que l'obésité, l'IMC, le tabagisme et le syndrome métabolique. En analyse multivariée, la rémission fonctionnelle reste significativement associée à l'inflammation chronique périphérique (ORa = 2,605 ; IC 95 % = 1,114-6,096, $p = 0,027$), indépendamment de l'âge, du sexe et de la rémission symptomatique. Aucune association n'a été observée entre la rémission fonctionnelle et les autres symptômes cliniques, la durée de la maladie et le traitement antipsychotique. Les résultats sont présentés en **annexe 2**.

D. Discussion

Les résultats peuvent être résumés comme suit : dans un échantillon de patients adultes ayant une schizophrénie stabilisée, consultant en hôpital de jour (moyenne d'âge de 36 ans), 105 (39,9%) ont été identifiés avec une inflammation périphérique chronique. Cette inflammation périphérique chronique était associée à une altération du fonctionnement indépendamment de la rémission symptomatique, des variables cliniques et des données sociodémographiques.

Dans notre étude, environ 40 % des patients ont été identifiés avec une inflammation périphérique chronique, ce qui est légèrement plus élevé que dans une récente étude française portant sur des patients ambulatoires stabilisés inclus selon des critères similaires (Fond et al. 2018b). Comparativement à cette étude, nos patients étaient plus âgés (36 vs. 32 ans), la durée

de la maladie était plus longue (13 ans vs. 10 ans), la clozapine était plus souvent prescrite (25 % vs. 10 %) et le tabagisme était plus fréquent (63 % vs 52 %). En résumé, notre population était légèrement plus âgée, avec un mode de vie moins bon et une schizophrénie plus grave, ce qui correspond au recrutement hospitalier. En France, les hôpitaux de jour sont indiqués pour les patients qui présentent une désinsertion socio-professionnelle et qui ont besoin d'intervention de rééducation intensifs.

Nous avons identifié pour la première fois l'association de l'inflammation périphérique chronique avec une altération du fonctionnement dans une population de patients ambulatoires ayant une schizophrénie chronique stabilisée et nous manquons donc d'études comparatives pour discuter de nos résultats. Aucune étude antérieure n'a exploré spécifiquement l'association entre l'inflammation et la rémission fonctionnelle tout en prenant en compte la symptomatologie et la réponse thérapeutique (Fernandes et al. 2015 ; Fond et al. 2018d ; Miller et al. 2014).

Ce résultat est probablement d'une importance majeure pour deux raisons :

1. Malgré des décennies d'efforts pour améliorer la rémission fonctionnelle chez les patients schizophrènes ambulatoires, les interventions efficaces font cruellement défaut et sont surtout des interventions de soutien social. Ces résultats suggèrent que plus de 80% des patients schizophrènes pris en charge dans les hôpitaux français ne sont pas en rémission fonctionnelle. Rapportés à ceux des méta-analyses portant sur l'efficacité des anti-inflammatoires sur la rémission symptomatique (également associée à la rémission fonctionnelle dans nos résultats), ces résultats incitent à développer des stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires dans le but d'améliorer le fonctionnement des patients atteints d'inflammation chronique périphérique.

2. L'âge, le sexe, la durée de la maladie, les symptômes psychotiques, le tabagisme, le traitement antipsychotique et la clozapine, l'obésité et le syndrome métabolique ont tous été analysés dans cette étude et ne peuvent expliquer cette association. Le tabagisme et le syndrome métabolique sont d'importantes sources d'inflammation chez les patients schizophrènes (Fond et al. 2016 ; Godin et al. 2015 ; Mallet et al. 2017 ; Rey et al. 2017 ; Schürhoff et al. 2018) et n'ont pas expliqué nos résultats. La rémission fonctionnelle a été fortement associée à la rémission symptomatique dans cette étude, ce qui était parfaitement attendu. La rémission symptomatique a été prise en compte dans cette étude comme facteur de confusion qui aurait pu expliquer l'association entre l'inflammation et la rémission fonctionnelle.

A la lumière de ces résultats, nous pouvons suggérer les interventions suivantes pour les patients schizophrènes présentant une rémission fonctionnelle altérée et une inflammation : une perte de poids, l'arrêt du tabagisme, une modification du régime alimentaire (régime méditerranéen, régime sain ou régime anti-inflammatoire) (Lassale et al. 2018) et la pratique d'une activité physique. Les ateliers de cuisine peuvent être particulièrement efficaces pour modifier les habitudes à long terme des patients psychiatriques (Parletta et al. 2019). La supplémentation en oméga 3 peut également réduire l'inflammation, mais elle est encore insuffisamment prescrite malgré les résultats d'un récent essai contrôlé randomisé montrant une efficacité sur le syndrome métabolique chez des patients schizophrènes (surtout les triglycérides) (Xu et al. 2019). La vitamine D est un modulateur de l'inflammation qui peut aussi être utile et facilement prescrit (Fond et al. 2018a ; Fond et al. 2018c). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la minocycline se sont également révélés efficaces, mais avec des effets indésirables plus fréquents (Cho et al. 2019 ; Fond et al. 2014 ; Sommer et al. 2013). La N-acétyl-cystéine est un antioxydant puissant qui peut également améliorer l'inflammation et l'efficacité des antipsychotiques (Cho et al. 2019).

1. Force de l'étude

L'évaluation clinique complète et les données biologiques sont les points forts de ce travail. Les résultats ont été ajustés pour tenir compte des facteurs de confusion connus identifiés dans des études antérieures sur l'inflammation (Fond et al. 2018d).

2. Limites de l'étude

Nous devons maintenant déterminer si la prise en charge de l'inflammation peut améliorer la rémission fonctionnelle. Des études antérieures ont suggéré que les stratégies anti-inflammatoires pourraient être plus efficaces chez les sujets dont la durée de la maladie est inférieure à 2 ans, mais cela devrait aussi être exploré dans de futures études chez les patients chroniques. D'autres cytokines inflammatoires (TNF alpha, IL6...) n'ont pas été analysées mais ne sont pas dosées dans la pratique clinique quotidienne. Le but de cette étude était d'identifier des biomarqueurs prédictifs de non rémission fonctionnelle dans un échantillon non sélectionné de patients schizophrènes ambulatoires.

E. Conclusion

Plus de 80% des patients évalués en hôpital de jour n'atteignent pas la rémission fonctionnelle. Une inflammation périphérique chronique a été identifiée chez 43 % d'entre eux et a été associée à une altération du fonctionnement, indépendamment de facteur de confusion telle que la rémission symptomatique. Ces résultats encouragent le développement de stratégies thérapeutiques ciblant l'inflammation dans une perspective d'amélioration de l'état de santé globale de cette population.

Références

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 oct 2009;120(16):1640-5.

Altamura AC, Bassetti R, Cattaneo E, Vismara S. Some biological correlates of drug resistance in schizophrenia: a multidimensional approach. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. 2005;6 Suppl 2:23-30.

Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry*. mars 2005;162(3):441-9.

Bulzacka E, Boyer L, Schürhoff F, Godin O, Berna F, Brunel L, et al. Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Dataset. *Schizophr. Bull.* sept 2016;42(5):1290-302.

Cho M, Lee TY, Kwak YB, Yoon YB, Kim M, Kwon JS. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 13 mars 2019;4867419835028.

Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch. Gen. Psychiatry*. juin 1976;33(6):766-71.

Felger JC, Haroon E, Patel TA, Goldsmith DR, Wommack EC, Woolwine BJ, et al. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Mol. Psychiatry*. 12 juin 2018;1-11.

Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol. Psychiatry*. 14 juill 2015;

Fond G, Faugere M, Faget-Agius C, Cermolacce M, Richieri R, Boyer L, et al. Hypovitaminosis D is associated with negative symptoms, suicide risk, agoraphobia, impaired functional remission, and antidepressant consumption in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 4 août 2018a;.

Fond G, Godin O, Boyer L, Berna F, Andrianarisoa M, Coulon N, et al. Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 28 mai 2018b;.

Fond G, Godin O, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, Bulzacka E, et al. Peripheral sub-inflammation is associated with antidepressant consumption in schizophrenia. Results from the multi-center FACE-SZ data set. *J. Affect. Disord.* févr 2016;191:209-15.

Fond G, Godin O, Dumontaud M, Faget C, Schürhoff F, Berna F, et al. Sexual dysfunctions are associated with major depression, chronic inflammation and anticholinergic consumption in the real-world schizophrenia FACE-SZ national cohort. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 30 août 2019;94:109654.

Fond G, Godin O, Schürhoff F, Berna F, Bulzacka E, Andrianarisoa M, et al. Hypovitaminosis D is associated with depression and anxiety in schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort. *Psychiatry Res.* 2018c;270:104-10.

Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr. Scand.* mars 2014;129(3):163-79.

Fond G, Lançon C, Auquier P, Boyer L. C-Reactive Protein as a Peripheral Biomarker in Schizophrenia. An Updated Systematic Review. *Front. Psychiatry.* 2018d;9:392.

Godin O, Leboyer M, Gaman A, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, et al. Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. *Schizophr. Res.* 6 août 2015;

Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol. Psychiatry.* 26 sept 2018;

Mallet J, Le Strat Y, Schürhoff F, Mazer N, Portalier C, Andrianarisoa M, et al. Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 3 oct 2017;79(Pt B):332-9.

Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* 1 janv 2014;7(4):223-30.

Nakagawa Y, Chiba K. Role of microglial m1/m2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. *Pharm. Basel Switz.* 25 nov 2014;7(12):1028-48.

Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr. Neurosci.* juill 2019;22(7):474-87.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 28 janv 2003;107(3):499-511.

Rey R, D'Amato T, Boyer L, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, et al. Nicotine dependence is associated with depression and childhood trauma in smokers with schizophrenia: results from the FACE-SZ dataset. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 7 avr 2017;

Schürhoff F, Fond G, Berna F, Bulzacka E, Godin O, Boyer L, et al. [The 10-year findings from the FondaMental Academic Center of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ): Review and recommendations for clinical practice]. *L'Encephale.* 13 oct 2018;

Sommer IE, Westrhenen R van, Begemann MJH, Witte LD de, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of Anti-inflammatory Agents to Improve Symptoms in Patients With Schizophrenia: An Update. *Schizophr. Bull.* 8 oct 2013;sbt139.

Xu F, Fan W, Wang W, Tang W, Yang F, Zhang Y, et al. Effects of omega-3 fatty acids on metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a 12-week randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl.).* avr 2019;236(4):1273-9.

IV. PRESENTATION DE CAS

A. Monsieur B

1. Biographie et mode de vie

Monsieur B est né le 30 Septembre 1978 de parents mariés, non apparentés et d'origine nord-africaine. C'est l'aîné d'une fratrie de cinq ; il a deux sœurs et deux frères qui sont vivants, et bien portants. Sa mère est décédée en 1997 des suites d'une sclérose en plaques progressive d'emblée.

Il a vécu seul deux ans après son départ du domicile familial en 1999 suite à un conflit familial. Il est célibataire sans enfant.

Il a arrêté précocement sa scolarité, en troisième. Il sait lire et écrire mais n'a obtenu aucun diplôme. Il a travaillé quelques mois dans la restauration en 2007. Il perçoit l'AAH depuis 2012.

2. Antécédents

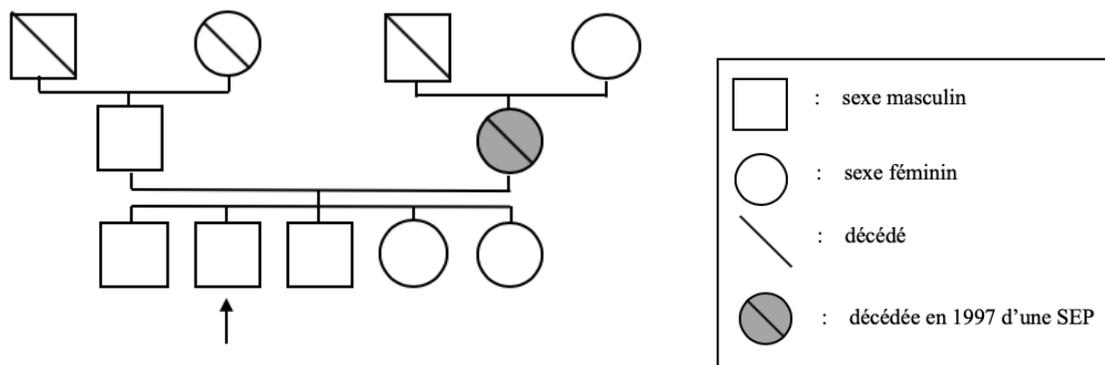
i. Personnels

Il n'est pas rapporté d'antécédent médico-chirurgical ni de conduite addictive, y compris il n'y a pas de prise d'alcool ni de tabac.

ii. Familiaux

Nous retrouvons un antécédent de sclérose en plaques chez la mère ayant conduit à son décès précoce. Ni Monsieur B ni sa famille n'ont souhaité aborder cet événement pour lequel nous n'avons pas plus de précision.

Figure 6 : Arbre généalogique résumant les informations à notre disposition



3. Histoire du trouble

Monsieur B est admis pour la première fois en hospitalisation psychiatrique en Aout 2009, à la demande de son père, et adressé par le service des urgences pour comportement désorganisé évoluant depuis trois mois avec repli au domicile et incurie importante.

Un épisode similaire de repli social avec incurie est rapporté par la famille en 1997, suite au décès de la mère. Cet épisode n'a pas fait l'objet d'une hospitalisation mais a conduit au départ imposé du domicile familial en 1999.

De cette hospitalisation courte d'une dizaine de jours, nous n'avons que peu d'information si ce n'est qu'elle est marquée par la survenue d'un épisode confusionnel fébrile à 48 heures, ayant entraîné le transfert de Monsieur B en service de médecine pour exploration d'une symptomatologie neurologique non renseignée en contexte de fièvre. Une ponction lombaire et un scanner cérébral ont été réalisés et n'ont pas mis en évidence d'anomalie. L'hospitalisation s'achève par la fugue de Monsieur B.

De 2009 à 2012, nous n'avons pas de nouvelles.

Monsieur B est de nouveau hospitalisé en Aout 2012, cette fois-ci à la demande du représentant de l'état pour passage à l'acte hétéro-agressif. Lors de l'admission, le tableau clinique comporte une incurie franche, une déambulation incessante, des soliloquies et des mouvements automatiques et stéréotypés. La mise sous halopéridol permet une amélioration clinique mais doit être interrompue en raison d'un syndrome extrapyramidal indiquant la mauvaise tolérance de cet antipsychotique. Le choix se porte sur une autre molécule, la rispéridone qui permet une amélioration significative. Monsieur B sort d'hospitalisation après un séjour de trois mois et un suivi spécialisé en libéral est mis en place.

De 2012 à 2015, le parcours de Monsieur B est marqué par l'absence d'hospitalisation.

Juillet 2015, Monsieur B est hospitalisé pour décompensation délirante à mécanisme essentiellement hallucinatoire, dans un contexte de non-observance médicamenteuse. Dans le service, Monsieur B présente des idées délirantes de persécution dirigées principalement contre l'équipe soignante ce qui, associé à un mauvais insight, compromet son adhésion aux soins. Il est décidé la reprise du traitement habituel, la rispéridone, en association à la quétiapine. Après trois semaines, l'hospitalisation s'interrompt suite à la fugue de Monsieur B. Ce dernier est perdu de vue durant trois mois.

Il réintègre le service en Décembre 2015, via les urgences générales où il a été accompagné par les pompiers pour errance pathologique. C'est à cette occasion que je le rencontre. Lors de cette première évaluation, Monsieur B présente une symptomatologie sévère associant un mutisme, une absence de contact visuel et un trouble moteur avec immobilité et rigidité. Nous n'avons aucun élément d'anamnèse permettant de retracer son parcours durant les trois derniers mois. Il est admis d'emblée en chambre d'isolement thérapeutique. Cette décision a l'intérêt de permettre une observation plus fine de la symptomatologie.

4. Clinique

i. Symptomatologie

A l'admission, on constate une hypersudation importante chez un patient apyrétique, conscient et vigile, écartant l'hypothèse d'un syndrome malin aux neuroleptiques.

Monsieur B est assis sur une chaise sans accoudoir, immobile, il ne présente aucun mouvement ; ses yeux sont maintenus fermés. Il a une rigidité des membres avec les bras semi-fléchis et les mains serrées en poing.

L'entretien est peu aisé, gêné par le négativisme de Monsieur B qui refuse la main tendue et son mutisme. Même s'il peut avoir des verbigérations, le discours est chuchoté et globalement incompréhensible. Il ne présente pas d'attitudes d'écoute.

Monsieur B refuse également le repas et la prise de traitement est possible après plusieurs propositions faites par différents soignants.

Un syndrome catatonique est évoqué et conditionne la suite de la prise en charge, en particulier médicamenteuse.

ii. Évaluation psychométrique

Échelle de la catatonie de Bush-Francis (Bush et al. 1996)

Il s'agit d'une échelle permettant d'évaluer la sévérité d'un syndrome catatonique. Elle est composée de 23 items, coté de 0 (absent) à 3 (constant) incluant les signes les plus fréquemment retrouvés dans la littérature parmi ceux décrits par Kahlbaum et Kraepelin notamment.

A l'admission, on retrouve chez Monsieur B un syndrome catatonique marqué dont la sévérité est évaluée à 28/69 (cf. figure 2 ci-dessous).

Tableau 1 : cotation de l'échelle de la catatonie de Bush-Francis

Échelle de Bush Francis		
Signes	Commentaire	Score
1. Agitation	Absence	0
2. Immobilité/Stupeur	Pratiquement aucune interaction avec le monde extérieur	2
3. Mutisme	Aucune parole	3
4. Fixité du Regard	Regard fixe non réactif	3
5. Prise de posture/catalepsie	Posture maintenue plus de 15 minutes.	3
6. Grimaces	Absentes	0
7. Échopraxie/Écholalie	Pas d'imitation des mouvements ou paroles	0
8. Stéréotypies	Pas d'activité motrice gestuelle répétitive	0
9. Maniérisme	Pas de mouvements bizarres orientés vers un but	0
10. Verbigération	Fréquente répétition de mots ou phrases	2
11. Rigidité	Résistance sévère, ne peut pas être repositionné	3
12. Négativisme	Opposition constante aux instructions et tentatives d'examen	0
13. Flexibilité cireuse	Absente, ne se laisse pas repositionner	0
14. Attitude de retrait	Absence totale d'alimentation et d'interaction plus d'un jour	3
15. Impulsivité	Comportement inapproprié occasionnel	1
16. Obéissance automatique	Occasionnelle (poursuite du mouvement initié)	1
17. Obéissance passive	Absente (pas d'élévation du bras)	0
18. Oppositionnisme / négativisme musculaire	Présente (résistance à un mouvement passif)	3
19. Ambitendance	Présent	3
20. Réflexe de grasping	Absent	0
21. Persévération	Absente	0
22. Combativité	Absent	0
23. Anomalies neurovégétatives	Hypersudation	1
Total / 69		28

Échelle PANSS (Kay et al. 1989)

C'est une échelle d'hétéro-évaluation développée par Kay et son groupe en 1986. Elle permet d'évaluer les symptômes psychopathologiques observés chez les patients ayant une schizophrénie, qu'ils soient en phase aiguë ou chronique. Elle peut aussi être utilisée pour l'évaluation des autres troubles psychotiques. En pratique, elle se compose de 30 items cotés de 1 (pour absent) à 7 (sévérité extrême) permettant le calcul de scores correspondants aux trois dimensions syndromiques : positive, négative et de psychopathologie générale, en plus du score total compris entre 30 et 210.

Échelle CGI (Guy 1976)

Les impressions cliniques globales sont des échelles d'hétéro-évaluation. Elles sont universelles et ne sont pas réservées à un type spécifique de pathologie, même si elles ont d'abord été développées lors de recherches étudiant la schizophrénie et l'effet des antipsychotiques. Elles se composent de trois items pouvant être utilisés indépendamment les uns des autres :

- CGI-sévérité, cotée de 0 (non évalué) à 7 (parmi les patients les plus malades), mesure l'état du patient à l'admission.
- CGI-amélioration, cotée de 0 (non évalué) à 7 (très fortement aggravé), mesure l'évolution par rapport à l'admission.
- et CGI index thérapeutique, présentée sous forme d'un tableau à double entrée, mesure à la fois l'effet thérapeutique et les effets secondaires d'un psychotrope.

Échelle EGF (Endicott et al. 1976)

L'échelle d'évaluation globale du fonctionnement, traduction française de la « Global Assessment of functioning Scale » (GAF), permet d'évaluer le fonctionnement général d'un sujet et apprécie aussi le niveau symptomatique. Elle est graduée sur un continuum allant de 1 à 90. Le fonctionnement est d'autant plus altéré que le score est bas, et inversement.

Dans le cas de Monsieur B :

- L'échelle PANSS met en évidence un sous-type négatif (-9) avec un score total à 126 :
 - o Sous-échelle positive : 26
 - o Sous-échelle négative : 35
 - o Sous-échelle psychopathologie générale : 67.

- La CGI-S est à 7 ce qui le situe parmi les patients les plus malades.
- Il obtient un score de 30 sur l'échelle EGF ce qui correspond à une incapacité à fonctionner dans tous les domaines.

5. Paraclinique

i. Les examens biologiques

On retrouve une rhabdomyolyse avec un taux de CPK très élevé (5170 UI/l) avec un ionogramme sanguin normal. La CRP est à 6 mg/l sans hyperleucocytose. Le bilan des toxiques urinaires revient négatif.

Un recontrôle des CPK montre une décroissance à J4 (2109 UI/l) puis la normalisation après plusieurs semaines.

ii. L'imagerie médicale

La TDM et l'IRM cérébrales réalisées lors de la première hospitalisation sont normales.

6. Discussion diagnostique

i. Diagnostic évoqué

Le diagnostic retenu est celui d'épisode psychotique aigu avec syndrome catatonique dans le cadre d'une schizophrénie connue. Monsieur B a plusieurs antécédents de décompensation psychotique associant des idées délirantes, des hallucinations acoustico-verbales et des symptômes négatifs avec une altération majeure du fonctionnement psycho-social. Ce quatrième épisode est caractérisé par un syndrome catatonique puisqu'on retrouve plus de trois symptômes sur les douze listés dans le DSM 5 qui sont : la stupeur, la prise de posture, le mutisme et le négativisme (cf. ci-dessous).

Critères diagnostiques de catatonie (DSM-5)

Pour la catatonie associée à un trouble mental :

A. Le tableau clinique est dominé par au moins trois des symptômes suivants :

1. Stupeur (absence d'activité psychomotrice ; pas de relation active avec l'environnement)
2. Catalepsie (induction d'une posture maintenue passivement et contre la gravité)
3. Flexibilité cireuse (résistance légère ou nette lors du positionnement induit par l'examineur)

4. Mutisme (absence ou quasi-absence de réponse verbale)
5. Négativisme (opposition ou absence de réponse à des instructions ou à des stimuli extérieurs)
6. Prise de posture (maintien actif, contre la gravité, d'une posture adoptée spontanément)
7. Maniérisme (caricatures bizarres ou solennelles d'actions ordinaires)
8. Stéréotypies (mouvements non dirigés vers un but, répétitifs et anormalement fréquents)
9. Agitation, non influencée par des stimuli externes.
10. Expressions faciales grimaçantes.
11. Écholalie (répétition des paroles d'un autre)
12. Échopraxie (reproduction des mouvements d'un autre)

ii. Diagnostics différentiels

Le diagnostic de trouble dépressif caractérisé avec catatonie n'est pas retenu du fait de l'absence d'élément clinique en faveur d'un trouble thymique (tristesse de l'humeur, anhédonie...) et de l'absence d'antécédent d'épisode maniaque, hypomaniaque ou dépressif.

Critères diagnostiques de trouble dépressif caractérisé (DSM-5)

Présence d'au moins cinq sur les neuf symptômes suivants, présents pour une durée d'au moins deux semaines, avec obligatoirement le critère 1 ou 2 :

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée.
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée.
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime ou diminution ou augmentation de l'appétit.
4. Insomnie ou hypersomnie.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur.
6. Fatigue ou perte d'énergie.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée.
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours.
9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

7. Discussion thérapeutique

i. Traitement médicamenteux

Un test thérapeutique au lorazépam à forte dose, initié progressivement, est concluant avec réduction des symptômes catatoniques surtout le négativisme. Monsieur B accepte la prise des repas et du traitement, et quelques fois les activités qui lui sont proposés.

Plusieurs séquences médicamenteuses sont conduites, dont la rispéridone puis l'olanzapine, à chaque fois en association à la quétiapine, sans amélioration significative puisque s'accompagnant d'un échec à chaque palier de décroissance du lorazépam. Cela justifie l'introduction de clozapine avec, cela dit, un écueil, la surveillance biologique nécessaire lors de l'utilisation de cet antipsychotique, vécue comme très contraignante par le patient.

ii. Traitement non médicamenteux

L'ECT est une technique thérapeutique qui consiste en une stimulation électrique brève d'au moins 20 secondes, destinée à provoquer une crise convulsive généralisée. Cette stimulation s'effectue sous anesthésie générale. Les indications sont nombreuses, notamment en cas de schizophrénie sévère ou résistante aux traitements pharmacologiques. Il n'y a qu'une seule contre-indication à cette technique, l'hypertension intracrânienne. Dans la catatonie, le taux de réponse est de 85 %, et ce même après échec des benzodiazépines (Luchini et al. 2015).

Monsieur B bénéficie de séances d'ECT pour potentialiser la clozapine ce qui a permis transitoirement une amélioration clinique.

8. Conclusion

Depuis 2016, le parcours de Monsieur B comporte de multiples ruptures thérapeutiques, une douzaine en deux ans, sous forme de fugue, nécessitant des visites à domicile ou l'intervention de tiers pour sa réintégration en hospitalisation complète. Par la suite, il est transféré en unité de soins prolongés. Il a pour traitement un antipsychotique d'action prolongée (Pamoate monohydraté d'olanzapine). Même si la prise en charge thérapeutique permet l'atténuation de la symptomatologie, il n'y a pas de reprise d'un fonctionnement psycho-social satisfaisant. Monsieur B connaît une perte d'autonomie importante qui a conduit à son institutionnalisation. Il s'agit donc d'un trouble psychotique sévère, au départ d'évolution épisodique entrecoupée de rémissions symptomatiques ou partielles. Les facteurs prédictifs de la non rémission supposés présents chez Monsieur B sont nombreux. On peut citer une durée de psychose non traitée longue, une mauvaise adaptation pré-morbide et une non observance médicamenteuse.

B. Monsieur L

Le cas clinique rapporté ci-dessous tient son originalité de la prise en charge pluridisciplinaire, qu'il a sollicitée, associant neuropédiatre et pédopsychiatre, autour d'un trouble au carrefour de plusieurs spécialités.

1. Biographie et mode de vie

Monsieur L, né le 16 Avril 2004, est l'aîné d'un couple marié, non apparenté, d'origine antillaise. Son père est informaticien et sa mère est agent administratif ; tous deux sont en activité. Il a une sœur plus jeune, née en 2008, qui est bien portante et scolarisée en sixième. Son enfance et sa scolarité se sont déroulées sans particularité. Il est bon élève, en classe de troisième. Il pratique des activités extra-scolaires (football et judo) et a des amis.

2. Antécédents

i. Personnels

Il n'y a pas d'antécédent pré ou périnatal à signaler. La grossesse est spontanée d'évolution normale, sans événement notable (pas de pathologie intercurrente, pas d'épisode infectieux ni de traumatisme, pas de prise de toxiques ni de médicament, les échographies anténatales sont normales). L'accouchement est eutocique. Monsieur L est né eutrophe et à terme avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. On ne note pas de décalage d'acquisition psychomotrice. On précise que la marche est acquise à douze mois, les coordinations globales et fines se sont bien développées. Le langage oral est présent à l'entrée en petite section de maternelle à trois ans et correspond à l'âge de développement. Il n'y a pas d'anomalies des interactions sociales ; aucun intérêt restreint stéréotypé ou répétitif n'est rapporté.

La scolarité s'est déroulée sans difficulté, il est décrit comme un élève studieux.

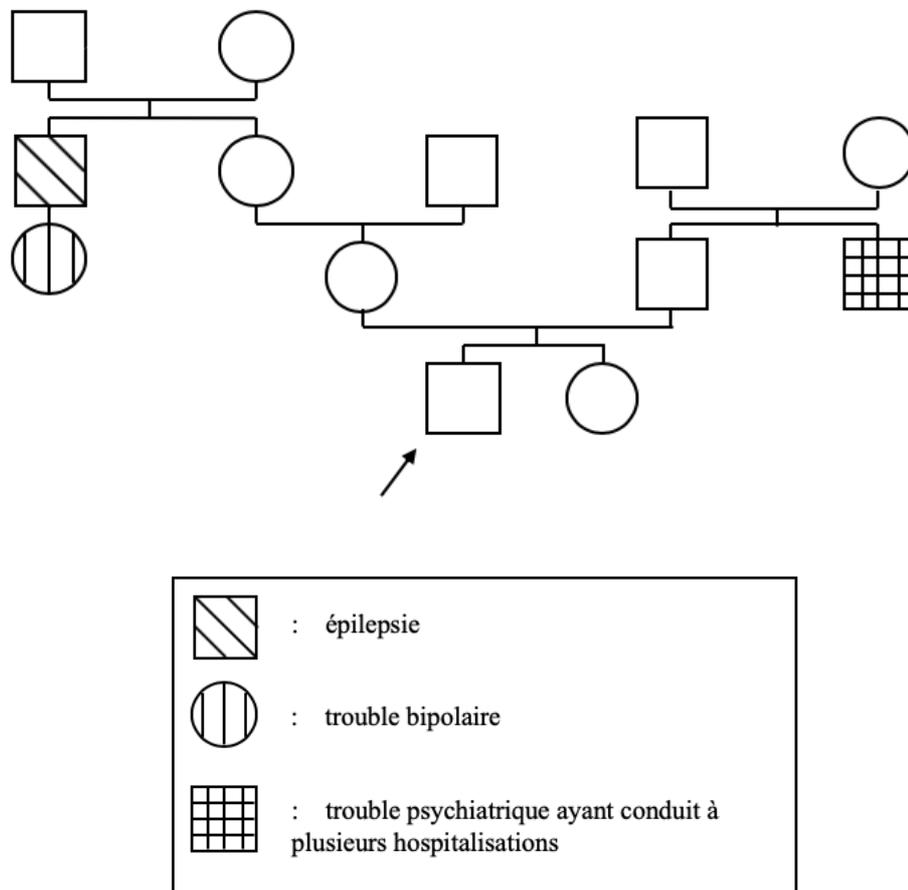
ii. Familiaux

Il n'y a pas d'antécédent psychiatrique et neurologique chez les apparentés de premier degré.

On peut détailler :

- Une épilepsie chez un oncle de la mère.
- Un trouble bipolaire chez une cousine maternelle.
- Un trouble psychiatrique non précisé chez l'oncle paternel.

Figure 7 : Arbre généalogique résumant les antécédents familiaux



3. Histoire du trouble

Le début des troubles se situe vers octobre 2018, au retour d'un séjour en famille en Martinique, et se traduit par un ralentissement psychomoteur avec difficulté à réaliser les actes de la vie quotidienne (lenteur à la prise des repas ayant pour conséquence une réduction des quantités) et une baisse des performances scolaires (devoirs non finis malgré un temps conséquent consacré avec coucher tardif).

Trois mois plus tard, Monsieur L développe une stéréotypie gestuelle. C'est à partir de cette symptomatologie qu'apparaissent les inquiétudes parentales. Monsieur L, questionné par ses parents, ne pourra pas élaborer sur ce sujet. Il n'y a pas d'événement déclenchant ou précipitant identifié. Puis la dégradation se poursuit jusqu'à atteindre un état de mutisme complet avec perte de contact associé aux mouvements automatiques devenus permanents. Le retentissement fonctionnel est majeur tant sur le plan personnel avec perte d'autonomie complète (notamment incapacité à faire sa toilette), que scolaire conduisant à la déscolarisation.

Il est hospitalisé pour la première fois mi-avril dans un hôpital périphérique puis est transféré en mai au CHU, en service de neuropédiatrie et de maladies métaboliques.

4. Clinique

i. Symptomatologie

L'examen de l'état mental s'avère difficile du fait de l'absence de contact ; il n'y a que quelques moments fugaces de lucidité. Monsieur L refuse le contact visuel et la main tenue. On observe des stéréotypies manuelles unilatérales complexes à type de rotation de poignet puis claquement de doigts, incoercibles et persistantes, toujours de la main gauche, chez un patient immobile par ailleurs. Ces mouvements ne s'interrompent ni à la mobilisation active ni à la demande.

Sur le plan fonctionnel, l'alimentation est quasi-impossible, Monsieur L refuse d'avaler les aliments et les conserve en bouche. La mère signale plusieurs épisodes énurétiques survenus depuis le début de l'hospitalisation.

A l'examen physique, le poids est à 46 kg pour une taille à 167 cm. Il y a une cassure de la courbe pondérale en aout 2018 avec une perte de 11 kg en moins d'un an. L'indice de masse corporelle est calculé à 16.5 indiquant une corpulence normale.

En dehors du ralentissement moteur, l'examen neurologique est sans particularité, en particulier il n'y pas de syndrome pyramidal, pas de syndrome extrapyramidal, pas de syndrome cérébelleux, pas d'anomalie des paires crâniennes ; les pupilles sont réactives.

Le reste de l'examen est normal, notamment il n'y pas de dysmorphie faciale, pas d'hépatosplénomégalie et pas de tache ou lésion cutanée. Le périmètre crânien est normal.

ii. Évaluation psychométrique

Échelle PCRS (Pediatric Catatonia Rating Scale) (Benarous et al. 2016)

C'est une échelle d'évaluation de la catatonie spécifique de l'enfant et de l'adolescent. Elle met en évidence quatre dimensions principales dans la catatonie de l'enfant et de l'adolescent : l'inhibition motrice (mutisme, négativisme, retrait social...), la catalepsie (maintien des postures...), les mouvements bizarres et répétitifs (stéréotypies, maniérisme...) et les écho-phénomènes (écholalie, écho-praxie...).

Elle comporte 20 items, chacun côté de 0 à 3, et le seuil de significativité est fixé à 9.

Tableau 2 : cotation détaillée de l'échelle PCRS avant traitement

Pediatric Catatonia Rating Scale (PCRS)		
Symptômes	Interprétation	Score
1. Catalepsie	Pas de maintien de posture contre le sens de la gravité induite passivement	0
2. Stupeur	Absence d'interaction avec le monde extérieur	2
3. Maintien des postures	Pas de maintien actif ou spontané de posture contre le sens de la gravité	0
4. Flexibilité cirreuse	Absence d'opposition ou de résistance au positionnement par l'examineur	0
5. Fixité du regard	Regard fixe, non réactif	3
6. Négativisme	Résistance modérée aux instructions ou stimuli externes sans opposition	1
7. Stéréotypies	Mouvements répétitifs, anormalement fréquents, non dirigés contre un but constant	3
8. Excitation	Absence d'excitation	0
9. Mouvements automatiques compulsifs	Activité musculaire involontaire se retrouvant dans la gestuelle constante, pas dans la mimique ni la posture	3
10. Rigidité musculaire	Résistance moyenne au maintien d'une position rigide malgré des efforts de l'examineur à mouvoir le patient	1
11. Retrait	Refuse le contact visuel	3
12. Mutisme	Aucun discours verbal	3
13. Maniérisme	Absence de caricature bizarre des actions naturelles	0
14. Échopraxie	Absence d'imitation du mouvement de l'autre	0
15. Écholalie	Absence d'imitation du discours de l'autre	0
16. Incontinence	Fréquente, épisode énurétique diurne	2
17. Verbigération	Absente	0
18. Schizophasie	Absente	0
19. Acrocyanose	Absente	0
20. Refus de boire, manger	Absence d'ingestion de boissons ou d'aliments durant un jour ou plus	3
Total / 60		24

Tableau 3 : cotation de l'échelle de Bush-Francis (Bush et al. 1996)

Échelle de Bush Francis		
Signes	Commentaire	Score
1. Agitation	Absence	0
2. Immobilité/Stupeur	Pratiquement aucune interaction avec le monde extérieur	2
3. Mutisme	Aucune parole	3
4. Fixité du Regard	Regard fixe non réactif	3
5. Prise de posture/catalepsie	Posture maintenue moins de 15 minutes.	2
6. Grimaces	Absentes	0
7. Échopraxie/Écholalie	Absentes	0
8. Stéréotypies	Constantes, geste complexe répétitif	3
9. Maniérisme	Pas de mouvements bizarres orientés vers un but	0
10. Verbigération	Absente	0
11. Rigidité	Résistance modérée à la mobilisation	2
12. Négativisme	Résistance modérée aux instructions	2
13. Flexibilité cireuse	Absente	0
14. Attitude de retrait	Absence totale d'alimentation et d'interaction plus d'un jour	3
15. Impulsivité	Absence de comportement inapproprié imprévisible	0
16. Obéissance automatique	Pas de coopération exagérée aux consignes ni de poursuite spontané du mouvement demandé	0
17. Obéissance passive	Absente (pas d'élévation du bras)	0
18. Oppositionnisme/négativisme	Absent	0
19. Ambitendance	Absent	0
20. Réflexe de grasping	Absent	0
21. Persévération	Absente	0
22. Combativité	Absent	0
23. Anomalies neurovégétatives	Absentes	0
Total / 69		20

Monsieur L obtient :

- Un score de 20/69 à l'échelle de catatonie de Bush-Francis avec cinq critères diagnostiques sur douze requis pour répondre à la définition de catatonie du DSM5. Le score est plus important à 24/60 avec l'échelle pédiatrique.
- A l'échelle PANSS, le score total est à 123 ce qui signifie « gravement malade » selon l'interprétation proposée par Leucht et al. 2005 et révèle un sous-type négatif (-21). Ci-dessous les scores :
 - o Sous-échelle positive : 18
 - o Sous-échelle négative : 39
 - o Sous-échelle psychopathologie générale : 66.
- La CGI-S est à 7 ce qui le situe parmi les patients les plus malades.
- L'échelle EGF le situe entre 11 et 20 du fait de l'altération massive de la communication assortie à une incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum (incontinence urinaire).

5. Paraclinique

i. Les examens biologiques

Devant ce premier épisode catatonique avec mouvements anormaux chez un patient jeune sans antécédent, une exploration approfondie à visée étiologique est justifiée. On recherche en premier lieu une cause neurologique (encéphalite à anticorps anti-récepteur NMDA) ou métabolique.

Les anomalies retrouvées sont :

- Un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP légèrement augmentée à 10 mg/l (la norme étant inférieure à 6 mg/l), sans hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, associée à une hypergammaglobulinémie polyclonale à l'électrophorèse des protéines plasmatiques.
- Le dosage des anticorps antistreptolysine O (ASLO) est positif (400 UI/l ; la norme étant inférieure à 200 UI/l) ; les anticorps antistreptodornase (ASD) sont à la limite (300 UI/l).
- Des CPK augmentés à 526 UI/l (norme inférieure à 305 UI/l) sans anomalie ionique.

Le reste du bilan est normal et comporte :

- Une NFS avec recherche de lymphocytes vacuolés.
- Un bilan martial et un dosage des vitamines (A, D, E, B9, B12) sans carence.
- Une ammoniémie dans la norme.
- Les sérologies VIH 1- 2, TPHA-VDRL et Lyme sont négatives.
- Les toxiques urinaires négatifs.
- La ponction lombaire ne retrouve pas d'élément figuré sur la cytologie,

- Un bilan auto-immun et immunologique négatif. Sont spécifiquement recherchés :
 - o dans le sang :
 - anticorps anti-nucléaires (anti ADN natif),
 - anti-cardiolipine, anti-β2GP1,
 - anti-thyroperoxidase, anti-thyroglobuline, anti-récepteur de la TSH,
 - TSH, T3L, T4L,
 - dosage du complément (C3, C4, CH50),
 - anti facteur H
 - o dans le LCR :
 - anticorps anti-onconeuronaux,
 - anti-MOG,
 - neuropile et anti-noyaux gris centraux.

- Un bilan métabolique étendu sans anomalie avec :
 - o Points redox
 - o Chromatographie des acides aminés et des acides organiques
 - o Oligosaccharides et mucopolysaccharides urinaires
 - o Dosage des acides gras à très longues chaînes
 - o Dosage des oxystérols et lysosphingolipides
 - o Dosage des neurotransmetteurs dans le LCR
 - o Activité hexoaminidase
 - o Homocystéinémie
 - o Bilan du cuivre et céruléoplasmine
 - o Profil des acylcarnitines et bilan carnitine

Tableau 5 : bilan biologique réalisé et pathologies recherchées

Explorations biologiques	A la recherche de
Dans sang, urines et LCR	
Bilan infectieux	
sérologies VIH 1-2,TPHA/VDRL, Lyme	VIH I-2, syphilis, neuro-borréliose
ASLO ASD	PANDAS, RAA, Chorée de Sydenham
Bilan métabolique	
Bilan cuprique	maladie de Wilson
Homocystéinémie	Hyperhomocystéinémie
Chromatographie des acides aminés	Aminoacidopathies
Chromatographie des acides organiques	Aciduries organiques
Oligosaccharides/mucopolysaccharides	Maladies de surcharge lysosomale
Acides gras à très longue chaîne	Maladie peroxysomale (adrénoleucodystrophie)
Profil des acylcarnitines et bilan carnitine	Trouble de l'oxydation des acides gras
Points redox	Maladies mitochondriales
Oxystérols et lysosphingolipides	Maladie de Niemann-Pick A/B et C
Activité hexoaminidase	Maladie de Tay-Sachs
Neurotransmetteurs	Déficit en neurotransmetteurs
5 - Méthyltetrahydrofolate (LCR)	Déficit central en folates
Bilan auto-immun et immunologique	
TSH, T3L, T4L	Dysthyroïdie
antiTPO, antiTG, TRAK	Hashimoto, Basedow
AAN, antiADN natif, C3, C4, CH50	LES
anti β 2GP1, anticardiolipine	SAPL
antifacteur H	SHU
antineuropile	encéphalite limbique
antiMOG	SEP, maladies neurologiques inflammatoires...
Autre	
ECA	Sarcoïdose
Plombémie	Saturnisme

ii. L'imagerie médicale et électrophysiologie

Les examens morphologiques ne retrouvent aucune anomalie. En particulier, il n'y a pas de processus expansif ni de calcifications sur la TDM cérébrale. Il n'y a pas d'anomalie des structures cérébrales à l'IRM, la différenciation substance grise-substance blanche et la giration sont bonnes, il n'y a pas d'anomalie de la fosse postérieure ni des noyaux gris centraux. Une pneumatisation mastoïdienne, variante anatomique rare, sans conséquence est signalée.

Un EEG vidéo ne retrouve pas de crise ni anomalie significative.

Devant la suspicion d'encéphalite limbique, une échographie testiculaire est réalisée à la recherche de primitif, et est normale écartant l'étiologie tumorale.

6. Discussion diagnostique

i. Diagnostic évoqué

Schizophrénie précoce avec symptômes catatoniques

Ce diagnostic est retenu en l'absence de pathologie somatique décelée, et devant la réponse favorable aux benzodiazépines introduits par l'équipe de pédopsychiatrie de liaison.

Le début du trouble est insidieux et l'évolution est chronique, supérieure à six mois. La phase prodromique, identifiée à posteriori, est peu spécifique, dominée surtout par les symptômes négatifs que sont le retrait social progressif et la réduction de l'expression émotionnelle, et des symptômes cognitifs à type de trouble de la concentration et de syndrome dysexécutif. Ces symptômes sont interprétés à posteriori comme étant les symptômes initiaux.

L'atteinte des fonctions instinctuelles, en l'occurrence l'insomnie et le manque d'intérêt pour la nourriture ou le refus de manger, est aussi une caractéristique en faveur de ce diagnostic.

Les spécificités du syndrome catatonique chez l'enfant et l'adolescent sont :

- La présence de symptômes régressifs (ici l'énurésie secondaire)
- La schizophrénie est le trouble psychiatrique le plus fréquemment associé (c'est plutôt les troubles de l'humeur chez l'adulte).

ii. Diagnostics différentiels

TOC et sous-type de TOC induit par une infection à SBGA autrement appelé sous l'acronyme PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus)

Il s'agit d'une entité controversée, initialement décrite en 1998. C'est un trouble neuropsychiatrique d'origine auto-immun caractérisé par l'aggravation d'un TOC et/ou tics préexistants faisant suite à une infection streptococcique (Pavone et al. 2018). Ce trouble concerne préférentiellement les garçons.

Les critères diagnostiques sont :

- La présence de TOC et/ou de tics
- Un début précoce, c'est-à-dire pré-pubertaire
- Une apparition brutale et sévère des symptômes (hyperactivité motrice ou mouvements involontaires de type choréique ou des tics)
- Un contexte d'infection à streptocoque
- Une évolution fluctuante (alternance de périodes d'amélioration et de rechute des symptômes neuropsychiatriques).

L'étiologie n'est pas connue. Une cause auto-immune est suspectée ; la réaction immunologique déclenchée par l'infection, par mimétisme moléculaire, entrainerait une altération des noyaux gris centraux. L'IRM cérébrale peut parfois révéler une augmentation de volume des noyaux gris centraux.

Le diagnostic reste essentiellement clinique. La prise en charge thérapeutique est celle des TOC ; on peut discuter l'administration d'immunoglobulines intraveineuses.

Ce trouble a été évoqué chez Monsieur L mais non retenu du fait :

- de l'absence de trouble psychique antérieur
- du début tardif post-pubertaire
- de la normalité de l'examen neurologique
- et de la découverte fortuite des ASLO sur bilan systématique correspondant à un portage sain.

La catatonie d'étiologie organique / trouble organique

Du fait de l'altération de l'état général qui se traduit par un amaigrissement progressif majeur avec anorexie, une cause organique doit être évoquée et recherchée. Nous avons principalement suspecté les causes auto-immune et tumorale. Aucune étiologie n'a été décelée.

Critères pour la catatonie due à une autre affection médicale :

Même critère A que pour la catatonie liée à un trouble mental et :

- A. Mise en évidence d'après l'anamnèse, l'examen physique, ou les examens complémentaires que le trouble est la conséquence physiopathologique directe d'une autre affection médicale.
- B. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental
- C. La perturbation ne survient pas exclusivement au cours d'un syndrome confusionnel.
- D. Le trouble entraîne une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Un épisode dépressif caractérisé sévère avec caractéristiques catatoniques

Un trouble dépressif peut être diagnostiqué après mise en évidence d'au moins cinq symptômes parmi les neuf présentés dans le DSM 5.

Le diagnostic de syndrome dépressif a également été discuté devant l'importance du ralentissement psychomoteur, le retrait relationnel et le refus alimentaire. De plus, l'énurésie est un signe pouvant évoquer un syndrome dépressif chez le jeune enfant, dans le cadre de symptômes dits régressifs. L'association de ces signes et la modification du comportement antérieur sont caractéristiques d'un syndrome dépressif. Mais l'absence de tristesse de l'humeur, d'idées de ruine, d'auto-accusation et d'idées suicidaires permettent d'écarter ce diagnostic. De plus, ce syndrome ne regroupe qu'une partie des symptômes et ne suffit pas à expliquer l'ensemble du tableau clinique.

Sont aussi exclus :

- Le trouble psycho-induit devant la négativité des toxiques urinaires.
- Le trouble dissociatif de conversion ou le trouble factice.

7. Discussion thérapeutique

i. Traitement médicamenteux

La mise sous benzodiazépine (lorazépan) à forte dose, initiée progressivement, a permis une amélioration du contact et l'arrêt intermittent des mouvements automatiques. Lors de cette période d'amélioration, Monsieur L rapporte une impression de déréalisation-dépersonnalisation ce qui conduit à l'introduction d'un antipsychotique. Cette prescription n'est pas concluante puisqu'il se produit un syndrome malin sous aripiprazole au troisième jour imposant l'arrêt, et un syndrome extrapyramidal sous halopéridol, nécessitant la prise de correcteur anticholinergique.

Après dix jours sous lorazépan, il y a échappement thérapeutique. Monsieur L refuse tout traitement per os.

La prescription d'amantadine, antagoniste NMDA, serait efficace dans la catatonie résistante aux benzodiazépines et à la sismothérapie (Carroll et al. 2007), mais on ne retrouve pas de bénéfice clinique chez Monsieur L.

Les anxiolytiques sont inefficaces. La mélatonine est prescrite au coucher pour l'insomnie.

Par ailleurs, après avis auprès du service d'infectiologie, il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie en l'absence d'argument clinique ; le taux d'ASLO positif isolé est fréquemment retrouvé en population saine (10%). De plus, ce taux n'est pas interprétable car il s'agit de la mesure des anticorps totaux (IgM et IgG).

ii. Traitement non médicamenteux

Il y a indication à la nutrition entérale devant la perte de poids importante et l'anorexie ; la pose de la sonde nasogastrique est impossible du fait de l'opposition passive.

Des entretiens psychologiques pour soutien parental sont proposés.

8. Conclusion

Devant l'évolution peu favorable durant un mois dans le service de neuro-pédiatrie et en l'absence de maladie neuro-métabolique décelée, il est décidé, après information et accord des parents, un transfert vers un service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent disposant d'un plateau technique d'ECT.

Monsieur L n'a pas pu passer les épreuves du brevet des collèges du fait de sa condition malgré les aménagements mentionnés dans le certificat des besoins (passation de l'épreuve à l'hôpital, tiers temps...). Aux dernières nouvelles datant d'Aout, son état est inchangé.

CONCLUSION

A l'issue de notre travail, nous avons pu entrevoir que l'inflammation grève le pronostic fonctionnel chez les patients schizophrènes, indépendamment de leur symptomatologie et des comorbidités associées. Dans cette étude, nous avons uniquement étudié l'inflammation périphérique via la CRP, marqueur non spécifique qui a l'avantage d'être facilement disponible. Il serait donc tout à fait pertinent de poursuivre les investigations dans cette voie par l'étude d'autres biomarqueurs (IL-6, TNF alpha...). De telles études permettraient une meilleure compréhension des troubles, préalable indispensable pour aboutir à une catégorisation plus fine et à une prise en charge de meilleure qualité.

Par ailleurs, nous tenons à nuancer notre propos en précisant que les processus inflammatoires chroniques ne concernent vraisemblablement pas l'ensemble des troubles actuellement regroupés dans le cadre hétérogène des schizophrénies, une partie y est cependant exposée et semble expérimenter surtout des effets négatifs, voire préjudiciables en termes de santé globale. Par conséquent, l'exploration de ces phénomènes se justifie tout naturellement chez ces patients.

Celle-ci pourrait se présenter comme suit :

1. Dépister les sujets présentant de l'inflammation chronique par un dosage répété de la CRP plasmatique.
2. Identifier un sous-type biologiquement homogène par la réalisation chez cette population préalablement « dépistée » d'un bilan inflammatoire approfondi (qui se présenterait plutôt comme une combinaison de biomarqueurs).
3. Introduire des thérapeutiques anti-inflammatoires adjuvantes après avoir défini un objectif précis et évaluable.

La piste de l'inflammation semble prometteuse pour notre spécialité et devrait être mieux connue. Pour cela, une première étape serait la recherche et la sélection de biomarqueurs pertinents qui sont par définition, des indicateurs objectifs des processus pathologiques.

Longtemps centrée sur la description des symptômes observés, la psychiatrie aurait probablement un intérêt à s'approprier et à intégrer dans ces modèles, les données issues de la neuro-immunologie, en gardant à l'esprit que cela doit avant tout profiter au patient.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 oct 2009;120(16):1640-5.
- 2) Andler R, Guignard R, Spilka S, Le Nézet O, Pasquereau A, Richard J-B, et al. [Smoking and vaping in France]. *Rev. Mal. Respir.* juin 2018;35(6):673-85.
- 3) Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry*. mars 2005;162(3):441-9.
- 4) Benarous X, Consoli A, Raffin M, Bodeau N, Giannitelli M, Cohen D, et al. Validation of the Pediatric Catatonia Rating Scale (PCRS). *Schizophr. Res.* oct 2016;176(2-3):378-86.
- 5) Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1 oct 2002;22(10):1512-3.
- 6) Braff DL, Ryan J, Rissling AJ, Carpenter WT. Lack of use in the literature from the last 20 years supports dropping traditional schizophrenia subtypes from DSM-5 and ICD-11. *Schizophr. Bull.* juill 2013;39(4):751-3.
- 7) Brissos S, Molodynski A, Dias VV, Figueira ML. The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia. *Ann. Gen. Psychiatry*. 24 juin 2011;10:18.
- 8) Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am. J. Cardiol.* 1 juill 2010;106(1):56-61.
- 9) Bulzacka E, Boyer L, Schürhoff F, Godin O, Berna F, Brunel L, et al. Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Dataset. *Schizophr. Bull.* 2016;42(5):1290-302.
- 10) Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr. Scand.* févr 1996;93(2):129-36.
- 11) Carlsson A, Lindqvist M. EFFECT OF CHLORPROMAZINE OR HALOPERIDOL ON FORMATION OF 3-METHOXYTYRAMINE AND NORMETANEPHRINE IN MOUSE BRAIN. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)*. 1963;20:140-4.
- 12) Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, et al. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007;19(4):406-12.

- 13) Chang WC, Kwong VWY, Chan GHK, Jim OTT, Lau ESK, Hui CLM, et al. Prediction of functional remission in first-episode psychosis: 12-month follow-up of the randomized-controlled trial on extended early intervention in Hong Kong. *Schizophr. Res.* mai 2016;173(1-2):79-83.
- 14) Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* mars 2013;14(3):232-44.
- 15) Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* janv 2008;9(1):46-56.
- 16) Debnath M, Venkatasubramanian G, Berk M. Fetal programming of schizophrenia: Select mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.* févr 2015;49:90-104.
- 17) DSM-5 ®. : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.
- 18) Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch. Gen. Psychiatry.* juin 1976;33(6):766-71.
- 19) Faugere M, Micoulaud-Franchi J-A, Faget-Agius C, Lançon C, Cermolacce M, Richieri R. High C-reactive protein levels are associated with depressive symptoms in schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 01 2018;225:671-5.
- 20) Fawzi MH, Fawzi MM, Fawzi MM, Said NS. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30 nov 2011;190(1):91-7.
- 21) Felger JC, Haroon E, Patel TA, Goldsmith DR, Wommack EC, Woolwine BJ, et al. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Mol. Psychiatry* [Internet]. 12 juin 2018 [cité 18 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41380-018-0096-3>
- 22) Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol. Psychiatry.* avr 2016;21(4):554-64.
- 23) Figueira ML, Brissos S. Measuring psychosocial outcomes in schizophrenia patients. *Curr. Opin. Psychiatry.* mars 2011;24(2):91-9.
- 24) Gallus S, Lugo A, Suatoni P, Taverna F, Bertocchi E, Boffi R, et al. Effect of Tobacco Smoking Cessation on C-Reactive Protein Levels in A Cohort of Low-Dose Computed Tomography Screening Participants. *Sci. Rep.* 27 août 2018;8(1):1-7.
- 25) Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Bernardo M, Kirkpatrick B. Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res.* 30 juill 2012;198(2):212-5.

- 26) Goodman LS. NITROGEN MUSTARD THERAPY: Use of Methyl-Bis(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride and Tris(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride for Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders. *J. Am. Med. Assoc.* 21 sept 1946;132(3):126.
- 27) Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience.* 1991;41(1):1-24.
- 28) Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology by Guy, William; National Institute of Mental Health (U.S.). Psychopharmacology Research Branch. Division of Extramural Research Programs [Internet]. 1976. Disponible sur: <https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw/page/390>
- 29) Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann. Neurol.* avr 2012;71(4):444-57.
- 30) Haro JM. Assessment of remission in schizophrenia with the CGI and CGI-SCH scales. *Acta Psychiatr. Scand.* févr 2008;117(2):156.
- 31) Hartwig FP, Borges MC, Horta BL, Bowden J, Davey Smith G. Inflammatory Biomarkers and Risk of Schizophrenia: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry.* 1 déc 2017;74(12):1226.
- 32) Harvey PD, Bellack AS. Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia: is functional remission a viable concept? *Schizophr. Bull.* mars 2009;35(2):300-6.
- 33) Henri EY. Formes évolutives ; rémissions ; formes terminales ; problème du pronostic des schizophrénies. EMC; 1955.
- 34) Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):295-301.
- 35) Holthausen EAE, Wiersma D, Cahn W, Kahn RS, Dingemans PM, Schene AH, et al. Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 15 janv 2007;149(1-3):71-80.
- 36) Karow A, Moritz S, Lambert M, Schöttle D, Naber D, EGOFORs Initiative. Remitted but still impaired? Symptomatic versus functional remission in patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* août 2012;27(6):401-5.
- 37) Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* nov 1989;(7):59-67.
- 38) Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry.* mars 2015;2(3):258-70.

- 39) Kortrijk HE, Mulder CL, van der Gaag M, Wiersma D. Symptomatic and functional remission and its associations with quality of life in patients with psychotic disorder in Assertive Community Treatment teams. *Compr. Psychiatry*. nov 2012;53(8):1174-80.
- 40) Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2010;12(3):393-407.
- 41) Lançon C, Baylé F-J, Llorca P-M, Rouillon F, Caci H, Lancrenon S, et al. Time-stability of the « Functional Remission of General Schizophrenia » (FROGS) scale. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* août 2012;27(6):437-41.
- 42) Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry*. mars 2012;25(2):83-8.
- 43) Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2014;10:425-48.
- 44) de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res.* 15 juill 2005;76(2-3):135-57.
- 45) Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr. Res.* 15 nov 2005;79(2-3):231-8.
- 46) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 5 mars 2002;105(9):1135-43.
- 47) Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int. Rev. Psychiatry*. janv 2002;14(4):256-72.
- 48) Lincoln TM, Lüllmann E, Rief W. Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophr. Bull.* nov 2007;33(6):1324-42.
- 49) Llorca P-M, Lançon C, Lancrenon S, Baylé F-J, Caci H, Rouillon F, et al. The « Functional Remission of General Schizophrenia » (FROGS) scale: development and validation of a new questionnaire. *Schizophr. Res.* sept 2009;113(2-3):218-25.
- 50) Lopresti AL, Drummond PD. Obesity and psychiatric disorders: Commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. août 2013;45:92-9.
- 51) Luchini F, Medda P, Mariani MG, Mauri M, Toni C, Perugi G. Electroconvulsive therapy in catatonic patients: Efficacy and predictors of response. *World J. Psychiatry*. 22 juin 2015;5(2):182-92.
- 52) Malan-Müller S, Kilian S, van den Heuvel LL, Bardien S, Asmal L, Warnich L, et al. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* janv 2016;170(1):1-17.

- 53) McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.* déc 2005;80(1):19-32.
- 54) Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol. Med.* oct 2006;36(10):1349-62.
- 55) Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, Timonen M, Mäki P, Miettunen J, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study. *Brain. Behav. Immun.* janv 2017;59:253-9.
- 56) Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* janv 2014;7(4):223-30.
- 57) Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, Rybakowski JK, Samochowiec J, Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr. Res.* 2018;192:16-29.
- 58) Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 5 avr 2013;42:115-21.
- 59) Müller N, Riedel M, Schwarz MJ, Engel RR. Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* avr 2005;255(2):149-51.
- 60) Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front. Neurosci.* 2015;9:372.
- 61) Norden DM, Trojanowski PJ, Villanueva E, Navarro E, Godbout JP. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. *Glia.* févr 2016;64(2):300-16.
- 62) van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L, et al. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* févr 2006;113(2):91-5.
- 63) van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet Lond. Engl.* 22 août 2009;374(9690):635-45.
- 64) Parrott JM, Redus L, Santana-Coelho D, Morales J, Gao X, O'Connor JC. Neurotoxic kynurenine metabolism is increased in the dorsal hippocampus and drives distinct depressive behaviors during inflammation. *Transl. Psychiatry.* oct 2016;6(10):e918-e918.
- 65) Pavone P, Falsaperla R, Nicita F, Zecchini A, Battaglia C, Spalice A, et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection

(PANDAS): Clinical Manifestations, IVIG Treatment Outcomes, Results from a Cohort of Italian Patients. *Neuropsychiatry*. 2018;08(03).

- 66) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 28 janv 2003;107(3):499-511.
- 67) Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* août 2014;205(2):88-94.
- 68) Prins BP, Abbasi A, Wong A, Vaez A, Nolte I, Franceschini N, et al. Investigating the Causal Relationship of C-Reactive Protein with 32 Complex Somatic and Psychiatric Outcomes: A Large-Scale Cross-Consortium Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1001976.
- 69) Radhakrishnan R, Kaser M, Guloksuz S. The Link Between the Immune System, Environment, and Psychosis. *Schizophr. Bull.* 1 juill 2017;43(4):693-7.
- 70) Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950. 15 avr 2013;190(8):3831-8.
- 71) Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics*. juin 1997;11(6):578-94.
- 72) Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. mai 2005;2(5):e141.
- 73) Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 11 févr 2016;530(7589):177-83.
- 74) Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. oct 2015;14(3):339-47.
- 75) Wang Z, Li P, Chi D, Wu T, Mei Z, Cui G. Association between C-reactive protein and risk of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Oncotarget*. 18 mai 2017;8(43):75445-54.
- 76) Wittorf A, Wiedemann G, Buchkremer G, Klingberg S. Prediction of community outcome in schizophrenia 1 year after discharge from inpatient treatment. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. févr 2008;258(1):48-58.

77) Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophr. Bull.* sept 2014;40(5):1117-27.

Annexe 2 : Facteurs influençant la rémission fonctionnelle (RF) dans un échantillon de patients ambulatoires ayant une schizophrénie stabilisée. La rémission fonctionnelle a été définie par un score EGF ≥ 61 et l'inflammation périphérique de bas grade a été définie par un taux sanguin de CRP ultrasensible (CRP-us) > 3 mg/l.

	Echantillon total	EGF + n = 48 (18.3%)	EGF - n = 215 (81.7%)	p*	Analyse multivariée OR (95% IC)	p*
<u>Caractéristiques démographiques</u>						
Sexe, n (%)						
Homme	174 (66.2%)	31 (64.6%)	143 (66.5%)	0.866	0.991 (0.431-2.277)	0.982
Femme	89 (33.8%)	17 (35.4%)	72 (33.5%)			
Age, moyenne (ET)	36.611 (\pm 12.085)	36.356 (\pm 12.163)	36.668 (\pm 12.095)	0.951	0.994 (0.962-1.027)	0.725
<u>Caractéristiques cliniques</u>						
Durée de la maladie, moyenne (ET)	13.479 (\pm 10.159)	12.813 (\pm 9.199)	13.629 (\pm 10.376)	0.812		
Rémission symptomatique, n (%)	49 (18.6%)	31 (64.6%)	18 (8.4%)	<0.001	0.047 (0.021-0.104)	<0.001
EGF, moyenne (ET)	49.722 (\pm 14.906)	72.875 (\pm 7.496)	44.553 (\pm 10.613)	<0.001		
<u>Traitement</u>						
Absence d'antipsychotique, n (%)	13 (4.9%)	3 (6.3%)	10 (4.7%)	0.411		
Par clozapine, n (%)	66 (25.1%)	10 (20.8%)	56 (26.0%)	0.581		

Comorbidités

Obésité, n (%)	69 (26.2%)	11 (22.9%)	58 (27.0%)	0.717
IMC, moyenne (ET)	26.742 (± 5.356)	25.870 (± 4.855)	26.937 (± 5.453)	0.236
Fumeurs actifs réguliers, n (%)	165 (63.0%)	29 (61.7%)	136 (63.3%)	0.868
Syndrome métabolique, n (%)	58 (22.1%)	8 (16.7%)	50 (23.3%)	0.441
CRP us > 3mg/l, n (%)	105 (39.9%)	12 (25.0%)	93 (43.3%)	0.022 2.605 (1.114-6.096) 0.027

Les associations significatives ($p < 0.05$) sont en gras. n nombre. ET Ecart-type.

EGF échelle d'Evaluation Globale de Fonctionnement. IMC Indice de Masse Corporelle. La rémission symptomatique a été définie selon les critères d'Andreasen. La présence du syndrome métabolique a été définie selon les critères de la Fédération Internationale du Diabète.

CRP us Protéine C-réactive ultrasensible.

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : critères de rémission symptomatique d'Andreasen utilisant les items de la PANSS.

Figure 2 : voie alterne du métabolisme du tryptophane : voie de la kynurénine.

Figure 3 : conséquences de l'exposition développementale à l'inflammation.

Figure 4 : modèle de la double atteinte.

Figure 5 : définitions du syndrome métabolique.

Figure 6 : arbre généalogique de Monsieur B.

Figure 7 : arbre généalogique de Monsieur L.

Tableau 1 : Echelle de Bush-Francis de Monsieur B.

Tableau 2 : Echelle PCRS de Monsieur L.

Tableau 3 : Echelle de Bush-Francis de Monsieur L.

Tableau 4 : Résumé du bilan biologique à la recherche de pathologies non psychiatriques.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAH : Allocation Adulte Handicapé

APA : American Psychiatric Association

ASLO : Anticorps antistreptolysine O

ASD : Anticorps antistreptodornase

BFCRS : Bush-Francis Catatonia Rating Scale

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies – dixième version

CGI : Clinical Global Impressions

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRP : C-reactive protein

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECT : Électroconvulsivothérapie

EGF : Évaluation Globale du Fonctionnement

ERFS : Évaluation de la rémission fonctionnelle dans le trouble schizophrénique

FROGS : Functional Remission Observatory Group in Schizophrenia

IL-6 : Interleukine-6

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LES : Lupus Érythémateux Systémique

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PANDAS : Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus

PANSS : Positive and Negative Syndrome scale

PCRS : Pediatric Catatonia rating Scale

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

SAPL : Syndrome des Anticorps anti-Phospholipides

SBGA : Streptocoque β -hémolytique du Groupe A

SEP : Sclérose en plaques

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

TDM : Tomodensitométrie

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Contexte : Une inflammation chronique périphérique a été identifiée chez environ un tiers des patients schizophrènes stabilisés et suivis en ambulatoire. La relation entre l'inflammation et la rémission fonctionnelle n'a pas encore été explorée.

Objectif : L'objectif de cette étude est de déterminer si l'inflammation chronique périphérique est associée à une rémission fonctionnelle altérée chez un échantillon de patients ambulatoires ayant une schizophrénie stabilisée.

Méthodes : La rémission fonctionnelle a été évaluée à l'aide de l'échelle globale de fonctionnement (EGF). L'inflammation chronique périphérique a été définie par un taux sanguin de CRP ultrasensible (CRP-us) supérieur à 3 mg/l. Deux groupes ont été constitués en fonction du statut de rémission fonctionnelle évaluée par le score à l'EGF (le seuil a été fixé à 61).

Résultats : Sur les 263 sujets qui ont été inclus, 105 (39,9%) présentaient une inflammation chronique périphérique. Parmi ces patients, seuls 12 d'entre eux étaient en rémission fonctionnelle.

Conclusion : Notre étude montre que l'inflammation chronique périphérique chez les patients atteints de schizophrénie est liée à une altération du fonctionnement, indépendamment des facteurs de confusion. Ces résultats suggèrent que des stratégies thérapeutiques ciblant l'inflammation pourraient être bénéfique chez des patients présentant un profil inflammatoire.

Mots-clés : CRP, inflammation chronique, rémission, rémission fonctionnelle, schizophrénie.