



**HAL**  
open science

# Prise en charge thérapeutique des états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique : une revue de la littérature

Sophie Lafon

► **To cite this version:**

Sophie Lafon. Prise en charge thérapeutique des états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique : une revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02936702

**HAL Id: dumas-02936702**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02936702>**

Submitted on 11 Sep 2020

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

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

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**  
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

Thèse n°3017

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 juin 2020 par

**Sophie LAFON**

Née le 19 avril 1993 à Saint-Germain en Laye (78)

**Prise en charge thérapeutique des états mentaux à  
risque de transition vers un trouble psychotique : une  
revue de la littérature**

Directeur de thèse

**Madame Le Professeur Hélène VERDOUX**

Membres du Jury

**Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, Président**

**Madame le Professeur Marie TOURNIER, Juge**

**Monsieur le Professeur Cédric GALERA, Juge**

**Monsieur le Docteur David MISDRAHI, Rapporteur**

## REMERCIEMENTS

A mes parents, pour votre amour et votre soutien de chaque instant.

A ma famille. A Laetitia et Adrien, pour avoir fait ce que je suis. A Tristan et Olesia pour être venu enrichir notre famille. A Louis, Margaux, et Eva, pour nous émerveiller tous les jours.

A Anna, pour les 3 minutes de réaction qu'il t'a fallu pour prendre tes billets de train. Merci de ne jamais râler quand je t'envoie un ECG.

A Kellen et Sophie Panda pour qu'on finisse enfin notre marathon XD. Shavambacu.

A Mathilde, à nos futurs pas de salsa à l'autre bout du monde.

A Maia, Marie, Joris et Alois, Simon et Margaux. A Sophie et Marine même si vous êtes en train de vous la couler douce sous les tropiques. Mention spéciale à Laura et Simon pour avoir supporté toutes mes « questions thèse ».

A Céline, Clara, Maelle, Mathilde, Marine, MS, Sarah, parce que l'externat n'aurait pas été le même sans vous. A JM pour toutes les histoires qu'on va pouvoir raconter au petit Philippe. A Manon pour être toujours aussi pleine de joie.

A Pauline et Derf, pour être toujours et encore présentes même à distance.

A toutes les belles rencontres de mon internat.

Aux médecins et aux équipes soignantes qui ont participé à ma formation et au médecin que je suis aujourd'hui : aux équipes des Chênes et du SAU de Pau, du CRA, du CSMI de Pauillac, de Lescure 2, de l'HAD du BSM et du CMP Bordeaux Centre, du C2RP, du CMP et de l'HAD d'Eysines, de l'UMPAJA et de l'UTCA. Aux enseignants de l'IRCCADE. Merci pour votre bienveillance.

**AU RAPPORTEUR :**

**Monsieur le Docteur David MISDRAHI**

Docteur en Médecine, Psychiatre,

Praticien Hospitalier,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail, j'en suis très honorée. J'ai eu la chance de travailler à vos côtés et d'apprécier vos qualités professionnelles et humaines. Je vous remercie pour votre enseignement et votre bienveillance. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**AUX MEMBRES DU JURY :**

**Madame le Professeur Marie TOURNIER**

Professeur des Universités,  
Praticien Hospitalier,  
Docteur en Epidémiologie,  
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés mais j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement et vos qualités humaines lors des cours de D.E.S. ainsi que dans le stage effectué au sein de votre pôle. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Cédric GALERA**

Professeur des Universités,  
Praticien Hospitalier,  
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

C'est pour moi un grand honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. J'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement et votre bienveillance au cours du stage effectué au sein de votre pôle. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **AU DIRECTEUR DE THESE**

**Madame le Professeur Hélène VERDOUX**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Docteur en Epidémiologie,

Chef de Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte,

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je suis très honorée de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Vos conseils, votre rigueur ainsi que votre disponibilité ont été d'une aide précieuse pour la réalisation de ce travail ainsi que lors de vos supervisions cliniques. Je vous remercie infiniment pour votre confiance et votre bienveillance. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

## **AU PRESIDENT DU JURY**

### **Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD**

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

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

## PLAN

1. Introduction .....	10
2. Méthodologie des recherches bibliographiques .....	11
3. Traitements pharmacologiques .....	12
3.1. Antipsychotiques .....	12
3.1.1. Données issues des essais cliniques .....	12
3.1.2. Synthèse .....	15
3.2. Antidépresseurs .....	15
3.3. Supplémentation par oméga-3 .....	17
3.3.1. Intérêt de la supplémentation par oméga-3 dans la schizophrénie .....	17
3.3.2. Données issues des essais cliniques .....	18
3.3.3. Synthèse .....	21
3.4. Autres neuroprotecteurs .....	21
3.4.1. Définition de la neuroprotection .....	21
3.4.2. Hypothèse d'une altération de l'apoptose dans les troubles psychotiques .....	21
3.4.3. Données issues des études pilotes .....	22
3.4.3.1. Thymorégulateurs .....	22
3.4.3.2. Glycine et D-sérine .....	23
3.4.4. Synthèse .....	24
4. Thérapeutiques non pharmacologiques .....	25
4.1. Thérapies cognitivo-comportementales .....	25
4.1.1. Introduction sur les thérapies cognitivo-comportementales .....	25
4.1.2. Le modèle de thérapie cognitive de French et Morrison .....	25
4.1.3. Données issues de la littérature .....	29
4.1.4. Synthèse .....	39
4.2. Remédiation cognitive .....	40
4.2.1. Définition de la remédiation cognitive .....	40
4.2.2. Fonctions cognitives et bilan neuropsychologique .....	40
4.2.3. Altérations cognitives chez les sujets à ultra haut risque .....	41
4.2.4. Données issues des études cliniques .....	42

4.2.5. Synthèse .....	50
4.3. Psychothérapie familiale .....	51
4.4. Association de thérapies non pharmacologiques .....	53
5. Méta-analyses sur l'efficacité des traitements dans les états mentaux à risque .....	55
5.1. Efficacité sur la transition psychotique .....	55
5.2. Efficacité sur les symptômes psychotiques atténués .....	60
5.3. Efficacité sur le fonctionnement .....	60
5.4. Efficacité sur les symptômes négatifs .....	61
6. Discussion .....	62
7. Conclusion .....	67
8. Bibliographie .....	68
9. Serment d'Hippocrate .....	75

## ABBREVIATIONS

- **APS:** Attenuated Psychotic Symptoms
- **ARMS:** At Risk Mental State
- **BLIPS:** Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms
- **BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale
- **BS:** Basic Symptoms
- **BSABS:** Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms
- **CAARMS:** Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States
- **CHR:** Clinical High Risk
- **ERiraos:** Early Recognition Inventory for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia
- **GAF:** Global Assessment of Functioning Scale
- **GRD:** Genetic Risk and Deterioration syndrome
- **MCCB :** MATRICS Consensus Cognitive Battery
- **PANSS:** Positive And Negative Syndrome Scale
- **SIPS:** Structured Interview for Prodromal Symptoms
- **SOFAS:** Social and Occupational Functioning Assessment Scale
- **SOPS:** Scale of Prodromal Symptoms
- **TCC:** Thérapie Cognitivo-Comportementale
- **UHR:** Ultra-High Risk

## 1. Introduction

Les recherches concernant la détection et l'intervention précoce des sujets développant un trouble psychotique se multiplient depuis la fin des années 1990. Les enjeux de l'intervention précoce sont à la fois d'engager le patient dans une trajectoire de soins permettant de traiter rapidement dès l'apparition de signes psychotiques francs, et ainsi de réduire la durée de psychose non traitée qui est associée à un moins bon pronostic sur le plan symptomatique et fonctionnel [1], de prévenir l'émergence du trouble psychotique mais également d'améliorer le pronostic fonctionnel et la qualité de vie des sujets à risque. Patrick McGorry et Alison Yung en Australie ont été les premiers à introduire le concept d'états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique (« At Risk Mental State » (ARMS) ou « Clinical High-Risk » (CRH) ou « Ultra-High Risk » (UHR)) [2]. Ceux-ci ont ainsi proposé des critères de sujets à ultra haut risque de transition psychotique répartis en trois groupes [3] :

- Vulnérabilité : apparenté du premier degré atteint d'un trouble psychotique ou sujet lui-même souffrant d'un trouble schizotypique, associé à une détérioration significative du fonctionnement (Genetic Risk and Deterioration syndrome (GRD))
- Symptômes psychotiques atténués (Attenuated Psychotic Symptoms (APS)) qui n'atteignent pas la fréquence ou la sévérité pour un diagnostic de psychose
- Symptômes psychotiques brefs limités intermittents (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS)) : symptômes psychotiques francs résorbés spontanément en moins d'une semaine.

Ces critères décrivent une phase tardive de la phase prodromique. Un autre concept a été développé en parallèle par les équipes germaniques, celui des « symptômes de base » (Basic Symptoms (BS)), qui correspondent à des symptômes subjectifs, touchant les sphères cognitives, affectives et sociales, et qui décrivent une phase prodromique considérée comme plus précoce [4]. Des outils ont été mis en place pour permettre la détection des sujets UHR, tels que les entretiens semi-structurés la SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms) et la CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States). Environ 30% des sujets UHR vont développer un trouble psychotique à plus de quatre ans [5,6], majoritairement une schizophrénie [7]. Parmi ceux qui ne développent pas de trouble psychotique, on observe une rémission complète des symptômes psychotiques atténués à moyen terme (en moyenne 4 ans de suivi) chez environ deux tiers des sujets [8]. Cependant les sujets UHR qui ne développent pas de trouble psychotique restent à risque important de développer d'autres troubles psychiatriques et peuvent présenter une altération du fonctionnement global [9], malgré rémission de l'état mental à risque. Une fois les sujets à haut risque détectés, leur prise en charge pose question : que peut-on

proposer à des patients dont on ne connaît pas le devenir et qui ne relèvent pas d'un diagnostic défini ? Quelle est la balance bénéfice risque des différentes interventions possibles pour cette population de sujets demandeurs d'aide mais dont la majorité ne feront pas de transition psychotique ?

L'objectif de cette thèse est de synthétiser les données de la littérature étudiant les différentes interventions proposées aux sujets à haut risque de psychose, afin de déterminer s'il est possible de recommander des interventions spécifiques pouvant prévenir la transition psychotique, améliorer les symptômes et améliorer le fonctionnement et la qualité de vie du sujet.

Dans une première partie nous explorerons l'intérêt des traitements pharmacologiques tels que les antipsychotiques, les antidépresseurs, les omega-3 et autres neuroprotecteurs. Dans un second temps nous aborderons les thérapeutiques non pharmacologiques, notamment la thérapie cognitivo-comportementale, la remédiation cognitive et la psychothérapie familiale. Enfin dans une troisième partie nous présenterons les conclusions des différentes méta-analyses étudiant l'efficacité des interventions spécifiques dans des populations d'états mentaux à risque.

## **2. Méthodologie des recherches bibliographiques**

Pour cette thèse une recherche de toutes les études parues avant décembre 2019 portant sur les interventions chez les sujets à haut risque de psychose a été réalisée. Les publications ont été recensées à partir de la base de données PubMed, en combinant les mots clés suivants : « prodrom\* » ; « ultra high risk » ; « clinical high risk » ; « at risk mental state » ; « psychosis » ; « intervention » ; « treatment » ; « randomized controlled trial » ; « early intervention ». Des recherches supplémentaires ont été menées en incorporant les références pertinentes citées dans les articles déjà sélectionnés. Tous les articles qui n'ont pas été publiés en langue française ou anglaise ont été exclus. Les études portant sur des médicaments non disponibles en France n'ont pas été détaillées dans cette revue de la littérature.

### 3. Traitements pharmacologiques

#### 3.1. Antipsychotiques

##### *3.1.1. Données issues des essais cliniques*

En 2002 McGorry et al. [10] présentent les résultats de la première étude suggérant qu'il pourrait être possible de retarder ou dans certains cas peut-être de prévenir la progression vers un trouble psychotique avéré chez les sujets à ultra haut risque. Il s'agit d'une étude ouverte, randomisée, contrôlée, qui compare chez des sujets à ultra haut risque une intervention spécifique combinant risperidone + thérapie cognitivo-comportementale (TCC) + intervention basée sur les besoins à une intervention témoin constituée uniquement de l'intervention basée sur les besoins. L'hypothèse soulevée par les auteurs est qu'une faible dose d'antipsychotique atypique associée à une TCC, interventions connues pour leur efficacité sur les troubles psychotiques avérés, pourrait réduire le risque de progression vers un trouble psychotique. 59 sujets, âgés de 14 à 30 ans, recrutés à la clinique PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation, faisant partie du centre EPPIC (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre) à Melbourne), sont inclus. Ils remplissent les critères d'un des trois groupes de sujets à ultra haut risque (apparenté du premier degré souffrant de trouble psychotique associé à un déclin fonctionnel (GRD) ; symptômes psychotiques positifs atténués (APS) ; épisodes psychotiques brefs limités intermittents (BLIPS)). Le critère de jugement principal est le taux de progression vers la psychose (seuil défini par la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) et la Comprehensive Assessment of Symptoms and History). Pendant 6 mois, 31 patients du groupe intervention spécifique reçoivent 1 à 2 mg de risperidone par jour, des séances de TCC selon le manuel développé par l'équipe de McGorry, ainsi qu'une intervention basée sur les besoins (qui se focalise sur les symptômes présents et la résolution de problèmes pertinents touchant les relations sociales, la sphère familiale ou professionnelle). 28 patients reçoivent uniquement une intervention basée sur les besoins. Les deux groupes pouvaient également recevoir un traitement par antidépresseur ou par benzodiazépine. Les résultats de l'étude montrent une différence significative du taux de transition psychotique entre les groupes à 6 mois (groupe intervention basée sur les besoins 36% (10/28) et groupe intervention spécifique 10% (3/31) ;  $p < 0,05$ ). Cette différence significative se maintient à 12 mois ( $p = 0,03$ ) uniquement si l'on prend en compte l'observance au traitement médicamenteux, les taux de transition psychotique étant de 36% dans le groupe intervention basée sur les besoins, et de 7% chez les sujets du groupe intervention spécifique avec observance parfaite (contre 29% si observance partielle c'est-à-dire une prise  $\geq 50\%$  de la dose prescrite ou mauvaise c'est-à-dire une prise  $< 50\%$  de la dose prescrite). On ne note pas d'effet indésirable majeur de l'intervention spécifique notamment en ce qui concerne la stigmatisation, l'anxiété liée au fait d'être informé du

risque de progression vers un trouble psychotique, et les effets indésirables directs des antipsychotiques. 41 des 59 sujets de cette étude ont accepté de participer à une évaluation à moyen terme 3 à 4 ans après l'intervention (24 du groupe intervention spécifique, 17 du groupe témoin) [11]. 2 sujets du groupe intervention basée sur les besoins et 4 sujets du groupe intervention spécifique ont développé un trouble psychotique au cours de cette période de suivi. On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes d'intervention sur les taux de transition vers la psychose, ni sur l'évaluation des symptômes et du fonctionnement. Ces résultats se maintiennent lorsqu'on prend en compte l'observance aux antipsychotiques.

L'étude nord-américaine PRIME (Prevention through Risk Identification Management and Education) étudie l'administration d'olanzapine chez des patients avec des symptômes prodromiques de psychose [12]. Il s'agit d'un essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, mené par l'équipe de McGlashan. L'objectif de l'étude est d'estimer l'efficacité de l'olanzapine pour différer ou prévenir la transition vers la psychose et réduire les symptômes prodromiques. Les sujets ont entre 12 et 45 ans et sont recrutés entre 1998 et 2001 dans 4 cliniques de recherche PRIME en Amérique du Nord. Ils remplissent les critères diagnostiques des syndromes prodromiques évalués à l'aide de la SIPS (Interview Structurée pour les Syndromes Prodromiques) les répartissant en 3 syndromes : risque génétique associé à un déclin récent du fonctionnement (GDR), syndrome des symptômes psychotiques atténués (APS), syndrome de psychose brève intermittente (BLIPS). Pendant une année 30 sujets reçoivent 5 à 15 mg d'olanzapine par jour et 29 sujets reçoivent un placebo. Les résultats sont rapportés à la fin de l'année de traitement, et à 1 an de suivi après l'arrêt du traitement. Le critère de jugement principal est le taux de conversion vers la psychose. A la fin de l'année de traitement, le taux de conversion vers la psychose des sujets traités par olanzapine ne diffère pas significativement du taux de conversion des sujets recevant un placebo (16,1% dans le groupe olanzapine, 37,9% dans le groupe placebo,  $p=0,08$ ). Les résultats ne retrouvent pas non plus de différence significative au terme de l'année suivante (taux de conversion : 33% dans le groupe olanzapine, 25% dans le groupe placebo,  $p=1,00$ ). Le groupe olanzapine montre une amélioration plus grande sur les symptômes positifs prodromiques par rapport au groupe placebo. On ne note pas de différence significative entre les deux groupes sur l'observance du traitement prescrit. Au sujet de la tolérance du traitement, au cours de la période de traitement on retrouve une différence significative entre les deux groupes pour la fatigue (29% dans le groupe olanzapine, 3,4% dans le groupe placebo,  $p=0,01$ ), la prise de poids (61,3% dans le groupe olanzapine, 17,2% dans le groupe placebo,  $p=0,001$ ) et le pouls à la station assise. On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes pour les symptômes extra-pyramidaux.

Dans le cadre du programme d'intervention précoce allemand GNRS (German Research Network on Schizophrenia), un essai contrôlé ouvert randomisé multicentrique est réalisé chez des sujets en stade tardif de phase prodromique [13,14]. Le but de cette étude est d'évaluer les effets symptomatiques à court terme d'une intervention basée sur les besoins associée à un traitement par amisulpride. Le stade tardif de la phase prodromique est ici défini par la présence d'APS ou de BLIPS au cours des 3 mois précédents l'étude. Les APS et les BLIPS sont évalués à l'aide du questionnaire ERlraos (Early Recognition Inventory for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia). La durée de l'intervention est de 12 semaines. Les 44 sujets du groupe témoin reçoivent une intervention basée sur les besoins qui inclut psychoéducation, intervention de crise, conseil familial et aide avec les difficultés scolaires et professionnelles. Les 58 sujets du groupe expérimental reçoivent l'intervention basée sur les besoins, ainsi qu'un traitement par amisulpride, à des doses pouvant aller de 50 à 800mg. L'effet attendu par de faibles doses d'amisulpride est une augmentation de la neurotransmission dopaminergique associée à une amélioration des symptômes négatifs et dépressifs. De plus hautes doses sont supposées avoir un effet antipsychotique de par leur action anti-dopaminergique. La dose moyenne administrée d'amisulpride à la fin de l'étude est de 169,5 mg/jour. Les résultats de l'étude montrent une amélioration significative des scores ERI-BAPPSS (symptômes de base et symptômes positifs du spectre psychotique), ERI-PPS (symptômes positifs psychotiques) et ERI-BS (symptômes de base), une diminution significative des scores à la PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) sur les symptômes positifs, négatifs, et sur la psychopathologie globale, ainsi qu'une amélioration significative du niveau de fonctionnement évalué par l'échelle GAF (Global Assessment of Functioning Scale). L'effet indésirable majeur relevé est l'augmentation significative de la prolactinémie dans le groupe traité par amisulpride ( $p < 0,001$ ).

En 2007 Woods et al. publient une étude pilote [15] sur l'administration d'aripiprazole pendant 8 semaines chez des sujets présentant les critères de syndrome prodromique (évalués par la SIPS : GDR, APS, BLIPS). Il s'agit d'une étude ouverte, uni-centrique, sans groupe témoin. Le critère de jugement principal est le changement du score total à la SOPS. Les 15 sujets inclus remplissent les critères de syndrome de symptômes positifs atténués. Ils reçoivent 5 à 30 mg d'aripiprazole par jour pendant 8 semaines. 13 participants vont jusqu'au bout des 8 semaines de traitements (un arrêt pour amélioration après 48 jours de prise d'aripiprazole, un arrêt pour sédation après 8 jours de prise d'aripiprazole). L'observance du traitement prescrit est bonne (entre 92 et 98%). Les résultats montrent une amélioration statistiquement significative du score SOPS total dès la première semaine de l'essai, qui se maintient au fil du temps (à 8 semaines  $p < 0,001$ ). L'amélioration des scores sur les sous-échelles (symptômes positifs, négatifs, désorganisation, symptômes généraux) est également statistiquement significative. Aucun participant n'a fait de transition psychotique. On ne retrouve pas d'amélioration significative des

scores aux tests neuropsychologiques. Sur le plan des effets indésirables du traitements on note un gain de poids en moyenne de 1,2 kg, et une akathisie chez 8 participants.

### **3.1.2. Synthèse**

Un seul essai randomisé contrôlé suggère que de faibles doses d'antipsychotiques en association à la TCC pourraient être efficaces pour prévenir ou retarder la psychose sur le court terme, mais les résultats ne se maintiennent pas sur le moyen terme. Les autres études suggèrent que les antipsychotiques pourraient également améliorer les symptômes prodromiques mais au prix d'effets secondaires notables (prise de poids, hyperprolactinémie, akathisie).

### **3.2. Antidépresseurs**

La dépression et l'anxiété sont parmi les symptômes les plus communs de la phase prodromique. Les antidépresseurs sont utilisés afin de traiter la comorbidité dépressive, mais peu d'études se sont intéressées à leurs effets sur la transition psychotique. Les antidépresseurs pourraient fournir un certain degré de neuroprotection et réduire la vulnérabilité sous-jacente à la maladie psychotique. En effet il semblerait que les antidépresseurs aient un rôle neuroprotecteur et une capacité à augmenter la neurogénèse dans la région de l'hippocampe en augmentant la transmission sérotoninergique. [16] D'autre part les modèles cognitifs de la psychose suggèrent qu'une humeur basse pourrait majorer la probabilité que des expériences psychotiques évoluent en trouble psychotique. Les antidépresseurs pourraient également influencer le risque de transition psychotique en agissant sur la réponse de l'individu aux facteurs de stress environnementaux. [17]

En 2007 Cornblatt et son équipe comparent l'administration d'un traitement antidépresseur et d'un traitement antipsychotique de seconde génération chez des sujets présentant des symptômes psychotiques atténués [18]. Les sujets inclus ont entre 12 et 22 ans et sont recrutés à la clinique Hillside Recognition and Prevention à New York. Ils présentent les critères de sujet à haut risque clinique et des symptômes positifs atténués avec un score de 3, 4 ou 5 à la SOPS. A l'inclusion la moitié des patients ont déjà reçu des traitements pharmacologiques (antidépresseurs pour 12 sujets, antipsychotiques de seconde génération pour 5 sujets, association antidépresseur et antipsychotique pour 7 sujets). Un premier groupe comprenant 20 patients, qui n'avaient jamais été traité par antipsychotiques, bénéficie d'un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine (le plus prescrit étant la sertraline). Un second groupe de 28 patients bénéficie d'un traitement par antipsychotique de seconde génération (le plus courant est la risperidone, suivi par l'olanzapine). La transition psychotique est définie par la SOPS comme un score de 6 sur un des items de symptômes positifs pendant au moins 2 semaines. Les profils de symptômes à l'inclusion sont semblables dans les deux groupes sauf pour l'item

« désorganisation de la pensée » qui est plus sévère dans le groupe traité par antipsychotiques. Les résultats montrent un taux de transition total de 25% à 5 ans de suivi, soit 12 sujets sur 48, tous appartenant au groupe recevant un traitement par antipsychotiques. Aucune transition psychotique n'a lieu dans le groupe traité par antidépresseurs. Parmi les 12 sujets qui ont fait une conversion, 11 n'étaient pas observants. La non observance est définie ici comme l'absence de prise des médicaments pendant plus de 4 semaines. On note 61% de sujets non observants dans le groupe traité par antipsychotiques contre 20% dans le groupe traité par antidépresseurs. Dans les deux groupes on note une amélioration sur trois types de symptômes positifs atténués (méfiance, pensées anormales et perceptions inhabituelles). Bien que cette étude présente plusieurs limites dont l'absence de randomisation et l'absence de groupe placebo, elle semble en faveur de l'utilisation d'un traitement antidépresseur plutôt qu'un antipsychotique devant l'absence de transition dans le groupe traité par antidépresseurs et la meilleure acceptabilité des antidépresseurs comparé aux antipsychotiques.

L'étude naturaliste multicentrique conduite en 2009 par Walker et son équipe examine la progression des symptômes prodromiques selon si les sujets reçoivent des antipsychotiques ou des antidépresseurs [19]. 191 sujets sont inclus et remplissent les critères de prodromes définis par la SIPS. L'échantillon est issu de la cohorte NAPLS (North American Prodrome Longitudinal Study). Les informations sur le dosage et la durée du traitement pharmacologique ne sont pas disponibles pour la plupart des cas, les molécules les plus prescrites sont la risperidone et l'olanzapine pour les antipsychotiques, et la sertraline, la fluoxétine et la paroxétine pour les antidépresseurs. Les résultats à 6 mois de suivi montrent une tendance générale à la réduction de la sévérité des symptômes quel que soit le traitement administré. Cependant on note une diminution plus importante de la sévérité des symptômes positifs et des symptômes de désorganisation dans le groupe traité par antipsychotiques par rapport aux sujets recevant des antidépresseurs. Au sein de cet échantillon, sur les 69 sujets dont les données sur l'état psychiatrique sont disponibles à 2 ans, 43 sujets ont fait une transition psychotique (selon les critères du DSM-IV pour le trouble psychotique) entre 6 mois et 2 ans de suivi. Les auteurs ne retrouvent pas d'association significative entre un type de médicament et la transition psychotique. Les auteurs soulignent la possibilité que les sujets traités par antidépresseurs l'aient été depuis plus longtemps que ceux traités par antipsychotiques et qu'il pourrait y avoir eu un premier effet des antidépresseurs sur les symptômes avant le début de l'étude qui n'a donc pas pu être mesuré au cours de l'étude.

Fusar Poli et collaborateurs dans le cadre du programme anglais OASIS (Outreach And Support In South London, clinique spécialisée dans la détection et le traitement des sujets à haut risque de psychose) publient une étude [20] dont le but est de décrire le type d'interventions

proposées dans une clinique pour sujets à haut risque de psychose, de tester leur association avec les données sociodémographiques et cliniques à l'inclusion, et d'évaluer leur association avec les effets sur la clinique et sur le fonctionnement. Il s'agit d'une étude ouverte naturaliste prospective, avec une période de suivi en moyenne de 6 ans. Les sujets adressés à la clinique remplissent les critères de sujets à haut risque de la CAARMS. Les sujets peuvent recevoir jusqu'à 24 sessions de thérapie cognitivo-comportementale, après quoi leur est proposé soit des sessions de TCC supplémentaires soit une phase de surveillance. Dans un second temps ils peuvent recevoir de faibles doses d'antipsychotiques (si les sujets se plaignent de symptômes psychotiques atténués persistant ayant un impact sur le fonctionnement et la qualité de vie) ou un traitement par antidépresseur. D'autres types de prises en charge (groupe « combo ») incluent l'administration d'un antidépresseur seul, d'un antipsychotique seul, d'une association antidépresseur et antipsychotique, ou une prise en charge habituelle (psychoéducation, case management, soutien psychologique et surveillance clinique). Le choix de l'intervention thérapeutique se fait selon le jugement du clinicien et les préférences du patient. Le critère de jugement principal est la transition psychotique définie selon les critères de la CAARMS. Le critère de jugement secondaire est le fonctionnement mesuré à l'aide de la GAF. Au cours des deux ans de suivi, 17% des sujets reçoivent TCC + antipsychotiques (n=45), 17% TCC + antidépresseurs (n=43), 33% TCC seule (n=86) et 20% le traitement « combo » (n=16 TCC + antidépresseurs + antipsychotiques, n=6 antipsychotiques seuls, n=1 antidépresseurs seuls, n=2 antipsychotiques + antidépresseurs, n= 26 prise en charge habituelle). Parmi les patients traités par antipsychotiques la dose moyenne prescrite revient à 110,6 mg/jour d'équivalent en chlorpromazine et la molécule la plus prescrite est la quetiapine. Parmi ceux traités par antidépresseurs la molécule la plus prescrite est le citalopram (dose moyenne 27,1 mg/jour). Les résultats montrent que le groupe traité par TCC + antidépresseur a un taux de transition psychotique significativement plus faible comparé au groupe TCC + antipsychotique (hazards ratio = 0,129 ; IC 95% = 0,030-0,565 ; p = 0,007). L'étude ne retrouve pas d'association entre une intervention spécifique et le fonctionnement des sujets. Les auteurs rappellent qu'il se pourrait que les effets trouvés soient le reflet d'un niveau de risque de transition psychotique plus faible dans le groupe de sujets qui présentaient des symptômes d'anxiété et de dépression pour qui les cliniciens ont choisi un traitement par antidépresseur, et non pas un reflet de l'efficacité du traitement sur la prévention psychotique.

### **3.3. Supplémentation par oméga-3**

#### ***3.3.1. Intérêt de la supplémentation par oméga-3 dans la schizophrénie***

Les acides gras polyinsaturés sont les principaux composants des phospholipides de la membrane cellulaire. Parmi les acides gras polyinsaturés on retrouve les acides gras oméga-3 et

oméga-6. Dans le groupe des oméga-3 les principaux acides gras sont l'acide alpha-linoléique (ALA, oméga-3 à courte chaîne), l'acide eicosapentaénoïque (EPA, oméga-3 à longue chaîne) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, oméga-3 à longue chaîne).

Plusieurs études montrent que chez les patients atteints d'un trouble psychotique il existe une réduction des niveaux d'acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6 ainsi qu'une dysrégulation de leur métabolisme [21]. Les acides gras polyinsaturés pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie à travers plusieurs mécanismes :

- Une supplémentation par EPA pourrait augmenter le taux de glutathion au niveau des lobes temporaux des patients souffrant d'un premier épisode psychotique. [22]. Les données suggèrent une diminution du glutathion chez les patients souffrant de schizophrénie. Le glutathion a un rôle de neuroprotection vis-à-vis des phénomènes excito-toxiques et du stress oxydatif.

- Les acides gras polyinsaturés peuvent modifier l'affinité de la liaison des agonistes aux récepteurs des neurotransmetteurs, et auraient ainsi un rôle dans les transmissions dopaminergique, sérotoninergique et glutamatergique, qui sont-même impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie, [23].

- Ils ont également un rôle dans la transduction des signaux cellulaires en tant que précurseurs des seconds messagers [23].

- Ce sont les précurseurs des prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes, aussi appelés eicosanoïdes, qui ont un rôle bien connu dans la phase aiguë de la réponse à une infection, et pourraient jouer un rôle dans les processus sous-jacents aux changements à long terme de la plasticité synaptique[23].

Devant la potentielle implication des oméga-3 dans la physiopathologie de la schizophrénie, et l'apparente innocuité de ceux-ci, les chercheurs se sont intéressés à leur utilisation dans les états mentaux à risque.

### ***3.3.2. Données issues des essais cliniques***

En 2010 l'équipe d'Aminger publie un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, étudiant pour la première fois l'efficacité de l'administration d'acides gras oméga-3 chez des sujets à ultra haut risque de psychose [22]. Ils incluent 81 sujets, âgés de 13 à 25 ans, qui remplissent les critères de l'un des trois groupes : symptômes positifs atténués, épisode psychotique transitoire, risque génétique associé à un déclin du fonctionnement. 41 sujets reçoivent un traitement par oméga-3 se présentant sous forme de 4 gélules par jour, équivalent à 1,2 g d'oméga-3 par jour (les doses administrées sont basées sur de précédents essais dans la schizophrénie et les premiers épisodes psychotiques). 40 sujets reçoivent un placebo qui correspond à de l'huile de noix de coco

qui ne contient pas d'acides gras polyinsaturés et n'a pas d'impact sur le métabolisme des oméga-3. La durée du traitement est de 12 semaines et la période de suivi est de 12 mois. Le critère de jugement principal est la conversion vers un trouble psychotique, définie par des scores à la PANSS  $\geq 4$  pour les hallucinations,  $\geq 4$  pour les idées délirantes ou  $\geq 5$  pour la désorganisation, pendant plus d'une semaine. Dans le groupe oméga-3, 2 patients soit 4,9% ont fait une conversion psychotique, contre 11 patients soit 27,5% dans le groupe placebo. Les auteurs concluent qu'une intervention de 12 semaines avec des oméga-3 réduit de façon significative ( $p=0,007$ ) le taux de transition psychotique et permet une amélioration fonctionnelle (évaluée à l'aide de la GAF) et symptomatique (évaluée à l'aide de la PANSS) pendant toute la période de suivi (12 mois). D'autre part cette étude confirme la sécurité d'utilisation des oméga-3, y compris prescrits à des doses relativement élevées. Ils n'induisent aucun effet secondaire notable excepté quelques désagréments digestifs comme des éructations à l'odeur de poisson, des nausées ou des selles molles.

En 2015 un article rapporte les résultats à long terme de ce même essai clinique [24]. Le taux cumulé de conversion vers un trouble psychotique chronique (temps médian 6,7 ans) est alors de 9,8% (4/41) dans le groupe oméga-3, et 40% (16/40) dans le groupe placebo. Les sujets ayant reçu le traitement par oméga-3 ont un fonctionnement (évalué par la GAF) significativement meilleur que les sujets du groupe placebo sur le long terme ( $p=0,011$ ).

A partir de cette première étude, l'équipe d'Aminger réalise en 2015 une analyse secondaire afin de déterminer les facteurs prédictifs associés à une amélioration fonctionnelle chez les sujets à ultra haut risque recevant une supplémentation par oméga-3 pendant 12 semaines [25]. Les résultats de l'analyse univariée montrent qu'au sein du groupe oméga-3, des scores plus élevés sur les symptômes négatifs évalués par la PANSS ( $p=0,034$ ) et des taux d'ALA plus élevés dans la membrane érythrocytaire ( $p=0,034$ ) au début de l'étude prédisent une amélioration du fonctionnement. Les résultats de l'analyse multivariée indiquent que le taux d'acides gras à l'inclusion prédit la réponse au traitement (définie par une augmentation  $\geq 15$  des scores GAF), quel que soit le groupe thérapeutique avec une grande sensibilité (86,7% dans le groupe oméga-3, 83,3% dans le groupe placebo), spécificité (86,7% dans le groupe oméga-3 ; 75% dans le groupe placebo) et précision (86,7% dans le groupe oméga-3 ; 79,2% dans le groupe placebo).

En 2017, l'équipe de McGorry tente de répliquer les résultats de la première étude d'Aminger. Elle publie l'étude NEUROAPRO (North America, EUROpe, Australia PROdrome) [26], un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, multicentrique. L'étude compare, chez les sujets à ultra haut risque de psychose, l'administration d'acides gras oméga-3 ou d'un placebo, dans les

deux cas associée à une prise en charge de type case management avec thérapie cognitivo-comportementale. 304 sujets, âgés de 13 à 40 ans, sont inclus. Ils remplissent les critères UHR évalués par la CAARMS. 153 sujets reçoivent un traitement par oméga-3 se présentant sous forme de 4 gélules par jour, équivalent à 1,4 g d'oméga-3 par jour. 151 sujets reçoivent un placebo qui correspond à des gélules contenant de l'huile de paraffine (ne contenant pas d'acides gras poly-insaturés et n'ayant pas d'impact sur le métabolisme des oméga-3). La durée du traitement est de 6 mois, et la durée totale du suivi est de 12 mois. Le critère de jugement principal est la conversion vers un trouble psychotique, définie par les critères de transition de la CAARMS. Les analyses ne retrouvent pas de différence significative entre les groupes oméga-3 et placebo sur le taux de transition ( $p=0,76$ ). A 6 mois les taux de transition psychotique sont de 5,1% dans le groupe placebo et 6,7% dans le groupe oméga-3 et à 12 mois les taux de transition psychotique sont de 11,2% dans le groupe placebo contre 11,5% dans le groupe oméga-3.

Plusieurs hypothèses sont soulevées pour expliquer l'échec de la réplication de la première étude d'Amminger. La première étant que la supplémentation en oméga-3 pourrait ne pas être efficace pour prévenir la transition psychotique. On note cependant que le taux de transition globale à 12 mois est de 10,5% soit plus faible que le taux attendu et inférieur au taux de 16,1% vu dans l'étude d'Amminger. Il se peut que l'intervention psychosociale ainsi que le haut taux de prescription d'antidépresseurs (62% vs 10% dans l'étude d'Amminger) reçus par les deux groupes d'intervention aient été suffisamment efficaces pour avoir produit un effet plafond au-delà duquel les oméga-3 ne pouvaient conférer un bénéfice additionnel. D'autre part on ne pouvait pas vérifier que le groupe témoin ne prenait pas de supplément par oméga-3 ce qui aurait pu fausser les résultats de l'étude.

L'équipe de Cadenhead publie également en 2017 une étude [27] ayant pour but de répliquer celle d'Amminger et al. chez des sujets à haut risque clinique de psychose issus de la cohorte NAPLS (North American Prodrome Longitudinal Studies). Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle comparant l'administration d'oméga-3 à l'administration d'un placebo pendant 24 semaines chez 127 sujets. 70 sujets (59%) ont fini les 6 mois d'études. 7 sujets soit 10% ont fait une transition psychotique durant les 24 mois de suivi. Le taux de transition psychotique ne diffère pas dans le groupe oméga-3 (13%) versus placebo (8%). La transition psychotique pouvait être prédite par un régime faible en aliments riches en oméga-3. Il y a une amélioration significative des symptômes et du fonctionnement au fil du temps mais pas de différence significative entre les groupes. Cependant les auteurs suggèrent que le taux de conversion psychotique plus faible qu'attendu et le taux d'attrition pourraient expliquer que l'étude ne soit pas assez puissante pour répliquer les résultats de l'équipe d'Amminger.

### **3.3.3. Synthèse**

Un premier essai randomisé contrôlé a montré l'efficacité de l'administration d'acides gras omega-3 chez des sujets à haut risque de psychose pour prévenir la transition psychotique et pour améliorer les symptômes et le fonctionnement sur le long terme. Cependant les deux études qui ont tenté de reproduire ces résultats ont échoué. Les auteurs mettent en avant le manque de puissance de ces études qui pourrait expliquer l'échec de réplification des résultats, cependant on ne peut exclure la possibilité d'une absence d'efficacité des omega-3 sur la réduction de la transition psychotique et l'amélioration des symptômes et du fonctionnement dans cette population.

## **3.4. Autres neuroprotecteurs**

### **3.4.1. Définition de la neuroprotection**

La neuroprotection réfère à un processus de régulation de la croissance, de la régénération et du sauvetage des cellules cérébrales à risque de dommages ou de mort [16]. L'apoptose est un processus physiologique qui permet d'éliminer les cellules endommagées, dysfonctionnelles ou superflues, sans produire une réponse inflammatoire excessive (contrairement à la nécrose) ou des modifications permanentes des cellules gliales. La neuroprotection peut être définie comme la modulation de l'apoptose.

### **3.4.2. Hypothèse d'une altération de l'apoptose dans les troubles psychotiques**

Des études longitudinales avec imagerie cérébrale suggèrent des modifications cérébrales avec perte de matière grise corticale et cérébelleuse au cours de la transition entre la phase prodromique et l'apparition d'un trouble psychotique caractérisé [16]. Le mécanisme pathologique ne semble pas être de nature nécrotique car on retrouve peu de changements gliotiques dans les études post mortem chez les sujets souffrant de schizophrénie.

Les études post mortem menées chez des sujets souffrant de schizophrénie suggèrent un seuil d'apoptose plus bas que chez les sujets témoins, comme le montre la diminution de la protéine anti-apoptotique bcl-2 et l'augmentation de la protéine pro-apoptotique bcl-x. Des études avec spectroscopie par résonance magnétique nucléaire retrouvent une augmentation du renouvellement de la membrane dans le cortex préfrontal dorso-latéral et temporal chez des sujets ayant fait un premier épisode psychotique, naïfs de tout traitement médicamenteux, or l'augmentation du renouvellement de la membrane est un élément clé de l'activité apoptotique.

Sur la base de ces données, des auteurs [16] ont émis l'hypothèse selon laquelle la régulation des processus apoptotiques au cours de la phase prodromique pourrait protéger la maturation du cerveau et éventuellement prévenir l'installation des troubles psychotiques.

### ***3.4.3. Données issues des études pilotes***

#### **3.4.3.1. Thymorégulateurs**

Des études suggèrent que le lithium, le valproate et la carbamazépine auraient des effets neurotrophiques et neuroprotecteurs notamment par des mécanismes anti-apoptotiques [16].

Berger et al. [28] réalisent une étude pilote pour évaluer si l'administration de faibles doses de lithium chez des sujets à ultra haut risque pourrait atténuer ou prévenir le processus pathologique sous-jacent à la phase pré-psychotique en contrant les modifications des métabolites cérébraux et de la microstructure de l'hippocampe. Des auteurs ont montré que de faibles doses de lithium (lithémie plasmatique autour de 0,3 mmol/L) augmentent les concentrations de la protéine anti-apoptotique bcl-2 au niveau du cortex frontal [29], suggérant un effet neuroprotecteur pour des lithémies basses. Les objectifs de lithémie plasmatique dans cette étude sont donc de 0,3 à 0,5 mmol/L. Il s'agit d'une étude ouverte, non randomisée, sans groupe témoin placebo. Les sujets inclus ont entre 14 et 30 ans, sont recrutés à la clinique PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation, Melbourne), et remplissent les critères de sujets à ultra haut risque déterminés à l'aide de la CAARMS. Le critère de jugement principal est le temps de relaxation en T2 au niveau de l'hippocampe, dont l'augmentation a été associée à un plus haut taux de transition vers un trouble psychotique. 11 sujets reçoivent un comprimé de 450 mg de Lithium LP par jour en plus de la prise en charge usuelle (case management, psychoéducation, traitement symptomatique de la dépression et de l'anxiété). Les 10 sujets du groupe témoin bénéficient d'une prise en charge usuelle. Les sujets passent, au début de l'étude et à 3 mois, une IRM et un examen par spectroscopie par résonance magnétique protonique qui mesure la concentration des métabolites cérébraux (par exemple N-acetyl aspartate, marqueur suppose de l'intégrité neuronale et synaptique). Les résultats montrent une diminution significative du temps de relaxation en T2 au niveau de l'hippocampe chez les sujets du groupe lithium ( $p < 0,05$ ), contre peu de changement dans le groupe témoin. Les résultats de la spectroscopie montrent une augmentation non significative de la concentration des métabolites (dont le N-acetyl aspartate) dans le groupe lithium. A noter que les effets indésirables de faibles doses de lithium avec des lithémies plasmatiques entre 0,3 et 0,5 mmol/L sont peu connus et des études sont nécessaires pour évaluer la tolérance de faibles doses de lithium au long terme.

### 3.4.3.2. Glycine et D-sérine

Une des hypothèses physiopathologiques concernant la schizophrénie est l'existence d'un hypofonctionnement de l'activité des récepteurs glutamatergiques de N-méthyl-aspartate (NMDA), qui conduit à un excès de libération du glutamate dans l'aire tegmentale ventrale [30]. Ce phénomène entraînerait une stimulation excessive de la voie dopaminergique mésolimbique, associée aux symptômes positifs psychotiques, ainsi qu'une inhibition des neurones dopaminergiques méso-corticaux, associée aux symptômes négatifs. L'activation du récepteur NMDA nécessite la présence du glutamate, ainsi que de glycine ou de D-sérine, co-agonistes du récepteur NMDA. Des auteurs ont suggéré que l'administration de glycine ou de D-sérine pourrait augmenter suffisamment l'activité des récepteurs NMDA pour corriger l'hypofonctionnement supposé [30].

Woods et al. rapportent [31] les résultats de 2 études pilotes évaluant les modifications symptomatiques après administration d'un traitement par glycine chez des sujets à risque de psychose. Il s'agit d'une première étude ouverte et d'une seconde étude en double aveugle contrôlée par placebo. Les sujets sont recrutés à la clinique de recherche PRIME (Prevention through Risk Identification Management and Education) de l'Université de Yale. 10 sujets sont inclus dans la première étude et 8 dans la seconde, ils remplissent les critères de symptômes positifs atténués de la SIPS. Dans la première étude un traitement par glycine est administré pendant 8 semaines. Dans la seconde étude, les sujets reçoivent pendant 12 semaines soit un traitement par glycine soit un placebo. Le critère de jugement principale est le score à la SOPS. A 8 semaines, les analyses descriptives comparant les scores entre les 2 groupes montrent que la taille d'effet pour l'étude ouverte est élevée (-1,39 pour le SOPS total). Dans l'étude en double aveugle, ces analyses mettent également en évidence des tailles d'effet élevées entre les groupes glycine versus placebo (-1,15 pour le SOPS total). La petite taille de l'échantillon ne permet pas de faire une analyse statistique formelle.

Dans une étude parue en 2015 [32], Kantrowitz et son équipe étudient les effets de l'administration de D-serine sur les symptômes négatifs chez les patients à haut risque clinique de schizophrénie. Cette étude pilote est un essai contrôlé par placebo, randomisé, en double aveugle. Les sujets inclus sont recrutés sur 4 centres académiques des Etats-Unis et ont un score supérieur à 20 à l'échelle SOPS. Du fait de l'intérêt porté sur les symptômes négatifs, les sujets sont inclus soit s'ils remplissent les critères de symptômes positifs atténués (score de 3 à 5 sur au moins un des items de symptômes positifs de la SOPS) soit s'ils présentent un score  $\geq 3$  sur au moins deux des items de symptômes négatifs de la SOPS. Pendant 16 semaines, les sujets reçoivent 60 mg/kg/jour de D-serine ou un placebo. Le critère de jugement principal est le score

à la SOPS sur les symptômes négatifs. 35 participants (15 dans le groupe D-Sérine et 20 dans le groupe placebo) ont des données évaluables et sont inclus dans l'analyse. On retrouve chez les sujets traités par D-serine une réduction significative de 35,7% (SD 17,8) du score SOPS sur les symptômes négatifs ( $d=0,68$ ,  $p=0,03$ ), et une réduction non significative de 30,9% (SD 14,9) sur la totalité des symptômes ( $d=0,67$ ,  $p=0,07$ ).

#### ***3.4.4. Synthèse***

Les données des études pilotes suggèrent que des interventions bénignes utilisant des agents neuroprotecteurs pourraient être bénéfiques chez les états mentaux à risque. A l'heure actuelle il n'existe que très peu d'études sur le sujet.

D'autres agents expérimentaux pourraient avoir un intérêt dans la prise en charge des états mentaux à risque. Do et al. rapportent une diminution des taux de glutathion chez les sujets souffrant de schizophrénie. Une supplémentation par le précurseur du glutathion, la N-acetyl cystéine, pourrait être une option de neuroprotection, de par son effet anti-oxydant [16]. D'autres agents neuroprotecteurs tels que les œstrogènes, les ampakines, la mémantine, l'érythropoïétine, les inhibiteurs de COX-2, des antioxydants tels que la vitamine E ou le ginkgo bilboa, pourraient être envisagés comme traitement. A l'heure actuelle aucune étude n'a été réalisée sur ces molécules pour évaluer leur administration chez les états mentaux à risque.

Ces données montrent la nécessité de futures études randomisées contrôlées sur l'utilisation d'agents neuroprotecteurs chez les états mentaux à risque.

## **4. Thérapeutiques non pharmacologiques**

Parmi les sujets à ultra haut risque, tous ne feront pas de transition psychotique. De nombreux auteurs se sont questionné sur la pertinence de traiter l'ensemble de ces sujets par des antipsychotiques alors que ces derniers peuvent être associés à divers effets indésirables, tels que la prise de poids ou le diabète [33]. Leur bénéfice, leur acceptabilité et leurs inconvénients chez les sujets à ultra haut risque restent peu clairs. Certaines équipes se sont alors intéressées au développement et à l'évaluation de thérapeutiques non pharmacologiques telles que la TCC, la remédiation cognitive ou encore les interventions par thérapie familiale.

### **4.1. Thérapies cognitivo-comportementales**

#### ***4.1.1. Introduction sur les thérapies cognitivo-comportementales***

L'utilisation des TCC dans les troubles psychotiques a été développée dans les années 1990. Les techniques de thérapies cognitivo-comportementales se basent sur l'analyse fonctionnelle, qui étudie les relations entre les comportements problèmes, les pensées, les émotions, et l'environnement social et physique de façon à adapter à chaque patient l'application de principes généraux fondés sur les théories de l'apprentissage et les théories cognitives. L'analyse fonctionnelle permet de comprendre le fonctionnement du patient vis-à-vis de ses comportements problèmes présents (synchronie) et de leur mise en place et maintien dans le passé (diachronie), et ainsi de guider la démarche thérapeutique à partir d'hypothèses communes au patient et au thérapeute, en ce qui concerne les facteurs de déclenchement et de maintien du trouble [34].

#### ***4.1.2. Le modèle de thérapie cognitive de French et Morrison***

En 2004 French et Morrison publient un manuel de thérapie cognitive destiné aux sujets à haut risque de psychose [35]. La plupart des études qui suivront s'appuient sur ce manuel. Leur modèle de thérapie cognitive est basé sur les principes de Beck selon lesquels la thérapie cognitive devrait :

- S'appuyer sur un modèle cognitif qui décrit l'installation et le maintien du trouble. Les thérapeutes utilisent la conceptualisation de cas afin de sélectionner des stratégies thérapeutiques.
- Être conduite par l'analyse fonctionnelle de problèmes spécifiques à l'individu, qui doit être vue comme un processus dynamique pouvant évoluer tout au long de la thérapie.
- Être un processus structuré, qui vise à s'assurer que tous les points que le patient et le thérapeute souhaitent couvrir en thérapie soient achevés.

- Être basée sur le développement d'une liste de problèmes et d'objectifs.
- Permettre au sujet de comprendre le processus de la thérapie.
- Utiliser la découverte guidée comme moteur du changement. Cela implique que le thérapeute pose des questions, qui permettent au patient d'évaluer les avantages et les désavantages de ses processus de pensées et l'exactitude de ses pensées. Il ne s'agit pas pour le thérapeute d'utiliser la persuasion pour convaincre le patient qu'il doit voir les choses différemment, mais plus d'une découverte progressive partagée.
- Impliquer des tâches à faire à la maison, et revoir ces tâches au cours de la séance de thérapie qui suit. Celles-ci peuvent inclure des évaluations pour identifier les cognitions ou les comportements, l'utilisation d'expériences comportementales pour tester les hypothèses, ou encore l'adoption de stratégies cognitives alternatives. Un autre type de tâche est d'écouter un enregistrement audio de la session de thérapie, afin de mieux mémoriser l'information.
- Être limitée dans le temps, avec un nombre maximal de sessions fixé avec le thérapeute.

Le modèle cognitif utilisé pour tenter de conceptualiser l'installation et le développement des symptômes psychotiques chez les sujets à ultra haut risque s'appuie sur plusieurs modèles existants. Le modèle de la psychose développé par Morrison en 2001 [36] se fonde sur le concept d'intrusions dans la conscience et de l'interprétation culturellement inacceptable de ces intrusions. Une intrusion peut être définie comme une pensée, une image ou une pulsion inacceptable ou non voulue [36]. Morrison suggère que l'interprétation initiale d'une intrusion peut déterminer la réponse cognitive ou comportementale ce qui va affecter les apparitions suivantes de telles intrusions. Si un individu interprète une hallucination auditive comme étant un signe de folie et non pas par exemple comme la conséquence du stress ou d'un manque de sommeil, il aura tendance à devenir hypervigilant par rapport à de telles expériences et à adopter des comportements qui peuvent contribuer au maintien de telles hallucinations. Le modèle de Wells et Matthew's (S-REF : Self-Regulatory Executive Function) sur les troubles émotionnels implique une connaissance erronée de soi-même et de la société, la métacognition et les croyances déclaratives et procédurales. Les croyances métacognitives incluent les croyances à propos de son propre processus de pensées (ex : « j'ai une mauvaise mémoire »), les avantages et désavantages de certains types de pensées (ex : « mon inquiétude peut me rendre fou »), et les croyances à propos du contenu des pensées (ex : « c'est mal de penser à la mort »). Les croyances déclaratives sont des affirmations sur soi, le monde ou les autres, telles que « je suis mauvais » ou « les autres sont dangereux », tandis que les croyances procédurales sont comme des règles qui guident une sélection de stratégies, telles que « être méfiant m'évite d'être blessé ». Le modèle cognitif utilisé

par Morrison pour conceptualiser l'installation initiale des symptômes psychotique suggère que celle-ci pourrait être liée à l'incapacité à générer des hypothèses alternatives, culturellement acceptables, aux évènements internes ou externes. Il s'agit d'une incapacité à normaliser ces phénomènes. Le concept de normalisation part de l'idée que les phénomènes psychotiques sont fréquents dans la population générale et qu'on peut trouver une explication alternative fonctionnelle à ces intrusions. L'absence de capacité à normaliser ces phénomènes contribue au maintien des connaissances erronées sur soi-même et sur la société. Les sujets adoptent alors des réponses cognitives (telles que l'attention sélective ou des stratégies dysfonctionnelles de contrôle de la pensée) et des réponses comportementales (telles que l'évitement et les comportements de sécurité) qui participent au maintien de l'anxiété et des interprétations psychotiques. Le modèle est synthétisé par les figures 1 et 2. Ce modèle suggère que des processus psychiques similaires pourraient être impliqués dans le développement des expériences psychotiques et des expériences non psychotiques, ce qui semble particulièrement pertinent pour la population hétérogène des sujets à haut risque de psychose.

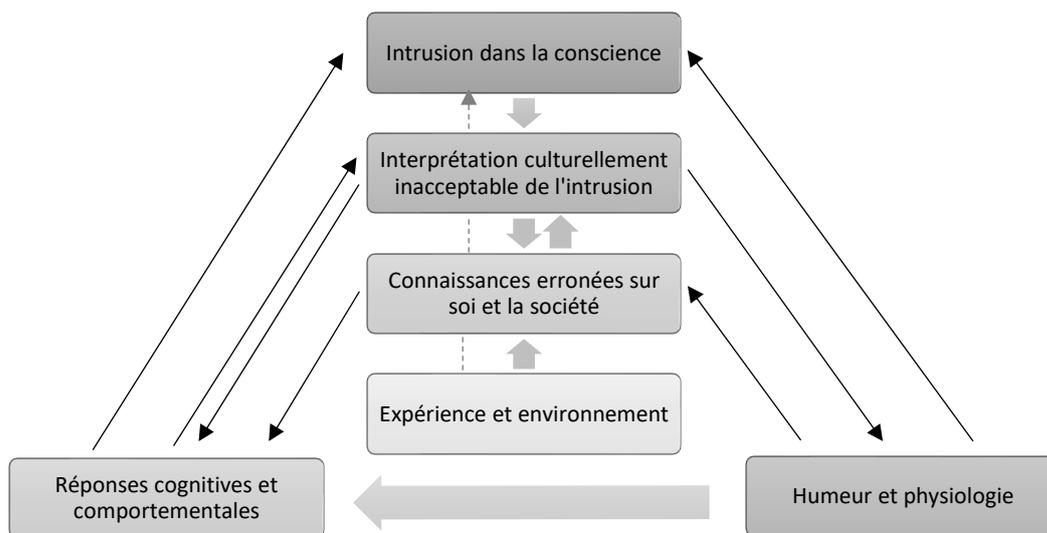


Figure 1: Modèle de la psychose selon Morrison [36]

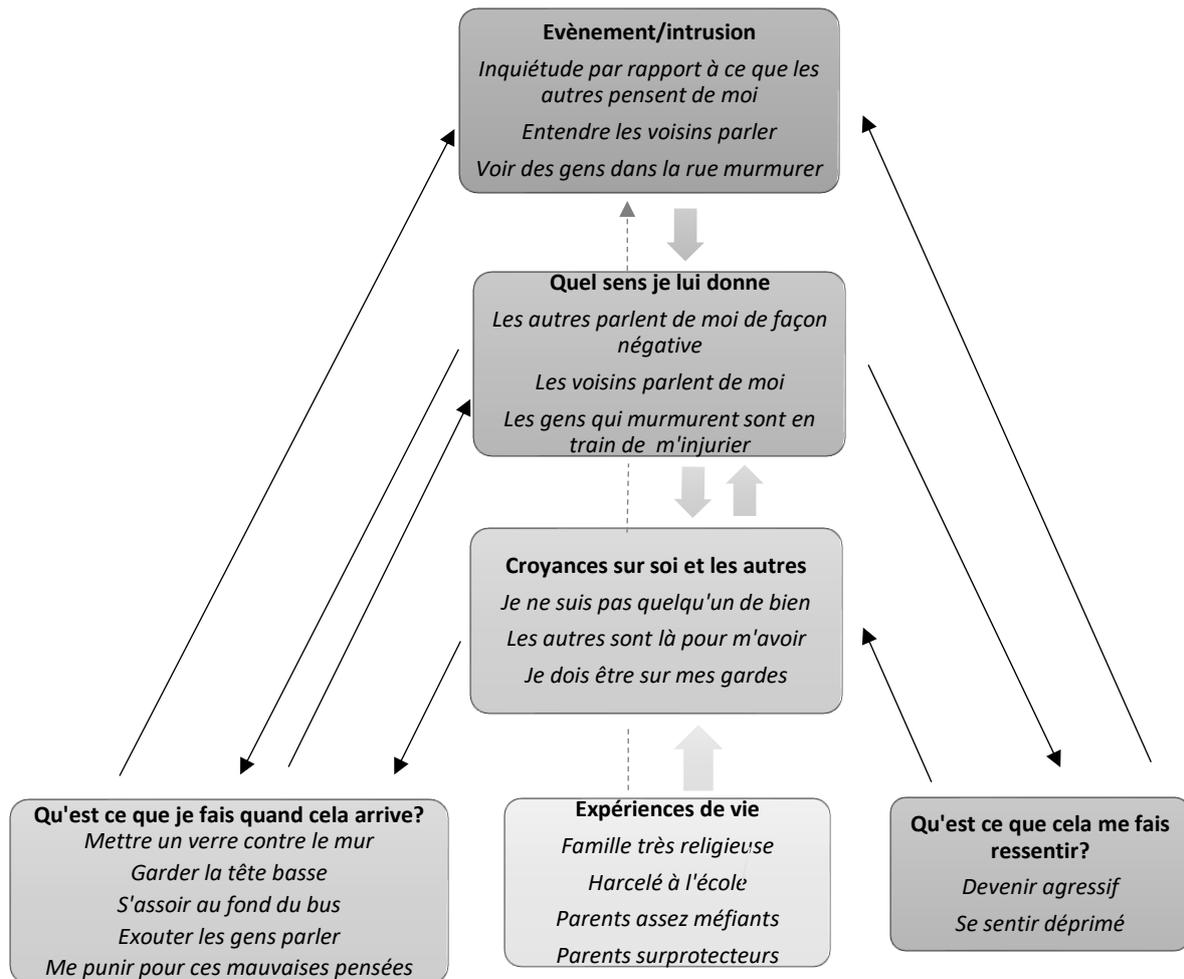


Figure 2: Version idiosyncratique du modèle de la psychose selon Morrison [37]

Les interventions thérapeutiques sont ensuite basées sur des analyses fonctionnelles dérivées de ce modèle, qui sont en général développées au cours des deux premières sessions. Les stratégies thérapeutiques proposées sont :

- La **normalisation** des symptômes psychotiques, en prenant le temps de comprendre le contexte et de faire des liens entre le contexte et l'expérience psychotique, afin d'aider à normaliser ces expériences pour l'individu et les autres et fournir une explication alternative fonctionnelle.
- Générer et évaluer des **hypothèses alternatives** : le thérapeute aide le sujet à générer des explications alternatives aux expériences qu'il vit, et à évaluer les avantages et les désavantages de chaque explication.

- **Comportements de sécurité** : le thérapeute doit explorer ces comportements de sécurité dans le détail. Lorsqu'ils sont impliqués dans le maintien du trouble, des expériences comportementales peuvent être employées afin d'aider le patient à évaluer leur utilité sur le court terme et sur le long terme.
- **Métacognition** : les croyances métacognitives positives peuvent engendrer des intrusions, alors que les appréciations négatives des expériences inhabituelles peuvent initier ou accélérer la progression vers la psychose. Les croyances positives peuvent être par exemple un effet relaxant des hallucinations auditives, ou l'impression d'avoir de la compagnie, ou l'impression que les idées de persécution donnent un sens à la vie de la personne en le faisant se sentir spécial. Celles-ci peuvent mener à des comportements qui peuvent avoir un rôle dans le développement de la psychose, par exemple consommer des substances telles que le cannabis pour délibérément induire ces phénomènes hallucinatoires, ou bien délibérément accorder de l'attention à ces phénomènes afin d'accroître leur fréquence. Les croyances négatives peuvent être par exemple la pensée d'être en train de perdre le contrôle, ou bien que si l'on imagine quelque chose de mal cela pourrait le provoquer. Les stratégies utilisées pour travailler sur ces croyances sont évaluer les preuves, générer des explications alternatives, proposer des expériences comportementales et considérer les avantages et désavantages d'une telle croyance.
- **Convictions fondamentales** : la modification de ces croyances n'est pas toujours nécessaire mais il est primordial de les identifier. Une des convictions les plus fréquentes chez les sujets à ultra haut risque est « je suis différent des autres ».
- **Isolement social** : la lutte contre l'isolement social chez les sujets à ultra haut risque est d'autant plus importante que l'entourage du sujet peut l'aider à trouver des pensées alternatives lorsqu'il vit des choses étranges.
- **Prévention des rechutes** : cela inclue l'établissement d'un plan thérapeutique qui consiste à écrire un résumé détaillant ce que le patient a appris en thérapie. Le patient devrait être encouragé à faire autant qu'il/elle le peut des entraînements au domicile. Cela inclue également quand et comment chercher à nouveau de l'aide et accéder aux services de soins appropriés.

#### ***4.1.3. Données issues de la littérature***

Morrison et al. publient en 2004 [37] les résultats d'un premier essai randomisé contrôlé, en simple aveugle, qui compare les effets de 6 mois de thérapie cognitive à une surveillance simple mensuelle chez des sujets à ultra haut risque. Les auteurs soulèvent l'hypothèse que la thérapie cognitive pourrait réduire significativement le taux de transition vers la psychose, en comparaison

avec une surveillance simple. Ils supposent également que la thérapie cognitive pourrait réduire le nombre de patient ayant besoin d'une prescription d'antipsychotiques, la probabilité de remplir les critères DSM-IV d'un trouble psychotique ainsi que la sévérité des symptômes présentés. 58 sujets à ultra haut risque sont recrutés. L'état à risque est défini à l'aide de la PANSS par la présence de BLIPS (score  $\geq 4$  sur les hallucinations ou les idées délirantes,  $\geq 5$  sur la désorganisation, pendant moins d'une semaine et résolu sans antipsychotiques) ou d'APS (score =3 sur les idées délirantes, 2-3 sur les hallucinations, 3-4 sur la méfiance ou 3-4 sur la désorganisation). 37 sujets sont randomisés dans le groupe thérapie cognitive et 23 dans le groupe témoin. Les sujets ont en moyenne 22 ans, et on compte 70% d'hommes contre 30% de femmes. La prescription passée ou actuelle d'antipsychotique est considérée comme un critère d'exclusion. Le critère de jugement principal est le taux de transition vers la psychose, qui est définie à l'aide de la PANSS par la présence d'un score de 4 ou plus sur les hallucinations, et/ou 4 ou plus sur les idées délirantes, et/ou 5 ou plus sur la désorganisation, les symptômes devant être présents plusieurs fois par semaine au moins et pendant plus d'une semaine. Pendant 12 mois, les participants sont évalués par la PANSS tous les mois, puis tous les 6 mois au cours des deux années suivantes. La thérapie cognitive est administrée pendant 6 mois (26 sessions). Elle suit les principes développés par Beck. Les sujets doivent réaliser une liste de problèmes, et la thérapie se base sur le modèle cognitif le plus approprié au trouble que le sujet priorise. Par exemple si les symptômes psychotiques atténués sont priorisés, la thérapie suit le modèle intégratif de Morrison sur les hallucinations et les idées délirantes. Si le problème principal est un trouble anxieux ou une dépression, alors le modèle approprié est employé. Les résultats à 12 mois montrent une réduction de la probabilité de faire une transition psychotique pour ceux qui reçoivent la thérapie cognitive comparé au groupe témoin après ajustement sur l'âge, le genre, l'histoire familiale et les scores PANSS à la base (OR 0,04, IC 95% 0.01-0.71 ;  $p=0,028$ ). Les sujets du groupe thérapie cognitive ont également significativement moins de chance de se voir prescrire des antipsychotiques et de remplir les critères DSM-IV d'un trouble psychotique Les auteurs trouvent une amélioration significative des scores PANSS positifs dans le groupe thérapie cognitive (OR=1.42, 95% IC95%= 0.99–2.03,  $p=0.052$ ). Au sein de l'échantillon initial 47% des sujets ont été suivis pendant 3 ans. Les résultats montrent une absence de différence significative au niveau du taux de transition à 3 ans. Il persiste une réduction significative de la prescription d'antipsychotiques à 3 ans dans le groupe thérapie cognitive par rapport au groupe témoin.

En 2011 Addington et al. réalisent un essai randomisé contrôlé en simple aveugle comparant l'efficacité de la TCC par rapport à une thérapie de soutien sur la prévention de la transition psychotique [38]. L'hypothèse principale que soulèvent les auteurs est que chez les sujets recevant une TCC le taux de transition psychotique pourrait être plus faible que chez ceux

recevant une thérapie de soutien. Les objectifs secondaires sont d'étudier les effets de la TCC sur les symptômes prodromiques, la dépression, l'anxiété et le fonctionnement, chez les individus à haut risque clinique de psychose. L'étude est conduite au Canada au sein de la PRIME Clinic (Prevention through Risk Identification, Management and Education) à Toronto. Des sujets entre 14 et 30 ans sont recrutés via les médecins généralistes, les conseillers des étudiants et les équipes de santé mentale communautaires. Ils remplissent les critères d'état prodromique définis par la SIPS. La transition vers la psychose est détectée à l'aide de l'échelle POPS (Presence of Psychotic Symptoms). Des évaluations sont réalisées au début de l'étude, puis à 6, 12 et 18 mois, à l'aide des échelles CDSS (Calgary Depression Scale), SAS (Social Anxiety Scale), SIAS (Social Interaction Anxiety Scale) et SFS (Social Functioning Scale). 51 sujets sont randomisés (27 dans le groupe TCC, 24 dans le groupe thérapie de soutien) et reçoivent une des deux thérapies pendant 6 mois sur 20 sessions. La TCC utilisée est basée sur le protocole de French et Morrison. La thérapie de soutien permet d'obtenir les effets non spécifiques du contact avec le thérapeute, de l'interaction sociale et du soutien. Elle se concentre sur la gestion des problèmes actuels et peut inclure de la psychoéducation sur la psychose et une aide à la gestion du stress. 13 sujets ont abandonné l'étude avant l'évaluation des 6 mois. Les résultats montrent une absence de transition psychotique dans le groupe TCC, contre 3 transitions dans le groupe thérapie de soutien, mais la différence entre les deux groupes n'est pas significative. On note une réduction significative des symptômes positifs évalués par la SOPS dans les deux groupes au fil du temps, sans différence significative entre les deux groupes. Cependant dans le groupe TCC on note une réduction plus précoce et plus rapide des symptômes positifs sur les 5 premiers mois. Les autres critères évalués ne montrent pas de différence significative entre les groupes. Les sujets ont en moyenne assisté à 12 sessions, et 31% (n=16) ont reçu moins de 7 sessions. Les auteurs soulignent que la plupart des sessions de TCC se sont focalisées sur l'évaluation et l'engagement, et peu sur les stratégies telles que trouver des solutions alternatives ou sur la métacognition.

En 2012, l'équipe de Morrison réalise à nouveau une étude qui compare la thérapie cognitive associée à une surveillance de l'état mental, par rapport à une surveillance de l'état mental seule, chez des sujets à haut risque de psychose [39]. Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé en simple aveugle, recrutant ses participants sur 5 sites du Royaume-Uni. Les auteurs testent l'hypothèse que la thérapie cognitive pourrait prévenir la transition psychotique chez des sujets à haut risque de psychose et pourrait réduire la sévérité et la détresse associée aux symptômes psychotiques. Ils testent également l'hypothèse que la thérapie cognitive pourrait réduire la dysrégulation émotionnelle et améliorer la qualité de vie des sujets. 288 sujets sont inclus, entre 14 et 35 ans (âge moyen 20.74 ans, SD 4.34). Ils remplissent les critères de l'état mental à risque selon la CAARMS (BLIPS, APS ou risque génétique associé à un déclin du fonctionnement). Les

sujets ayant reçu par le passé ou actuellement un traitement par antipsychotique sont exclus de l'étude. 144 sujets sont assignés au groupe surveillance seule, qui consiste en un soutien et une écoute empathique et sans jugement. 144 sujets sont assignés au groupe surveillance associé à la thérapie cognitive, à raison de une session par semaine pendant au plus 26 semaines. Le nombre moyen de sessions suivies est de 9.1 sur 6 mois. Les thérapeutes sont supervisés de façon hebdomadaire et évalués en notant à l'aide d'échelles les sessions enregistrées. Les sujets sont suivis au minimum pendant 12 mois et au plus pendant 24 mois. Le critère de jugement principal est l'évaluation par la CAARMS de la transition psychotique, la sévérité des symptômes psychotiques et la détresse causée par ces symptômes. Les critères de jugements secondaires sont la dysrégulation émotionnelle et la qualité de vie, évalués par la GAF, la « Beck depression inventory for primary care », la « social interactions anxiety scale » et la « Manchester short assessment of quality of life ». A 24 mois 10 sujets (6.9%) du groupe thérapie cognitive contre 13 sujets (9%) du groupe témoin ont fait une transition psychotique. L'analyse par régression logistique montre une absence de différence significative entre les deux groupes. L'anxiété associée aux symptômes à 12 mois ne diffère pas significativement entre les deux groupes, mais leur sévérité est significativement réduite dans le groupe thérapie cognitive (taille d'effet estimée entre les groupes à 12 mois : -3.67 ; IC 95% -6.71 à -0.64 ; p=0.018). Au cours de l'étude, 14 sujets du groupe thérapie cognitive et 13 du groupe surveillance ont eu une prescription d'antipsychotiques. Les résultats ne montrent pas de différence significative en ce qui concerne la GAF, la dépression, l'anxiété sociale et la qualité de vie.

En 2012 l'équipe de Van der Gaag réalise un essai randomisé contrôlé portant sur la TCC chez les sujets à ultra haut risque [40]. Dans cette étude, les sujets du groupe expérimental et du groupe témoin sont tous traités par la prise en charge habituelle pour le trouble pour lequel ils sont en demande d'aide. L'ajout de l'intervention expérimentale est qu'elle cible les symptômes subcliniques et les biais cognitifs qui jouent un rôle dans le développement de la psychose. Cette étude évalue une intervention complémentaire basée sur la TCC, avec comme particularité une séance de psychoéducation sur les effets de l'hypersensibilité dopaminergique sur la perception et le raisonnement, et de les exercer à devenir conscients de ces biais et à en corriger les effets. En effet chez les sujets UHR on retrouve une hypersensibilité dopaminergique, qui se manifeste par des symptômes psychotiques subcliniques et exagère les biais cognitifs. L'attribution des erreurs de perception à l'hypersensibilité dopaminergique peut normaliser ces expériences en proposant aux participants une explication neurobiologique à ces phénomènes. Les participants sont recrutés sur 4 centres de santé mentale des Pays-Bas. Les sujets inclus remplissent les critères d'états-mentaux à risque à la CAARMS, et présentent une altération du fonctionnement (score  $\leq$  50 à la SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale) et/ou réduction d'au moins

30% à la SOFAS pendant au moins 1 mois dans l'année précédente). Ils excluent les sujets qui ont reçu par le passé ou actuellement un traitement équivalent à plus de 15 mg de dose cumulée d'haloperidol. 201 sujets, âgés de 14 à 35 ans, ont été inclus dans l'étude, 97 randomisés dans le groupe interventionnel et 104 dans le groupe témoin. Une information est donnée aux sujets inclus sur le fait qu'ils présentent un profil à risque de développer de futurs problèmes psychiques et pourraient bénéficier d'une intervention de prévention. L'intervention utilisée est basée sur le protocole de French et Morrison, enrichi d'une psychoéducation sur la dopamine et les biais cognitifs. L'objectif du programme est d'aider le sujet à prendre conscience de ses biais cognitifs, parmi les suivants :

- Biais de recueil de données, principalement caractérisé par le saut aux conclusions
- Attention sélective aux stimuli menaçants
- Biais de confirmation, modérant la formation des idées délirantes
- Biais d'attentes négatives, qui mène à augmenter le niveau d'anxiété et à sous-estimer ses propres capacités
- Biais de covariance, dans lequel la probabilité de relation causale entre des événements indépendants est surestimée.

Le nombre moyen de séances de TCC est de 10. 16 sujets n'ont assisté à aucune séance. Chaque patient est traité pendant 6 mois, et suivi pendant 18 mois. Le traitement habituel proposé comporte principalement de la TCC, une pharmacothérapie et des thérapies de groupe ou de couple. Le critère de jugement principal de cette étude est la transition psychotique, qui est définie par les critères de la CAARMS, et dont le diagnostic est vérifié par la SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry). Les critères de jugement secondaires sont la dépression, l'anxiété, la qualité de vie et les croyances personnelles à propos de la maladie, respectivement évalués par la BDI-2 (Beck Depression Inventory), la SIAS (Social Interaction Anxiety Scale), la MANSA (Manchester Short Assessment of Quality of Life) et le PBIQ-R (Personal Beliefs on Illness Questionnaire-Revised). Les résultats montrent une différence significative ( $p=0,03$ ) du taux de transition entre le groupe interventionnel ( $n=10$ ) et le groupe témoin ( $n=22$ ). Chez les sujets n'ayant pas fait de transition, les analyses univariées ne montrent pas de différence significative entre le groupe interventionnel et le groupe témoin sur les mesures de dépression, d'anxiété, de qualité de vie et de fonctionnement social. Les résultats montrent une amélioration significative dans le groupe interventionnel pour les mesures d'anxiété due aux symptômes psychotiques subcliniques (évaluée par la CAARMS) et de sentiment d'être piégé par le processus de la maladie (évalué par le PBIQ-R). Les auteurs ont également regardé l'évolution du statut « état mental à risque » à la CAARMS : dans les deux groupes à 18 mois, 63% des sujets ne remplissent plus les critères d'état mental à risque. Les taux de rémissions sont plus importants dans le groupe

interventionnel (70,4%) que dans le groupe témoin (57,0%). Le nombre de sujets à traiter est de 9 pour prévenir la transition psychotique et 7 pour obtenir une rémission de l'état mental à risque.

McGorry et al. réalisent un essai randomisé contrôlé en double aveugle [41] qui compare la thérapie cognitive associée à de faibles doses de risperidone, la thérapie cognitive associée à un placebo, et la thérapie de soutien associée à un placebo. Le but de l'étude est de déterminer quelle intervention est la plus efficace pour empêcher la transition psychotique. Des participants entre 14 et 30 ans sont recrutés à la clinique PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) à Melbourne. Ils remplissent au moins un des critères de la CAARMS du statut à ultra haut risque (APS, BLIPS, risque génétique et altération du fonctionnement). Le groupe risperidone + TCC reçoit 0,5 mg/jour de risperidone, progressivement augmenté sur 4 semaines jusqu'à 2 mg/jour. Les effets secondaires sont évalués à l'aide de la UKU Side Effect Rating Scale. L'observance est surveillée par le décompte des comprimés. La TCC suit un programme en 4 modules : gestion du stress, réduction de la dépression et des symptômes négatifs, adaptation aux symptômes positifs, et gestion des autres comorbidités. La thérapie de soutien a pour but d'apporter au sujet un soutien émotionnel et social, une aide à la résolution de problème, à la gestion du stress et de la psychoéducation. Le critère de jugement principal est la transition psychotique, définie par la CAARMS. Les critères de jugement secondaires sont les symptômes psychiatriques, le fonctionnement et la qualité de vie, évalués à l'aide du Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID-IV), de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), la Scale for The Assessment of Negative Symptoms (SANS), du questionnaire d'usage de substances développé par la clinique PACE, de la GAF et la Quality of Life Scale (QLS). 115 sujets sont randomisés : 43 dans le groupe TCC + risperidone, 44 dans le groupe TCC + placebo, 28 dans le groupe thérapie de soutien+ placebo. A 12 mois les taux de transition psychotique sont : 10,7% dans le groupe TCC + risperidone (n=7), 9,6% dans le groupe TCC + placebo (n=7) et 21% dans le groupe thérapie de soutien + placebo (n=5). Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative du taux de transition entre les groupes. Une analyse supplémentaire réalisée en combinant les données des deux groupes recevant la TCC montre une tendance non significative en faveur de la TCC sur les taux de transition à 12 mois. Les résultats rapportent une amélioration au niveau des mesures des critères de jugement secondaire à 12 mois, sans différence significative entre les groupes. A 12 mois 37,3% des sujets sont perdus de vue, on ne retrouve pas de différence significative de répartition entre les 3 groupes. L'observance est pauvre (définie comme moins de 50% des comprimés pris) dans 62,8% des cas pour le groupe TCC + risperidone, dans 81,8% des cas dans le groupe TCC + placebo et dans 60,7% des cas dans le groupe thérapie de soutien + placebo. Les auteurs concluent qu'il semble que l'usage des antipsychotiques en première ligne de thérapie dans ce groupe de patient

n'est pas forcément requis au vu du faible taux de transition obtenu dans les groupes traités par TCC y compris associé au placebo.

En 2014, Hutton et Taylor publient une méta-analyse [33] évaluant l'efficacité de la TCC pour prévenir la transition psychotique, chez des sujets à risque qui ne prennent pas d'antipsychotiques, en les comparant à des sujets à risque qui reçoivent un traitement habituel ou un traitement non spécifique (par exemple thérapie de soutien, surveillance, case management). L'hypothèse principale soulevée par les auteurs est que la TCC pourrait être associée à une diminution significative des taux de transition psychotique. Les hypothèses secondaires sont que la TCC pourrait être associée à une amélioration des symptômes globaux, du fonctionnement, et de la qualité de vie. Les auteurs examinent également les effets indésirables et l'acceptabilité de la thérapie via le nombre de sujets ayant quitté l'étude précocement. 6 études sont incluses dans la méta-analyse : les 5 études détaillées précédemment et l'étude de Bechdolf et al. [42](détaillée dans la partie association des thérapeutiques). Les résultats de cette méta-analyse montrent que le risque relatif de développer un trouble psychotique est réduit de plus de 50% pour les sujets qui reçoivent la TCC à 6 mois (RR 0,47 ; IC95% = 0,27-0,82 ; p=0,008 ;), à 12 mois (RR=0,40 ; IC95% = 0,25-0,64 ; p=0,0001) et à 18-24 mois (données de 4 études soit 452 sujets, RR=0,36 ; IC95% = 0,21-0,63 ; p=0,0004). Le nombre de sujets à traiter pour éviter une transition à 6 mois est 20, et 8 sujets pour éviter une transition à 18-24 mois. On note que les taux de transition dans les groupes témoins sont de 9% à 6 mois, 13% à 12 mois et 18% à 18-25 mois, ce qui est plus faible qu'estimé dans la méta-analyse de Fusar Poli [5] (18% à 6 mois, 22% à 12 mois, 27% à 18 mois et 29% à 24 mois). Les résultats ne retrouvent pas de différence sur la sévérité des symptômes à 6 mois, mais les données de cinq études [37-41] suggèrent un effet à 12 mois (Hedges'g -0,25, IC95% -0,46 à -0,03, p=0,02). Deux études rapportent les données à 18-24 mois et montrent de faibles bénéfices non statistiquement significatifs sur la sévérité des symptômes [38,40]. Deux études [39,40] rapportent des données sur l'anxiété liée aux symptômes et ne montrent pas de différence significative. Les analyses ne retrouvent pas de différence significative sur le fonctionnement et la qualité de vie.

En 2016 l'équipe de Stain publie un essai randomisé contrôlé en simple aveugle qui compare une intervention par thérapie cognitive versus une intervention témoin par écoute réflexive non directive (NDLR), chez des sujets à ultra haut risque de psychose [43]. Les hypothèses soulevées par les auteurs sont que comparée à une intervention témoin, la TCC pourrait réduire la probabilité de faire une transition psychotique ou retarder celle-ci, réduire la sévérité des symptômes, et améliorer le fonctionnement social et la qualité de vie, que la transition ait lieu ou pas. Les sujets sont recrutés sur deux sites en Australie : le service d'assistance psychologique de Newcastle et le centre de santé mentale rural de New South Wales. Les sujets

inclus ont entre 14 et 30 ans et remplissent les critères du statut UHR à la CAARMS. 57 sujets sont randomisés (30 dans le groupe TCC, 27 dans le groupe NDLR). L'âge moyen des sujets est de 16,46 ans. La thérapie est proposée aux participants pendant 6 mois (26 sessions de 1h). Les participants passent des évaluations une fois par mois au cours des 6 premiers mois puis une fois tous les deux mois au cours des 6 mois suivants. La TCC est basée sur le protocole de French et Morrison. Le modèle est enrichi par un entretien motivationnel pour les sujets présentant un mésusage de substances. La NDLR suit le manuel de Sellman. Elle est basée sur l'empathie et le regard positif inconditionnel, et invite les participants à discuter du sujet de leur choix, pas forcément en rapport avec l'état UHR. Les deux groupes reçoivent des soins standards : traitements pharmacologiques, assistance avec les difficultés au niveau du logement, de l'emploi et de l'éducation, brève éducation familiale (sans intervention familiale structurée). Aucun antipsychotique n'est prescrit à moins que le participant ne fasse une transition psychotique. Le critère de jugement principal est la transition psychotique, définie par les critères de la CAARMS, et vérifiée par le SCID (Structured Clinical Interview for DSM) ou par la K-SADS (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia) pour les moins de 18 ans. Les critères de jugement secondaires sont la sévérité des symptômes psychotiques et l'anxiété associée aux symptômes (évalués par la CAARMS), le fonctionnement social et la qualité de vie (évalués à l'aide de la SOFAS, de la GAF et de l'échelle de qualité de vie « Quality of Life Scale »). Le taux d'attrition est de 53% à 12 mois. Le nombre moyen de sessions complétées est de 9.2 pour le groupe TCC et 10.1 pour le groupe NDLR. Les données du début de l'étude montrent que les sujets du groupe TCC ont un niveau d'anxiété associée aux symptômes significativement plus élevée que les sujets du groupe NDLR. Le taux de transition psychotique au cours de l'étude est de 5% : 3 transitions dans le groupe TCC (au début, à 2 mois et à 5 mois) et aucune dans le groupe NDLR. Les sujets du groupe NDLR présentent une diminution significativement plus importante de l'anxiété associée aux symptômes comparativement aux sujets du groupe TCC. Les résultats montrent une réduction de la fréquence et de l'intensité des symptômes psychotiques au fil du temps dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence significative sur le fonctionnement global, social ou lié au rôle. Les auteurs précisent que les participants étaient plus jeunes, avaient un meilleur fonctionnement et moins de symptômes psychotiques atténués par rapport aux échantillons d'autres études. Le taux de transition de 5% est également plus faible que dans les études précédentes. Le manque d'efficacité du traitement par TCC pourrait être dû aux difficultés pour les jeunes adolescents à s'engager pleinement dans une thérapie par TCC. L'étude manquait de puissance car ils ont recruté 25% de participants en moins que prévu. Les auteurs concluent qu'il semblerait pertinent d'utiliser une approche de soins échelonnés en fonction de l'âge des sujets et de la sévérité de leurs symptômes.

Bechdolf et al. publient en 2017 les résultats d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle [44,45] comparant l'efficacité chez les sujets à haut risque de psychose de trois groupes d'intervention : un premier groupe traité par TCC, un second groupe traité par aripiprazole (5 à 15 mg/jour) + gestion clinique et un troisième groupe sous placebo + gestion clinique. Les éléments compris dans la thérapie par gestion clinique sont la psychoéducation sur les états mentaux à risque, la pharmacothérapie et la gestion des effets secondaires, la surveillance des symptômes, et l'apport de conseils. Les sujets sont recrutés dans neuf centres de détection et intervention précoce en Allemagne. Les individus inclus sont âgés de 18 à 49 ans et remplissent les critères UHR à la SIPS. Afin de réduire le nombre de faux positifs les sujets inclus doivent présenter le symptôme de base « troubles cognitifs » à la COGDIS, dont l'association aux critères UHR a montré un plus haut taux de transition. Le critère de jugement principal est la progression vers la psychose ce qui inclut ici la transition psychotique ou la progression d'un état initial prodromique précoce (défini par la COGDIS ou comme un déclin du fonctionnement associé à un facteur de risque familial ou un trouble schizotypique) à un état initial prodromique tardif (défini par la présence d'APS ou de BLIPS). 280 sujets sont randomisés. Le taux de progression vers la psychose est de 19,2% dans le groupe traité par TCC, de 26,8% dans le groupe aripiprazole + gestion clinique, et de 30,0% dans le groupe placebo + gestion clinique. Les analyses statistiques ne retrouvent pas de différence significative entre les groupes. Sur le taux de transition psychotique ils retrouvent une tendance non significative en faveur du groupe TCC par rapport au groupe placebo + gestion clinique. On note plus de perdus de vue dans les groupes aripiprazole + gestion clinique et placebo + gestion clinique que dans le groupe TCC.

En 2017 l'équipe de Hartmann publie un article s'intéressant à l'association entre sévérité des symptômes psychotiques atténués et nombre et contenu des séances de TCC [46]. L'hypothèse soulevée est qu'un plus grand nombre de séances pourrait être associé à une moindre sévérité des symptômes. Pour ce faire ils utilisent les données de 268 sujets ayant participé à l'essai multicentrique NEUROAPRO, qui évaluait les effets des omega-3 versus placebo chez des individus UHR. Les sujets, en addition à un traitement par omega-3 ou placebo, bénéficient tous de séances de thérapie cognitivo-comportementale avec case management (TCC-CM). Afin de favoriser l'engagement dans les soins, une supervision en groupe et individuelle est proposée aux participants. Le programme de TCC-CM est adapté aux besoins de chaque participant et à son profil de symptômes. L'intervention est prévue sur 6 mois, mais les auteurs notent que 80% des séances ont lieu au cours des 4 premiers mois, l'étude actuelle se concentre donc sur cette période. La sévérité des APS est mesurée à l'aide de la CAARMS. Les composants spécifiques de la TCC-CM et le pourcentage de sessions ayant inclus chaque composant est présenté dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Etude de Hartmann et al. : Composants de la TCC-CM et pourcentage de sessions ayant inclus chaque composant

Composants de la TCC-CM	% de sessions
<i>Inclus dans l'analyse</i>	
Surveillance	68,4
Gestion du stress	51,3
Evaluation des symptômes	48,2
Comorbidités	39,4
Symptômes négatifs	38,8
Exercices à domicile	37,6
Symptômes positifs	30,3
Case management	21,7
Information générale/Psychoéducation	21,3
Symptômes de base	17,3
<i>Non inclus dans l'analyse</i>	
Gestion de la crise	14,4
Travail avec la famille	14,4
Prévention des rechutes et arrêt du traitement	10,9

Les éléments ayant constitué moins de 15% des sessions n'ont pas été inclus dans l'analyse. Les composants « psychoéducation », « comorbidité », « symptômes négatifs » « exercices à domicile » et « symptômes de base » ne sont pas inclus car ils ne montrent pas d'association avec les APS dans le modèle univarié. Les participants reçoivent en moyenne 10.5 sessions de TCC-CM (SD 6.02). Les résultats de l'étude montrent qu'à un mois de thérapie, un plus grand nombre de sessions de TCC-CM est associé à une sévérité plus importante des APS. Au troisième mois de thérapie cette association s'inverse : un plus grand nombre de sessions de TCC-CM prédit une diminution de la sévérité des APS. Les auteurs proposent plusieurs interprétations de ces résultats :

- Les participants bénéficient plus de psychoéducation au début de la thérapie, qui peut les aider à mieux décrire et à révéler les expériences qu'ils ne rapportaient pas lors de l'évaluation initiale, menant à une augmentation des symptômes psychotiques

atténués rapportés au cours de la 2<sup>nd</sup>e évaluation (1<sup>er</sup> mois) pour ceux qui ont reçu plus de sessions de TCC-CM.

- Il se pourrait que le nombre de sessions élevés de TCC-CM au 1<sup>er</sup> mois soit expliqué par l'aggravation des APS, en réponse à la majoration des symptômes.
- Il se pourrait qu'en tout début de traitement la TCC-CM soit associée à une majoration initiale des APS. Les auteurs citent certaines études qui suggèrent que la confrontation initiale avec les expériences inhabituelles que révèlent les patients au début de la TCC pourrait être responsable de l'association au 1<sup>er</sup> mois TCC-CM et APS.
- Une amélioration de l'alliance thérapeutique au fil des séances pourrait également jouer un rôle dans l'association observée. En effet des études montrent que l'amélioration de l'alliance thérapeutique est associée à de meilleurs résultats de la TCC.

En ce qui concerne les composants spécifiques de la TCC-CM, seuls les éléments « surveillance », « évaluation des symptômes » et « symptômes positifs » sont significativement associés à la sévérité des APS. A un mois de thérapie, une évaluation plus fréquente de la symptomatologie et une surveillance accrue sont associés à une augmentation de la sévérité des APS, tandis qu'au troisième mois l'association s'inverse (sans que ce soit statistiquement significatif). Une focalisation plus importante sur les APS prédit une majoration de la sévérité des APS, quel que soit le temps de l'évaluation. Les auteurs proposent plusieurs interprétations : il est possible que les sujets manifestent une augmentation des APS au cours des semaines précédant une évaluation, qui peut être repérée par le clinicien qui répond alors en focalisant de façon plus importante sur les APS au cours des sessions de TCC-CM. L'autre hypothèse est que la focalisation sur les APS pourrait ne pas être bénéfique pour diminuer les symptômes. Le fait que les autres composants de la TCC-CM n'aient pas montré d'association significative avec les symptômes pourrait être dû à un manque de puissance de l'étude. Cette étude présente plusieurs limites notamment l'absence de groupe contrôle, l'absence de randomisation des composants de la TCC-CM, la possibilité de causalité inversée (difficulté à distinguer la cause de la conséquence : les niveaux de symptômes peuvent être impactés par la TCC-CM et la TCC-CM peut être impactée par la présentation du participant donc par les symptômes). La TCC-CM pourrait positivement impacter la sévérité des APS après une phase réfractaire initiale. Il semble donc important de favoriser l'engagement dans la thérapie des jeunes sujets UHR au-delà de la période initiale.

#### **4.1.4. Synthèse**

Les données actuelles tendent à montrer une efficacité de la TCC sur la transition psychotique mais les résultats ne sont pas toujours statistiquement significatifs et restent hétérogènes. Deux essais contrôlés randomisés montrent une réduction significative du taux de

transition chez les sujets UHR traités par TCC [37,40]. Deux autres études sont en faveur de la TCC malgré l'absence de résultats statistiquement significatifs sur les taux de transition [41,44]. Une des études ne peut pas conclure sur l'efficacité sur la transition en raison du faible taux de transition sur l'échantillon [43]. Deux études [38,39], dont la plus grande étude réalisée à ce jour sur les TCC, ne retrouvent pas d'effet de la TCC sur la transition psychotique. D'autre part plusieurs études tendent à montrer une diminution de la sévérité des symptômes positifs et de l'anxiété liée aux symptômes [37-40].

## **4.2. Remédiation cognitive**

### ***4.2.1. Définition de la remédiation cognitive***

La remédiation cognitive peut être définie comme une « intervention thérapeutique impliquant un entraînement, destinée à améliorer les processus cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, cognition sociale et métacognition), de telle manière que les bénéfices se généralisent et se maintiennent dans la durée » [47].

### ***4.2.2. Fonctions cognitives et bilan neuropsychologique***

Les fonctions cognitives sont les capacités de notre cerveau qui nous permettent d'être en interaction avec notre environnement [48]. Le bilan neuropsychologique permet d'évaluer les fonctions cognitives, en les dissociant les unes par rapport aux autres. Il permet de mesurer finement le fonctionnement intellectuel, et de dégager un profil cognitif en mettant en évidence les capacités altérées, mais également les potentialités. Il existe plusieurs fonctions cognitives [49]:

- L'attention fait référence à la capacité à être alerte à son environnement et à maintenir son attention sur une tâche donnée en dépit de ce qui se passe autour (attention focalisée), ou à partager son attention entre plusieurs tâches simultanément (attention divisée).
- Les fonctions exécutives sont impliquées dans toute action orientée vers un but, elles permettent de mettre en place des stratégies pour faire face à des situations nouvelles. Plusieurs aspects sont évalués : planification, flexibilité mentale, inhibition cognitive, catégorisation, déduction de règles.
- La mémoire est la capacité à retenir des informations visuelles, verbales, à court ou à long terme. On distingue la mémoire épisodique (informations mémorisées avec leur contexte de temps et de lieu), la mémoire sémantique (connaissances acquises), et la

mémoire procédurale (habiletés perceptives, motrices ou cognitives acquises par la pratique). La mémoire de travail est la capacité à traiter et manipuler mentalement des informations données dans le moment présent.

- Les fonctions visuo-spatiales se rapportent aux capacités à percevoir adéquatement les objets dans l'espace, ce qui permet de s'orienter et de se repérer.
- Les fonctions instrumentales comprennent les gnosies, le langage, le calcul, les praxies.
- La vitesse de traitement de l'information réfère au rythme auquel les différentes opérations mentales sont déclenchées et exécutées.
- La cognition sociale est la « capacité à construire des représentations sur les relations entre soi-même et les autres, et à utiliser ces représentations de manière flexible pour ajuster et guider son propre comportement social » [Besche-Richard, 2006]. Elle implique la reconnaissance des émotions faciales, la théorie de l'esprit, le style attributionnel, la perception sociale, et les connaissances sociales.

La plupart des essais cliniques étudiant la remédiation cognitive dans les populations à ultra haut risque évaluent les fonctions cognitives à l'aide de la MCCB (MATRICS (Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Consensus Cognitive Battery). La MCCB a été développée pour servir à des essais cliniques visant à améliorer la cognition dans la schizophrénie [50]. Elle comprend dix tests qui évaluent sept domaines cognitifs : la vitesse de traitement, l'attention/vigilance, la mémoire de travail, l'apprentissage verbal, l'apprentissage visuel, la résolution de problèmes et la cognition sociale.

#### ***4.2.3. Altérations cognitives chez les sujets à ultra haut risque***

Les différentes méta-analyses sur le profil cognitif des sujets à ultra haut risque montrent une diminution significative des capacités intellectuelles générales des sujets UHR comparativement à des sujets sains, avec une taille d'effet faible [51,52]. Les résultats des études sur les différentes fonctions cognitives des sujets UHR apparaissent hétérogènes [53]: la majorité des études mettent en évidence une altération de la mémoire épisodique verbale (taille d'effet moyenne à forte), plusieurs études retrouvent également des altérations au niveau de la mémoire épisodique visuelle (taille d'effet moyenne), de l'attention (tailles d'effet de moyenne à fortes), de la vitesse de traitement de l'information (tailles d'effets de moyennes à fortes). Les résultats sont hétérogènes pour la mémoire de travail verbale et visuelle et le fonctionnement exécutif. Les domaines cognitifs les plus altérés varient en fonction des méta-analyses : la méta-analyse de Fusar-Poli retrouve des altérations plus importantes de la mémoire visuelle et de la mémoire

verbale [52], tandis que dans la méta-analyse de l'équipe de Bora, les altérations les plus importantes portent sur le codage de symboles et la mémoire de travail visuospatiale [51]. Plusieurs méta-analyses rapportent des déficits au niveau de la cognition sociale chez les sujets UHR par rapport à des sujets témoins [52,54,55]. Les études suggèrent une altération de la perception émotionnelle, de la perception sociale, du style attributionnel et de la théorie de l'esprit [53]. Les études qui comparent les performances cognitives initiales des individus UHR qui n'ont pas fait de transition psychotique à celles des individus UHR qui ont fait une transition psychotique rapportent des résultats très hétérogènes, cependant la littérature s'accorde sur la présence de troubles cognitifs plus importants chez les sujets UHR qui font une transition psychotique comparativement à ceux qui ne font pas de transition [53]. D'autre part les déficits neurocognitifs ont un impact significatif sur le niveau de fonctionnement des sujets UHR. Les études transversales montrent une association entre les déficits neurocognitifs et la pauvreté du fonctionnement lié au rôle et du fonctionnement social dans les domaines de l'apprentissage et de la mémoire verbale, de la mémoire de travail, de la vitesse de traitement, des capacités de raisonnement et de la résolution de problèmes, et de la neurocognition globale. Dans les études longitudinales la pauvreté du fonctionnement a été associée à des déficits au niveau de la vitesse de traitement, de l'apprentissage et la mémoire verbale, du fonctionnement exécutif, des symptômes de désorganisation et de la neurocognition globale [56].

#### ***4.2.4. Données issues des études cliniques***

En 2011 Rauchensteiner et al. réalisent une étude pilote [57] dont l'objectif est d'examiner les effets d'un entraînement cognitif sur ordinateur chez des sujets à risque de schizophrénie comparés à des sujets souffrant de schizophrénie (diagnostic posé sur les critères de la CIM10). Les sujets inclus sont recrutés au centre d'intervention et de dépistage précoce ERIC (Early Recognition and Intervention Center) du département de psychiatrie de Berlin. Les sujets sont considérés comme à risque de schizophrénie s'ils présentent au moins deux symptômes de base de la catégorie « troubles cognitifs » de la R-BSABS (Revised Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms) (depuis au moins 1 an avec un score  $\geq 3$  sur les 3 derniers mois), ou au moins un symptôme positif atténué évalué par la SOPS (avec un score  $\geq 3$  depuis au moins 1 semaine sur les 3 derniers mois), ou des BLIPS (définis dans cet article comme des hallucinations ou des idées délirantes avec un score PANSS  $\geq 4$  pendant au moins 1 semaine au cours des 3 derniers mois). Dix sujets à risque de schizophrénie et 16 sujets souffrant de schizophrénie suivent 10 sessions de 60 minutes d'un programme d'entraînement cognitif sur ordinateur, le CogPack. Les séances d'entraînement ont lieu en groupe avec un ordinateur pour chaque patient. Deux tests neuropsychologiques sont conduits avant (t0) et après (t1) l'entraînement cognitif CogPack :

- Le VLMT (Rey Auditory Verbal Learning Test) : le sujet doit répéter 15 mots d'une liste, qui a été auparavant lue à voix haute par l'examineur. Après une phase de distraction, l'examineur demande au sujet de rappeler les mots de la liste. Le sujet passe ensuite pendant une vingtaine de minutes le CPT-IP (Continuous Performance Test, Identical Pairs version), puis doit restituer les 15 mots de la liste. Le VLMT mesure la mémoire immédiate, l'apprentissage verbal, la susceptibilité aux interférences et la restitution.

- Le CPT-IP : comprend deux sous-tâches, appelées « nombres » et « formes ». Sur un écran noir apparaissent en blanc soit 4 chiffres (« nombres ») soit des formes (« formes »). Le sujet doit appuyer sur un bouton lorsque deux images identiques se suivent. Le CPT-IP évalue l'attention et la mémoire de travail.

L'entraînement cognitif Cogpack comprend 8 exercices :

- Exercice d'attention « ordre A/B » : le sujet doit appuyer sur un bouton lorsque le nombre qui apparaît à l'écran est égal au nombre précédent + 1. Le pourcentage de réaction correcte est compté.

- Exercice de comparaison « A/B » : le sujet doit appuyer sur un bouton dès qu'une paire d'images identiques apparaît à l'écran. Sont comptés le temps de réaction et une pénalité pour les erreurs.

Ces deux premières tâches ciblent la concentration. Les deux exercices suivants ciblent la mémoire.

- Exercice « G » : 10 mots sont présentés et doivent être répétés. Le nombre de répétitions correctes est compté.

- Exercice « O » : 4 schémas doivent être reconnus parmi 12.

Les cinquième et sixième exercices ciblent également la concentration.

- Tâche de Stroop : des noms de couleurs sont présentés dans des couleurs qui correspondent ou non à leur signification. Le sujet doit appuyer sur un bouton lorsqu'il y a une divergence entre la signification du mot et sa couleur. Les bonnes réponses et le temps de réponse sont évalués.

- Tâche « point par point » : des chiffres et des lettres doivent être reliés entre eux dans une séquence particulière (1-A-2-B-3-C...). Le temps entre deux clics sur la souris est compté.

Les deux dernières tâches ciblent les capacités logiques.

- Exercice « suite » : des séquences de signes doivent être complétées par un signe qui est la suite logique de la séquence. Les réponses correctes et le temps nécessaires sont comptés.

- Tâche de raisonnement verbal : une liste de 6 mots est présentée au sujet. Un des mots n'a pas sa place logique dans la liste et doit être identifié. Les réponses correctes et le temps nécessaire sont mesurés.

Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Résultats au sein des groupes et comparaison entre les deux groupes aux test VLMT, CPT-IP et performances au Cogpack

	VLMT	CPT-IP	Performances au Cogpack
<i>Entre t0 et t1 :</i> Groupe sujets à risque	Amélioration significative après la phase de distraction ( $p < 0.01$ ) et 20 minutes plus tard ( $p < 0.02$ )	Amélioration significative au subtest « forme » ( $p < 0,04$ )	Amélioration significative sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercice d'attention ordre A/B (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Exercice de comparaison A/B (<math>p &lt; 0,03</math>)</li> <li>• Exercice « 0 » (mémoire non verbale) (<math>p = 0,03</math>)</li> <li>• Tâche de Stroop (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Tâche de raisonnement verbal (<math>p &lt; 0,03</math>)</li> </ul>
Groupe schizophrénie	Pas d'amélioration significative	Pas d'amélioration significative	Pas d'amélioration significative
<i>A t0 :</i> Comparaison entre les deux groupes	Pas de différence significative	Différence significative sur la sous-tâche « formes » ( $p < 0,04$ ) Non significatif pour la sous-tâche « nombres » mais tend vers une différence ( $p < 0,06$ )	Pas de différence significative
<i>A t1 :</i> Comparaison entre les deux groupes	Scores significativement plus élevés dans le groupe à risque que dans le groupe schizophrénie après la phase de distraction ( $p < 0,01$ ) et 20 minutes plus tard ( $p < 0,04$ )	Scores significativement plus élevés dans le groupe à risque que dans le groupe schizophrénie pour la sous-tâche « nombres » ( $p < 0,02$ ) et « formes » ( $p < 0,00$ )	Scores significativement plus élevés dans le groupe à risque que dans le groupe schizophrénie sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercice d'attention ordre A/B (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Tâche de Stroop (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Tâche de raisonnement verbal (<math>p &lt; 0,04</math>)</li> </ul>
<i>Entre t0 et t1 :</i> Comparaison	Amélioration significativement meilleure de la performance du	Absence de différence significative entre les deux groupes	Amélioration significativement meilleure du groupe à risque par rapport au groupe schizophrénie sur :

entre les deux groupes	groupe à risque par rapport au groupe schizophrénie après la phase de distraction ( $p < 0,01$ ) et à 20 minutes ( $p < 0,01$ )		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercice d'attention ordre A/B (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Tâche de Stroop (<math>p &lt; 0,03</math>)</li> <li>• Tâche de raisonnement verbal (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> </ul> <p>Amélioration significativement plus élevée du groupe schizophrénie par rapport au groupe à risque sur l'exercice « suite » (<math>p &lt; 0,02</math>)</p>
------------------------	---	--	---

Les résultats de cette étude montrent que les sujets à risque de schizophrénie peuvent améliorer leurs fonctions de mémoire à long terme, d'attention et de concentration, après entraînement cognitif avec le programme Cogpack.

En 2014 Hooker et al. réalisent une étude pilote [58] analysant la faisabilité et les potentiels bénéfiques sur le comportement d'un programme de remédiation cognitive sur ordinateur de 40 heures en 8 semaines chez des sujets à haut risque. Les sujets inclus ont entre 15 et 35 ans et présentent des symptômes positifs atténués évalués par la SIPS. Il n'y a pas de groupe témoin mais des sujets sains ayant les mêmes caractéristiques démographiques et de QI que le groupe à haut risque sont recrutés pour une comparaison des scores cognitifs avant l'intervention. Les critères de jugement sont évalués avec la MCCB et la Global Functioning : role and social scales (échelle évaluant le fonctionnement, développée pour les sujets à haut risque clinique). Les exercices peuvent être réalisés au domicile du sujet et impliquent des jeux sur ordinateur basés sur deux programmes : « Luminosity » qui cible la cognition (vitesse de traitement, mémoire, attention, flexibilité et contrôle cognitif, et résolution de problèmes) et « SocialVille » qui cible la cognition sociale (perception sociale, reconnaissance des émotions et théorie de l'esprit). Les auteurs recommandent un entraînement d'une heure par jour, 5 jours par semaine, avec 4 sessions de 15 minutes par jour (3x15 minutes de cognition ; 1x15 minutes de cognition sociale). Les participants ne peuvent pas s'entraîner plus de 3h par jour ou manquer plus de 5 jours consécutifs. Les auteurs remarquent que les sujets à haut risque, par rapport aux sujets sains, obtiennent avant l'intervention des scores inférieurs au niveau de l'apprentissage et la mémoire visuelle, la vitesse de traitement, et le fonctionnement social et fonctionnement lié au rôle. Les données des 13 sujets à haut risque analysés montrent une amélioration significative de la vitesse de traitement après entraînement et une tendance à l'amélioration de l'apprentissage visuel et de la mémoire visuelle et de la cognition globale. A un mois post entraînement, les symptômes positifs à la SIPS déclinent (mais les auteurs évoquent une possible régression vers la moyenne). Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative sur les autres symptômes ni sur le fonctionnement. Les courbes d'apprentissage montrent une amélioration notable des compétences au cours des 20 premières heures d'entraînement, mais minimale après 20 heures, les auteurs supposent donc que 25 à 30 heures d'entraînement pourraient être suffisantes pour un bénéfice cognitif.

Piskulic et al. (2015) [59] réalisent une étude pilote afin d'évaluer l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive basé sur le processus auditif, le « Brain Fitness Program » (BFP, développé par Posit Science Corporation), sur l'amélioration de la cognition chez les individus à haut risque. Il s'agit d'une étude ouverte randomisée contrôlée réalisée chez 32 sujets à haut risque. Les auteurs soulèvent l'hypothèse que le groupe BFP pourrait montrer une

amélioration au niveau des fonctions cognitives immédiatement après le programme de remédiation cognitive ainsi que 9 mois après le début de l'intervention, comparé au groupe témoin. Les sujets inclus sont recrutés à partir de la cohorte de la NAPL2 (North American Prodrome Longitudinal Study, du site Calgary), et remplissent au moins un des trois critères établis pour le syndrome de risque psychotique, déterminé à l'aide de la SIPS (APS, BLIPS, ou risque génétique avec détérioration du fonctionnement). Le critère de jugement principal est la fonction cognitive évaluée par la MCCB. Les sujets ont pour objectif de réaliser 40h d'entraînement à raison de 1h par jour, 4 jours par semaine, sur une période de 10 à 12 semaines, chaque session étant composée de 4 à 6 exercices de 15 minutes chacun. Les participants choisissent de réaliser les sessions soit au laboratoire soit à leur domicile. Il n'y a pas de supervision lors de la réalisation des sessions d'entraînement. Le BFP repose sur des exercices d'entraînement auditif, construits pour améliorer l'efficacité du traitement auditif de l'information. Les exercices incluent par exemple :

- « Tell us apart » : le sujet doit discriminer le son de deux syllabes similaires telles que « dah » et « gah »
- « Match it » : le sujet doit apparier les syllabes qui lui semblent similaires (ex : « big » et « dig »)
- « Sound replay » : requière la reconnaissance et le rappel de syllabes dans l'ordre de leur présentation (ex : « bid », « dip », « tip », « tig »)
- « Listen and do » : cible la mémoire de travail auditive, le sujet doit reconstruire correctement une séquence d'instructions verbales
- « High or low » : cible la vitesse de traitement auditif, requière la discrimination de fréquences modulées
- « Story teller » : cible la mémoire narrative, le sujet doit identifier des détails d'un segment d'histoire racontée à l'oral.

Les exercices du programme ajustent le niveau de difficulté à la performance de l'utilisateur afin de maintenir un taux approximatif de 85% de réponses correctes pour encourager l'utilisateur. Les sujets du groupe témoin jouent sur des jeux d'ordinateur accessibles dans le commerce, tels que des jeux de puzzle, des jeux de résolution de mystères ou des jeux type flipper. En moyenne les participants des deux groupes ont complété 20 sessions d'entraînement (S.D. = 13.5 sessions). Les résultats de l'étude ne montrent pas de différence significative entre le groupe BFP et le groupe témoin sur les évaluations des domaines cognitifs après entraînement. Pour le groupe BFP les auteurs rapportent une tendance vers l'amélioration pour la vitesse de traitement à 9 mois de suivi. On note une amélioration significative du fonctionnement global dans le groupe BFP à 9 mois de suivi, même si cette amélioration ne semble pas corrélée avec les domaines cognitifs. La principale limite de cette étude est le taux d'attrition élevé au sein des deux

groupes, avec 61% (n=11) de perdus de vue dans le groupe BFP et 50% (n=7) dans le groupe témoin entre le début de l'étude et le suivi à 9 mois. Les raisons de l'abandon de l'étude évoquées par les sujets sont la perte d'intérêt pour l'entraînement (n=10), le manque de temps (n=4), les problèmes avec leur connexion internet ou leurs ordinateurs personnels (n=3), et un déménagement (n=1).

Loewy et al. (2016) mènent un essai randomisé contrôlé en double aveugle [60] afin d'évaluer quels sont les effets sur la cognition et sur les symptômes cliniques chez un échantillon de sujets à haut risque clinique participant à 40 heures d'entraînement sur ordinateur à leur domicile. Ils ciblent l'entraînement sur le système auditif dans le but d'améliorer la mémoire verbale, se basant sur les données de la littérature qui montrent des anomalies dans les stades précoces de schizophrénie au niveau des processus auditifs, de l'encodage verbal, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique. Les auteurs émettent l'hypothèse que les sujets à haut risque du groupe interventionnel pourraient montrer une plus grande amélioration au niveau de la mémoire verbale après entraînement comparé à un groupe témoin. Les 83 sujets inclus remplissent les critères d'un des trois syndromes définis par la SIPS : APS, BLIPS, ou risque génétique associé à un déclin fonctionnel récent. L'intervention cible 40h d'entraînement, à raison de 1 heure par jour, 5 jours par semaine, pendant 8 semaines. Les 50 sujets du groupe interventionnel réalisent des exercices sur ordinateur ayant pour but d'améliorer la vitesse et la précision du processus informatif auditif en utilisant la mémoire de travail verbale et auditive. Le programme utilisé est celui fourni par la Posit Science Corporation, les exercices sont semblables à ceux décrits plus haut dans l'étude de Piskulic. La durée moyenne d'entraînement pour les deux groupes est 21,5 heures (SD = 16,3). Les exercices corrects sont récompensés par des points et des animations. Chaque session est composée de 4 à 6 exercices de 15 minutes chacun. Les 33 sujets à haut risque du groupe témoin effectuent une série de 16 différents jeux sur ordinateur accessibles dans le commerce, durant le même nombre d'heures que les sujets du groupe interventionnel. Les analyses révèlent une amélioration significative de la mémoire verbale chez les participants du groupe interventionnel. On note une amélioration au fil du temps au sein des deux groupes sur le score total SOPS, et les sous-échelles de symptômes positifs, négatifs et de désorganisation, ainsi que sur le fonctionnement évalué par la GAF, cependant après correction par comparaisons multiples, seul l'effet du temps sur le SOPS total et la sous-échelle symptômes positifs reste statistiquement significative. La limite la plus importante de cette étude est le taux d'attrition élevé : 19 perdus de vue dans le groupe interventionnel (38%) et 16 dans le groupe témoin (49%).

Choi et al. (2017) évaluent l'impact d'un entraînement spécifique de la vitesse de traitement sur le fonctionnement social des individus à haut risque clinique dans un essai

randomisé, contrôlé, en double aveugle [61]. Les hypothèses soulevées visent à évaluer si un entraînement ciblant la vitesse de traitement et utilisant le neurofeedback est efficace pour améliorer la vitesse de traitement chez les individus à haut risque clinique, et si cette amélioration peut mener à une amélioration du fonctionnement social chez ces individus. Le critère de jugement principal est la vitesse de traitement mesurée par le subtest codes/symboles de la WAIS III (Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition). 62 individus à haut risque clinique (définis par la SIPS/SOPS) sont recrutés dans le Programme de psychose débutante des enfants et adolescents de l'hôpital d'Hartford et dans le centre de recherche sur les prodromes de l'Université Columbia. Les sessions d'entraînement ont lieu en groupes de 2 ou 3 sujets, sur des tablettes informatiques, pendant approximativement 30 heures sur 2 mois, 3,5 à 4 heures par semaine. Les sujets du groupe témoin réalisent des jeux sur tablette accessibles dans le commerce type jeux d'arcade. Le programme cible la motivation intrinsèque des jeunes sujets : les tâches incluent un contexte semblable aux jeux de fantaisie, avec des caractéristiques personnalisables. Les évaluations de la cognition, des symptômes et du fonctionnement sont réalisées avant l'intervention, à la fin de l'intervention, et 2 mois après la fin de l'intervention. Le test MCT (Minnesota Clerical Test) est utilisé pour fournir une seconde mesure de la vitesse de traitement et permet d'exclure la dépendance aux capacités motrices nécessaire dans le subtest symboles/codes de la WAIS-III. L'attention soutenue est mesurée à l'aide du CPT-IP (Continuous Performance Test Identical Pairs) et la mémoire de travail est mesurée à l'aide du WMI (Working Memory Index) de la WAIS-III. Le SAS-SR (Social Adjustment Scale-Self Report) est utilisé pour mesurer le fonctionnement social et le SAS-A (Social Anxiety Scale for Adolescents) est utilisé pour mesurer spécifiquement la peur du jugement par les pairs, l'évitement social et la réponse sociale aux situations sociales nouvelles. Les participants du groupe interventionnel réalisent des tâches conçues pour exercer de façon relativement isolée la vitesse de traitement. Le programme a la particularité d'utiliser un système de neurofeedback pupillométrique afin d'ajuster les paramètres d'entraînement en temps réel. La pupille se dilate lorsque le système nerveux sympathique s'active, ce qui reflète l'engagement dans la tâche comportementale : si la tâche n'est pas assez stimulante les pupilles seront en constriction, si la tâche est trop difficile et devient frustrante, les pupilles seront trop dilatées. Le taux d'attrition dans le groupe interventionnel est de 10%. Les résultats de l'étude montrent une amélioration significative dans le groupe interventionnel par rapport au groupe témoin sur le subtest codes/symboles immédiatement après la fin de l'entraînement et à 2 mois de suivi, ainsi que sur le MCT. Le SAS-SR montre un ajustement social global significativement meilleur dans le groupe interventionnel par rapport au groupe témoin à 2 mois de la fin de l'intervention. Les auteurs retrouvent une corrélation significative entre les résultats au subtest codes/symboles et les scores au SAS-SR, et entre les résultats au subtest codes/symboles et les scores au SAS-A. Ces résultats suggèrent que

l'amélioration au subtest codes/symboles est lié à un meilleur ajustement social global et une diminution des comportements d'évitement et de la sensation de détresse lors des situations sociales nouvelles.

Glenthøj et al. publient en 2017 une revue de la littérature sur la remédiation cognitive chez les individus UHR, et reprennent les 5 études présentées précédemment ainsi qu'une étude de Bechdolf et al. [42] qui intègre un programme de remédiation cognitive au sein d'un ensemble de traitements (TCC individuelle, entraînement des compétences en groupe, psychoéducation familiale). On note que ces 6 études offrent une approche restaurative de remédiation cognitive, et non pas une approche de compensation des déficits. Au total 4 des études trouvent un effet bénéfique de la remédiation cognitive sur la cognition chez les sujets UHR, avec des améliorations dans les domaines de l'attention [57], de la vitesse de traitement [58,61], et des fonctions de mémoire [57,60]. L'étude de Piskulic qui ne retrouve pas d'effet significatif sur les domaines de la cognition souffre d'une limitation méthodologique qui est un haut taux d'attrition. Sur les 4 études qui évaluent l'effet de la remédiation cognitive sur les critères de fonctionnement, deux d'entre elles rapportent un effet bénéfique de la remédiation cognitive sur le fonctionnement [59,61]. Aucune des 5 études ne trouve d'effet bénéfique de la remédiation cognitive sur les symptômes cliniques. Une seule de ces études propose un programme d'entraînement de la cognition sociale associé à l'entraînement de la neurocognition [58], mais celle-ci ne rapporte pas de résultats sur les mesures de la cognition sociale, ce qui empêche les auteurs de conclure sur les effets de la remédiation cognitive sur les fonctions de cognitions sociales. L'article de Glenthøj met en avant plusieurs limites de ces études : la petite taille des échantillons, l'absence de groupe témoin dans deux des études [57,58], et les taux d'attrition élevés dans la plupart des études qui peuvent être source de biais dans l'interprétation des résultats. Ces taux d'attrition montrent qu'il semble essentiel d'aborder directement les aspects motivationnels lorsqu'on fait de la remédiation cognitive dans une population de sujets UHR. L'étude de Choi et al. qui aborde l'aspect motivationnel montre un taux d'attrition plus faible (10%) que les autres essais cliniques. D'autre part l'article suggère qu'il se pourrait que les évaluations aient été réalisées trop précocement pour montrer un effet positif sur le fonctionnement et sur les symptômes cliniques comme le suggèrent les études sur les patients souffrant de schizophrénie qui rapportent des effets bénéfiques de la remédiation cognitive sur le fonctionnement et la symptomatologie ne se manifestant qu'au bout de 6 mois de suivi.

#### **4.2.5. Synthèse**

Les essais cliniques sur la remédiation cognitive chez les sujets UHR restent peu nombreux. L'état actuel des données suggère un effet de la remédiation cognitive sur la cognition

et potentiellement sur le fonctionnement des individus à ultra haut risque. Il est nécessaire de développer des programmes spécifiques aux jeunes afin de favoriser l'engagement dans les soins. Une intervention au plus proche du début de la maladie est requise pour réduire le déficit cognitif et son impact sur la qualité de vie.

### **4.3. Psychothérapie familiale**

Le modèle de vulnérabilité au stress de la psychose suppose que le trouble psychotique résulte d'effets combinés du stress et d'une vulnérabilité [62]. L'atmosphère émotionnelle de l'environnement familial (ou « émotions exprimées »), les attitudes des parents, le comportement et les stratégies d'adaptation adoptés par le sujet et ses proches sont associées au fonctionnement et à l'expression des symptômes chez les adolescents à risque [38]. Tous ces éléments sont des facteurs de stress majeurs chez le jeune adulte et l'adolescent. L'environnement familial devrait donc être une cible spécifique du traitement des sujets à haut risque de psychose.

Miklowitz et al. [64,65] réalisent en 2014 un essai randomisé contrôlé étudiant la thérapie centrée sur la famille chez les sujets UHR. L'étude est conduite au travers 8 sites de la cohorte NAPLS 2 (North American Prodrome Longitudinale Study). La thérapie centrée sur la famille consiste en 18 séances (12 hebdomadaires puis 6 bi-hebdomadaires) sur 6 mois. Le groupe témoin reçoit une intervention brève sur 1 mois d'éducation familiale en 3 sessions. Les hypothèses soulevées sont que comparée à l'intervention témoin la thérapie centrée sur la famille pourrait être associée à une diminution des symptômes positifs et négatifs (critère de jugement principal) et à un meilleur fonctionnement psychosocial à 6 mois. Les 129 sujets randomisés âgés de 12 à 35 ans répondent aux critères de syndrome prodromique évalués par la SIPS/SOPS. La thérapie centrée sur la famille est réalisée en présence du patient, de ses parents et si possible de ses frères et sœurs. Les sessions 1 à 6 portent sur la psychoéducation et consistent à aider l'individu et ses proches à identifier les facteurs de stress associés aux symptômes positifs et négatifs, et à trouver des stratégies d'adaptation (par exemple faire un planning d'évènements agréables, faire des exercices de relaxation). Les sessions 7 à 12 portent sur l'entraînement à l'amélioration de la communication. Les participants travaillent l'expression de sentiment positifs, l'écoute active, la demande de changement de comportement d'une autre personne, la clarté de communication, l'expression de sentiments négatifs. Les sessions 13 à 18 travaillent sur la résolution de problème : les participants apprennent à décomposer de plus grands problèmes en plus petits problèmes (par exemple « il faut que nous cessions de nous battre » devient « il faut que nous baissions le ton de nos voix »), à générer et évaluer des solutions, et à développer un plan de mise en œuvre des solutions. Entre les différentes sessions, les familles ont des exercices à faire à la maison pour encourager la généralisation des compétences. Les résultats montrent une

réduction significative des symptômes positifs à 6 mois dans le groupe thérapie centrée sur la famille par rapport au groupe témoin. Les auteurs ne retrouvent pas d'effet de la thérapie familiale sur les symptômes négatifs. Au niveau de l'amélioration du fonctionnement ils notent que la thérapie centrée sur la famille est plus efficace chez les plus de 20 ans, mais que le groupe témoin obtient une meilleure amélioration du fonctionnement chez les moins de 20 ans. Cela laisse supposer que les adolescents peuvent mieux répondre à une approche brève de self management qui permet l'amélioration des symptômes dans les circonstances de stress interpersonnel, tandis que le jeune adulte arrive mieux à généraliser les compétences apprises en thérapie familiale pour gérer ses relations avec les pairs et les relations au travail. Les membres de la famille ayant reçu la thérapie centrée sur la famille parlent plus calmement et clairement, sont plus engagés dans l'écoute active, montrent moins d'irritabilité et de colère, se plaignent moins des autres membres de la famille, font moins de remarques critiques, et moins de commentaires inappropriés au cours du suivi sur la résolution de problème par rapport au début de l'étude. Une des limites de l'étude est la prescription d'antipsychotique chez 11 patients au cours de l'étude, cependant les auteurs montrent que les effets sont indépendants.

Le programme PIER (Portland Identification and Early Referral) est un centre de détection et d'intervention précoce situé à Portland. Il y est inclus un programme de thérapie familiale spécifique, le FACT (Family-aided Assertive Community Treatment), qui comprend un groupe de psychoéducation avec plusieurs familles, des éléments de traitement intensif dans la communauté, un soutien à l'éducation et à l'emploi, et une thérapie médicamenteuse. Mc Farlane et al. réalisent une étude en 2015 [66] afin d'évaluer si l'intervention précoce pourrait retarder ou prévenir le développement de la psychose et réduire les difficultés de fonctionnement à l'aide du programme PIER. L'étude a été conduite sur 6 sites des Etats-Unis. Des sujets entre 12 et 25 ans répondant aux critères de faible risque clinique, haut risque clinique, et premier épisode psychotique sont inclus après évaluation par la SIPS/SOPS. Les sous-groupes à haut risque clinique et premier épisode ont été inclus dans le groupe FACT. Les sujets avec des symptômes positifs correspondant à un score supérieur à 4 sur la SIPS recevaient un traitement par aripiprazole entre 1 et 15 mg. Les groupes de familles sont séparés par âge du patient : les familles des sujets entre 12 et 15 ans sont assignées au groupe « des plus jeunes » et ceux entre 17 et 25 ans au groupe « des plus âgés », tandis qu'entre 15 et 17 ans ils sont assignés sur la base de l'âge développemental et des préférences familiales. Le groupe de sujets à faible risque clinique reçoit mensuellement une surveillance par évaluation téléphonique. Sur les 337 sujets inclus, 87 sont inclus dans le groupe à faible risque clinique et 250 dans le groupe haut risque clinique (205 cas) et premier épisode psychotique (45 cas). 76% des sujets du groupe faible risque clinique reçoivent divers traitements : thérapie individuelle, thérapie familiale, soutien à l'éducation ou à l'emploi,

traitements antipsychotiques, antidépresseurs et thymorégulateurs. Seul le groupe haut risque clinique et premier épisode psychotique reçoit la thérapie FACT. Les résultats montrent une amélioration des scores significativement plus importante sur les symptômes positifs, négatifs et de désorganisation, ainsi que sur la GAF pour le groupe FACT par rapport au groupe faible risque clinique. Au bout de 24 mois, les sujets du groupe FACT ont augmenté leur niveau de participation au travail ou à l'école de 21% par rapport à 7% dans le faible risque clinique. Les auteurs notent que les effets sur les symptômes et sur la GAF sont plus importants dans le sous-groupe premier épisode que dans le sous-groupe à haut risque clinique.

Grano et al. réalisent en 2016 une étude évaluant les modifications sur le fonctionnement, les symptômes psychotiques, l'anxiété et la dépression chez des adolescents à ultra haut risque d'un modèle de traitement intégratif orienté sur la famille et la communauté, en comparaison avec une prise en charge habituelle [67]. Le traitement intégratif évalué comprend une thérapie familiale, une prise en charge basée sur les besoins, et des éléments de TCC. Les participants ont entre 12 et 22 ans. La prise en charge habituelle consiste en une thérapie de soutien et un traitement pharmacologique si besoin. Les résultats montrent une amélioration significativement plus grande dans le groupe de traitement intégratif sur les domaines du fonctionnement (amélioration de 20% des scores vs 6%), et de la dépression (53% vs 14%), avec une taille d'effet à 0,7. Ils ne retrouvent pas de différence significative sur les symptômes psychotiques ni sur les symptômes anxieux.

A ce jour peu d'études se sont intéressées aux bénéfices des interventions familiales chez les sujets à ultra haut risque. Celles-ci semblent montrer l'efficacité des interventions familiales couplées à d'autres prises en charge thérapeutiques. L'implication des proches dans le processus de soins apparaît d'une importance majeure pour engager le patient dans les soins et l'aider à s'y maintenir.

#### **4.4. Association de thérapies non pharmacologiques**

En 2012 l'équipe de Bechdolf [42] étudie l'efficacité d'une intervention psychologique intégrative combinant TCC individuelle, entraînement des compétences en groupe, remédiation cognitive et psychoéducation multifamiliale, sur la prévention de la psychose chez des sujets en phase prodromique précoce de psychose, en la comparant à une thérapie de soutien. Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé multicentrique, ayant lieu dans quatre centres de détection et d'intervention précoce des universités de Cologne, Bonn, Dusseldorf et Munich. Les sujets inclus remplissent les critères d'état initial prodromique précoce, définis à l'aide de la Early Recognition Inventory (ERIraos basée sur la IRAOS: Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia). Les critères d'inclusion sont remplis lorsque le sujet présente au moins un des

dix symptômes de base au niveau de la pensée ou de la perception. Les auteurs s'appuient sur l'hypothèse que les sujets remplissant les critères de l'état initial prodromique précoce pourraient mieux répondre aux interventions préventives que les sujets atteignant les critères d'ultra haut risque car les troubles sont moins sévères. Le critère de jugement principal de l'étude est la transition psychotique à 12 et 24 mois de suivi. Il est d'abord proposé aux sujets du groupe intervention psychologique intégrative 25 sessions de TCC, basées sur les principes de Beck et s'appuyant sur leur propre modèle cognitif de psychose. Les sessions abordent l'évaluation et l'engagement dans la thérapie, la psychoéducation, la gestion du stress, la gestion des symptômes, et la gestion de la crise. Ensuite les sujets peuvent participer à un entraînement aux compétences en groupe, sur 15 sessions abordant des stratégies de bien être, un entraînement à la perception et aux compétences sociales, et la gestion des situations difficiles avec un entraînement à la résolution de problèmes. Les sujets reçoivent également 12 sessions de remédiation cognitive à l'aide du programme Cogpack permettant l'entraînement de la mémoire, de l'attention et du fonctionnement exécutif. Enfin 3 sessions en groupe de psychoéducation multifamiliale permettent de donner aux sujets et à leurs proches des informations sur les symptômes, le développement et la prise en charge des états mentaux à risque. Toute la prise en charge proposée dans l'intervention psychologique intégrative suit un manuel de traitement. Les sujets du groupe témoin reçoivent une thérapie de soutien avec évaluation de base, une psychoéducation de base, et des conseils, de façon chaleureuse, empathique et non structuré, sur au plus 30 séances. 128 sujets sont randomisés. Les sujets du groupe thérapie de soutien assistent à significativement moins de sessions (moyenne 15,8) que ceux du groupe intervention psychologique intégrative (moyenne 23,7 ;  $p < 0,001$ ) mais il n'est pas observé de différence significative entre les groupes sur le nombre de sujets recevant moins de 50% des sessions prévues. Les résultats montrent des taux de transition psychotique à 12 mois de 3,2% pour le groupe intervention psychologique intégrative et de 16,9% pour le groupe thérapie de soutien, soit une différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,008$ ). La différence se maintient à 24 mois avec 6,3% de transition dans le groupe intervention psychologique intégrative et 20% dans le groupe thérapie de soutien ( $p = 0,019$ ). Les auteurs précisent que les sujets pouvaient recevoir un traitement par antidépresseur, et qu'ils ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la prescription des antidépresseurs.

## 5. Méta-analyses sur l'efficacité des traitements dans les états mentaux à risque

### 5.1. Efficacité sur la transition psychotique

Les premières méta-analyses sont celles de l'équipe de Preti en 2010 [68], de Stafford en 2013 [69], de van der Gaag en 2013 [70] et de Schmidt en 2015 [71]. Elles ont pour objectif de préciser s'il est possible de prévenir ou retarder la transition psychotique à l'aide d'une intervention spécialisée psychologique, pharmacologique ou nutritionnelle. Elles n'incluent que des essais randomisés contrôlés. Une des études (Nordentoft 2006 [72]) inclue des sujets qui remplissent les critères de la CIM10 pour le trouble schizotypique. Les autres études incluent des sujets à haut risque de psychose évalués par des échelles telles que la PANSS, la BRPS, la CAARMS, la SIPS ou la ERiraos. Des analyses de sensibilité sont effectuées dans chaque méta-analyse en excluant l'étude de Nordentoft et montrent des résultats équivalents.

Les méta-analyses des équipes de Preti, de van der Gaag et de Schmidt concluent que la prise en charge par une intervention spécialisée est associée à une diminution du risque de développer un trouble psychotique à 12 mois si l'on compare à l'absence de traitement ou à la prise en charge habituelle (voir tableau 4). Les résultats de la méta-analyse de Stafford et collaborateurs sur la prévention de la transition psychotique à 12 mois montrent des preuves de qualité modérée en faveur de la TCC (RR=0,54 ; IC95%=0,34-0,86), des preuves de faible qualité en faveur des omega-3 (RR=0,18 ; IC95%=0,04-0,75) et des preuves très faible à faible qualité pour l'intervention psychologique intégrative (comparé à la thérapie de soutien: RR=0,19 ; IC95%=0,04-0,81; comparé à la prise en charge habituelle: RR=0,24 ; IC95%=0,07-0,81). Les auteurs concluent à une absence d'efficacité à 12 mois pour les interventions par TCC+risperidone comparé à la thérapie de soutien ou à TCC+placebo, ainsi que pour l'olanzapine comparé au placebo.

Tableau 3 : Etudes incluses dans les méta-analyses et types d'intervention comparées

Type d'intervention	Méta-analyse	Intervention spécialisée vs groupe témoin	Preti et al. 2010	Stafford et al. 2013	Van der Gaag et al. 2013	Schmidt et al. 2015
Nombre d'études incluses et nombre de sujets			5 études, 339 sujets	11 études, 1246 sujets	10 études, 1122 sujets	15 études, 1384 sujets
Traitement antipsychotique	McGorry et al. 2002 [10]	1-2 mg/j risperidone + TCC + NBI vs NBI	x	x	x	x
	McGlashan et al. 2006 [12]	5-15 mg/j olanzapine vs Placebo	x	x	x	x
	Ruhrmann et al. 2007 [13]	118,7 mg/j amisulpride + NBI vs NBI		x		x
	Woods et al. 2007 [15]	Aripiprazole 5 à 30 mg/j (pas de groupe témoin)				x
	McGorry et al. 2013/ Phillips et al. 2009 [41,73,74]	0,5-2 mg/j risperidone + TCC vs TCC+placebo vs placebo + thérapie de soutien		x	x	x
	Tsujino et al. 2013 [75]	Perospirone (pas de groupe témoin)				x
Thérapie cognitivo-comportementale	Morrison et al. 2004 [37]	TCC vs surveillance	x	x	x	x
	Addington et al. 2011 [38]	TCC vs thérapie de soutien		x	x	x
	Morrison et al. 2012 [39]	TCC + surveillance vs surveillance		x	x	x
	Van der Gaag et al. 2012 [40]	TCC vs prise en charge habituelle		x	x	x
Omega-3	Amminger et al. 2010 [22]	Omega 3 vs placebo	x	x	x	x
Intervention psychologique intégrative	Nordentoft et al. 2006 [72]	Thérapie intégrative vs prise en charge habituelle	x	x	x	
	Bechdolf et al. 2012 [42]	Thérapie intégrative vs surveillance		x	x	x
Thérapie familiale	Milkowitz et al. 2014 [64]	Thérapie familiale vs soins renforcés				x
	O'Brien et al. 2007 [76]	Psychoéducation multifamiliale (pas de groupe témoin)				x
Remédiation cognitive	Hooker et al. 2014 [58]	Remédiation cognitive (pas de groupe témoin)				x

Tableau 4 : Résultats des méta-analyses sur la transition psychotique : risque relatif et intervalle de confiance à 95%

	<b>RR à 6 mois (IC95%)</b>	<b>RR à 12 mois (IC95%)</b>	<b>RR à 18 mois (IC95%)</b>	<b>RR à 24 mois (IC95%)</b>
<i>Méta-analyse de Preti et al.</i>		0,36 (0,22-0,59)		0,64 (0,44-0,92)
<i>Méta-analyse de van der Gaag et al.</i>		0,46 (0,33-0,64)		0,63 (0,44-0,92)
<i>Méta-analyse de Schmidt et al.</i>	0,36 (0,21-0,60)	0,44 (0,31-0,61)	0,58 (0,40-0,85)	0,41 (0,25-0,69)

Ces premières méta-analyses concluent à l'efficacité d'une intervention spécifique sur la réduction du risque de transition psychotique à 12 mois mais ne permettent pas la recommandation d'une intervention spécifique en particulier.

En 2018 l'équipe de Davies publie une méta-analyse en réseau qui a pour objectif de résumer les preuves disponibles concernant l'efficacité des différentes interventions préventives chez les individus à haut risque clinique de psychose [77]. Celle-ci inclue 16 essais randomisés contrôlés, soit les données de 2035 sujets. Les études incluses sont des essais randomisés contrôlés, en aveugle (simple ou double), portant sur des sujets à haut risque clinique de psychose évalués à l'aides d'échelles validées telles que la CAARMS, la SIPS, la PANSS, la BPRS ou la ERiraos. Les auteurs distinguent le protocole de TCC de French et Morrison (TCC-F) du protocole de TCC de van der Gaag (TCC-V) qui y ajoute une psychoéducation sur la dopamine et sur les biais cognitifs. L'intervention adaptée aux besoins (NBI) peut inclure la thérapie de soutien, le case management, la psychoéducation familiale brève, les traitements médicamenteux autres que antipsychotiques, la surveillance clinique et la gestion de la crise. Le critère de jugement principal est la transition psychotique et le critère de jugement secondaire est l'acceptabilité de l'intervention, qui se base sur le nombre de perdus de vue. Parmi les 16 études, 2 ont un faible risque de biais ([22], [78]), 5 ont un risque de biais incertain [12,26,27,32,44], et 9 études ont un haut risque de biais [10,37-40,42,43,64,74]. Les résultats ne montrent pas de différence significative en ce qui concerne l'acceptabilité entre les différents types d'intervention à 6 et 12 mois. Les résultats de l'analyse en réseau ne montrent pas de claire supériorité d'efficacité d'une intervention par rapport à une autre pour prévenir la transition psychotique à 6 et 12 mois (voir tableau 5). Les auteurs concluent à un manque de preuves permettant de favoriser une intervention spécifique efficace pour prévenir la psychose chez les sujets à haut risque clinique.

Tableau 5 : Résultats de la méta-analyse de Davies et al. (2018) sur la transition psychotique : odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC95%) pour chaque intervention en prenant l'intervention adaptée aux besoins (NBI) comme comparateur

Types d'intervention	OR à 6 mois (IC95%)	OR à 12 mois (IC95%)
<b>Intervention psychologique intégrative</b>	0,06 (0,00-1,90)	0,04 (0,00-1,06)
<b>Thérapie familiale + NBI</b>	0,17 (0,01-2,69)	
<b>TCC-F + TCC-V + NBI</b>	0,22 (0,02-2,17)	0,21 (0,03-1,60)
<b>Olanzapine + NBI</b>	0,29 (0,03-2,57)	0,15 (0,02-1,25)
<b>TCC-F + Risperidone+ NBI</b>	0,21 (0,04-1,08)	0,43 (0,11-1,68)
<b>Ziprasione+NBI</b>	0,52 (0,03-10,72)	
<b>D-serine+NBI</b>	0,56 (0,03-11,51)	
<b>Omega-3+NBI</b>	0,64 (0,15-5,73)	0,64 (0,18-2,26)
<b>TCC-F + NBI</b>	0,73 (0,27-2,01)	0,58 (0,23-1,47)
<b>Aripiprazole + NBI</b>	0,94 (0,15-5,73)	1,39 (0,26-7,28)

Une revue Cochrane réalisée par l'équipe de Kuharic a été publiée en novembre 2019 et aborde les interventions destinées aux phases prodromiques de psychose [79]. L'objectif principal est d'évaluer la sécurité et l'efficacité des différents types d'intervention chez des sujets aux stades prodromiques de psychose. L'objectif secondaire est de comparer l'efficacité des interventions. Cette revue inclut 20 essais randomisés contrôlés, soit 2151 sujets. Concernant les risques de biais, 8 études décrivent correctement la génération de séquence de randomisation et sont donc à faible risque de biais de sélection, les autres sont à risque incertain. Le secret de l'attribution est décrit correctement dans une étude qui est à faible risque de biais de sélection, les autres sont à risque incertain ; 8 études sont à faible risque de biais de performance (double aveugle) et les autres sont à haut risque ; 11 études sont à faible risque de biais de détection (évaluateurs en aveugle des résultats), 3 à risque incertain et 6 à haut risque. 6 études sont à faible risque de biais d'attrition (moins de 30% de perdus de vue), 8 à risque incertain (entre 30 et 50% de perdus de vue ou raisons de l'arrêt de l'étude non claires), et 6 à haut risque (plus de 50% de perdus de vue). Le risque de biais de notification est incertain dans 10 études (qui n'ont pas rapporté tous les résultats prévus), les autres études sont à faible risque. En ce qui concerne la tolérance des interventions, les résultats montrent une différence significative entre les acides aminés et le placebo en faveur des acides aminés sur la prise de poids à 8 semaines. L'amisulpride + NBI apparaît comme significativement moins bien toléré que NBI seule sur le plan de l'augmentation de la prolactine, de l'asthénie, de la mémoire, de la qualité du sommeil, de l'hypersudation et de la diminution de la libido. Pour l'olanzapine + thérapie de soutien, on note une différence significative avec le placebo+ thérapie de soutien sur le pouls assis et la fatigue à 12 mois ainsi que sur la prise de poids à 8 semaines et à 12 mois en faveur du placebo+ thérapie de soutien. Les

autres analyses ne montrent pas de différence significative entre les groupes sur l'évaluation des effets indésirables. Les résultats montrent une diminution du risque de transition psychotique chez les sujets traités par omega-3 comparé au placebo à 7 ans de suivi (1 étude) et chez les sujets traités par TCC + thérapie de soutien comparé à la thérapie de soutien seule à 12 mois (5 études), 18 mois (2 études) et 24 mois de suivi (1 étude). Les autres comparaisons ne montrent pas de résultats significatifs en faveur d'une intervention spécifique comparé à un groupe témoin. Les résultats sont reportés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Méta-analyse de Kuharic et al. (2019) : interventions comparées, études incluses, nombres de sujets inclus et résultats sur la transition psychotique : risque relatif (RR) et intervalle de confiance à 95% (IC95%)

<b>Intervention vs témoin</b>	<b>Etudes</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>
Suppléments nutritifs	Acides aminés vs placebo : <i>Kantrowitz et al. 2015, Woods et al. 2017</i>	52	0,48	0,08-2,98
	Omega-3 vs placebo: <i>Amminger et al 2010 et 2015 McGorry et al. 2017</i>	385 81	A 12 mois : 0,50 A 7 ans : 0,24	0,08-3,08 0,09-0,67
TCC+ thérapie de soutien vs thérapie de soutien	<i>Addington et al. 2011 Morrison et al. 2012 Morrison et al. 2004 Van der Gaag et al. 2013 Bechdolf et al. 2012</i>	728 252 128 210	A 12 mois 0,47 A 18 mois 0,45 A 24 mois 0,32 A 4 ans : 0,58	0,29-0,76 0,23-0,89 0,11-0,92 0,31-1,12
TCC+risperidone vs TCC+placebo	<i>McGorry et al. 2012</i>	87	1,02	0,39-2,67
TCC+NBI+risperidone vs NBI	<i>McGorry et al. 2002</i>	59	A 12 mois :0,54 A 4 ans : 0,75	0,23-1,30 0,39-1,46
TCC vs thérapie de soutien	<i>McGorry et al. 2012</i>		0,74	0,28-1,98
TCC+thérapie de soutien vs NBI+thérapie de soutien			6,32	0,32-117,09
TCC+ thérapie de soutien vs NDLR	<i>Stain et al. 2016</i>	57	6,32	0,34-117,09
TCC+risperidone vs thérapie de soutien	<i>McGorry 2012</i>		0,76	0,28-2,03
TCC+placebo vs thérapie de soutien + placebo		72	0,74	0,28-1,98
RC vs tablettes	<i>Choi et al. 2017 Piskulic et al. 2015 Loewy et al. 2016</i>		Pas de données sur la transition psychotique	
Thérapie familiale vs soins renforcés	<i>Miklowitz et al 2014 McFarlane et al. 2015</i>	229	0,54	0,18-1,59
Intervention psychologique intégrative vs prise en charge habituelle	<i>Nordentoft et al. 2006</i>	79	A 2 ans : 0,57	0,28-1,15
Antipsychotiques	Amisulpride +NBI vs NBI : <i>Rurhmann et al. 2007</i>		Pas de données sur la transition psychotique	
	Olanzapine +thérapie de soutien vs thérapie de soutien : <i>Mcglashan et al. 2006</i>	60	A 12 mois : 0,58	0,28-1,18

Les auteurs concluent que les résultats suggèrent qu'un traitement par omega-3 pourrait prévenir la transition psychotique mais cette preuve est de faible qualité et il est nécessaire d'effectuer des recherches supplémentaires pour confirmer ce résultat. Les autres comparaisons ne montrent pas de claires différences d'effet pour prévenir la transition psychotique mais les preuves actuelles sont de faibles qualités et insuffisantes pour tirer des conclusions robustes.

## **5.2. Efficacité sur les symptômes psychotiques atténués**

Deux méta-analyses publiées en 2018 s'intéressent à l'efficacité des traitements sur les symptômes psychotiques positifs atténués chez les sujets à ultra haut risque de psychose. La méta-analyse de Devoe et al. [80] inclue des essais randomisés contrôlés et des études observationnelles non randomisées tandis que la méta-analyse de l'équipe de Davies [81] n'inclue que des essais randomisés contrôlés. Le critère de jugement principal est le niveau de symptômes psychotiques positifs atténués évalué à l'aide d'échelles telles que la PANSS, la CAARMS, la BRPS et la SIPS. Le groupe témoin « intervention basée sur les besoins » (NBI) inclue les soins renforcés, les prises en charge habituelles, les soins de proximité, la surveillance et les interventions selon les besoins. Les résultats de la méta-analyse de l'équipe de Devoe montrent pour l'analyse par comparaison (17 études) que la TCC est associée à une tendance à la réduction des APS à 12 mois en comparaison aux groupes témoins. La méta-analyse en réseau (13 études) montre une tendance en faveur de la thérapie familiale à 6 mois et une tendance en faveur de la TCC à 12 mois en comparaison aux autres interventions. Aucun résultat n'est statistiquement significatif. La méta-analyse en réseau de l'équipe de Davies (14 études) montre que l'intervention par ziprasidone+NBI est supérieure à NBI seul, à risperidone+TCC+NBI et à TCC+NBI à 6 mois. Cependant, ces résultats ne sont basés que sur une étude, ne se maintiennent pas après analyse de sensibilité, et l'intervention apparaît comme la moins acceptable (l'acceptabilité étant évaluée par le nombre de sujets ayant abandonné l'étude). L'analyse par comparaison montre des résultats significatifs en faveur de la TCC+NBI comparée à NBI seul sur la réduction des APS à 12 mois. Ces résultats ne sont plus significatifs après analyse de sensibilité. Les résultats ne montrent pas de différence significative en ce qui concerne l'acceptabilité entre les différents traitements à 6 et à 12 mois excepté pour l'aripiprazole+NBI qui est significativement plus acceptable que l'olanzapine+NBI.

## **5.3. Efficacité sur le fonctionnement**

Van der Gaag rapporte comme critère de jugement secondaire dans sa méta-analyse [70] les résultats de 6 études qui évaluent le fonctionnement social à l'aide de la GAF ou de la SOFAS. Il est retrouvé une différence non significative en faveur de la condition expérimentale à 12 mois.

La méta-analyse de Schmidt [71] rapporte les résultats de 7 essais randomisés contrôlés qui évaluent les effets de l'intervention spécialisée sur le fonctionnement entre 2 et 6 mois, 8 à 12 mois et entre 18 et 48 mois. Les résultats sont en faveur d'une amélioration du fonctionnement à 6 mois pour les sujets recevant une intervention spécialisée. Les résultats à 6 et 12 mois sont significativement hétérogènes. A 12 mois ils ne retrouvent pas d'amélioration significative en faveur de l'intervention spécifique. Entre 18 et 48 mois les auteurs ne retrouvent pas d'effet significatif sur le fonctionnement.

En 2018 l'équipe de Devoe publie une méta-analyse [82] s'intéressant à l'impact des interventions sur le fonctionnement social des individus à haut risque clinique de psychose. Le fonctionnement social est ici défini par la quantité et la qualité des relations entre pairs, le niveau de conflits avec les pairs, les relations intimes et l'implication avec les membres de la famille. Les études incluses évaluent le fonctionnement social à l'aide des échelles suivantes : la Global functioning social scale, la Social and occupational functioning assessment scale (SOFAS), la Social functioning scale, ou la Social adjustment scale. La méta-analyse inclue 11 essais randomisés contrôlés. Les résultats ne retrouvent pas d'amélioration significative du fonctionnement en faveur d'une intervention.

#### **5.4. Efficacité sur les symptômes négatifs**

La méta-analyse de Stafford [69] examine les effets des différentes interventions sur les symptômes négatifs en tant que critère de jugement secondaire et retrouve une seule étude montrant une différence significative sur l'amélioration des symptômes négatifs à 12 mois en faveur des omega-3. Les preuves sont considérées comme de faible qualité.

Devoe et al. publient en 2018 une méta-analyse des interventions examinant les résultats sur les symptômes négatifs chez les sujets à haut risque clinique de psychose [83]. Ils incluent dans la revue qualitative 32 études soit 2463 sujets, 13 études observationnelles non randomisées ou non contrôlées et 19 essais randomisés contrôlés. Seules 22 études sont incluses dans la méta-analyse. Les symptômes négatifs sont évalués par la PANSS, la SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms), la SOPS ou la CAARMS. Aucune des interventions ne montre d'efficacité statistiquement significative pour réduire les symptômes négatifs, cependant les résultats montrent une tendance vers la réduction significative des symptômes négatifs en faveur des modulateurs NMDAR (glycine et D-sérine) comparé au placebo. Ceux-ci semblent plus efficaces que les autres interventions dans la méta-analyse en réseau.

## 6. Discussion

L'intervention précoce se développe depuis maintenant plus d'une vingtaine d'années et de multiples études portant sur les traitements proposés aux sujets à haut risque de psychose ont été publiées. L'objectif principal de la majorité des études est de déterminer si un type d'intervention en particulier est efficace pour prévenir la transition psychotique. Il apparaît clair que l'utilisation des antipsychotiques est controversée, aux vues d'une efficacité non clairement prouvée et d'effets indésirables notables. Les recherches tendent donc à favoriser les interventions psychosociales. Parmi celles-ci les études portant sur la TCC sont les plus nombreuses. Les résultats semblent tendre vers un effet bénéfique de la TCC mais ne sont pas toujours statistiquement significatifs et restent hétérogènes. La remédiation cognitive pourrait permettre une amélioration de la cognition et potentiellement du fonctionnement des individus à ultra haut risque. Peu d'études portent sur les interventions familiales, et il est difficile de conclure de façon globale sur leur effet car elles n'évaluent pas un même protocole de thérapie familiale et incluent d'autres prises en charges psychosociales. Cependant les résultats sont en faveur d'un effet bénéfique sur le fonctionnement et du fait du jeune âge des patients l'intégration de la famille dans les soins apparaît essentielle. L'intervention psychologique intégrative qui consiste en une combinaison de différentes approches psychosociales paraît prometteuse. Les agents neuroprotecteurs pourraient être intéressants mais les études doivent être répliquées pour pouvoir tirer des conclusions. Les différentes méta-analyses réalisées suggèrent qu'une intervention précoce est efficace pour réduire le risque de transition psychotique ou pour la retarder, avec une réduction du risque de développer un premier épisode psychotique pouvant aller de 54% à 64% à 12 mois selon les premières méta-analyses [68,70,71]. Cependant les données de la littérature ne permettent pas à l'heure actuelle de recommander un type d'intervention en particulier.

Sur la base de ces méta-analyses ont été fondées plusieurs guides de recommandations sur la prise en charge des sujets à haut risque de psychose, qui sont synthétisés dans la figure 3 :

- Les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni, 2014) [84] qui se basent sur la méta-analyse de Stafford (2013) [69].
- Les recommandations de l'European Psychiatric Association (EPA, 2015) [71] qui s'appuient sur la méta-analyse de Schmidt (2015) [71].
- Les recommandations australiennes (2016) [85] selon leur propre revue de la littérature.
- Les recommandations canadiennes (2017) [86] qui sont issues des recommandations du NICE 2014 et de l'EPA 2015.

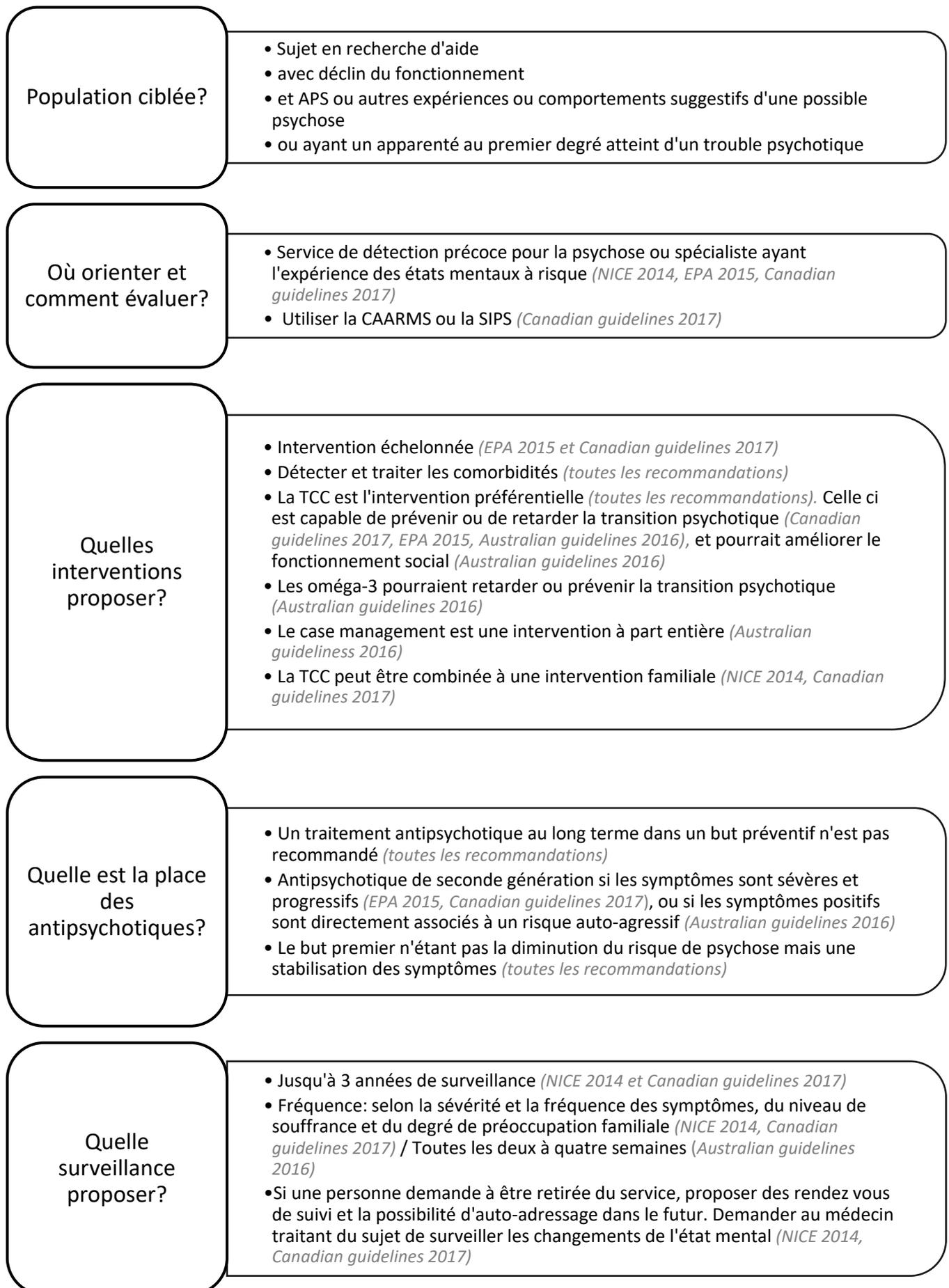


Figure 3: Synthèse des recommandations sur la prise en charge des sujets UHR : recommandations NICE (2014), EPA (2015), australiennes (2016) et canadiennes (2017)

L'EPA [71] précise que les critères UHR chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans devraient être interprétés avec précaution : les taux de transition s'avèrent en effet inférieurs dans ces échantillons et les manifestations psychotiques sont plus fréquentes. L'EPA suggère que les interventions spécifiques chez les enfants et adolescents ne devraient pas avoir une visée uniquement préventive mais devraient cibler une amélioration du fonctionnement ainsi que les autres problèmes psychosociaux et troubles psychiques comorbides. Les symptômes UHR devraient être surveillés soigneusement pour repérer une progression potentielle et les interventions proposées devraient être adaptées selon l'évolution des symptômes.

Les recommandations australiennes sont les seules à aborder le case management, qui est pourtant amplement appliqué dans les centres d'interventions précoces. Le case manager a un rôle de référent de première ligne. Il s'agit d'un professionnel qui suit le sujet tout au long du suivi en centre d'intervention précoce (souvent sur 2 ou 3 ans). Il coordonne les soins, et aide le patient à réaliser tout ce qui doit être fait au niveau de ses soins et de ses projets de vie [85]. Les enjeux du case management sont de faciliter l'engagement dans les soins et la continuité des soins.

Ces recommandations internationales devraient être interprétées avec précaution étant donné qu'elles se basent sur des méta-analyses qui ne sont pas mises à jour. Or les résultats dans ce domaine sont encore peu consensuels et de nouvelles études émergent encore régulièrement sur le sujet. Par conséquent ces recommandations devraient être régulièrement révisées en prenant en compte les nouvelles données de la littérature.

Les recommandations canadiennes et de l'EPA rappellent que l'intervention précoce chez les sujets UHR ne devrait pas seulement viser la prévention du premier épisode psychotique, mais aussi le développement et le maintien du fonctionnement. L'objectif doit être le maintien du jeune dans son milieu social, professionnel ou scolaire. La transition psychotique est souvent le critère de jugement principal des études, pourtant il est nécessaire que plus d'études centrent leurs résultats sur le fonctionnement. D'autre part une des limites actuelles des études est qu'elles utilisent fréquemment l'échelle GAF pour évaluer le fonctionnement. Or dans cette échelle le niveau de fonctionnement est évalué de manière intriquée avec l'intensité des symptômes psychiatriques. Par conséquent, on ne peut pas savoir si un effet positif sur le fonctionnement est médié par l'amélioration des symptômes, si les symptômes s'améliorent sans amélioration du fonctionnement, ou s'il y a une réelle amélioration du pronostic fonctionnel grâce aux programmes d'intervention précoce. Les études futures devraient explorer le fonctionnement et les symptômes séparément.

Les recommandations actuelles s'accordent à orienter les sujets susceptibles de présenter un état mental à risque vers des centres de détection et d'intervention précoce. Ceux-ci sont

maintenant développés dans de nombreux pays. Le premier modèle est le programme EPPIC de la clinique PACE à Melbourne créée par l'équipe de McGorry dans les années 1990. Ces programmes proposent de dispenser des soins spécialisés dans un cadre spécifique, de préférence non stigmatisant et facile d'accès, pour des durées de suivi de deux à trois ans. Les individus qui développent un premier épisode psychotique après avoir été traités dans la phase prodromique semblent présenter un meilleur devenir comparés à ceux qui n'ont pas reçu une telle intervention: l'étude de Valmaggia et al. en 2015 compare chez des sujets ayant fait un premier épisode psychotique le devenir de ceux qui ont été pris en charge dans le service d'intervention précoce OASIS à Londres au cours de la phase prodromique, à ceux qui n'ont pas bénéficié d'une intervention précoce [87]. Les sujets ayant été pris en charge dans le service OASIS ont une moindre durée de psychose non traitée, sont moins hospitalisés et sont plus nombreux à avoir un emploi. On ne peut cependant exclure l'hypothèse que le groupe ayant été orienté vers le service OASIS, étant donné qu'il se compose de sujets en demande d'aide par rapport à leur état, pourrait constituer un sous-groupe de sujets développant un premier épisode psychotique de meilleur pronostic. Selon un article de Nieman et McGorry paru en 2015 dans *Lancet Psychiatry* [88], en pratique clinique générale, les praticiens qui prennent en charge des sujets présentant un état mental à risque présument que ceux-ci ont besoin de faibles doses d'antipsychotiques devant la présence de symptômes psychotiques atténués, bien que de telles pratiques soient déconseillées par les recommandations internationales. Dans une étude naturaliste de Nieman et al. [89] 21% des sujets états mentaux à risque avaient reçu une prescription d'antipsychotiques par le professionnel de santé qui les avait orientés vers le centre d'intervention précoce. L'absence de connaissance du concept des états mentaux à risque et de la mise en œuvre de la détection et du traitement des états mentaux à risque pourrait conduire à une sur-prescription non indiquée d'antipsychotiques.

L'une des caractéristiques de la population UHR limitant l'étude des interventions dans cette population est son hétérogénéité, en termes de symptômes et de risque de transition psychotique. En 2016 l'équipe de Fusar-Poli étudie les différences entre les sous-groupes des critères UHR [6]. Elle compare le risque de transition psychotique entre des sujets BLIPS, APS, GRD et des sujets évalués dans un centre de détection précoce pour suspicion d'état mental à risque mais n'ayant pas répondu aux critères UHR. Cette méta-analyse retrouve des taux de transition pour le groupe BLIPS supérieurs aux groupes APS seul et APS et GRD combinés dont les taux de transition sont eux-mêmes supérieurs au groupe GRD seul (à 24, 36 et 48 mois de suivi). Du fait de cette hétérogénéité, un modèle d'intervention selon différents stades cliniques semblerait pertinent. Il s'agirait de fournir le bon traitement à la bonne personne au bon moment. Fusar-Poli, McGorry et Kain [90] proposent en 2017 une version révisée du premier modèle de

stades cliniques qui avait été proposé par l'équipe de McGorry (voir tableau 7). Les interventions proposées sont adaptées selon le risque de transition psychotique et la sévérité des symptômes. Le stade 0 correspond au risque génétique asymptomatique, pour lequel est proposé une éducation à la santé mentale et une psychoéducation familiale. Le stade 2 correspond au seuil du premier épisode psychotique, pour lequel les antipsychotiques sont indiqués.

Tableau 7 : Modèle révisé de stades cliniques pour les troubles psychotiques selon Fusar-Poli, McGorry et Kane : stades cliniques 1a, 1b et 1c correspondant aux sujets à haut risque clinique de psychose [90]

Stade clinique	Définition	Transition psychotique à 2 ans	Interventions
1a	Symptômes négatifs et cognitifs	3%	Education à la santé mentale Psychoéducation familiale Réduction active du mésusage de substances
1b	Symptômes psychotiques atténués	19%	Psychoéducation familiale et individuelle Réduction active du mésusage de substances Soutien professionnel Thérapies psychologiques
1c	Episodes psychotiques brefs spontanément résolutifs	39%	Idem 1b Surveillance rapprochée

## **7. Conclusion**

Les données actuelles de la littérature suggèrent que l'intervention précoce peut réduire le risque de transition vers la psychose à 12 mois. Un suivi plus long sur de grands échantillons est nécessaire pour tester véritablement la prévention. A ce jour il n'y a pas de preuves qu'un traitement spécifique soit plus efficace qu'un autre que ce soit pour réduire la transition psychotique ou pour permettre une amélioration du fonctionnement ou des symptômes. Des recommandations internationales ont été établies et recommandent l'utilisation des thérapies cognitivo-comportementales en première intention. Les antipsychotiques devraient être réservés aux sujets présentant des symptômes sévères et résistants aux interventions psychosociales. Il est essentiel de traiter les comorbidités : troubles anxieux, troubles dépressifs, troubles de l'usage de substance. Les interventions spécifiques devraient à l'avenir être abordées sur le plan de l'efficacité sur l'amélioration du fonctionnement du sujet afin de permettre son maintien dans son environnement social, scolaire ou professionnel et ainsi cibler la prévention du handicap. Les options thérapeutiques devraient être soigneusement pondérées selon les besoins du sujet, et pour ce faire un modèle d'intervention selon différents stades cliniques semble adapté.

## 8. Bibliographie

1. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 2014;205:88-94.
2. Yung AR, McGorry PD. The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophr. Bull.* 1996;22:353-70.
3. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr. Bull.* 1996;22:283-303.
4. Schultze-Lutter F. Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept. *Schizophr. Bull.* 2009;35:5-8.
5. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 2012;69:220-9.
6. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, et al. Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
7. Fusar-Poli P, Bechdorf A, Taylor MJ, Bonoldi I, Carpenter WT, Yung AR, et al. At Risk for Schizophrenic or Affective Psychoses? A Meta-Analysis of DSM/ICD Diagnostic Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Schizophr. Bull.* 2013;39:923-32.
8. Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F. Course of clinical high-risk states for psychosis beyond conversion. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018;268:39-48.
9. de Wit S, Schothorst PF, Oranje B, Ziermans TB, Durston S, Kahn RS. Adolescents at ultra-high risk for psychosis: long-term outcome of individuals who recover from their at-risk state. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2014;24:865-73.
10. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized Controlled Trial of Interventions Designed to Reduce the Risk of Progression to First-Episode Psychosis in a Clinical Sample With Subthreshold Symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002;59:921-8.
11. Phillips L, McGorry P, Yuen H, Ward J, Donovan K, Kelly D, et al. Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 2007;96:25-33.
12. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine Versus Placebo in Patients Prodromally Symptomatic for Psychosis. *Am. J. Psychiatry* 2006;163:790-9.
13. Ruhrmann S, Bechdorf A, Kühn K-U, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B, et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 2007;51:s88-95.

14. Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdolf A, Klosterkötter J, Wagner M, et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004;254:117-28.
15. Woods SW, Tully EM, Walsh BC, Hawkins KA, Callahan JL, Cohen SJ, et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome. *Br. J. Psychiatry* 2007;191:s96-101.
16. Berger G, Dell'Olio M, Amminger P, Cornblatt B, Phillips L, Yung A, et al. Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Interv. Psychiatry* 2007;1:114-27.
17. Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? *The Lancet* 2007;370:1746-8.
18. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J. Clin. Psychiatry* 2007;68:546-57.
19. Walker EF, Cornblatt BA, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, et al. The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression: A naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr. Res.* 2009;115:50-7.
20. Fusar-Poli P, Frascarelli M, Valmaggia L, Byrne M, Stahl D, Rocchetti M, et al. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychol. Med.* 2015;45:1327-39.
21. Schlögelhofer M, Amminger GP, Schaefer MR, Fusar-Poli P, Smesny S, McGorry P, et al. Polyunsaturated fatty acids in emerging psychosis: a safer alternative? *Early Interv. Psychiatry* 2014;8:199-208.
22. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010;67:146-54.
23. Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2000;47:8-21.
24. Amminger GP, Schäfer MR, Schlögelhofer M, Klier CM, McGorry PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat. Commun.* 2015;6:7934.
25. Amminger GP, Mechelli A, Rice S, Kim S-W, Klier CM, McNamara RK, et al. Predictors of treatment response in young people at ultra-high risk for psychosis who received long-chain omega-3 fatty acids. *Transl. Psychiatry* 2015;5:e495.
26. McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, et al. Effect of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
27. Cadenhead K, Addington J, Cannon T, Cornblatt B, Mathalon D, McGlashan T, et al. 23. Omega-3 Fatty Acid Versus Placebo in a Clinical High-Risk Sample From the North American Prodrome Longitudinal Studies (NAPLS) Consortium. *Schizophr. Bull.* 2017;43:S16.

28. Berger GE, Wood SJ, Ross M, Hamer CA, Wellard RM, Pell G, et al. Neuroprotective effects of low-dose lithium in individuals at ultra-high risk for psychosis. A longitudinal MRI/MRS study. *Curr. Pharm. Des.* 2012;18:570-5.
29. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol. Psychiatry* 1999;46:929-40.
30. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications* 4th edition.
31. Woods SW, Walsh BC, Hawkins KA, Miller TJ, Saksá JR, D'Souza DC, et al. Glycine treatment of the risk syndrome for psychosis: Report of two pilot studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013;23:931-40.
32. Kantrowitz JT, Woods SW, Petkova E, Cornblatt B, Corcoran CM, Chen H, et al. D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group mechanistic proof-of-concept trial. *Lancet Psychiatry* 2015;2:403-12.
33. Hutton P, Taylor PJ. Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 2014;44:449-68.
34. Inserm. *Psychothérapie : Trois approches évaluées* [Internet]. Les éditions Inserm; 2004 [cité 2019 déc 10]. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/146>
35. French P, Morrison AP. *Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis: a treatment approach*. Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2004.
36. Morrison AP. The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative approach to hallucinations and delusions. *Behav. Cogn. Psychother.* 2001;29:257-76.
37. Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: Randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 2004;185:291-7.
38. Addington J, Epstein I, Liu L, French P, Boydell KM, Zipursky RB. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 2011;125:54-61.
39. Morrison AP, French P, Stewart SLK, Birchwood M, Fowler D, Gumley AI, et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2012;344:e2233.
40. van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J, Dragt S, Ising HK, Klaassen RMC, et al. Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophr. Bull.* 2012;38:1180-8.
41. McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, Thampi A, et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelve-month outcome. *J. Clin. Psychiatry* 2013;74:349-56.

42. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, Harrigan S, Putzfeld V, Pukrop R, et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br. J. Psychiatry* 2012;200:22-9.
43. Stain HJ, Bucci S, Baker AL, Carr V, Emsley R, Halpin S, et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy versus non-directive reflective listening for young people at ultra high risk of developing psychosis: The detection and evaluation of psychological therapy (DEPTH) trial. *Schizophr. Res.* 2016;176:212-9.
44. Bechdolf A, Müller H, Stützer H, Lambert M, Karow A, Zink M, et al. 108. PREVENT: A Randomized Controlled Trial for the Prevention of First-Episode Psychosis Comparing Cognitive–Behavior Therapy (CBT), Clinical Management, and Aripiprazole Combined and Clinical Management and Placebo Combined. *Schizophr. Bull.* 2017;43:S56-7.
45. Bechdolf A, Muller H, Stutzer H, Wagner M, Maier W, Lautenschlager M, et al. Rationale and Baseline Characteristics of PREVENT: A Second-Generation Intervention Trial in Subjects At-Risk (Prodromal) of Developing First-Episode Psychosis Evaluating Cognitive Behavior Therapy, Aripiprazole, and Placebo for the Prevention of Psychosis. *Schizophr. Bull.* 2011;37:S111-21.
46. Hartmann JA, McGorry PD, Schmidt SJ, Amminger GP, Yuen HP, Markulev C, et al. Opening the Black Box of Cognitive-Behavioural Case Management in Clients with Ultra-High Risk for Psychosis. *Psychother. Psychosom.* 2017;86:292-9.
47. Cognitive Remediation Experts Workshop. Florence, Italy: 2010.
48. Centre ressource réhabilitation psychosociale et remédiation cognitive [Internet]. Réhabil. Psychosoc. Remédiation Cogn. [cité 2019 juin 13];Available from: <https://centre-ressource-rehabilitation.org/-ressources->
49. Les fonctions cognitives - Association québécoise des neuropsychologues | Association québécoise des neuropsychologues [Internet]. [cité 2019 août 11];Available from: <https://aqnp.ca/la-neuropsychologie/les-fonctions-cognitives/>
50. August SM, Kiwanuka JN, McMahon RP, Gold JM. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Clinical and Cognitive Correlates. *Schizophr. Res.* 2012;134:76-82.
51. Bora E, Lin A, Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2014;130:1-15.
52. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 2012;69:562-71.
53. Mam-Lam-Fook C, Danset-Alexandre C, Pedron L, Amado I, Gaillard R, Krebs M-O. Neuropsychology of subjects with ultra-high risk (UHR) of psychosis: A critical analysis of the literature. *L'Encephale* 2017;43:241-53.
54. van Donkersgoed RJM, Wunderink L, Nieboer R, Aleman A, Pijnenborg GHM. Social Cognition in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis: A Meta-Analysis. *PloS One* 2015;10:e0141075.
55. Lee TY, Hong SB, Shin NY, Kwon JS. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2015;164:28-34.

56. Glenthøj LB, Hjorthøj C, Kristensen TD, Davidson CA, Nordentoft M. The effect of cognitive remediation in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr.* 2017;3:20.
57. Rauchensteiner S, Kawohl W, Ozgurdal S, Littmann E, Gudlowski Y, Witthaus H, et al. Test-performance after cognitive training in persons at risk mental state of schizophrenia and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011;185:334-9.
58. Hooker CI, Carol EE, Eisenstein TJ, Yin H, Lincoln SH, Tully LM, et al. A pilot study of cognitive training in clinical high risk for psychosis: initial evidence of cognitive benefit. *Schizophr. Res.* 2014;157:314-6.
59. Piskulic D, Barbato M, Liu L, Addington J. Pilot study of cognitive remediation therapy on cognition in young people at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res.* 2015;225:93-8.
60. Loewy R, Fisher M, Schlosser DA, Biagiante B, Stuart B, Mathalon DH, et al. Intensive Auditory Cognitive Training Improves Verbal Memory in Adolescents and Young Adults at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophr. Bull.* 2016;42 Suppl 1:S118-126.
61. Choi J, Stevens M, Deasy M, Haber LC, Dewberry MJ, Pearlson GD, et al. Pupillometer-based Neurofeedback Cognitive Training to Improve Processing Speed and Social Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *Psychiatr. Rehabil. J.* 2017;40:33-42.
62. Phillips LJ, Francey SM, Edwards J, McMurray N. Stress and psychosis: Towards the development of new models of investigation. *Clin. Psychol. Rev.* 2007;27:307-17.
63. O'Brien MP, Gordon JL, Bearden CE, Lopez SR, Kopelowicz A, Cannon TD. Positive family environment predicts improvement in symptoms and social functioning among adolescents at imminent risk for onset of psychosis. *Schizophr. Res.* 2006;81:269-75.
64. Miklowitz DJ, O'Brien MP, Schlosser DA, Addington J, Candan KA, Marshall C, et al. Family-focused treatment for adolescents and young adults at high risk for psychosis: results of a randomized trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2014;53:848-58.
65. O'Brien MP, Miklowitz DJ, Candan KA, Marshall C, Domingues I, Walsh BC, et al. A randomized trial of family focused therapy with populations at clinical high risk for psychosis: effects on interactional behavior. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2014;82:90-101.
66. McFarlane WR, Levin B, Travis L, Lucas FL, Lynch S, Verdi M, et al. Clinical and Functional Outcomes After 2 Years in the Early Detection and Intervention for the Prevention of Psychosis Multisite Effectiveness Trial. *Schizophr. Bull.* 2015;41:30-43.
67. Granö N, Karjalainen M, Ranta K, Lindgren M, Roine M, Therman S. Community-oriented family-based intervention superior to standard treatment in improving depression, hopelessness and functioning among adolescents with any psychosis-risk symptoms. *Psychiatry Res.* 2016;237:9-16.
68. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: A review of treatment effectiveness. *Schizophr. Res.* 2010;123:30-6.
69. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f185.

70. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr. Res.* 2013;149:56-62.
71. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur. Psychiatry* 2015;30:388-404.
72. Nordentoft M, Petersen L, Jeppesen P, Thorup AAE, Abel M-BH, Ohlenschlaeger J, et al. [OPUS: a randomised multicenter trial of integrated versus standard treatment for patients with a first-episode psychosis--secondary publication]. *Ugeskr. Laeger* 2006;168:381-4.
73. Phillips LJ, Nelson B, Yuen HP, Francey SM, Simmons M, Stanford C, et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: study design and baseline characteristics. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2009;43:818-29.
74. Yung AR, Phillips LJ, Nelson B, Francey SM, PanYuen H, Simmons MB, et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2011;72:430-40.
75. Tsujino N, Nemoto T, Morita K, Katagiri N, Ito S, Mizuno M. Long-term Efficacy and Tolerability of Perospirone for Young Help-seeking People at Clinical High Risk: a Preliminary Open Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:132-6.
76. O'Brien MP, Zinberg JL, Bearden CE, Daley M, Niendam TA, Kopelowicz A, et al. Psychoeducational multi-family group treatment with adolescents at high risk for developing psychosis. *Early Interv. Psychiatry* 2007;1:325-32.
77. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA, Radua J, Stahl D, Provenzani U, et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:196-209.
78. Woods S, Saksa J, Compton M, Daley M, Rajarethinam R, Graham K, et al. 112. Effects of Ziprasidone Versus Placebo in Patients at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophr. Bull.* 2017;43:S58.
79. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J, Rojnic Kuzman M, Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;2019.
80. Devoe DJ, Farris MS, Townes P, Addington J. Attenuated psychotic symptom interventions in youth at risk of psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry* 2019;13:3-17.
81. Davies C, Radua J, Cipriani A, Stahl D, Provenzani U, McGuire P, et al. Efficacy and Acceptability of Interventions for Attenuated Positive Psychotic Symptoms in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis: A Network Meta-Analysis. *Front. Psychiatry* 2018;9:187.
82. Devoe DJ, Farris MS, Townes P, Addington J. Interventions and social functioning in youth at risk of psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry* 2019;13:169-80.
83. Devoe DJ, Peterson A, Addington J. Negative Symptom Interventions in Youth at Risk of Psychosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 2018;44:807-23.

84. Overview | Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management | Guidance | NICE [Internet]. [cité 2020 janv 24];Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
85. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis - Second Edition Updated - Orygen, Revolution in Mind [Internet]. [cité 2020 févr 9];Available from: <https://www.orygen.org.au/Training/Resources/Psychosis/Clinical-practice-points/Australian-Clinical-Guidelines-for-Early-Psychosis>
86. Canadian Treatment Guidelines for Individuals at Clinical High Risk of Psychosis [Internet]. [cité 2020 janv 24];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593244/>
87. Valmaggia LR, Byrne M, Day F, Broome MR, Johns L, Howes O, et al. Reduced duration of untreated psychosis and need for admission in patients who engage with mental health services in the prodromal phase. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 2015;207:130-4.
88. Nieman DH, McGorry PD. Detection and treatment of at-risk mental state for developing a first psychosis: making up the balance. *Lancet Psychiatry* 2015;2:825-34.
89. Nieman DH, Rike WH, Becker HE, Dingemans PM, van Amelsvoort TA, de Haan L, et al. Prescription of antipsychotic medication to patients at ultra high risk of developing psychosis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009;24:223-8.
90. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.

## 9. Serment d'Hippocrate

*Version du Serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le Bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n°4)*

« 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. »

**Titre :** Prise en charge thérapeutique des états mentaux à risque de transition vers un trouble psychotique : une revue de la littérature

**Résumé :** La détection et l'intervention précoce des sujets développant un trouble psychotique est un sujet d'intérêt depuis les années 1990, avec la naissance du concept d'états mentaux à risque de transition psychotique ou « sujets à ultra haut risque ». Une fois les sujets à haut risque détectés, leur prise en charge pose question : quelles sont les interventions possibles pour ces sujets en demande d'aide mais dont la majorité ne feront pas de transition psychotique ? Cette thèse explore cette question à travers une synthèse des données de la littérature afin de déterminer s'il est possible de recommander des interventions spécifiques pouvant prévenir la transition psychotique, améliorer les symptômes, le fonctionnement et la qualité de vie du sujet. Les études publiées s'intéressent d'une part aux traitements pharmacologiques, telles que les antipsychotiques, les antidépresseurs, les oméga-3 et autres neuroprotecteurs, et d'autre part aux prises en charge non médicamenteuses notamment la thérapie cognitivo-comportementale, la remédiation cognitive et la psychothérapie familiale. Les différentes méta-analyses sur le sujet suggèrent que l'intervention précoce peut réduire le risque de transition vers la psychose à 12 mois. A ce jour il n'y a pas de preuves qu'un traitement spécifique soit plus efficace qu'un autre que ce soit pour réduire la transition psychotique ou pour permettre une amélioration du fonctionnement ou des symptômes. Des recommandations internationales ont été établies et recommandent l'utilisation des thérapies cognitivo-comportementales en première intention. L'usage des antipsychotiques devrait être réservé aux sujets présentant des symptômes sévères et résistants aux interventions psychosociales. Les recherches sur le sujet doivent se poursuivre, il semblerait intéressant d'aborder les interventions sur le plan de l'efficacité sur l'amélioration du fonctionnement du sujet, et d'envisager un modèle d'intervention selon différents stades cliniques.

**Mots clés :** Trouble psychotique, prévention, état mental à risque, sujet à ultra haut risque, transition psychotique, prise en charge thérapeutique, intervention précoce

**Discipline :** Psychiatrie

UFR DES SCIENCES MEDICALES, UNIVERSITE DE BORDEAUX

146 rue Léo Saignat, 33076 BORDEAUX CEDEX