



**HAL**  
open science

# États mentaux à risque de transition psychotique : revue de la littérature en France et à l'étranger

Louise Simonneau

► **To cite this version:**

Louise Simonneau. États mentaux à risque de transition psychotique : revue de la littérature en France et à l'étranger. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03171975

**HAL Id: dumas-03171975**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03171975v1>**

Submitted on 17 Mar 2021

**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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

Année 2019/2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 5 Octobre 2020

par

Louise SIMONNEAU

Née le 09/10/1987 à Nantes (*Loire-Atlantique*)

TITRE DE LA THÈSE :

**ÉTATS MENTAUX À RISQUE DE TRANSITION PSYCHOTIQUE:  
REVUE DE LA LITTÉRATURE EN FRANCE ET À L'ÉTRANGER**

**Président :** Madame le Professeur Perrine BRAZO

Membres : Madame le Professeur Sonia DOLLFUS

Monsieur le Professeur Pascal DELAMILLIEURE

Madame le Docteur Sophie MEUNIER

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Sophie MEUNIER**

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

<b>M.</b>	<b>ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme</b>	<b>FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M.</b>	<b>FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M.</b>	<b>GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M.</b>	<b>GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>Mme</b>	<b>GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M.</b>	<b>HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M.</b>	<b>HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme</b>	<b>HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M.</b>	<b>HANOUIZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M.</b>	<b>HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M.</b>	<b>ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M.</b>	<b>JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme</b>	<b>JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M.</b>	<b>JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M.</b>	<b>LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M.</b>	<b>LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme</b>	<b>LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M.</b>	<b>LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M.</b>	<b>LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M.</b>	<b>MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M.</b>	<b>MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M.</b>	<b>MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M.</b>	<b>MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M.</b>	<b>MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M.</b>	<b>MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M.</b>	<b>MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M.</b>	<b>MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M.</b>	<b>NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M.</b>	<b>PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M.</b>	<b>PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme</b>	<b>PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M.</b>	<b>QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophthalmologie
<b>Mme</b>	<b>RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
<b>M.</b>	<b>RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M.</b>	<b>REPESSE Yohann</b>	Hématologie
<b>M.</b>	<b>REZNIK Yves</b>	Endocrinologie

<b>M.</b>	<b>ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M.</b>	<b>ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme</b>	<b>THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M.</b>	<b>TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M.</b>	<b>TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>M.</b>	<b>TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>Mme</b>	<b>VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M.</b>	<b>VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme</b>	<b>VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M.</b>	<b>VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>M.</b>	<b>DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>Mme</b>	<b>DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M.</b>	<b>GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M.</b>	<b>LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M.</b>	<b>SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

#### **PRCE**

<b>Mme</b>	<b>LELEU Solveig</b>	Anglais
------------	----------------------	---------

#### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>M.</b>	<b>HURAUULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
<b>Mme</b>	<b>KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M.</b>	<b>LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M.</b>	<b>LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
<b>M.</b>	<b>VIADER Fausto</b>	Neurologie

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS****HOSPITALIERS**

<b>M.</b>	<b>ALEXANDRE Joachim</b>	Pharmacologie clinique
<b>Mme</b>	<b>BENHAÏM Annie</b>	Biologie cellulaire
<b>M.</b>	<b>BESNARD Stéphane</b>	Physiologie
<b>Mme</b>	<b>BONHOMME Julie</b>	Parasitologie et mycologie
<b>M.</b>	<b>BOUVIER Nicolas</b>	Néphrologie
<b>M.</b>	<b>COULBAULT Laurent</b>	Biochimie et Biologie moléculaire
<b>M.</b>	<b>CREVEUIL Christian</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M.</b>	<b>DE BOYSSON Hubert</b>	Médecine interne
<b>Mme</b>	<b>DINA Julia</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme</b>	<b>DUPONT Claire</b>	Pédiatrie
<b>M.</b>	<b>ÉTARD Olivier</b>	Physiologie
<b>M.</b>	<b>GABEREL Thomas</b>	Neurochirurgie
<b>M.</b>	<b>GRUCHY Nicolas</b>	Génétique
<b>M.</b>	<b>GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>M.</b>	<b>HITIER Martin</b>	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
<b>M.</b>	<b>ISNARD Christophe</b>	Bactériologie Virologie
<b>M.</b>	<b>JUSTET Aurélien</b>	Pneumologie
<b>Mme</b>	<b>KRIEGER Sophie</b>	Pharmacie
<b>M.</b>	<b>LEGALLOIS Damien</b>	Cardiologie
<b>Mme</b>	<b>LELONG-BOULOUARD Véronique</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme</b>	<b>LEVALLET Guénaëlle</b>	Cytologie et Histologie
<b>M.</b>	<b>MITTRE Hervé</b>	Biologie cellulaire

<b>M.</b>	<b>SESBOÛÉ Bruno</b>	Physiologie
<b>M.</b>	<b>TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M.</b>	<b>VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme</b>	<b>ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>COUETTE Pierre-André</b>	Médecine générale
<b>Mme</b>	<b>NOEL DE JAEGHER Sophie</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>PITHON Anni</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>SAINMONT Nicolas</b>	Médecine générale
<b>Mme</b>	<b>SCHONBRODT Laure</b>	Médecine générale

**MAITRES DE CONFERENCES EMERITES**

<b>Mme</b>	<b>DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme</b>	<b>DERLON-BOREL Annie</b>	Hématologie
<b>Mme</b>	<b>LEPORRIER Nathalie</b>	Génétique

## **REMERCIEMENTS**

### ***Aux membres du jury de cette thèse***

À Madame le Professeur Perrine Brazo

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie aussi de m'avoir acceptée parmi les internes de psychiatrie, pour vos conseils et la bienveillance que vous m'avez témoignée pendant mon cursus. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Professeur Sonia Dollfus

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail. Votre savoir et votre enseignement ont marqué mon internat et resteront précieux. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Pascal Delamillieure

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury. Votre pédagogie et les semestres passés au centre Esquirol ont été d'une extrême richesse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

### ***À ma directrice de thèse, le Docteur Sophie Meunier***

Je ne vous remercierai jamais assez de la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer mon travail. Vous êtes restée merveilleusement patiente et bienveillante pendant ce long processus.

Votre engagement et votre détermination à donner les meilleurs soins possibles sont un exemple et votre rigueur intellectuelle est une leçon. J'aurai à cœur de ne pas les oublier. Je vous redis ici ma gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi.

### ***Aux médecins et aux professionnels qui ont contribué à ma formation***

Aux praticiens, chefs de clinique, assistants et co-internes qui m'ont fait profiter de leurs leçons, de leur expérience et de leurs supervisions.

En particulier au Dr Nathou. Merci pour ta pédagogie, ta gentillesse et ton humour.

Aux équipes soignantes et à tous les professionnels qui m'ont accueillie dans leurs services et dont j'ai beaucoup appris.

Aux secrétaires qui ont eu affaire à moi et n'ont pas perdu patience.

À Mme Curto, pour sa disponibilité et son efficacité.

### ***Aux patients et à leurs proches***

## ***À mes amis et ma famille***

Aux Nantais! Annabelle, Camille, Cyrielle, Divya, Florence, Maude et Thibaud, c'est vraiment merveilleux de vous avoir rencontrés et d'avoir passé ces années avec vous. Vous êtes comme une autre famille.

Aux internes d'Avranches. A Manon évidemment, ma coloc', mon phare dans la nuit normande, tu m'auras éclairée jusqu'aux antipodes. Je vous souhaite le meilleur à toi, à Thomas et à votre famille.

À mes co-internes de psychiatrie.

À Alice qui me fait voyager, même en restant à Caen.

À Oana, l'unique, l'amie en or.

À Karim.

À mes grands-parents Anne et Clément, Alain et Renée, et à Tata.

À Laura, ma moitié, ma formidable hermanita. Tu es à mes côtés depuis toujours et je ne peux pas rêver de meilleure compagnie.

À Maryse et Philippe, mes parents. C'est simple, sans vous je ne serais rien. La route a été longue et tortueuse depuis le jour où vous m'avez laissée devant la fac de Nantes avec un précieux conseil ("Ne te fais pas écraser par le tram"). Merci pour tout, je sais la chance que j'ai de vous avoir pour parents.

## ABRÉVIATIONS

ABC: Age Beginning Course  
AIPP: Association italienne d'Intervention Précoce pour la Psychose  
AMHS: Adult Mental Health Service  
ANMDA: Association Nationale des Maisons des Adolescents  
APS: Attenuated Psychotic Symptoms  
APSS: Attenuated Psychotic Symptoms Syndrom  
ARMS: At Risk Mental State  
ARMS-NT: At Risk Mental State n'évoluant pas vers un trouble psychotique  
ARMS-T: At Risk Mental State évoluant vers un trouble psychotique  
ARS: Agence Régional de Santé  
BAPU: Bureaux d'Aide Psychologique Universitaires  
BEATS: Basel Early Treatment Service  
BIP: Basel Interview for Psychosis  
BLIPS: Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms  
BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale  
BS: Basic Symptoms  
BSABS: Bonn Scale for the Assessment of Basis Symptoms  
C'JAAD: Centre d'Évaluation pour Jeunes Adultes et Adolescents  
CAARMS: Comprehensive Assesment of At Risk Mental State  
CAMEO: Cambridge and Petersborough Assessment Managing Enhancing Outcomes  
CAMHS: Child and Adolescent Mental Health Service  
CAPE: Community Assessment of Psychic Experiences  
CAPPS: Centre pour l'évaluation et la prévention de l'état prodromique  
CARE: Cognitive Assessment and Risk Evaluation  
CAST: Consultation and Service in Toyama  
CCEIP: Canadian Consortium for Early Intervention in Psychosis  
CEDAR: Center for Early Detection Assessment and Response to Risk  
CEPIA: Centre d'Évaluation Précoce et d'Intervention pour Adolescents  
CETIP: Centre d'Excellence Thérapeutique de l'Institut de Psychiatrie  
CEVUP: Consultation d'Évaluation de la Vulnérabilité Psychologique  
CHARMS: Clinical High At Risk Mental State  
CHAT: Community Health Assessment Team  
CHR: Clinical High Risk  
CHR-P: Clinical High Risk évoluant vers un trouble psychotique  
CIPP: Centre d'Intervention Précoce pour Psychose  
CLIP: Centre de Liaison et d'Intervention Précoce  
CMP: Centre Médico-Psychologique  
CMPEA: Centre Médico-Psychologique pour Enfants et Adolescents  
COPE: Center Of Prevention and Evaluation  
COPER: COgnitive-PERceptive basic symptoms  
COGDIS: Cognitive DISturbances  
CUE: Coping with Unique Experience  
DIPPEJAAD: Détection et Intervention Précoce des Pathologies Psychiatriques du Jeune Adulte et de l'Adolescent  
DMNT: Durée de Maladie Non Traitée  
DPNT: Durée de Psychose Non Traitée  
EASA: Early Assessment and Support Alliance  
EASE: Examination of Anomalous Self Experience  
EASY: service d'évaluation précoce pour les jeunes  
EGF: Échelle Globale de Fonctionnement  
EIPN: Early Intervention in Psychosis Network  
EIPP: Équipe d'Intervention Précoce dans les troubles Psychotiques  
EMAR: État Mental À Risque

EMSI: Équipe Mobile de Soins Intensifs  
EPA : European Psychiatric Association  
EPIP : Programme d'intervention pour la psychose débutante  
EPISO: Early Psychosis Intervention Society  
EPION: Early Psychosis Intervention Ontario Network  
EPOS: The European Prediction of Psychosis Study  
EPPIC: Early Psychosis Prevention and Intervention Centre  
ERIRAOS: Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia  
ETP: Équivalent Temps Plein  
EVCI: Espérance de Vie Corrigée de l'Incapacité  
FEP: Centre de détection précoce pour les psychoses  
FePsy: Détection précoce de la psychose  
FETZ: Centre de détection et d'intervention précoce  
FIPP: Filière d'Intervention Précoce en Psychiatrie  
FYPP: Focus on Youth Psychosis Prevention Clinic  
GET UP: Genetics, Endophenotypes, Treatment: Understanding early Psychosis  
GHR: Genetic High Risk  
GRD: Genetic Risk and Deterioration Syndrom  
GRNS: German Research Network on Schizophrenia  
HAS: Haute Autorité de Santé  
HCSP: Haut Conseil de la Santé Publique  
HDJ: Hôpital De Jour  
IDE: Infirmier (ère) Diplômé(e) d'État  
IEPA: International Early Psychosis Association  
INPES: Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé  
IPI: Intervention Psychologique Intégrée  
IRIS: Initiative to Reduce the Impact of Schizophrenia  
JCEP: Jockey Club Early Psychosis project  
JIPEJAAD: Journée Internationale des Pathologies Émergentes du Jeune Adulte et de l'Adolescent  
JSPD: Société Japonaise pour la Prévention des Troubles Psychiatriques  
LEO-CAT: Lambeth Early Onset-Crisis and Assessment Team  
LYRIKS: The Longitudinal Youth at Risk Study  
MDA: Maison des Adolescents  
MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview  
MMN: MisMatch Negativity  
NAPLS: North American Prodromal Longitudinal Study  
NHS: National Health System  
NICE: National Institute for Health and Care Excellence  
NIMH: National Institute of Mental Health  
OASIS: Outreach And Support In South London  
OM: Open Mind  
PACE: Personnal Assistance and Crisis Evaluation  
PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale  
PE: Potentiel évoqués liés à l'Évènement  
PEP: Premier Épisode Psychotique  
PEPP: Prevention and Early intervention Program for Psychosis  
PEPPNET: Psychosis risk and Early Psychosis Program Network  
PIANO: Psychosis: early Intervention and Assessment of Needs and Outcome  
PIPEP: Programme d'Intervention pour Premier Episode Psychotique  
PIPS: Putatively Initial Prodromal State  
PLE: Psychosis Like Experience  
PPSM: Plan Psychiatrie et Santé Mentale  
PQ: Prodromal Questionnaire  
PRIME: Prevention through Risk Identification, Management and Education

PROSPECT: Prodromal Symptoms of Psychosis-Early Clinical Identification and Treatment  
QdV : Échelle de Qualité de Vie  
RAISE: Recovery After an Initial Schizophrenia Episode  
RAP: Recognition And Prevention Program  
RHU: Recherche Hospitalo Universitaire  
SAFE: Sendai At risk mental state and First Episode service  
SAMSAH: Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés  
SIM: Suivi Intensif dans le Milieu  
SIPS: Structured Interview for Prodromal Syndromes  
SMART: Sequential Multiple Assignment Randomized Trial  
SOFAS: Social and Occupational Functioning Assessment Scale  
SOPS: Scale of Prodromal Symptoms  
SPI-A: Schizophrenia Proneness Instrument-Adult version  
SPI-CY: Schizophrenia Proneness Instrument-Child and Youth version  
SPS: Soutien et résolution de problèmes  
SVM: Support Vector Machine  
SWAP: Support for Wellness Achievement Programme  
SWEP: Swiss Early Psychosis Project  
TAU: Treatment As Usual  
TCC: Thérapie Cognitivo-Comportementale  
TIPP: Treatment and early Intervention in Psychosis Program  
TIPS: Treatment and Intervention in Psychosis  
UHR: Ultra High Risk  
UJA: Unité Jeunes Adultes  
Y-PARQ: Youth Psychosis At Risk Questionnaire

## **FIGURES**

Figure 1: Liste des signes d'alarme d'après A. Riecher-Rössler

Figure 2: Modélisation de la psychose émergente selon le concept d'état mental à risque (d'après Fusar Poli et al., 2013)

Figure 3: Page d'accueil du programme CARE

Figure 4: Questionnaire en ligne du programme CARE

Figure 5: Répartition des services d'intervention précoce aux Etats Unis d'après le site de l'IEPA

Figure 6: L'extension des services d'intervention précoce en Angleterre de 2003 à 2014 (d'après Mac Daid et al., 2016)

Figure 7: Les services d'intervention précoce en Suisse en 2012 (d'après Simon et al., 2012)

Figure 8: Organisation du programme TIPP (d'après Conus et al., 2010)

Figure 9: Répartition des services d'intervention précoce en Italie (d'après Cocchi et al., 2018)

Figure 10: Développement des services spécialisés dans l'intervention précoce en Europe (d'après Mac Daid et al., 2016)

Figure 11: Cartographie des programmes spécialisés dans la prise en charge précoce des troubles psychotiques en France (d'après Gozlan et al., 2018)

Figure 12: Les partenaires du réseau PréPsy (d'après Gozlan et al., 2009)

Figure 13: Les échelles d'évaluations utilisées à l'EMSI (d'après Lecardeur et al., 2018)

Figure 14: Le cycle de l'engouement (d'après Paolo Fusar-Poli, 2018)

Figure 15: La relation entre le spectre psychotique en population générale et le statut UHR (d'après J. van Os & Linscott, 2012)

Figure 16: Le concept de CHARMS dans le contexte du staging clinique (d'après P. D. McGorry et al., 2018)

Figure 17: Le CHARMS (d'après Hartmann et al., 2017)

Figure 18: Diagnostics psychiatriques des 395 patients évalués par le CHAT (d'après Poon et al., 2014)

# SOMMAIRE

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Première partie : Les états mentaux à risque de transition psychotique.....</b>	<b>3</b>
1. Historique.....	3
1.1 Définition des prodromes.....	3
1.2 La phase prodromale: des connaissances rétrospectives.....	3
1.3 Les problématiques soulevées par ces nouvelles données.....	3
1.4 Changement de paradigme: le point de vue prospectif.....	4
2. Nosographie.....	4
3. Épidémiologie.....	6
3.1 Prévalence des états mentaux à risque.....	6
3.2 Un impact socio-économique qui justifie les efforts de prévention.....	6
4. Etiopathogénie.....	7
4.1 Aspects génétiques.....	7
4.2 Facteurs de risque environnementaux.....	8
4.3 Aspects neuro-anatomiques.....	8
4.4 Biomarqueurs périphériques.....	9
4.5 Aspects électrophysiologiques.....	10
5. La clinique des états mentaux à risque .....	10
5.1 Symptomatologie.....	10
5.1.1 La phase prémorbide.....	10
5.1.2 La phase prodromique.....	11
5.2 Evaluation de la symptomatologie des états mentaux à risque.....	15
5.2.1 Évaluation psychométrique des UHR.....	15
5.2.2 Évaluation psychométrique des symptômes de base.....	16
5.2.3 Autres instruments.....	17
5.3 Les auto-questionnaires de dépistage.....	17
6. Transition et évolution .....	18
6.1 La transition.....	18
6.1.1 Définitions.....	18
6.1.2 Les taux de transition psychotique.....	19
6.2 Evolutions.....	20
6.2.1 En cas de transition.....	20
6.2.2 Sans transition .....	20
6.3 Au-delà de la transition .....	20
7. Staging model et recommandations de prise en charge.....	21
7.1 Le staging model ou classification en stade.....	21
7.2 Les recommandations de prise en charge.....	22
7.2.1 Recommandations internationales.....	22
7.2.2 Le case management.....	23
7.2.3 Les interventions en fonction du stade clinique.....	23

## Deuxième partie : Prise en charge internationale des états mentaux à risque.....24

1. Australie.....	24
1.1 Les prémices de l'intervention précoce : l'unité Aubrey Lewis.....	24
1.2 La seconde génération de modèle de soins : le programme EPPIC.....	25
1.3 La prise en charge spécialisée des UHR : la PACE clinic.....	26
1.4 Le développement de l'intervention précoce : Orygen.....	28
2. Nouvelle Zélande .....	29
3. Canada.....	31
3.1 Les débuts de l'intervention précoce au Canada.....	31
3.2 Présentation des principaux programmes par provinces.....	33
3.3 Une volonté d'homogénéiser les pratiques nationales.....	38
4. Etats-Unis.....	40
4.1 Les principaux programmes de recherche.....	40
4.2 Les principaux programmes cliniques.....	42
4.3 Le réseau national PEPPNET .....	46
5. Royaume Uni.....	48
5.1 Les premiers pas de l'intervention précoce au Royaume Uni.....	48
5.2 La réforme nationale.....	48
5.3 Les recommandations NICE.....	49
5.4 Exemples de services prenant en charge les UHR.....	50
5.5 Évaluation du développement et de l'impact des services d'intervention précoce.....	51
6. Danemark .....	54
6.1 Une étude de grande envergure : OPUS.....	54
6.2 L'extension de la prévention précoce à l'échelle nationale.....	55
6.3 La recherche sur les sujets à risque de transition psychotique.....	56
7. Norvège.....	58
7.1 L'étude TIPS.....	58
7.2 Interventions auprès des sujets à risque de transition psychotique.....	59
8. Allemagne.....	60
8.1 Les débuts de l'intervention précoce en Allemagne.....	60
8.2 La German Research Network in Schizophrenia (GRNS).....	61
8.3 État des lieux de l'offre de soins en Allemagne.....	62
8.4 Exemples de services d'intervention précoce.....	62
8.5 L'initiative Psychenet (2011-2015) .....	63
9. Suisse.....	64
9.1 Les débuts de l'intervention précoce en Suisse.....	64
9.2 Le SWEPP.....	65
9.3 Les services d'intervention précoce en Suisse.....	65
10. Italie .....	70
10.1 Historique et organisation des soins de santé mentale en Italie.....	70
10.2 Programma 2000.....	70
10.3 Get Up Piano Trial.....	71
10.4 Les recommandations nationales.....	71
10.5 État des lieux de l'intervention précoce en Italie.....	72
11. L'Europe de l'Est .....	74
12. Les pays asiatiques.....	76
12.1 Le Japon.....	76
12.2 Singapour .....	78
12.3 Hong Kong.....	81
12.4 La Corée du Sud .....	83
13. Initiatives européennes et internationales.....	85
13.1 Europe.....	85
13.2 International.....	89

## Troisième partie : L'intervention précoce en France.....92

1. Politiques de santé publique: la notion de prévention en santé mentale.....	92
2. Etat des lieux des dispositifs d'intervention précoce en France.....	94
3. Présentation des principaux dispositifs d'intervention précoce en France.....	96
3.1 En Île de France .....	96
3.1.1 Le Centre d'Évaluation pour Jeunes Adultes et Adolescents C'JAAD.....	96
3.1.2 Le réseau Prépsy.....	99
3.1.3 Le SAMSAH PrePsy.....	100
3.1.4 Le Centre d'Évaluation Précoce et d'Intervention pour Adolescents (CEPIA).....	101
3.1.5 La Filière d'Intervention Précoce en Psychiatrie (FIPP).....	101
3.2 Le Centre de Liaison et d'Intervention Précoce (CLIP) de Nancy.....	102
3.3 La Consultation d'Évaluation de la Vulnérabilité Psychologique (CEVUP) de Brest.....	103
3.4 Le Centre d'Intervention Précoce pour Psychoses (CIPP) de Dijon.....	103
3.5 L'Équipe Mobile de Soins Intensifs (EMSI) de Caen.....	104
3.6 L'Équipe d'Intervention Précoce dans les troubles Psychotiques (EIPP) de Clermont-Ferrand.....	106
3.7 Psy Prem's à Saint Etienne.....	107
3.8 L'Unité Jeunes Adultes de Montpellier .....	107
3.9 Premiers Symptômes (PREM'S) à Nîmes.....	107
4. Initiatives nationales.....	107
4.1 Le réseau Transition.....	108
4.2 FondaMental.....	109
4.3 Les initiatives d'information et de sensibilisation à destination des jeunes et du public. ....	110
4.4 Le projet de recherche PsyCARE .....	111

## Quatrième partie : Discussion.....112

1. Les freins au développement de l'intervention précoce .....	112
1.1 Facteurs économiques et politiques.....	112
1.2. Facteurs liés à l'organisation des soins.....	112
1.3 Les résistances culturelles.....	114
2. Rappel des enjeux de la PEC des UHR.....	115
3. Les résultats positifs dans le champ des états mentaux à risque de transition.....	115
3.1 Les résultats cliniques .....	115
3.2 Les résultats économiques .....	116
3.3 L'acceptabilité des interventions .....	116
4. Les controverses.....	117
4.1 La stigmatisation.....	117
4.2 Le spectre psychotique .....	119
4.3 La validité du concept d'état mental à risque de transition remise en question.....	120
5. Les pistes pour l'avenir .....	124
5.1 Dans le domaine de la détection.....	124
5.2 Dans le domaine thérapeutique .....	126
6. L'approche transdiagnostique et les services de santé mentale pour les jeunes.....	127
6.1 L'état mental à risque comme concept transdiagnostique.....	127
6.2 Programmes de prise en charge transversaux et globaux des jeunes.....	129
6.2.1 À l'étranger.....	129
6.2.1.1 Headspace en Australie.....	130
6.2.1.1 ACCESS Open Mind au Canada.....	132
6.2.1.3 Community Health Assessment Team (CHAT) à Singapour.....	134
6.2.1.4 Jigsaw en Irlande .....	136
6.2.2 Les Maisons des Adolescents (MDA) en France.....	138

**Cinquième partie : Quel modèle pour la France?.....142**

- 1. La mise en place d'un réseau national.....142
- 2. Les modalités de soins.....142
- 3. La sensibilisation des jeunes, du public et des professionnels .....146
- 4. Le développement de la recherche .....147

**Conclusion.....148**

**Bibliographie.....149**

## Introduction

Le concept d'état mental à risque de transition psychotique se développe depuis maintenant plusieurs décennies. Ces états mentaux représentent un enjeu de santé publique non seulement du fait de leur potentielle évolution vers un trouble psychotique caractérisé, mais également à cause de la détresse et du retentissement fonctionnel associés.

Une enquête française IPSOS sur la santé mentale des jeunes de 15 à 25 ans, réalisée en 2016, met en lumière plusieurs points concernant la prévalence et la représentation des maladies mentales parmi cette population. Elle souligne la fréquence des symptômes psychotiques: 58% des jeunes de 15-25 ans en auraient déjà ressentis au cours du dernier mois et 10% les auraient ressentis de façon fréquente. Ils pensent dans leur ensemble que l'attitude à adopter est d'en parler et se tournent majoritairement vers leurs proches et dans une moindre mesure, vers un professionnel de santé (IPSOS-Fondation Deniker, 2016).

La même enquête met l'accent sur un autre point capital pour comprendre la façon dont ces jeunes recourent aux soins: les personnes atteintes de troubles mentaux sont aujourd'hui encore largement stigmatisées, et leurs maladies souvent associées à une dangerosité potentielle. Les représentations négatives sont plus courantes encore parmi les jeunes. Dès lors, il n'est pas étonnant que des jeunes touchés par des symptômes psychotiques s'appliquent à eux-mêmes une auto-stigmatisation qui les poussent à avoir honte, à s'isoler et souvent à éviter des soins psychiatriques dont ils redoutent les conséquences sociales.

Mais les symptômes psychotiques ne sont pas seuls à l'origine de la détresse des jeunes patients à risque de transition. Une étude menée par une équipe londonienne en 2015 rapporte que les symptômes dépressifs et/ou anxieux sont le premier motif de consultation des sujets à ultra haut risque dans les services d'intervention précoce. Les symptômes psychotiques atténués ne viennent qu'en seconde position. Et dans une étude allemande de 2013, les motifs de consultation initiaux sont les bizarreries du comportement et du discours perçues par l'entourage et les changements perçus par le sujet lui-même dans son comportement (Fridgen et al., 2013). Cependant l'accès aux soins de ces jeunes reste tardif. La durée moyenne de l'état clinique à risque de transition non détecté est de trois ans et demi selon une étude réalisée sur la cohorte européenne EPOS en 2014 (von Reventlow et al., 2014). Ces résultats corroborent ceux établis pour la durée de psychose non traitée en France en 2016, qui est très variable mais s'élève en moyenne à 2 ans (Souaiby et al., 2016).

Les causes d'un tel retard sont multiples: certaines sont inhérentes au jeune et à sa problématique, à la façon dont lui et ses proches recourent aux soins, et d'autres sont liées au système de santé lui-même et à ses modalités d'accès. En effet, la plupart des sujets vivent une période plus ou moins longue pendant laquelle ils n'ont pas conscience de la nature pathologique du phénomène. Par la suite, certains pensent que leurs symptômes sont transitoires et se résoudront d'eux-mêmes. D'autres les masquent pour préserver leur image aux yeux de leur entourage. Certains encore reconnaissent avoir besoin d'aide mais n'identifient pas leurs problèmes comme étant liés à des troubles mentaux, et des explications alternatives telles que l'usage de toxiques, le stress, la « crise d'adolescence » sont avancées par les jeunes et leurs proches. D'autres enfin demeurent inconscients de leurs troubles et les démarches vers les soins sont entreprises par leurs proches sans qu'ils ne le sachent ou qu'ils n'y consentent.

Au début du processus de recherche d'aide, les patients se tournent en très grande majorité vers un service ou un professionnel de santé. En outre, les services de santé mentale sont fréquemment consultés avant l'apparition du premier épisode psychotique. Plus de la moitié des patients ayant développé un trouble psychotique ont déjà consulté en psychiatrie auparavant, la plupart du temps pour une symptomatologie anxio-dépressive, ou pour un trouble de l'usage de substances (Judith Rietdijk et al., 2011). Par ailleurs, les médecins généralistes sont consultés 4 à 5 fois en moyenne avant qu'un traitement adéquat ne soit instauré. Il semble qu'en France les patients et leur proches se tournent en priorité vers les médecins traitants, plus facilement accessibles et moins stigmatisants, mais également en raison d'une mauvaise connaissance de l'offre de soins en santé mentale (Mickaël Le Galudec, Stephan, Mascret, Bourgin, & Walter, 2011). Il apparaît ainsi que l'adressage vers les services spécialisés est fortement dépendant des professionnels rencontrés en amont et de leur capacité à orienter les jeunes à risque vers la structure adéquate.

En France plus particulièrement, il s'avère que l'adressage vers la consultation spécialisée d'intervention précoce se fait par les professionnels des autres services et les psychiatres des autres secteurs, les psychiatres libéraux, les associations d'usagers, les médecins généralistes puis les familles elles-mêmes et les psychologues libéraux. Seule une faible proportion de patients est orientée par les services de médecine scolaire ou universitaire, ou par les Maisons des Adolescents (Gozlan, 2018).

Ainsi, en plus du risque de développer une maladie sévère et invalidante, les jeunes à risque de transition psychotique présentent des symptômes associés à une souffrance et à une altération du fonctionnement. Les jeunes, et peut être plus souvent encore leurs proches, ressentent ces difficultés et recherchent de l'aide auprès des professionnels de santé. Pourtant le parcours de soin reste long et complexe avant l'accès aux services spécialisés, malgré les recommandations internationales en faveur d'une prise en charge précoce et intensive. De tels services se développent à l'étranger depuis la fin des années 1980, et sont désormais largement répandus dans plusieurs pays, notamment de culture anglo-saxonne. Cependant, ils sont encore loin d'être disponibles partout dans le monde, et même en Europe. La France en particulier s'est intéressée tardivement à ce concept et la prise en charge spécifique des états mentaux à risque de transition psychotique en est encore à ses débuts sur le territoire français.

Ce travail de revue de littérature a pour objectif de dresser un état des lieux le plus exhaustif possible de l'offre de soins dans le domaine des états mentaux à risque de transition psychotique, au plan international et en France, afin d'en recenser les initiatives les plus pertinentes et de proposer le modèle de soins le plus à même de répondre à la problématique des états mentaux à risque en France.

Dans la première partie de cette thèse nous présentons les différents aspects du concept d'état mental à risque, son histoire, sa clinique et sa prise en charge, pour asseoir les bases de notre réflexion. Dans un deuxième temps, nous décrivons les résultats de notre recherche sur l'offre de soins dédiée aux états mentaux à risque au niveau international, dans une dizaine de pays (Australie et Nouvelle Zélande, Canada, Etats-Unis, Royaume Uni, Danemark, Norvège, Italie, Allemagne, Suisse, pays d'Europe de l'Est et pays de Sud Est asiatique). La troisième partie est consacrée à la France. Y sont présentés l'évolution de la politique de santé publique en matière de prévention des troubles mentaux, les principaux programmes spécialisés et les initiatives nationales. La quatrième partie est l'objet d'une discussion dans laquelle nous détaillons les limites du concept actuel d'état mental à risque et les différents freins au développement de l'intervention précoce. Nous exposons également certaines initiatives de prise en charge transdiagnostiques et intégrées des jeunes qui se développent à l'étranger. À la lumière de ces résultats, nous tentons enfin de proposer un modèle de soins idéal.

# PREMIÈRE PARTIE

## Les états mentaux à risque de transition psychotique

### 1. Historique

#### 1.1 Définition d'un prodrome

Le terme de prodrome vient du grec ancien « pro-dromos » signifiant littéralement «avant-coureur». Il fait référence aux symptômes précoces qui précèdent les manifestations caractéristiques d'une affection pleinement développée. Ainsi, la phase prodromique d'un trouble psychotique s'étend à partir du premier changement observé chez une personne par rapport à son expérience ou son comportement antérieur jusqu'à l'émergence des premiers symptômes psychotiques francs. La phase prodromique fait suite à une phase prémorbide allant de la naissance jusqu'aux premiers changements et précède le premier épisode psychotique. Les symptômes prodromiques se définissent donc *a posteriori*, via une approche rétrospective, à partir de l'anamnèse des patients ou de leur entourage.

#### 1.2 La phase prodromique: des connaissances rétrospectives

Cette phase prodromique des troubles psychotiques, et plus spécifiquement de la schizophrénie, a fait l'objet de descriptions anciennes, notamment par Kraepelin (1899). Il rapportait, lors de l'évolution de la Dementia Praecox, l'existence d'une phase précoce, caractérisée par de discrets symptômes affectifs et comportementaux, et des troubles du cours de la pensée. Plus tard au XXème siècle, d'autres cliniciens s'intéressèrent également aux prodromes de la schizophrénie. On peut citer parmi eux Mayer-Gross et Cameron dans les années 1930 (Cameron, 1938), Klaus Conrad (cité dans Fish, 1960), James Chapman (Chapman, 1966). La vision de la maladie était alors pessimiste, impliquant une évolution presque toujours défavorable.

Pendant, dès cette époque, quelques psychiatres eurent l'intuition que le cours de la maladie pourrait être infléchi par une prise en charge précoce. Sullivan écrivait en 1927: « Je suis certain que beaucoup de cas pourraient être arrêtés à leur début, avant que le contact avec la réalité ne soit complètement altéré et qu'un long séjour en institution ne soit nécessaire » (cité dans Sullivan, 1994). Et Meares déclarait en 1959 que « nous devons apprendre à reconnaître cet état mental qui évoluera en schizophrénie à moins que des mesures appropriées ne soient prises pour prévenir la détérioration» (cité dans A. R. Yung et al., 1996).

Un renouveau dans l'approche des prodromes voit le jour dans les années 1980-1990 avec la publication d'études épidémiologiques rétrospectives qui fournissent de nouvelles connaissances et surtout une vision plus optimiste de l'évolution des troubles psychotiques. À ce titre, les travaux d'Häfner, et notamment l'étude Age Beginning Course (ABC) font figures de référence. Débutée en 1987 sur 232 patients souffrant de schizophrénie, cette étude retrouve rétrospectivement chez les trois quarts d'entre eux une phase prodromique de 5 à 6 ans, caractérisée par l'apparition de troubles d'allure névrotique (dépressifs et anxieux) puis d'un repli social, avant la survenue de symptômes psychotiques atténués en intensité ou en durée (Häfner et al., 1998).

#### 1.3 Les enseignements des études rétrospectives

Les études sur le premier épisode psychotique mettent plusieurs points en lumière. Le premier concerne la difficulté diagnostique que posent les premiers épisodes. De nombreuses évolutions sont en effet possibles (P. D. McGorry, 1994). Au-delà de la seule schizophrénie, les concepts liés à la phase précoce et au premier épisode s'étendent à l'ensemble des troubles psychotiques.

Ces études permettent également de constater un retard majeur à l'instauration d'un traitement adéquat. La durée de psychose non traitée (DPNT), qui représente la durée entre l'apparition des premiers signes psychotiques francs et l'instauration d'un traitement adapté, est estimée en moyenne entre 1 à 2 ans (Loebel et al., 1992; T. H. McGlashan, 1999). Or l'allongement de cette DPNT est associé à un pronostic péjoratif notamment en termes de réponse au traitement et de fonctionnement psychosocial. Il ressort également de ces études l'hypothèse d'une « phase critique » au cours des 2 à 5 premières années de la

maladie pendant laquelle les troubles sont considérés comme encore réversibles (M. Birchwood et al., 1998a; Harrison et al., 2001).

Ces découvertes génèrent une nouvelle approche, plus optimiste, et suscitent une prise de conscience des bénéfices possibles de l'intervention précoce. Des programmes de prise en charge spécialisés se développent alors au niveau international. L'Australie, le Royaume Uni, le Canada, le Danemark, la Suisse en sont les figures de proue.

#### 1.4 Un changement de paradigme: le point de vue prospectif

Un regard non plus rétrospectif mais prospectif se porte alors sur les symptômes précoces, dans le but de réduire la DPNT et d'améliorer la prise en charge. Mc Gorry et Singh proposent le terme d'état mental à risque, qui implique que ces symptômes ne seront pas nécessairement suivis d'un trouble psychotique constitué (A. R. Yung et al., 1996).

Le terme souligne également le fait que ce syndrome désigne un facteur de risque « état », c'est à dire que la présence d'un état mental particulier, à un moment donné, représente un risque accru de développer un trouble psychiatrique. Il est donc à distinguer d'un facteur de risque « trait », tel que des antécédents familiaux, ou la présence d'un marqueur de risque biologique qui augmente en tout temps la probabilité de développer la maladie. Une analogie peut être faite entre l'état mental à risque et l'angor, état clinique ponctuel qui accroît le risque de subir plus tard un infarctus du myocarde.

Sur la base d'une étude rétrospective chez des jeunes suivis pour un premier épisode psychotique, Yung et Mc Gorry définissent des critères de risque de développer un tel épisode (Alison R. Yung et al., 2005). Trois groupes cliniques sont ainsi identifiés et regroupés sous le terme de critères d'Ultra Haut Risque (UHR). Parallèlement, le concept de symptômes de base voit le jour. Selon l'hypothèse de Huber, ces symptômes représentent les toutes premières manifestations du processus psychopathologique sous-jacent (Huber, 1995). De même que pour les groupes UHR, des critères cliniques ont été élaborés à partir de l'expérience subjective du sujet (Klosterkötter, Ebel, Schultze-Lutter, & Steinmeyer, 1996).

La mise en œuvre de ces critères a permis la multiplication des études de cohortes prospectives sur l'étiopathogénie, les facteurs prédictifs et le taux de transition, puis sur l'évaluation des interventions thérapeutiques selon la méthode dite du «close-in» qui consiste à s'approcher le plus possible de l'événement à étudier, à savoir la transition psychotique.

## **2. Nosographie**

Depuis l'émergence du concept de détection précoce des troubles psychotiques, une grande variété de terme est venue enrichir la nosographie pour permettre la description clinique, aussi bien que la définition de critères précis applicables en recherche. Ces multiples appellations supposant des concepts différents, il convient de les définir.

#### At Risk Mental State (ARMS)

Ce terme a été élaboré en 1995 par l'équipe australienne du Professeur Mc Gorry pour rendre compte du regard prospectif désormais porté sur les prodromes. Il définit un état mental qui augmente le risque de développer un trouble psychotique caractérisé par la suite, sans que celui-ci ne survienne nécessairement (Yung et al., 1996). Le terme a été traduit en français par le Professeur Krebs en état mental à risque (EMAR) (Krebs et al., 2014).

#### Genetic High Risk (GHR) et Clinical High Risk (CHR)

Les premières études s'étant données pour mission dès la fin des années 1960 d'établir les facteurs de risque conduisant au développement d'un trouble psychotique se sont penchées sur le risque génétique. Il s'agissait alors d'étudier prospectivement, sur une longue période (parfois une vingtaine d'années), les apparentés de sujets souffrant de schizophrénie, la plupart du temps leurs enfants ou leurs jumeaux (T. D. Cannon & Mednick, 1993; Erlenmeyer-Kimling et al., 1995; Johnstone et al., 2003). Ces apparentés, chez lesquels on retrouve un risque plus important de développer la maladie qu'en population générale, sont dits à haut risque génétique (« genetic high risk », GHR).

La seconde méthode utilisée pour l'étude de la vulnérabilité psychotique est celle du risque clinique,

(Clinical High Risk ou CHR) ainsi nommé par le Pr Cornblatt. Ce concept est proche de celui d'état mental à risque et des critères UHR développés à la fin des années 1990. Cette stratégie se concentre sur les sujets présentant certaines caractéristiques cliniques qui augmentent significativement le risque de trouble psychotique imminent, y compris les symptômes négatifs (B. Cornblatt et al., 1998).

#### Ultra High Risk (UHR)

Il s'agit de critères cliniques établis en 1994 par l'équipe des Professeurs Yung et Mc Gorry dans un but de recherche. Ils sont précisément définis et ont un seuil de positivité élevé dans le but de réduire le risque de faux positifs. Ainsi un individu peut être considéré comme présentant un état mental à risque sans pour autant correspondre aux critères UHR. Ces derniers sont répartis selon trois groupes :

-Les symptômes psychotiques atténués (Attenuated Psychotic Symptoms ou APS): symptômes d'intensité et/ou de durée inférieure au seuil défini pour la psychose, apparus ou aggravés au cours de la dernière année et présents depuis moins de 5 ans.

-Les épisodes psychotiques brefs et intermittents (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms ou BLIPS): épisodes psychotiques de durée brève (moins d'une semaine), spontanément résolutifs, présents au cours de la dernière année et depuis moins de 5 ans.

-Le groupe vulnérabilité ou risque génétique (Genetic Risk and Deterioration Syndrom ou GRD): présence de symptômes non spécifiques associés à une diminution significative du fonctionnement quantifiée par une perte d'au moins 30% sur l'Échelle Globale du Fonctionnement (EGF) au cours de l'année précédente, chez les sujets présentant un risque génétique (c'est à dire une histoire familiale de trouble psychotique chez un apparenté du premier degré) ou un trouble de personnalité schizotypique.

Il est important de noter que ces critères sont conçus pour être recherchés chez des jeunes âgés de 14 à 30 ans en demande d'aide car conscients d'un phénomène inhabituel qui entrave leur fonctionnement.

#### Syndrome psychotique atténué

Durant la préparation du DSM 5, il a été initialement question d'y introduire le syndrome psychotique atténué dans une optique d'intervention thérapeutique préventive des troubles psychotiques. Finalement le groupe de travail du DSM 5 a décidé de classer ce diagnostic dans la section III (affections proposées pour des études ultérieures), mettant en avant le manque d'éléments probants justifiant ce diagnostic dans la pratique clinique. Les critères du DSM 5 pour le syndrome psychotique atténué sont les suivants:

A. Au moins un des symptômes suivants est présent sous forme atténuée, avec une perception de la réalité relativement préservée, et de sévérité ou de fréquence suffisante pour justifier une prise en charge clinique: idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé.

B. Le(s) symptôme(s) doi(ven)t avoir été présent(s) au moins une fois par semaine durant le mois écoulé.

C. Le(s) symptôme(s) doi(ven)t avoir été débuté(s) ou s'être majoré(s) pendant l'année écoulée.

D. Le(s) symptôme(s) est (sont) suffisamment inquiétant(s) et invalidant(s) pour l'individu pour justifier une prise en charge clinique.

E. Le(s) symptôme(s) n'est (ne sont) pas mieux expliqué(s) par un autre trouble mental, notamment un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques, et n'est (ne sont) pas imputable(s) à l'effet physiologique d'une substance ou une autre affection médicale.

F. Les critères d'un autre trouble psychotique n'ont jamais été remplis.

#### Les symptômes de base (Basic Symptoms)

Ils ont été suggérés à partir des travaux de Huber (1966) et rendus opérationnels pour la première fois par Klosterkotter et al en 1997. Ils représentent une approche complémentaire par rapport à celle des critères UHR et permettant la détection de changements subtils plus précocement.

Ces symptômes de base ont été regroupés en deux sous-ensembles partiellement superposables, les critères COPER (cognitive-perceptive basic symptoms) et COGDIS (cognitive disturbances).

#### Psychosis risk syndrome

Ce terme général est utilisé dans certaines études, notamment la German Research Network on Schizophrenia (GRNS). Il désigne un large ensemble de symptômes et de signes dont la présence indique un risque potentiel de transition vers un trouble psychotique, ce qui le différencie des risques familiaux ou génétiques. On distingue les syndromes de risque psychotique précoces et tardifs. Le premier, (Early

Initial Prodromal State ou EIPS) correspond à la présence de symptômes de base, plus spécifiquement des critères COPER, et souvent de symptômes négatifs atténués. Le second s'étend aux symptômes psychotiques atténués et/ou aux épisodes psychotiques brefs transitoires (Correll, Hauser, Auther, & Cornblatt, 2010).

#### Psychotic like experience (PLE)

L'usage de ce terme trouve initialement sa source dans l'hypothèse de Strauss (Strauss, 1969) qui postule l'existence d'un continuum psychotique, allant de l'expérience « normale » à celle des « vrais » symptômes psychotiques, hallucinations et délires. Cette hypothèse fut notamment reprise par Van Os et son équipe (van Os et al., 2000). Ainsi dans son acception originale, les PLE étaient proches des APS d'aujourd'hui.

Cependant, avec l'évolution de la littérature, le terme de PLE fait désormais référence à l'existence de symptômes psychotiques en l'absence de trouble psychiatrique, c'est à dire que les sujets concernés n'éprouvent pas de détresse et ne recherchent pas d'aide par rapport à ces symptômes. Il peut également être utilisé lorsqu'il existe une incertitude sur la nature réellement psychotique de ces symptômes, étant donné que leur évaluation se fait généralement par des auto-questionnaires (Frauke Schultze-Lutter, Schimmelmann, & Ruhrmann, 2011).

#### Le trouble de personnalité schizotypique

Selon le DSM 5, il se définit par la présence d'au moins cinq des symptômes suivants: idées de référence sans caractère délirants, croyances étranges ou pensée magique, expériences perceptives inhabituelles, pensées ou paroles étranges, suspicion ou pensées paranoïdes, affect incongru ou limité, comportement et/ou apparence bizarre, excentrique, ou particulier(ière), absence d'amis proches ou de confidents, sauf pour les parents du premier degré, absence d'amis proches ou de confidents, sauf pour les parents du premier degré, anxiété sociale excessive qui ne diminue pas vis-à-vis des personnes familières et principalement liée aux craintes paranoïaques. Les symptômes doivent commencer au début de l'âge adulte.

### **3. Epidémiologie**

#### 3.1 Prévalence et incidence des états mentaux à risque

La prévalence des états mentaux à risque de transition est difficile à évaluer. D'une part les études sont réalisées uniquement à partir de sujets en recherche de soins, biaisant ainsi la prévalence, d'autre part les critères d'évaluation ne sont pas homogènes.

Cependant, une étude effectuée en population générale sur un échantillon de 208 sujets londoniens âgés de 18 à 35 ans retrouve un pourcentage total de 14,4% d'individus présentant les critères UHR. Ils étaient comparables aux sujets évalués dans les services spécialisés en termes d'âge, de sexe, de critères socio-éducatifs et d'usage de cannabis, mais étaient plus souvent des migrants de la première génération (Mills, Fusar-Poli, Morgan, Azis, & McGuire, 2017).

En ce qui concerne des sujets adressés vers l'équipe londonienne spécialisée OASIS, sur 1102 sujets, 35% correspondaient aux critères UHR (70% aux critères APS, 9% BLIPS et 1% seulement GRD, le reste à plusieurs critères à la fois) (P. Fusar-Poli, Byrne, Badger, Valmaggia, & McGuire, 2013).

Une méta-analyse de 2014 retrouve quant à elle une prévalence des états mentaux à risque de 4 à 5 % dans les échantillons d'adolescents et jeunes adultes non sélectionnés mais demandeurs d'aide.

En population générale, le taux retrouvé est de 1% à 4%, et sans surprise, dans les échantillons de patients adressés pour une évaluation spécialisée, la proportion de sujets à risque est nettement supérieure (33-51%) (Kline & Schiffman, 2014). En population générale encore, les symptômes et expériences psychotiques sont estimés à une prévalence de 4 à 8%, sans être nécessairement associés à un trouble constitué (van Os et al., 2009).

#### 3.2 Un impact socio-économique qui justifie les efforts de prévention

La prévalence vie entière de la psychose reste relativement modeste, mais est tout de même dans les pays

développés la dixième cause de perte d'années de vie corrigées de l'incapacité pour les hommes et la onzième pour les femmes de 15 à 49 ans. Ces troubles ont des conséquences potentiellement ravageuses sur la vie des personnes atteintes et celle de leur entourage. Ils ont en outre un impact social et économique sur l'ensemble de la société.

L'espérance de vie des personnes atteintes est réduite par rapport à la population générale (15,5 ans et 19 ans) d'années de vie de moins chez les hommes souffrant d'un trouble du spectre schizophrénique ayant débuté récemment par rapport à la moyenne, respectivement en Finlande et en Suède. Des chiffres comparables sont retrouvés pour les femmes dans ces pays nordiques bénéficiant pourtant d'une bonne couverture sociale. (Nordentoft et al., 2013).

La gestion des pathologies somatiques chroniques est également plus complexe, et son coût peut doubler avec la co-occurrence d'un trouble psychotique (McDaid & Park, 2014).

Les coûts ne concernent pas que le système de santé. Ainsi, sur les 94 millions d'euros annuels liés à la psychose, les deux tiers sont le fait d'une perte de productivité (Olesen et al., 2012). La psychose a un énorme impact sur l'éducation et la vie professionnelle. Les taux d'emplois chez les sujets psychotiques sont très bas en Europe, souvent inférieurs à 10%. Il faut également prendre en considération les aidants, dont la tâche peut avoir des effets délétères sur la santé physique et mentale (McDaid, 2016).

L'allongement de la DPNT étant identifiée comme un facteur de mauvais pronostic fonctionnel, l'intervention précoce pourrait permettre de réduire le fardeau socio-économique majeur que représentent les troubles psychotiques.

## **4. Etiopathogénie**

### 4.1 Génétique

La part de génétique dans l'étiologie des troubles psychotiques est admise (Cardno et al., 1999). Ainsi la présence d'antécédents familiaux chez un apparenté du premier degré constitue l'un des critères du groupe trait de vulnérabilité pour les sujets à ultra haut risque.

Cependant les mécanismes génétiques demeurent en grande partie incompris. Sur les centaines de gènes testés pour la schizophrénie, aucun n'a fait la preuve de sa responsabilité. De plus les études d'agrégation familiale excluent une transmission mendélienne monogénique (Rivollier et al., 2014).

Plusieurs pistes sont actuellement suivies pour étudier ces mécanismes.

Des études récentes ont montré que des microdélétions ou microduplications, générant des Copy Number Variant (CNV), peuvent être responsables de formes sporadiques de maladies neurodéveloppementales comme la schizophrénie.

Une autre piste concerne l'épigénétique. Du point de vue moléculaire, la transition vers la psychose est vue comme le résultat d'interactions complexes entre une vulnérabilité biologique constitutionnelle et l'exposition à des facteurs de risque environnementaux (Kebir et al., 2017). L'étiologie de troubles psychotiques comme la schizophrénie est pensée selon le modèle gène x environnement, dont la théorie épigénétique est considérée comme le substratum moléculaire.

L'épigénétique est l'étude des changements de l'expression génique secondaires à des mécanismes transmis par la mitose mais réversibles, sans qu'il n'y ait de modification de la séquence d'ADN génomique sous-jacente. Ces mécanismes épigénétiques sont impliqués dans différents processus comme le développement et la différenciation cellulaire ou certaines modifications phénotypiques durables (l'inactivation du chromosome X par exemple). Ils sont aussi associés à des troubles neurodéveloppementaux comme le syndrome de Rett.

Parmi les différents mécanismes épigénétiques permettant la régulation de l'expression des gènes, le plus étudié est celui de la méthylation de l'ADN, qui a lieu sur des cytosines suivies de guanines (dits sites CpG), et qui permet, au terme de plusieurs réactions moléculaires, de compacter la chromatine. Ainsi, une hyperméthylation est liée à une diminution de l'expression des gènes adjacents, et une hypométhylation produit l'effet inverse (Rivollier et al., 2014).

En ce qui concerne les changements épigénétiques associés à la transition psychotique, il existe encore peu de données. Une étude française prospective longitudinale parue en 2017 analyse sur le génome entier la méthylation de l'ADN lors de la transition vers la psychose (Kebir et al., 2017).

Les auteurs concluent que la transition psychotique chez des jeunes en recherche de soins s'accompagne de modifications épigénétiques sur des gènes potentiellement pertinents, car impliqués dans le guidage axonal (en codant notamment pour la protéine CHL1 dont le déficit chez la souris affecte la mémoire de travail, les comportements sociaux et la transmission synaptique), dans certains mécanismes de réponse inflammatoire (faisant intervenir l'IL-17) et dans la régulation du stress oxydatif (via la glutathion-S-transférase). Ces résultats suggèrent donc que des variations dans la méthylation de l'ADN sont associées à la transition psychotique, sous l'influence de facteurs environnementaux et de processus de maturation de l'adolescence. Bien sûr, il est à ce stade impossible de déterminer si les différences de méthylation observées entre les jeunes transitant ou non sont la cause ou seulement le reflet du processus psychotique, mais ces résultats constituent un premier pas vers l'identification des mécanismes associés à la transition psychotique.

#### 4.2 Facteurs de risque environnementaux

L'association entre le statut ARMS et les facteurs de risques avérés pour les pathologies psychotiques a fait l'objet de plusieurs études. Ces facteurs de risque peuvent être divisés en 3 catégories : socio-démographiques, pré ou périnataux et tardifs.

Une méta-analyse récente (Fusar-Poli et al., 2017) retrouve les résultats suivants. Pour les facteurs de risque socio-démographiques: le genre masculin, le célibat, le chômage et le faible niveau d'éducation sont associés positivement au statut UHR. Pour les facteurs de risque pré et périnataux: les complications obstétricales non spécifiques sont le principal facteur de risque associé au statut UHR.

Et pour les plus tardifs, une association positive est retrouvée avec le tabagisme, l'inactivité, un fort niveau de stress perçu et des antécédents de traumatismes dans l'enfance. Concernant ces derniers, l'association est la plus forte pour les abus émotionnels et la négligence physique. Le niveau de fonctionnement dans l'enfance et à l'adolescence est négativement corrélé au statut UHR. En revanche et étonnamment il n'était pas retrouvé d'association significative pour le statut de migrant (première ou deuxième génération), pour les événements de vie négatifs ni pour la consommation de toxiques dont la cocaïne, les amphétamines, les hallucinogènes, les opiacés et le cannabis (Fusar-Poli et al., 2017).

Parmi ces facteurs de risque, peu sont prédictifs de transition. On peut néanmoins citer les antécédents d'abus sexuels, qui augmentent de 2 à 4 fois le risque de transition psychotique (Bechdolf et al., 2010; Thompson et al., 2014) ainsi la perception d'une discrimination (Stowkowy et al., 2016) et celle d'un préjudice lié à la stigmatisation de la maladie mentale (Rüsch et al., 2015).

#### 4.3 Neuro-anatomie

Parmi les biomarqueurs à l'étude pour l'évaluation du risque de transition psychotique, la neuro-anatomie occupe une place de choix. Les recherches menées dans ce domaine ont permis de mettre en évidence des anomalies structurelles, fonctionnelles et biochimiques chez les populations à haut risque pendant la phase prodromale et au cours de la transition, ainsi que des différences entre des sujets ayant par la suite évolués vers un trouble psychotique constitué ou non, et finalement de dégager de potentiels marqueurs du risque de transition.

Au plan structurel, il a été décrit chez les sujets à risque une réduction du volume cortical préfrontal, temporal médian et cingulaire antérieur (Gifford et al., 2017; Jung et al., 2011; Cannon et al., 2015). Dans une étude de 2009, Koutsouleris et son équipe ont décrit les différences structurelles rencontrées chez les sujets pendant la phase précoce (symptômes de base uniquement) et tardive (APS et BLIPS) par rapport aux sujets contrôles. Ils retrouvent chez les ARMS précoces des anomalies du volume cortical essentiellement dans les régions temporolimbiques bilatérales et seulement de subtiles altérations préfrontales; chez les seconds, ces anomalies sont plus prononcées dans les lobes temporaux supérieurs gauches et préfrontaux (Koutsouleris et al., 2009).

Au plan fonctionnel sont rapportées des anomalies dans l'activation du cortex préfrontal chez les sujets à risque par rapport aux contrôles au cours de tâches cognitives (P. Fusar-Poli et al., 2011).

La connectivité entre les différentes aires cérébrales est elle aussi étudiée et révèle des dysfonctionnements dans la désactivation du lobe temporal qui survient normalement lors des tâches qui engagent le cortex préfrontal (Fusar-Poli, McGuire, & Borgwardt, 2012), et dans la connectivité entre les thalami et différentes aires corticales (Anticevic et al., 2015).

Au plan neurobiologique, on retrouve grâce à la spectroscopie par résonance magnétique chez les sujets à risque une augmentation de l'activité dopaminergique dans le striatum, liée à une augmentation de la synthèse présynaptique (P. Fusar-Poli et al., 2012). On constate aussi des anomalies du métabolisme glutamaergique dans le lobe frontal, le thalamus et le striatum, avec notamment une augmentation du taux de glutamate dans ce dernier (Treen et al., 2016). Une élévation anormale du GABA a également été retrouvée dans le striatum et le lobe préfrontal (de la Fuente-Sandoval et al., 2013, 2016).

Une conclusion s'impose concernant les anomalies retrouvées au cours de la phase prodromique: elles sont de même nature que celles des sujets souffrant d'un trouble psychotique constitué mais quantitativement moindres.

Des études transversales, plus focalisées sur la recherche de critères d'imagerie prédictifs de transition, comparent les anomalies chez les sujets ayant par la suite évolué vers un trouble psychotique (ARMS-T) ou non (ARMS-NT). Elles mettent en évidence des différences dans les volumes du lobe temporal médial et des cortex préfrontaux et cingulaires, des différences d'activation dans le cortex préfrontal, le lobe temporal médial, le mésencéphale et les noyaux caudés, ainsi que dans les niveaux de glutamate des noyaux caudés (Gifford et al., 2017). Les voies de la substance blanche sont également altérées chez les sujets ARMS-T par rapport aux ARMS-NT et aux sujets contrôles, dans les aires cérébrales associées à la schizophrénie (Bloemen et al., 2010).

De plus, dans leur étude de 2015, Anticevic et son équipe ont mis en évidence une hyperconnectivité entre le thalamus et les zones sensorielles et motrices, et une hypoconnectivité entre le thalamus et le cortex préfrontal et le cervelet chez les sujets à risque par rapport aux contrôles sains. Ces différences de connectivité, semblables à celles observées dans la schizophrénie (Woodward et al., 2012), sont plus marquées chez les sujets ARMS-T comparés aux ARMS-NT (Anticevic et al., 2015).

Des techniques de prédiction individualisée du risque de transition psychotique, basées sur des méthodes d'intelligence artificielle, sont également à l'étude (Gifford et al., 2017). Ainsi, Koutsouleris et son équipe ont mis au point un outil de prédiction chez les sujets à haut risque à partir de pattern de biomarqueurs neuroanatomiques retrouvés par IRM (incluant des altérations du volume de substance grise des structures préfrontales, périsylviennes et sous-corticales). Les taux de transition correctement prédits atteignaient 80% (Koutsouleris et al., 2015). Ces résultats sont en faveur de l'existence d'une signature neuro-anatomique de la transition psychotique (diminution du volume du réseau préfronto-striato-cérébelleux) qui pourrait permettre un profilage individuel du risque de trouble psychotique.

#### 4.4 Biomarqueurs périphériques

Une hypothèse physiopathologique de la schizophrénie récemment explorée serait liée, chez des individus génétiquement prédisposés, à l'activation de cellules microgliales (impliquées dans la réponse inflammatoire, mais aussi dans le remodelage neuronal et l'élagage synaptique). Cette activation serait générée par des facteurs de stress et provoquerait la libération de cytokines pro et anti-inflammatoires, qui pourraient être à l'origine de dysfonctions dans le développement et la maturation cérébrale (Howes & McCutcheon, 2017). De nombreux biomarqueurs périphériques liés à l'inflammation et au stress ont été étudiés et décrits comme étant liés aux troubles psychotiques (Leboyer et al., 2016). Parmi ces biomarqueurs, certains ont été étudiés également au cours de la phase prodromique.

Ainsi l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est exploré via le taux de cortisol salivaire, qui est augmenté chez les CHR (Chaumette et al., 2016; Walker et al., 2013), sans pour autant permettre à ce jour de différencier de façon fiable les sujets évoluant ou non vers la psychose.

Le rôle de l'inflammation est également étudié au travers d'autres marqueurs. Une diminution de l'albumine et des différences de taux d'interleukines sont associées à la phase prodromique par rapport aux sujets contrôles (Labad et al., 2015; Stojanovic et al., 2014; Zeni-Graiff et al., 2016). La prolactine, aussi mesurée dans l'étude de Labad et al. était augmentée par rapport aux contrôles et chez les sujets à risque ayant développé un trouble psychotique par rapport à ceux n'ayant pas transité.

Dans la continuité de ces études, certains chercheurs ont mis au point des panels de biomarqueurs périphériques dans le but d'évaluer la probabilité d'une transition psychotique ultérieure chez des sujets à risque. Ainsi, en 2015 un test sérique composé de 26 molécules impliquées dans diverses voies, telles que l'inflammation (interleukines, haptoglobine, SGOT...), le système immunitaire (IgA), hormonal (TSH,

FSH, testostérone)... a élaboré. Ce test bénéficiait, pour deux cohortes de sujets ARMS, d'une aire sous la courbe ROC de 0,9 et 0,82, résultats très satisfaisants, encore améliorés par l'ajout au modèle biologique d'un score clinique (sous score des symptômes positifs de la CAARMS) (Chanet al., 2015). En 2015 également, un autre test du même type a été conçu au moyen d'algorithmes. Il est basé sur 15 biomarqueurs liés aux voies précédemment citées et affiche une aire sous la courbe ROC de 0,88 dans la différenciation entre les sujets transitant ou non vers la psychose (Perkins et al., 2015). Enfin une revue de littérature récente (Khoury & Nasrallah, 2018) confirme l'importance de l'inflammation, du stress oxydatif et des dysfonctionnements des axes hormonaux hypothalamo-hypophysaire: les interleukines-1 $\beta$ , 7, 8, la métalloprotéinase matricielle (MMP)-8, le cortisol plasmatique, l'albumine et le cortisol salivaire étaient retrouvés comme critères prédictifs de transition.

#### 4.5 Electrophysiologie

Les caractéristiques neurophysiologiques des sujets atteints de schizophrénie ont été étudiées, principalement au travers de l'électroencéphalogramme (EEG). Les troubles psychotiques commencent par de subtiles altérations cognitives et perceptives, et les analyses neurophysiologiques pourraient percevoir et traduire leurs mécanismes sous-jacents.

Ces analyses portent essentiellement sur les potentiels évoqués liés à l'évènement (PE). Ceux-ci comprennent: les ondes P50 et P100 qui étudient le processus sensoriel précoce à partir de deux signaux auditifs (sensés explorer la capacité à filtrer les signaux non pertinents); l'onde P300 observée dans les tâches cognitives qui requièrent l'attention du sujet pour détecter un signal cible; et la négativité de discordance (MMN) observée lorsqu'un signal déviant est inséré au sein d'une série de stimuli identiques. Les sujets souffrant de schizophrénie présentent des altérations de ces derniers paramètres. Quelques études les ont également explorés chez les sujets à risque de transition et retrouvent sans surprise des perturbations similaires (Bodatsch et al., 2015). Pour différencier les sujets transitant vers la psychose des autres, la mesure la plus intéressante est la négativité de discordance. Dans la continuité de ces travaux, certains chercheurs ont tenté d'élaborer un test neurophysiologique de prédiction individuelle du risque de transition basé sur les potentiels évoqués, et la MMN pourrait constituer le meilleur facteur prédictif (Bodatsch et al., 2011, 2015; V. B. Perez et al., 2014).

Parmi les autres paramètres explorés à l'EEG, on peut citer les rythmes cérébraux spontanés résultant de l'activité électrique coordonnée d'un ensemble de neurones sur une bande de fréquence donnée. On retrouve chez les patients à risque de transition psychotique des anomalies des rythmes beta et gamma dans certaines études (Ramyeed et al., 2015). Cependant en 2018, une revue de la littérature portant sur les oscillations gamma au cours de la phase précoce des troubles psychotiques met en évidence des incohérences entre les différents résultats et conclut à la nécessité de mener des études longitudinales sur de plus grands échantillons (Reilly et al., 2018). De même que pour les PE, un test de prédiction individualisée basé sur la reconnaissance grâce à un algorithme de ces patterns d'anomalies des rythmes cérébraux a été élaboré; il a permis, grâce à la mesure en particulier de la densité de courant, de prédire la transition psychotique de façon satisfaisante avec une aire sous la courbe de 0,77 (Ramyeed et al., 2016).

### **5. La clinique des états mentaux à risque de transition psychotique**

#### 5.1 Symptomatologie

##### 5.1.1 La phase prémorbide

La phase prémorbide désigne la période allant de la naissance à l'apparition des premiers signes prodromiques. Les descriptions cliniques de cette période résultent essentiellement d'études rétrospectives. Elles montrent la présence de troubles du développement moteur (marche, anomalies posturales, troubles de la coordination) et des difficultés cognitives, notamment en terme de flexibilité mentale et de fluence verbale (Lecardeur et al., 2013). Une diminution du quotient intellectuel lors de la phase prémorbide a également été mise en évidence (Woodberry et al., 2008). Ces troubles peuvent être à l'origine de perturbation des performances scolaires, de troubles du langage et de difficultés relationnelles (isolement, anxiété sociale, introversion ou agressivité). Ils sont toutefois d'intensité trop faible pour

permettre de déceler le risque de psychose chez un individu.

### 5.1.2 La phase prodromique

#### Durée

Les descriptions académiques distinguent dans la schizophrénie des débuts aigus et des débuts insidieux mais en pratique clinique il existe une grande variabilité dans la durée de la phase prodromique. Dès 1958, Conrad rapportait que virtuellement tous les patients expérimentaient une phase prodromique, d'une durée très brève jusqu'à plusieurs années (Fish, 1960). Tous les auteurs ne sont pas aussi catégoriques sur la présence systématique d'une phase prodromique. Une équipe canadienne, dans une étude portant sur 141 sujets vivant un premier épisode psychotique, décrivent une durée extrêmement variable, d'inexistante à 20 ans (Beiser et al., 1993). La durée moyenne retrouvée par Yung et Mc Gorry était de 52,7 semaines pour les prodromes de schizophrénie (Yung & McGorry, 1996). Loebel et son équipe établissaient quant à eux une durée moyenne de 98,5 semaines (Loebel et al., 1992).

Dans la plupart des cas, les individus qui développent un premier épisode rapportent rétrospectivement des signes précurseurs avant l'apparition des symptômes franchement psychotiques. Les données actuelles font état de phases prodromiques allant de quelques jours à plusieurs années.

#### Les symptômes décrits par les études rétrospectives

De nombreux signes prodromiques, de natures diverses, ont été décrits de manière rétrospective. Ainsi dans leur revue de littérature de 1996, Yung et Mc Gorry établissent une liste non exhaustive de symptômes. Elle comprend des symptômes pseudo-névrotiques (anxiété, colère, irritabilité, symptômes hystérisés ou obsessionnels compulsifs), des symptômes thymiques (tristesse ou élation de l'humeur, anhédonie, culpabilité, labilité émotionnelle, idées suicidaires), des changements dans la volition (apathie, ennui, perte d'intérêt, fatigabilité, manque d'énergie), des troubles cognitifs (perturbation de l'attention, de la concentration, rêveries diurnes, blocage de la pensée, réduction des capacités d'abstraction), des symptômes somatiques (perturbations du sommeil ou de l'appétit, perte de poids, plaintes somatiques), des manifestations comportementales (retrait social, diminution des performances scolaires ou professionnelles, désinvestissement des soins de sa personne, impulsivité, agressivité, comportement étrange ou rompant avec le comportement habituel, prise de risques, consommation de toxiques) et d'autres symptômes (changements dans la perception de soi, des autres ou du monde, méfiance, interprétativité, idées bizarres, superstition, pensées magiques, anomalies du discours et anomalies de la perception sensorielle, déréalisation, changements psychomoteurs) (A. R. Yung & McGorry, 1996).

On peut également citer pour sa clarté la liste des signes d'alarme établie par Riecher-Rössler (Riecher-Rössler, 2007) et reprise par Simon (Simon, 2011).

#### A. Symptômes

– Isolement ou retrait social marqué.

– Difficultés prononcées du patient à assumer son rôle au travail, dans les études ou dans le ménage.

– Comportement franchement bizarre, par exemple collectionner les ordures, se parler en public ou stocker des aliments.

– Nette diminution ou négligence de l'hygiène personnelle et corporelle.

– Affect émoussé, aplati ou inadéquat.

– Langage incompréhensible, évasif, vague et extravagant ou appauvrissement du langage ou du contenu du discours.

– Représentations étranges ou pensées magiques, qui influencent le comportement et ne coïncident pas avec des normes culturelles, comme superstition, voyance, télépathie, «sixième sens», «les autres peuvent ressentir mes sentiments», idées dominantes, idées de référence.

– Perceptions inhabituelles, par ex. illusions répétées, sentir la présence d'une force ou d'une personne irréelle.

– Manque considérable d'initiative, d'intérêt ou d'énergie.

– Divers signes comme difficultés de concentration, relâchement des associations, troubles du sommeil, dépression, perte de l'appétit, insomnie, agitation, angoisse.

<p>B. «Cassure» dans le parcours de vie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Baisse marquante des performances, difficultés professionnelles, scolaires, etc.</li> <li>– Chute professionnelle, perte de la place de formation ou perte d’emploi.</li> <li>– Dégradation nette des capacités relationnelles (couple, famille, profession, etc.).</li> </ul> <p>C. Maladies psychiques dans la parenté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Psychose connue ou suspectée dans la famille/parenté.</li> <li>– Autres maladies psychiques dans la famille.</li> </ul> <p>D. Drogues</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Consommation régulière de drogues (alcool, cannabis, cocaïne, opiacés, amphétamines, etc.).</li> </ul> <p>E. Age</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patient(e) de moins de 30 ans (un début plus tardif est toujours possible!).</li> </ul>
---

Figure 1: Liste des signes d'alarme d'après Riecher-Rössler A. *Früherkennung schizophrener Psychosen bei Männern und Frauen. Therapeutische Umschau. 2007;64:337-43.*

Face à la masse de données cliniques accumulées sur la phase prodromique, deux concepts se sont imposés dans la littérature : les symptômes de base et les critères dits «Ultra High Risk ».

### Les symptômes de base

Ils sont considérés comme les signes les plus précoces de la phase prodromique et l'expression directe des processus neurobiologiques sous-jacents, d'où l'appellation «de base». Ils peuvent survenir à toutes les étapes de la maladie, dans la phase prodromique initiale, dans celle précédant les rechutes, en tant que symptômes résiduels et même pendant l'épisode psychotique proprement dit. La présence de symptômes de base n'indique pas nécessairement un processus psychotique; ils peuvent cependant favoriser le développement de symptômes psychotiques ultérieurs. En revanche, leur absence permettrait d'éliminer à 96% le risque de développer ultérieurement une schizophrénie (Klosterkötter et al., 2001). Ce sont des symptômes subjectifs, perçus en début d'évolution par le patient lui-même et non par l'entourage (sauf stratégies de coping apparentes, comme les conduites d'évitement).

Ils correspondent à des troubles de la pensée, de la perception sensorielle et de son propre corps, de l'affectivité, des cognitions, du discours, des fonctions motrices, des fonctions autonomes et de la tolérance au stress. Parmi les troubles cognitifs des symptômes basiques, un classement par ordre de fréquence a été proposé par le Professeur Krebs (Krebs, 2011).

Réactivité émotionnelle accrue en réponse à des événements de la vie quotidienne

Perturbation de la mémoire à court terme

Persévérance dans la pensée

Difficultés de concentration

Réactivité émotionnelle accrue en réponse à des interactions sociales courantes

Tolérance altérée à travailler sous la pression du temps

Interférence dans la pensée

Vision trouble

Besoin diminué de contact avec autrui

Capacité diminuée à communiquer avec d'autres en présence d'un désir pour ces contacts

Il est à noter que les symptômes de base ont un caractère égodystonique c'est à dire qu'ils sont spontanément reconnus par le sujet comme le résultat de ses propres processus mentaux et non attribués à des causes extérieures. Cependant même si les capacités d'insight sont suffisamment préservées pour percevoir que «quelque chose ne va pas», ces expériences peuvent être de nature tellement étranges qu'elles sont difficilement explicables, voire volontairement dissimulées par peur des jugements (F. Schultze-Lutter, 2009).

### Les critères de ultra haut risque

Pour le dépistage de la phase prodromique avancée, les critères de risque très élevé de psychose, «Ultra High Risk» (UHR) sont aujourd'hui utilisés à l'échelle mondiale. Ces critères distinguent trois groupes de risque et concernent des sujets âgés de 14 à 30 ans, en demande de soins.

-Groupe 1: Symptômes psychotiques atténués (Attenuated Psychotic Symptoms). Il se compose des sujets ayant présenté des symptômes psychotiques positifs atténués, c'est à dire qui se distinguent des symptômes psychotiques francs par leur degré d'intensité. Ils sont de nature suivante: hallucinations et idées délirantes, avec maintien chez le patient de son sens critique, désorganisation de la communication, avec un contenu qui reste compréhensible et qui peut être recadré par l'interlocuteur, idées de référence, croyances bizarres ou pensées magiques, expériences perceptives anormales (comme les illusions, les distorsions visuelles ou auditives), bizarrerie de pensée et de langage, idées de méfiance ou de persécution. L'APS représente la majorité des états de ultra haut risque (Michel et al., 2017).

- Groupe 2: Symptômes psychotiques brefs limités et intermittents (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms). Ce groupe est constitué des sujets ayant présenté des épisodes psychotiques complets, mais en deçà du seuil nécessaire pour poser un diagnostic de trouble psychotique, du fait d'une durée et d'une fréquence insuffisante. Ils regroupent donc des hallucinations, idées délirantes, désorganisation de la pensée et du comportement, accompagné d'une perte du sens critique.

-Groupe 3: Traits de vulnérabilité génétique associés à un déclin du fonctionnement psychosocial (Genetic Risk and Deterioration syndrome). Ce groupe est constitué de sujets présentant conjointement des traits de vulnérabilité génétique : soit un trouble de la personnalité de type schizotypique, soit un antécédent familial de trouble psychotique chez un apparenté du premier degré. À cette vulnérabilité est associé un état à risque, c'est à dire la présence de symptômes non spécifiques (de type dépressifs, anxieux, voire obsessionnels compulsifs) à l'origine d'une souffrance psychologique et d'un déclin du fonctionnement psychosocial, caractérisé par une diminution d'au moins 30% sur l'EGF.

Des trois groupes, ce dernier est le moins fréquemment retrouvé.

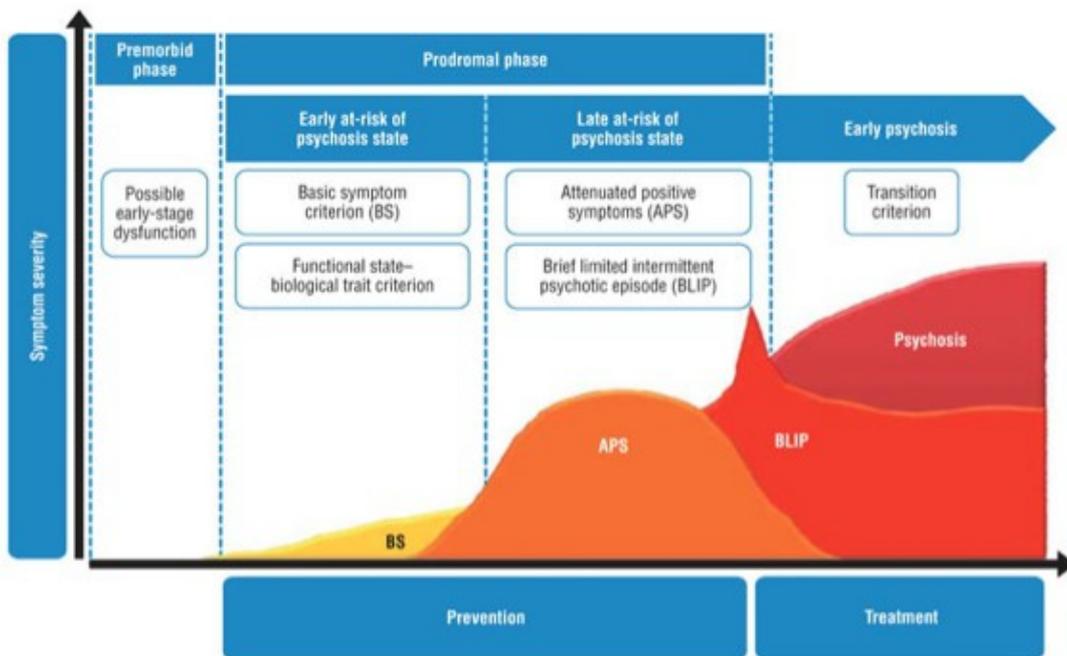


Figure 2: Modélisation de la psychose émergente selon le concept d'état mental à risque d'après Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. *The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review. JAMA Psychiatry. 2013*

### Les symptômes négatifs

Comme on le voit, l'approche UHR, largement utilisée à travers le monde, ne rend pas vraiment compte des symptômes négatifs associés aux états mentaux à risque. Or ceux-ci sont fréquents. Dans une étude de 2012 comprenant 128 sujets, Piskulic et son équipe estimaient à 82% la part de patients présentant au moins un symptôme négatif d'une intensité modérée ou supérieure. L'avolition, le déclin fonctionnel et le retrait social sont les plus fréquemment rapportés et sont plus fréquents chez les hommes (Lencz, Smith, Ather, Correll, & Cornblatt, 2004; Piskulic et al., 2012).

## Les troubles cognitifs

Une littérature abondante rapporte l'existence de perturbations du fonctionnement cognitif lors des périodes qui précèdent le diagnostic, en phase prodromique, pendant le premier épisode psychotique et chez les apparentés sains à haut risque génétique. Les troubles cognitifs pourraient ainsi être considérés comme des marqueurs de vulnérabilité pour la détection des états mentaux à risque.

Les sujets à risque présentent un quotient intellectuel inférieur aux sujets témoins (Ziermans et al., 2014). D'après la méta-analyse de Bora et al, réalisée en 2014, les sujets UHR sont en difficulté par rapport au groupe contrôle dans tous les domaines neuro-cognitifs, sauf au test d'interférence de Stroop. Les déficits les plus marqués concernent la vitesse de traitement de l'information, de la mémoire de travail visuo-spatiale et de l'identification des odeurs. On retrouve aussi une association négative entre les résultats fonctionnels (mesurés d'après l'EFG) et les scores dans les fonctions exécutives, la mémoire de travail verbale et le QI (E. Bora et al., 2014). Une étude coréenne a montré que les symptômes cognitifs (dans le domaine de l'attention et de la mémoire) sont plus importants chez les hommes que chez les femmes en phase prodromique (Choi, Chon, Kang, Jung, & Kwon, 2009; Lecardeur et al., 2013).

Une récente revue de la littérature reprenant 7 méta-analyses antérieures sur les difficultés cognitives des sujets UHR, montre quant à elle une atteinte significative de la mémoire épisodique verbale et visuelle, des capacités attentionnelles et de la vitesse de traitement de l'information. En ce qui concerne le QI, il est altéré mais le QI performance est préservé (Mam-Lam-Fook et al., 2017).

Selon cette dernière étude, les domaines neuro-cognitifs qui semblent les plus à même de prédire la transition psychotique sont le quotient intellectuel, la fluence verbale, la mémoire de travail verbale, la mémoire épisodique visuelle. De plus, il a récemment été montré que la sévérité des troubles cognitifs était corrélée au taux de transition ainsi qu'au pronostic fonctionnel (Velthorst et al., 2019).

Ces résultats demeurent toutefois très hétérogènes, ce qui s'explique en partie par l'utilisation de méthodologies différentes. Ainsi la définition des sujets à risques (risque génétique, risque clinique, UHR, BS...), celle des sujets contrôles (sains, non à risque de transition...) et la durée des suivis diffèrent selon les études et les rendent difficiles à comparer. D'autre part, l'usage de traitements antipsychotiques, les symptômes positifs ou négatifs résiduels, l'isolement ou l'institutionnalisation sont autant de biais possibles dans l'interprétation des résultats.

De même le mode d'évolution des troubles cognitifs ne fait pas consensus, pour certains ils se majorent progressivement au fil de la pathologie psychotique et certaines capacités précédemment acquises se détériorent (A. E. Simon et al., 2007). Pour d'autres, ils surviennent avant le début de la psychose, empêchant l'acquisition de ces capacités cognitives et n'évoluent pas nécessairement avec la pathologie (hypothèse neuro-développementale) (Bora & Murray, 2014).

Les cognitions sociales sont également altérées chez les individus à risque de transition. Elles sont définies comme les opérations mentales régissant les interactions sociales, y compris les processus impliqués dans la perception, l'interprétation et la génération de réponses aux intentions, dispositions et comportements d'autrui. On distingue parmi elles quatre domaines (Pinkham et al., 2014):

-la perception et le traitement des émotions d'autrui (faciales et vocales)

-la perception et les connaissances sociales

-la théorie de l'esprit ou capacité mentale à supposer à l'autre un état d'esprit qui lui est propre et différent du sien

-le style d'attribution des événements (à soi, aux autres ou à l'environnement)

On retrouve ainsi chez les sujets à risque un déficit modéré des capacités de reconnaissance et de discrimination des émotions sur le visage et dans la prosodie, ainsi que dans la théorie de l'esprit verbale (van Donkersgoed, Wunderink, Nieboer, Aleman, & Pijnenborg, 2015; Stanford et al., 2011). Dans leur méta-analyse de 2013, Bora et Pantalis mettaient en évidence une altération homogène de la théorie de l'esprit verbale et visuelle chez les sujets UHR (Emre Bora & Pantelis, 2013). Bien qu'il existe moins d'études à ce sujet, le style d'attribution et les capacités de perception et de connaissances sociales semble également être altérés chez les individus à haut risque de transition (Thompson, Bartholomeusz, & Yung, 2011). La majorité des études actuelles ne permet pas de dégager avec certitude un marqueur de risque pour la transition, même si certaines envisagent dans ce rôle la théorie de l'esprit verbale et la reconnaissance de certaines émotions faciales (van Donkersgoed et al., 2015).

## Le fonctionnement et la qualité de vie

A l'exception du groupe GRD, le concept d'état mental à risque ne requiert pas explicitement l'existence d'un déficit fonctionnel. Cependant, cette absence a été soulevée lors de l'inclusion du syndrome psychotique atténué dans le DSM 5, qui lui implique des symptômes « suffisamment inquiétants ou invalidants pour l'individu pour justifier une prise en charge ».

De fait, dans le DSM, la notion de souffrance significative et d'altération du fonctionnement représentent une condition pour la validité diagnostique d'une façon générale, ce qui permet de différencier un authentique trouble d'un trait ou d'un facteur de risque asymptomatique. Dans les états mentaux à risque, il existe bel et bien une altération significative du fonctionnement global et de la qualité de vie par rapport aux sujets « sains », qui est en fait proche de celle retrouvée chez les sujets psychotiques (Paolo Fusar-Poli et al., 2015).

### Les comorbidités

Des comorbidités psychiatriques sont fréquemment retrouvées chez les sujets à risque, notamment les troubles dépressifs (environ 40%) et anxieux (15%). D'un point de vue psychopathologique, ces comorbidités sont associées à des comportements auto-agressifs et/ou suicidaires, à des troubles de la volition et à une altération du fonctionnement global (Paolo Fusar-Poli, Nelson, Valmaggia, Yung, & McGuire, 2014).

### La consommation de toxiques

La substance la plus utilisée est le cannabis. Généralement, dans les études, environ la moitié des patients consomment ou ont consommé du cannabis, dans des rapports similaires aux sujets vivant un premier épisode. Parmi les consommateurs à risque, la majorité (environ 60%) fume quotidiennement. Une méta-analyse de 2017 a montré que les sujets à ultra haut risque présentaient un taux de consommation de cannabis significativement plus élevé que les sujets contrôles. En outre, les consommateurs souffrent de symptômes positifs plus sévères (Carney, Cotter, Firth, Bradshaw, & Yung, 2017).

L'alcool est la seconde substance la plus utilisée, avec des taux de mésusage (selon le DSM IV) allant de 10 à 30%. Il existe peu de données sur les autres substances, toutefois quand elles existent, les taux d'usagers restent faibles. En dehors du cannabis et de l'alcool, le produit le plus communément utilisé est le tabac. Les autres produits illicites (opiacés, cocaïne, amphétamines, ecstasy, hallucinogènes et solvants) sont très peu utilisés par les sujets à risque comparés au cannabis; les hallucinogènes seraient toutefois les plus fréquemment consommés (Addington et al., 2014).

## 5.2 Évaluation de la symptomatologie des états mentaux à risque

### 5.2.1 Évaluation psychométrique des UHR

Suite à la définition des critères de ultra haut risque, des outils ont été développés pour quantifier la symptomatologie: la Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS) et la Structured Interview for Prodromal Syndromes et Scale of Prodromal Symptoms (SIPS et SOPS). Dans ces échelles, la catégorisation des sujets à haut risque repose sur la présence de symptômes positifs, qui semblent les plus spécifiques, mais la CAARMS et la SIPS/SOPS permettent aussi d'évaluer des symptômes couvrant l'ensemble de la psychopathologie. Ils comportent également une section permettant la mesure de l'intensité, de la durée et de la fréquence des symptômes.

La CAARMS a été élaborée à partir de 1996 par l'équipe australienne de Yung et Mc Gorry (Yung et al., 2005). Elle est actuellement la seule traduite et validée en français (Krebs et al., 2014). Elle comporte 28 items, divisés en 7 sections. Les résultats permettent de déterminer l'appartenance ou non à l'un des trois groupes UHR (APS, BLIPS ou vulnérabilité) voire d'évaluer si le seuil de transition est atteint et donc s'il est nécessaire d'introduire un traitement antipsychotique.

La SIPS a été élaborée à partir de 1999 par l'équipe américaine de Mc Glashan et Miller, après la CAARMS. Comme cette dernière, elle a pour but le diagnostic des trois groupes à ultra haut risque. Elle repose sur la SOPS, un entretien semi-structuré de 19 items comparable à la CAARMS, sur les antécédents psychiatriques familiaux, sur l'échelle globale de fonctionnement modifiée (EGF-M) et sur les critères de trouble de personnalité schizotypique selon le DSM 5.

Ces deux échelles mesurent les mêmes critères mais les cotent de manière différente en terme d'intensité, de fréquence et de durée et définissent différemment le seuil de transition psychotique. En effet, les critères de ultra haut risque de la SIPS ont été modifiés par rapport à ceux de l'équipe de Yung dans le but d'améliorer sa valeur prédictive en tentant de cerner au plus près les patients à risque de transition imminente. Dans le cas de la CAARMS, un PEP est identifié si les symptômes psychotiques positifs sont présents pour une durée supérieure à une semaine à un niveau de sévérité spécifié. Dans la SOPS, le PEP est diagnostiqué si les symptômes positifs sont présents plus d'une heure par jour plus de 4 jours par semaine pendant 1 mois.

Il n'existe pas de consensus quant à l'utilisation de ces deux outils. On note que la CAARMS est largement utilisée en Australie, en Asie et en Europe, tandis que la SIPS est employée en Amérique du Nord et également en Europe (Paolo Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013).

La Basel Interview for Psychosis (BIP) est un troisième instrument développé en 2008 par l'équipe allemande de Riecher-Rossler, à partir des principaux facteurs de risque et prodromes psychotiques relevés dans la littérature. Sept catégories composent cet entretien semi-structuré. Il est utilisable en pratique clinique et permet de déterminer si un sujet donné est à risque de psychose (le risque psychotique étant défini selon les critères UHR de Yung), s'il n'est pas à risque, ou bien s'il a déjà atteint le seuil psychotique (Riecher-Rossler et al., 2008, 2015).

### 5.2.2 Evaluation psychométrique des symptômes de base

Il existe également des échelles destinées spécifiquement à l'évaluation des symptômes de base. Un entretien semi-structuré, la « Bonn Scale for the Assessment of Basis Symptoms » (BSABS), a été créé par l'équipe allemande de Gross en 1987 (Gross et al., 1987) et validé par Klosterkötter (Klosterkötter et al., 1996).

Il s'agit d'un entretien semi-structuré de 92 items au total comprenant des descriptions cliniques, des déclarations typiques de patients sur leurs symptômes et des exemples de questions à poser par l'évaluateur. Les symptômes sont alors cotés comme « présents », « présence discutable » ou « absents ». Plus tard, de nouvelles échelles ont été mises au point et ont remplacé la BSABS. Il s'agit de la Schizophrenia Proneness Instrument-Adult version (SPI-A) et de la Schizophrenia Proneness Instrument-Child and Youth version (SPI-CY). Elles permettent d'évaluer les sujets selon leur âge et tiennent compte de la détresse et du retentissement fonctionnel associés aux symptômes. La SPI-A a été développée par l'équipe allemande de Schultze-Lutter (F. Schultze-Lutter et al., 2006). Il s'agit en fait d'une version réduite de la BSABS. Les items sont cotés selon leur intensité et leur fréquence. La sensation subjective de fardeau, l'impact sur les performances et la vie quotidienne, les stratégies de coping sont également requises pour la cotation. La SPI-CY s'adresse aux enfants et adolescents âgés de 8 à 18 ans. Certains items peuvent être complétés en questionnant les parents (Fux, Walger, Schimmelmann, & Schultze-Lutter, 2013).

Certains des critères permettant l'évaluation des symptômes de base ont montré une haute valeur prédictive positive et ont été regroupés en 2 sous-ensembles: les critères COPER (cognitive-perceptive Basic symptoms) et les critères COGDIS (Cognitive-Disturbances), partiellement superposables.

Les critères COPER comprennent les éléments suivants: interférence de la pensée, persévération de la pensée, pression de la pensée, blocage de la pensée, trouble de la compréhension du langage, diminution de la capacité à distinguer les idées des perceptions et l'imagination des souvenirs réels, idées de référence fugaces, déréalisation, trouble de la perception visuelle et trouble de la perception auditive.

Les critères COGDIS regroupent les symptômes suivants: incapacité à partager son attention, interférence de la pensée, pression de la pensée, blocage de la pensée, trouble de la compréhension du langage, trouble de l'expression langagière, trouble de la pensée abstraite et attention captivée par des détails du champ visuel.

Il semble que les seconds soient plus performants pour cibler les sujets à risque de transition, montrant des résultats proches des critères UHR.

Par ailleurs, les déficits cognitifs représentent une dimension importante des troubles psychotiques mais sont peu pris en compte par ces critères UHR. Des études ont démontré que la combinaison des critères UHR et COGDIS renforce la capacité de prédiction du risque individuel de transition (Frauke Schultze-

Lutter et al., 2014).

### 5.2.3 Un autre instrument

Le Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (ERIRaos) a été développé par l'équipe allemande de Hafner et Maurer en 2006. Leur travail partait du constat que les instruments diagnostiques élaborés jusque-là se concentraient soit sur les symptômes psychotiques atténués, soit sur les symptômes de base, essentiellement cognitifs. Leur but était de regrouper ces deux approches en un seul instrument. Le résultat est ce questionnaire en deux temps: le premier est une check-list de 17 items, visant au dépistage parmi les institutions de soins primaires. Un score limite détermine l'adressage vers une structure spécialisée, où la seconde partie du questionnaire est réalisée. Celle-ci comprend 110 items issus de divers outils comme la CAARMS, la SIPS, la BSABS. Elle reste peu utilisée en dehors de quelques études allemandes ou italiennes.

Ainsi, plusieurs outils d'évaluation ont été élaborés, mais ils sont conçus pour être utilisés par des équipes spécialisées. Ils nécessitent un entraînement spécifique et leur passation est très longue. Il n'existe donc pas d'instrument psychométrique adapté aux soins de premier recours. Cependant des auto-questionnaires de dépistage ont été créés pour permettre une évaluation plus facile et plus rapide des sujets potentiellement à risque de transition.

## 5.3 Les auto-questionnaires de dépistage

### 5.3.1 Le Prodromal Questionnaire (PQ)

Cet auto-questionnaire a été élaboré par une équipe californienne en 2005 (Loewy, Bearden, Johnson, Raine, & Cannon, 2005). Il comprend 92 items qui se complètent en 20 minutes environ. La plupart sont issus de la SIPS, plus quelques items originaux. On distingue quatre sous-ensembles: symptômes positifs, symptômes négatifs, désorganisation et symptômes généraux auxquels les participants répondent par oui ou par non. La présence d'un état à risque se base sur les critères de la SIPS. Ses auteurs précisent qu'il ne permet pas en soi un diagnostic mais doit plutôt être utilisé afin de présélectionner les patients nécessitant une attention plus soutenue.

Sur un échantillon de sujets adressés dans un service de recherche spécialisé, le PQ montre une validité concurrente modérée par rapport à la SIPS, avec une sensibilité de 90%, une spécificité de 49% et une bonne validité dans la détection des sujets en phase prodromique ou déjà psychotiques. En revanche il est peu sensible pour différencier ces deux catégories.

### 5.3.2 Les variantes du PQ

#### Prodromal questionnaire-Version brève (PQ-B)

Cette version courte (21 items) a été élaborée à partir de la version originale par ses créateurs (Loewy, Pearson, Vinogradov, Bearden, & Cannon, 2011) pour améliorer son efficacité et sa précision. Elle se focalise sur les symptômes positifs, et ajoute une mesure de la fréquence des expériences psychotiques et de la détresse et/ou du handicap associés grâce à deux échelles de Likert cotées de 1 à 5. Comme pour la version originale, cet instrument est conçu comme un processus en deux étapes, dont le diagnostic final se base sur un entretien dirigé par un clinicien entraîné. Ainsi ses concepteurs mettent en garde contre le fait qu'un score élevé à la PQ n'équivaut pas nécessairement à un état prodromique ni à une évolution inévitable vers la psychose. Il est donc important d'éclairer les patients sur ce point et sur la nécessité d'évaluations ultérieures plus poussées.

#### Le Prodromal Questionnaire-16 items

Cette version à 16 items a été mise au point par une équipe hollandaise en 2012 (Ising et al., 2012). Elle inclut 11 items de la version originale considérés comme hautement prédictifs, plus 3 items liés aux symptômes positifs et 2 aux symptômes négatifs. Chaque item est noté comme « vrai » ou « faux », et caractérisé le cas échéant grâce à une échelle de détresse associée, de 0 à 3. Elle est considérée comme un bon instrument de dépistage, facilement et rapidement (passation en quelques minutes) utilisable en pratique clinique dans les services de psychiatrie générale. Elle permet une prédiction des états UHR et psychotique avec une sensibilité et une spécificité comparable à la version originale.

Cependant, bien que ces échelles aient démontré leur capacité à identifier les potentiels sujets à ultra haut risque à partir de la présence de APS et BLIPS, il est important de souligner qu'elles n'évaluent pas les antécédents familiaux, ni la présence d'un trouble de personnalité schizotypique, ni un éventuel déclin du fonctionnement, c'est à dire qu'elles ne sont pas à même de détecter le syndrome de détérioration et risque génétique des critères UHR (Savill et al., 2018).

La question des « cut-offs » de ces questionnaires a été étudiée par Savill et son équipe. En admettant une sensibilité d'environ 75 %, ils préconisent des seuils différents selon le type de population concernée. Il convient en effet d'appliquer des seuils plus élevés à mesure que la prévalence des sujets UHR diminue dans la population (Savill et al., 2018).

Comparé aux cas détectés à partir d'un simple adressage médical, le dépistage par le PQ-B permet de repérer 3 fois plus de sujets transitant vers la psychose (9% vs 27%) (Rietdijk et al., 2012). D'après Kline et Schiffman, le PQ est l'instrument de dépistage le plus utilisé dans la littérature (E. Kline & Schiffman, 2014).

### 5.3.3 Youth Psychosis At Risk Questionnaire (Y-PARQ)

Cet instrument résulte d'une étude réalisée en 2004 dans le but de dépister des adolescents à risque psychotique dans les lycées de la république de Palaos en Micronésie, une île isolée connue pour son taux élevé de formes familiales de schizophrénie (Ord, Myles-Worsley, Blailes, & Ngiralmu, 2004). Il s'agit d'un auto-questionnaire, basé sur la CAARMS et comprenant 92 items centrés sur les symptômes positifs, négatifs et affectifs et auxquels les étudiants répondent par « oui », « non » ou « non connu ».

Il en existe aussi une version brève, YPARQ-B en 28 points dérivés des questions sur les symptômes positifs les plus discriminants. Les résultats psychométriques montrent une sensibilité et une spécificité satisfaisantes et les auteurs concluent que cet outil facile et rapide d'utilisation pourrait éventuellement être utilisé dans l'évaluation des expériences psychotiques infra-cliniques chez les adolescents en population générale (Fonseca-Pedrero et al., 2017).

### 5.3.4. The PRIME screen (ou SIPS screen)

Les auteurs de la SIPS ont élaboré cet auto-questionnaire au centre PRIME en 2003 à partir de leurs travaux d'origine. Elle comprend 12 items centrés sur les symptômes positifs. Par rapport aux diagnostics obtenus avec la SIPS sur un échantillon de 36 sujets adressés dans un centre spécialisé, sa sensibilité est de 0,90 et sa spécificité excellente (1.00) (T.J. Miller et al., 2004; Owoiso et al., 2014).

Les autoquestionnaires bénéficient de valeurs prédictives négatives très satisfaisantes. En utilisant les « cut-offs » préconisés par leurs auteurs, un individu peut être écarté de manière fiable de la catégorie des sujets à haut risque sur la base d'un dépistage négatif (E. Kline et al., 2015). De plus, leur passation est simple et rapide, ce qui en fait des outils adaptés à la pratique en médecine générale. Les auto-questionnaires pourraient donc être utilisés pour dépister les jeunes en demande de soins et optimiser l'orientation vers les centres spécialisés.

## **6. Transition et évolution**

### 6.1 La transition

#### 6.1.1 Définitions

La définition du seuil de psychose est arbitraire, traçant une frontière là où il existe en fait un phénomène continu dans l'intensité, la fréquence et la durée de l'expérience. Cette définition est supposée correspondre au seuil clinique auquel un traitement antipsychotique serait prescrit et marquerait donc un tournant dans la prise en charge (Yung, Nelson, Thompson, & Wood, 2010).

La CAARMS et la SIPS/SOPS permettent de faire la distinction entre prodromes et premier épisode constitué. Dans les deux cas, elle repose sur la symptomatologie positive.

En ce qui concerne les définitions « classiques » des troubles psychotiques brefs du DSM-5 et de la CIM10, le seuil est inférieur à celui des outils précédemment cités. Pour le trouble psychotique bref du DSM 5, la durée des symptômes (délire, hallucinations, désorganisation) requise est de 1 jour à 1 mois, et

pour le trouble psychotique aigu et transitoire de la CIM 10, elle est de 1 jour à 3 mois (un mois en cas de symptômes schizophréniques).

#### Rémission, guérison, récurrence et rechute

Ces notions ont été définies dans l'étude de Polari et de son équipe selon un consensus entre chercheurs et cliniciens à partir des travaux sur la schizophrénie d'Andreasen (Andreasen et al., 2005) et avec l'ajout de niveaux de fonctionnement (évalués par la Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) (Goldman et al., 1992).

La rémission correspond à la régression des symptômes psychotiques atténués qui n'atteignent plus les seuils requis par la CAARMS, associée à un bon niveau de fonctionnement (SOFAS supérieure ou égale à 70) ou à une amélioration du fonctionnement de 5 points minimum.

La guérison est définie comme la persistance d'une rémission au moins 6 mois.

La récurrence suppose que les critères UHR soient de nouveau atteints après rémission et avant guérison.

Et enfin la rechute correspond à la présence d'un statut UHR après la guérison (Polari et al., 2018).

#### 6.1.2 Les taux de transition psychotique

Les travaux menés jusqu'ici retrouvent des taux de conversion de 10 à 30% variant selon l'âge des sujets, les centres d'évaluation, leur mode de recrutement et les critères diagnostiques, programmes et traitements proposés. Parmi les études les plus conséquentes, citons celle de Fusar-Poli (Paolo Fusar-Poli, 2012), qui recense 27 études menées entre 1996 et 2011, soit un total de 2502 patients. Les taux de conversion retrouvés sont de 18% à 6 mois de suivi, 22% à 1 an, 29% à 2 ans, et 36% après 3 ans. Dans une méta-analyse de 2015 menée par Schultze-Lutter sur 42 études (soit plus de 4000 sujets UHR), les taux de conversion vont de 9,6% à 6 mois à 37% après plus de 4 ans de suivi (Schultze-Lutter et al., 2015).

Une revue comprenant 33 études (4227 sujets suivis de 6 à 48 mois ou plus) décrit la répartition des sujets selon le syndrome de risque psychotique concerné et rapporte les chiffres suivants: 85% de sujets avec APS, 10% avec BLIPS et 5% avec GRD.

Le risque de transition était le plus élevé chez les sujets BLIPS, et le plus faible chez les GRD, pour lequel il n'était pas retrouvé de preuve qu'il soit supérieur à celui des sujets non UHR (Paolo Fusar-Poli et al., 2016).

Des études ont également été conduites sur des durées plus longues, comme la PACE 400 study, qui porte sur plus de 400 patients du service spécialisé PACE de Melbourne, suivis de 2 à 15 ans. Au total, 114 patients sur 416 ont développé un trouble psychotique. Le taux de transition global était estimé à 35% sur une période de 10 ans et était maximal pendant les deux premières années de suivi, mais les individus étudiés présentaient toujours un risque jusqu'à 10 ans après leur admission.

#### Des taux de transition en décroissance

Depuis les premières études sur les sujets à risque, on observe que les taux de transition psychotique sont en diminution. Ainsi en 2003, Alison Yung faisait part d'un taux de transition dans sa cohorte initiale de la PACE de 34% à 6 mois (Alison R. Yung et al., 2003), comparable aux études du même type à cette époque (Mason et al., 2004; Miller et al., 2002). Par la suite les chiffres ont diminué, comme on le voit dans les études mentionnées plus haut, voire retrouvent des taux de conversion plus bas encore. En 2017 Mc Gorry établit pour la cohorte de l'étude NEURAPRO des taux de transition de 5 à 6,7% à 6 mois et de 11,2 à 11,5% à 12 mois (McGorry et al., 2017). De même dans le programme londonien OASIS pour lequel les taux de conversion vers un épisode psychotique en 2012 étaient de 15,2% après 2 ans de suivi (P. Fusar-Poli, Byrne, Badger, Valmaggia, & McGuire, 2013).

Dès 2007, Yung et al. établissent que ces taux de transition ont diminué chaque année de 1996 à 2000 de 20% au sein de leur établissement. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour en expliquer les causes.

La première et la plus optimiste suppose que les interventions prodiguées dans ces centres spécialisés ont pu être efficaces pour soulager la souffrance et prévenir une évolution péjorative.

De plus, l'accès aux soins spécialisés étant devenu plus rapide et plus facile, la durée des potentielles phases prodromales diminuent. Deux conséquences sont possibles: une intervention plus précoce permet une prévention plus efficace de la transition, ou bien les transitions surviennent mais plus tardivement, hors de la période de prise en charge et de suivi.

Une autre possibilité serait l'augmentation des faux positifs. En effet, le profil des sujets UHR peut donner

lieu à de nombreuses trajectoires cliniques différentes. Des sujets qui n'évolueront jamais vers un trouble du registre psychotique pourraient être orientés en plus grand nombre vers ces centres qui gagnent en notoriété et y être identifiés comme à risque. On peut alors parler d'un effet de dilution du taux de transition par les faux positifs (Alison R. Yung et al., 2007).

Enfin cette diminution pourrait être liée à une confusion des symptômes des états à risque avec d'autres diagnostics psychiatriques produisant des symptômes psychotiques, par exemple les troubles dissociatifs, troubles obsessionnels compulsifs, troubles du spectre autistique, états limites, voire anxiété et dépression.

## 6.2 Evolutions

### 6.2.1 En cas de transition

En cas de transition vers un premier épisode psychotique, l'évolution peut donner lieu à de nombreux diagnostics différents: schizophrénie, trouble schizophréniforme, trouble bipolaire, trouble schizo-affectif, psychose réactionnelle brève, psychose pharmaco-induite, psychose d'origine organique ou paranoïaque (Addington et al., 2011).

En 2013, Fusar-Poli et son équipe réalisaient une revue de littérature incluant 23 études, soit 2182 sujets à haut risque. Cinq cent soixante soit 26% d'entre eux ont développé un trouble psychotique franc au cours d'un suivi d'une durée moyenne de 2,35 ans. Le trouble le plus fréquemment retrouvé chez ces 2182 patients au terme du suivi était la schizophrénie, survenue dans 15,7% des cas (IC 95%, 10%-23%) (Paolo Fusar-Poli, Bechdolf, et al., 2013).

Les facteurs de mauvais pronostics en cas de premier épisode sont: le sexe masculin, un début insidieux, des symptômes négatifs précoces, une indifférence affective, une longue phase prodromique, une longue durée de psychose non traitée, des antécédents familiaux de schizophrénie ou d'hospitalisation en psychiatrie, une mauvaise réponse aux traitements, un isolement social et familial, une adaptation prémorbide médiocre, une personnalité schizotypique prémorbide, des troubles cognitifs de forte intensité (Austin et al., 2013).

Concernant plus particulièrement l'évolution du fonctionnement des sujets à risque, Carrion et son équipe montrent que ce statut reste associé à des difficultés souvent anciennes et persistantes. Le fonctionnement et les performances neurocognitives de base (à la première évaluation) représentent les principaux facteurs prédictifs du fonctionnement à long terme. Cette même étude souligne que les résultats fonctionnels péjoratifs ne sont pas uniquement dépendants de la transition psychotique puisque 40 à 45% des sujets n'ayant pas transité montrent des performances fonctionnelles médiocres (Carrion et al., 2013).

### 6.2.2 En cas de non transition

Il apparaît donc que la majorité des sujets diagnostiqués comme étant à haut risque psychotique ne développent pas de troubles caractérisés. Le devenir de ces individus fait également l'objet de recherches. En 2013 Simon et son équipe établissent, à partir de 8 études incluant 773 sujets, que 73% ne transitent pas vers la psychose lors d'un suivi de 2 ans, et que parmi eux, 46% connaissent une rémission (Simon et al., 2013). Dernièrement, une étude de 2018 portant sur 202 sujets UHR rapportait les résultats suivants: 35,7% de guérison, 7,5% de rémission, 20% de récurrence, 17,3% d'absence de rémission et 15,8% de transition psychotique (Polari et al., 2018). Le taux de résultat positif (guérison et rémission) est donc de 43,2%, en accord avec les résultats d'études précédentes variant de 22 à 50% (Addington et al., 2011; de Wit et al., 2014; Simon et al., 2013).

## 6.3. Au-delà de la transition

De nombreux chercheurs soulignent le fait que l'importance de la transition dans les études des sujets à risque a pu être exagérée et que ces individus souffrent en fait d'un continuum psychopathologique et nécessitent une prise en charge, indépendamment du développement ultérieur d'un éventuel épisode psychotique. Par exemple, les sujets n'ayant pas transité montrent des taux élevés de comorbidités anxieuses et dépressives et ont un fonctionnement global inférieur aux sujets sains (Addington et al., 2011). Au-delà de la définition pragmatique du seuil psychotique à partir duquel un traitement antipsychotique est recommandé, les sujets à risque peuvent souffrir d'une psychopathologie très variable et ont des besoins thérapeutiques en conséquence.

## **7. Staging model et recommandations de prise en charge**

### 7.1 Le staging model ou classification en stade

Les stades cliniques représentent un outil utilisé dans différents domaines médicaux, notamment en oncologie, où l'espérance et la qualité de vie sont en partie liées à la précocité de l'intervention. Ils peuvent être conçus comme une forme de diagnostic plus affiné, s'attachant à définir la progression d'une pathologie et la position du patient par rapport à elle. Une telle approche est sensée permettre au clinicien de choisir le traitement le plus pertinent pour les stades précoces, c'est à dire avec la balance bénéfice risque la plus favorable. Dans le cas des troubles psychotiques, un modèle de stades cliniques a été établi par l'équipe australienne de Mc Gorry dès 2006.

Dans ce modèle, les stades « pré-psychotiques » sont constitués de groupe de symptômes qui diffèrent par leurs caractéristiques cliniques et leur intensité (Patrick D. McGorry et al., 2006).

-Le premier stade (stade 0) implique un risque accru mais est asymptomatique: c'est le cas par exemple des apparentés de sujets psychotiques.

-Le stade 1 représente la conception actuelle de la phase prodromique et est divisée en stade 1a pour les symptômes légers et peu spécifiques (dont les symptômes neurocognitifs) associés à des changements fonctionnels légers. Le stade 1b est caractérisé par des symptômes modérés (dont les symptômes cognitifs) inférieurs au seuil de transition, avec un déclin fonctionnel (EFG<70). Ce stade correspond au statut des patients à ultra haut risque.

-Le stade 2 est celui du premier épisode psychotique, il implique également des symptômes cognitifs et un déficit fonctionnel (EGF de 50 à 70).

-Les stades 3 et 4 sont caractérisés par les niveaux de rémission et les rechutes et vont de la rémission incomplète du premier épisode à la maladie chronique sans rémission.

En 2017, cette classification est revisitée: du point de vue des stades « pré-psychotiques », la nouveauté réside dans la séparation du stade 1 en trois sections selon l'intensité clinique et le risque de transition (Paolo Fusar-Poli et al., 2016).

Stade 1a: symptômes cognitifs et négatifs (3% de transition à 2 ans)

Stade 1b: symptômes psychotiques atténués (19% à 2 ans)

Stade 1c: épisodes psychotiques brefs et résolutifs (39% à 2 ans)

Un modèle différent est proposé la même année (Carrión et al., 2017). Il repose sur les travaux réalisés dans le cadre du programme de reconnaissance et de prévention new yorkais (RAP). Ce dernier a proposé vers la fin des années 90 un modèle théorique de la schizophrénie dont le développement repose sur deux conditions. Des anomalies cérébrales sous-jacentes à l'origine notamment des déficits cognitifs et des symptômes négatifs seraient associées à une prédisposition à développer des symptômes positifs. Une classification comprenant 4 stades a été proposée pour la phase pré-psychotique. Elle se base sur des niveaux de sévérité croissants des symptômes positifs des stades 2 à 4, et sur la présence des symptômes négatifs tout au long des 4 stades. L'intensité des symptômes positifs est évaluée selon la SOPS.

Le stade 1 « CHR- » consiste en des symptômes de type négatif (repli social, échec scolaire..) et en l'absence de symptômes positifs.

Le stade 2 « CHR+ mod » correspond aux symptômes psychotiques atténués, légers à modérés.

Le stade 3 « CHR+sev » correspond à des symptômes psychotiques atténués, d'intensité plus forte mais inférieure au seuil de psychose.

Le stade 4 « Schizophrenia Like Psychosis »: un seul symptôme positif d'intensité maximale et ne correspondant pas aux critères d'autres troubles du spectre schizophrénique ou bipolaire. Ce stade 4, quoique comparable à la catégorie BLIPS, ne lui est pas identique et est considéré comme une étape intermédiaire entre l'état mental à risque et le trouble psychotique constitué.

Ce modèle a été testé sur un échantillon de 171 patients et l'étude qui en découle a permis de conclure que la sévérité des symptômes précoces joue un rôle critique pour l'évaluation du risque de transition, du délai de transition et de l'indication thérapeutique. Y compris en l'absence de transition, la sévérité des symptômes positifs initiaux est positivement corrélée à la persistance de symptômes résiduels. Cette étude conclut enfin à l'importance des symptômes négatifs et du déclin fonctionnel, étant donné qu'ils restent

présents tout au long du suivi, indépendamment de la présence de symptômes positifs.

## 7.2 Les recommandations de prise en charge

### 7.2.1 Recommandations internationales

#### National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Il s'agit d'un groupe opérationnel dépendant du ministère de la santé britannique ayant édité en 2014 ses recommandations pour la prise en charge des troubles psychotiques chez les enfants et jeunes adultes. Face à un jeune développant des symptômes psychotiques atténués ou transitoires, ou évocateurs d'un possible trouble psychotique, associés à une détresse et une altération du fonctionnement, il convient:

-de l'orienter sans délai vers une prise en charge spécialisée, pour une évaluation par un professionnel expérimenté dans ce domaine.

-d'offrir un suivi régulier jusqu'à une durée de 3 ans, en fonction de la sévérité et de la fréquence des symptômes, du niveau de détresse et de handicap et de l'implication de la famille.

-En cas de rupture de suivi, il convient de proposer des rendez-vous ultérieurs, d'informer le jeune de la possibilité de reconsulter et de demander à son médecin traitant de poursuivre la surveillance.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, il est recommandé:

-de proposer une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) individuelle avec ou sans interventions familiales.

-de traiter les comorbidités associées (troubles anxieux, dépressifs, troubles de personnalité, addictions notamment).

-de ne pas proposer de traitement antipsychotique tant que les symptômes sont insuffisants pour porter le diagnostic de psychose ou de schizophrénie.

#### Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis

Ces recommandations émanent d'Orygen, le National Centre of Excellence in Youth Mental Health, organisme australien dont Patrick Mc Gorry est le directeur. Leur dernière édition date de 2016 ("Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, Orygen, 2016").

Les principales recommandations concernant les sujets à ultra haut risque sont les suivantes:

-Si des éléments cliniques indiquant la présence d'un état à ultra haut risque sont présents, le sujet devrait être évalué et son état mental suivi régulièrement (toutes les 2 à 4 semaines). L'intervention de référence est la TCC.

-Les informations sur le niveau de risque de transition devraient être données avec précaution, en tenant compte du contexte social et culturel.

-Les comorbidités comme les addictions ou la dépression, et les problèmes interpersonnels, scolaires ou professionnels et familiaux devraient être pris en charge de manière adaptée.

-La TCC pourrait réduire la symptomatologie psychotique et prévenir ou retarder la transition.

-Elle pourrait également améliorer le fonctionnement social.

-Les traitements antipsychotiques ne devraient être prescrits qu'en cas de symptômes positifs francs maintenus pendant au moins une semaine. Les cas où des symptômes plus brefs ou plus légers s'aggravaient rapidement ou seraient associés à un risque auto ou hétéro-agressifs pourraient constituer une exception.

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

La thérapie cognitivo-comportementale pendant le stade UHR est centrée sur les symptômes et se base sur des techniques comme la psycho-éducation, l'amélioration des stratégies de coping par rapport aux symptômes positifs, le renforcement de l'estime de soi, le renforcement des capacités de gestion du stress.

Les objections à l'instauration d'un traitement au cours de la phase à risque sont précisées dans ce guide de bonnes pratiques. Elles sont nombreuses. On peut citer les effets indésirables potentiellement graves et délétères chez des sujets jeunes (dysfonction sexuelle, prise de poids, syndrome extra pyramidal, sédation), la stigmatisation associée à la prise d'un traitement, la faible acceptabilité des traitements pharmacologiques par les sujets UHR et également le risque de faux positifs.

### 7.2.2 Le case management

Le case management est un modèle de prise en charge médico-décentrée, recommandé quel que soit le stade, dans lequel le case manager a un rôle de pivot aussi bien au plan médical que psycho-social. Ses interventions sont fréquentes (quotidiennes s'il le faut), ambulatoires, au plus près du lieu de vie du patient. Les prises de décision doivent être partagées avec ce dernier. Ses missions sont multiples: coordonner et faciliter l'accès aux soins (psychiatriques et somatiques), favoriser les relations sociales, familiales et amicales, développer l'autonomie et aider le patient à atteindre ses objectifs personnels. Il s'agit d'aider ces jeunes à trouver leur propre voie vers la guérison, c'est à dire vers une vie épanouissante et riche de sens selon leurs propres valeurs plutôt qu'un simple retour à leur état de base. Pour cela le case manager doit entretenir une vision optimiste et permettre au jeune de consolider son identité et ses rôles sociaux (familiaux, amicaux, professionnels) ainsi que ses compétences pour atteindre ses buts. Ces différents aspects du case management sont détaillés dans le guide de recommandations de bonnes pratiques australien.

### 7.2.3 Interventions en fonction du stade clinique

#### Stade 0

A ce niveau, les interventions pourraient viser les facteurs de risques périnataux, sociaux ou environnementaux plus tardifs, avant que les symptômes et la détresse associée ne se manifestent. Cependant il n'existe pas encore de stratégies de prévention dont l'efficacité soit démontrée pour réduire le risque de psychose dans cette situation. Pour le moment, la seule qui soit réalisable est la surveillance et l'éducation des sujets à risque génétique de schizophrénie et leur famille, même si seulement 10 % d'entre eux développeront un trouble psychotique ultérieurement. L'enrichissement de la littérature scientifique portant sur cette population à risque pourrait à terme permettre d'améliorer leur prise en charge précoce.

#### Stade 1

-1a: enrichissement de la littérature, psycho-éducation des familles, réduction des consommations de toxiques, traitement des comorbidités si nécessaire.

-1b: idem plus TCC et psycho-éducation individuelle, agents neuro-protecteurs, accompagnement vers l'orientation scolaire et professionnelle (Mc Gorry et al., 2010).

Une méta-analyse suggère que des psychothérapies de courte durée (6 à 12 mois) peuvent diviser par deux le risque de survenue d'un trouble psychotique (van der Gaag et al., 2013), mais pour l'heure, aucune intervention n'a encore fait la preuve de son efficacité à long terme.

Pendant les patients pris en charge en service spécialisé et qui développent un trouble ultérieurement ont une DPNT nettement inférieure aux autres (11 jours versus 1 an en moyenne) (Valmaggia et al., 2015). Ils nécessitent également moins d'hospitalisation suite à la survenue d'un premier épisode (46% versus 68%) et moins d'hospitalisation sous contrainte (30% versus 62%) (Valmaggia et al., 2015).

## DEUXIÈME PARTIE

### Prise en charge des états mentaux à risque à l'international

#### 1. L'Australie

##### Introduction

L'Australie est un pays pionnier dans le domaine de l'intervention précoce, depuis la création du concept de « sujet à risque de psychose » jusqu'à la diffusion sur son territoire des services de soins dédiés à ces jeunes. Ce mouvement a été conduit par des cliniciens comme le Pr Mc Gorry ou le Pr Yung qui en sont encore aujourd'hui des figures de proue. De tels changements ont été possibles grâce à un contexte économique favorable, qui permet à l'Australie de bénéficier d'un système de santé performant. Ce dernier est toutefois relativement complexe, avec une double gestion fédérale et provinciale et une offre de soins à la fois publique et privée. Pour résumer, tous les australiens sont couverts par le medicare, un système de santé universel et financé par l'impôt, et peuvent être soignés gratuitement dans les hôpitaux publics. Un peu moins de la moitié des habitants ont en plus une assurance pour les soins privés. Les médicaments sont largement financés par un plan national, cependant une partie de l'ordonnance reste toujours à la charge de l'usager. Malheureusement, ceci pousse une partie non négligeable de la population à renoncer aux soins.

La santé de la population aborigène est un autre point faible du système; en effet, leur espérance de vie est inférieure d'une dizaine d'années à celle des autres australiens.

En ce qui concerne la santé mentale, au cours de l'année 2017, 3369 psychiatres étaient en activité, soit 13,3 équivalents temps plein (ETP) pour 100 000 habitants et exerçaient en milieu urbain pour la grande majorité. A titre de comparaison, ils étaient alors 23/100 000 habitants en France en 2017 (et 52/100 000 en Suisse). On peut également signaler qu'il n'existe pas de système de médecin traitant désigné comme en France ou au Royaume-Uni, les interlocuteurs possibles en cas de symptômes psychiatriques sont donc très divers.

##### 1.1 Les prémices de l'intervention précoce : l'Unité Aubrey Lewis

###### 1.1.1 La gestation du projet

En 1984 à Melbourne, une chaire de psychiatrie est créée au sein de l'hôpital Royal Park, un établissement psychiatrique de 170 lits. Son secteur compte environ 400 000 habitants dont une forte proportion d'immigrants de la première ou deuxième génération et de personnes à faible niveau socio-économique. L'objectif de cette démarche était alors de rapprocher les domaines de l'université et de la recherche du système de soins psychiatriques pour optimiser les résultats de part et d'autre. Ceci permit d'accroître les ressources financières et de mettre l'accent sur la recherche dans le domaine de la schizophrénie. Dans le même temps, les études sur la phase précoce mettaient en évidence la longueur de la DPNT et ses conséquences cliniques délétères, ainsi que l'inadéquation entre les besoins spécifiques des jeunes patients et les services proposés, conçus pour des adultes habitués au milieu hospitalier. L'atmosphère de changement au Royal Park Hospital était alors propice à l'innovation et au développement d'une nouvelle unité clinique axée sur la recherche et mieux adaptée aux jeunes (Copolov et al., 1989).

###### 1.1.2 L'Unité Aubrey Lewis

Ce nouveau service était donc dédié aux jeunes patients psychotiques de 15 à 45 ans puis de 15 à 30 ans, sans antécédent d'hospitalisation. L'objectif était de minimiser voire d'éliminer la iatrogénie liée à l'institutionnalisation et à l'utilisation de fortes doses d'antipsychotiques, et de maximiser les chances de guérison. Divers programmes de recherche cliniques, biologiques et neuro-anatomiques ont été menés auprès des patients de l'unité. L'équipe soignante a été recrutée parmi les membres du personnel de l'établissement (12 IDE au total pour 10 lits de soins aigus). Pour pouvoir mener sa mission à bien, il a été d'emblée décidé, en accord avec la direction de l'hôpital, que l'unité ne devrait pas servir à l'hébergement

des patients des autres services, ni accueillir de patient sans accord médical préalable. L'évaluation était standardisée et basée sur divers outils psychométriques (le Structured Clinical Interview for DSM puis le Royal Park Multidiagnostic Instrument for Psychosis, développé dans le service spécialement pour cet usage). Ces échelles étaient administrées au début et à la fin du séjour, en plus d'une évaluation quotidienne par l'équipe IDE à l'aide de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

L'unité fut globalement bien acceptée, y compris par les soignants. L'équipe était satisfaite de la qualité et de la spécialisation de la prise en charge. Au sein de l'établissement, l'unité était également considérée comme disposant de soins de meilleure qualité et plus profitable aux jeunes patients. Ces derniers appréciaient d'être soignés dans une unité de petite taille, ouverte, avec des jeunes de leur âge et ayant les mêmes problématiques. Aucun acte de violence ni d'autoagressivité ou de suicide n'a été rapporté.

Cependant, en raison du manque de professionnels paramédicaux (psychothérapeutes, ergothérapeutes) au sein de l'établissement, ces derniers n'étaient pas en mesure de se charger des patients de l'unité. Cette lacune a pu être corrigée en 1986 grâce à la fusion de l'unité Aubrey Lewis avec un programme de rétablissement, dit "recovery". Après un séjour initial dans l'unité d'évaluation, les patients étaient pris en charge par le secteur « recovery », dans lequel intervenaient les professionnels paramédicaux dans un objectif de rétablissement. Ceux-ci, sous la direction du professeur Mc Gorry, ont mis en place plusieurs modules thérapeutiques, comme la psycho-éducation, l'entraînement aux habiletés sociales, les interventions familiales et la préparation à la transition entre soins intra et extra hospitaliers (Copolov et al., 1989).

## 1.2 La seconde génération de modèle de soins: le programme Early Psychosis Prevention and Intervention Centre (EPPIC)

### 1.2.1 La genèse et les débuts d'EPPIC

Après ce premier service, le programme EPPIC a vu le jour en 1992 lorsque les soins n'ont plus eu lieu uniquement à l'hôpital mais aussi et surtout au sein de la communauté. Ses deux principaux objectifs étaient la détection la plus précoce possible de l'épisode psychotique et sa prise en charge intensive en fonction du stade clinique, pour une période de deux ans. Les critères d'inclusion étaient l'âge, compris entre 16 et 30 ans et la présence de symptômes psychotiques caractérisés (hallucinations, délires, comportement franchement désorganisé, troubles de la pensée).

L'intervention thérapeutique reposait initialement sur 6 composantes. L'équipe d'évaluation de la psychose précoce (Early Psychosis Assessment Team) est une équipe mobile, joignable 24h/24. Elle constitue le point d'entrée unique dans le programme, et suit le principe du « no wrong door », c'est à dire que même si les critères d'admission ne sont pas remplis, l'utilisateur sera malgré tout redirigé vers le service adéquat. Les évaluations ont lieu principalement au domicile, au cabinet de médecine générale, voire dans les établissements scolaires. En plus de son rôle de détection, l'EPAT a un rôle actif de sensibilisation et d'actions de prévention dans la communauté.

Le case management est le deuxième pilier de la prise en charge. Pour chaque patient, un soignant endosse le rôle central de case manager.

L'unité d'hospitalisation est réservée aux patients les plus symptomatiques, dont la durée de séjour doit être la plus courte possible. L'unité comprenait initialement 21 lits, avant de se restreindre à 14, permettant grâce à cette économie la création d'une équipe mobile d'intervention. Celle-ci prenait en charge les patients à faible risque de passage à l'acte et ayant un bon étayage familial. Cette équipe a par la suite fusionné avec l'EPAT pour former la Early Team Assessment and Community Treatment Team (EPACT).

Le programme de jour prend en charge les patients après la phase aiguë de l'épisode psychotique. Il se situe dans une maison de 5 chambres, et propose des activités individuelles ou groupales pour une durée limitée, avec des objectifs déterminés dans un but de réhabilitation psycho-sociale.

Les interventions familiales représentent une autre composante essentielle du programme. Il se fait selon des sessions individuelles ou « multi-familles ».

Enfin, la psychothérapie est basée sur les principes de la thérapie cognitivo-comportementale (P. D. McGorry et al., 1996).

Les premiers résultats du programme sont issus d'une étude prospective sur l'efficacité clinique après 12

mois de soins (P. D. McGorry et al., 1996). Ils sont globalement encourageants, même si la réduction de la DPNT ne s'avère pas statistiquement significative. On retrouve en revanche une amélioration des symptômes négatifs d'après la BPRS, et du fonctionnement d'après l'échelle de qualité de vie (QdV). L'adhésion au traitement était également satisfaisante et les doses d'antipsychotiques utilisées nettement inférieures à celles constatées avant l'établissement d'EPPIC.

### 1.2.2 Le programme EPPIC de nos jours

De 6 composantes essentielles initialement, le programme est passé à 16 depuis 2014. Ces points peuvent être regroupés selon les trois stades de l'épisode psychotique: la phase précoce, la phase aiguë et la phase de récupération.

La détection précoce repose sur un accès facilité aux soins via un point d'entrée unique et bien identifiable et sur le travail de détection des cas par l'équipe mobile (EPACT). La sensibilisation et l'information du public et des professionnels travaillant au contact des jeunes sont un autre aspect fondamental du programme.

Les soins aigus peuvent être délivrés par l'équipe mobile directement au domicile, ou si nécessaire au sein de l'unité d'hospitalisation. Des soins «subaigus» peuvent également être dispensés si besoin au décours de l'épisode aigu.

Enfin, les soins continus reposent sur diverses interventions, à savoir le case management, la psychothérapie (dont la TCC), la psychoéducation, les soins orientés vers la rémission fonctionnelle, les programmes de groupe, les interventions familiales, le traitement antipsychotique à dose minimale, l'implication des jeunes et le soutien des pairs, la création de réseaux et la formation des professionnels.

Le dernier des seize points indispensables aux services d'intervention précoce concerne les sujets à haut risque qui doivent être pris en charge par un service spécialisé. À Melbourne, cette mission est remplie par la clinique PACE.

## 1.3 La clinique PACE : détection et prise en charge des sujets UHR

### 1.3.1 Objectifs

La Personal Assistance and Crisis Evaluation (PACE) a plusieurs objectifs: il s'agit d'abord de soulager les symptômes et la détresse ressentie par les sujets à risque, de les aider à maintenir une trajectoire de vie conforme à leurs désirs et enfin de prévenir ou au moins de retarder la survenue d'un éventuel épisode psychotique. C'est le tout premier service dans le monde destiné aux patients à risque. Il a été développé sous l'égide du Pr Alison Yung.

### 1.3.2 La création de la clinique

La clinique a été établie en 1996 dans un centre de santé pour adolescents (Centre for Adolescent Health) à Melbourne, un service externe de soins généralistes et de prévention, afin de favoriser l'accès et limiter la potentielle stigmatisation liée aux structures psychiatriques. Dans la même optique, le nom a été choisi de façon à éviter les allusions à la psychose ou la schizophrénie.

Pour s'établir et se développer, la clinique a utilisé ses connexions avec le programme EPPIC et notamment l'EPAT, qui peut être amenée à évaluer des patients au stade prodromique. En outre, comme il a été dit plus haut, le système de soins primaires ne repose pas sur le principe d'un médecin traitant « gatekeeper », les recours possibles en cas de symptômes psychotiques sont donc multiples (enseignants, conseillers d'éducation, travailleurs sociaux... etc). Des documents ont été préparés afin d'expliquer le rôle du service et de décrire les signes d'alerte, et envoyés aux médecins traitants et aux autres professionnels en contact avec les jeunes. L'objectif était de faire connaître largement le service et de le rendre facilement accessible. L'adressage est faisable par les professionnels (de santé ou non), par les proches ou par la personne concernée elle-même. Les critères d'admission au début de la PACE reposaient sur l'âge, de 16 à 30 ans, et l'appartenance à l'un des trois groupes cliniques à risque psychotique (APS, BLIPS, vulnérabilité) définis par le Pr Yung et son équipe (A. R. Yung et al., 1996).

### 1.3.3 L'évaluation initiale et le suivi

Les évaluations réalisées à la clinique sont très complètes en partie du fait des recherches menées auprès de ces patients. Elles englobent la clinique, la psychopathologie, la neuropsychologie, la biologie, la

neuro-anatomie et l'électrophysiologie afin d'étudier l'histoire naturelle des états mentaux à risque, les facteurs de risque de transition et l'efficacité des traitements (Phillips et al., 2002).

#### 1.3.4 Les interventions thérapeutiques

À l'instar du programme EPPIC, la clinique PACE propose des psychothérapies d'orientation cognitivo-comportementales visant la gestion du stress, le renforcement des mécanismes de coping, la résolution de problèmes. Des interventions familiales et des séances de psychoéducation sont également dispensées. Les informations sont délivrées avec précaution en mettant l'accent sur les difficultés actuelles et non sur une transition psychotique incertaine. Le case management est également une composante majeure de la prise en charge. Le traitement médicamenteux est réservé à certaines situations, en fonction des symptômes psychotiques présents, de la détresse et des troubles fonctionnels qu'ils engendrent. Il doit dans tous les cas être utilisé aux doses minimales efficaces, en privilégiant les antipsychotiques de seconde génération.

La durée du suivi a été initialement fixée à un an, ce qui, d'après les études rétrospectives de cette époque, correspondait à la durée estimée de la phase prodromale.

#### 1.3.5 Les premiers résultats

Au cours de la première année de fonctionnement de la clinique, une étude prospective a été menée sur un échantillon de 45 patients après 12 mois de suivi (Alison R. Yung et al., 2003). Les patients recrutés avaient en moyenne 19 ans et comptaient autant d'hommes que de femmes. Le groupe clinique le plus fréquent était celui des APS, suivi du groupe vulnérabilité puis BLIPS. La durée de maladie non traitée (DMNT) était très variable, avec une moyenne de 183 jours.

Le taux de transition vers la psychose était évalué à 35% à 12 mois, dont 65% de diagnostic de schizophrénie. Ces résultats ont permis de conclure à la validité des critères UHR.

La première étude interventionnelle a été réalisée entre 1996 et 2000 afin de comparer un traitement associant TCC et antipsychotiques atypiques à faible dose versus psychothérapie de soutien. Il en ressortait que le nombre de transition était moindre dans le premier groupe pendant les 6 mois de traitement mais que cet effet ne se maintenait pas après son arrêt. Il s'agissait malgré tout de résultats encourageants car ils supposent la possibilité, au minimum, de retarder la transition. De plus, le traitement par TCC et antipsychotiques permettaient une amélioration de la symptomatologie psychotique et du fonctionnement.

#### 1.3.6 L'évolution de la clinique PACE

Les critères de ultra haut risque ont rapidement été affinés pour permettre l'inclusion de davantage de «vrais positifs» (sujets dits UHR, qui transitent effectivement vers un trouble psychotique). Ainsi, la définition des antécédents familiaux a été réduite aux parents du premier degré, et les notions de symptômes psychotiques atténués et de détérioration fonctionnelle ont également été définis de façon précise.

Les pratiques cliniques ont elles aussi évolué. L'innovation majeure de la PACE est l'élaboration de la CAARMS par l'équipe de recherche du Pr Yung en 2005, qui sera ensuite largement utilisée en Australie, en Europe et en Asie. Les interventions psychosociales se sont également enrichies.

La recherche reste l'une des missions fondamentales de la clinique. En ce qui concerne la prédiction de la transition, une étude réalisée en 2011 à la PACE a pu répliquer en partie les résultats trouvés au sein de la grande cohorte nord-américaine NAPLS. Ainsi, un faible fonctionnement, une fréquence importante de pensées inhabituelles et un risque génétique associé à un déclin fonctionnel étaient positivement corrélés à la transition (A. Thompson et al., 2011). Une autre étude de 2011 a montré que le groupe BLIPS était le plus à risque des trois, avant le groupe APS et le groupe vulnérabilité (dont le taux de transition est très nettement inférieur) (Nelson et al., 2011).

Les troubles neurocognitifs ont également été étudiés à la PACE. Ils sont retrouvés en particulier dans le domaine verbal, notamment dans l'apprentissage, la mémoire et la fluence verbale. De même pour la diminution de la vitesse d'exécution sur les tâches visuelles et pour la mémoire visuelle, qui sont aussi associées à la transition psychotique (Alison R. Yung & Nelson, 2011).

La clinique étudie également les modifications neuroanatomiques chez les sujets à risque dès 2003

(Pantelis et al., 2003). Ces modifications ont été retrouvées dans des travaux ultérieurs (Sun et al., 2009; Takahashi, Wood, Yung, Phillips, et al., 2009; Takahashi, Wood, Yung, Soulsby, et al., 2009; Walterfang et al., 2008).

Suite à la première étude interventionnelle de la PACE (Alison R. Yung et al., 2003), un autre essai thérapeutique contrôlé et randomisé a été effectué ; il ne montrait pas de différence dans les taux de transition entre les groupes traités par Risperidone et TCC versus placebo et TCC versus thérapie de soutien et placebo (Phillips et al., 2009).

### 1.3.7 Les problématiques actuelles

Au moment de la parution du DSM 5, la question de l'inclusion du syndrome psychotique atténué a suscité la controverse. Les cliniciens de la PACE ont pour leur part émis des réserves quant à ce projet (Alison R. Yung et al., 2010a). De plus, une diminution du taux de transition a été mise en évidence à la clinique (Wiltink et al., 2015; Alison R. Yung et al., 2007b). Plusieurs pistes sont explorées pour expliquer ce phénomène constaté aussi dans d'autres centres spécialisés dans le monde.

## 1.4 Des programmes EPPIC et PACE au centre Orygen

### 1.4.1 Les programmes cliniques d'Orygen

En 2002, le soutien financier d'une association philanthropique (la colonial foundation) et la participation de l'université de Melbourne et du Melbourne Health Care Center ont permis la création du centre de recherche Orygen. À cette époque, les programmes cliniques PACE et EPPIC passent sous la bannière du centre Orygen. Des services d'intervention précoce pour les troubles de l'humeur (Mood Disorder Programme) ou les troubles borderline (HYPE) viennent enrichir l'offre de soins pour les jeunes de 15 à 25 ans nécessitant des soins intensifs. Le secteur couvert par Orygen s'étend sur le nord et l'ouest de Melbourne, ce qui représente une population d'environ 200 000 jeunes de 15 à 25 ans. Quatre mille jeunes sont adressés chaque année à Orygen et 1000 sont admis dans les programmes de soins.

Outre ses services cliniques, Orygen se charge de développer des programmes visant à former les professionnels de la communauté concernés par la santé mentale des jeunes. Il existe également des formations pour les professionnels de santé, à l'instar de l'EPPIC Statewide Training qui propose des formations spécifiques pour l'intervention et la détection précoce des troubles psychotiques et un soutien à l'implémentation des services. Comme son nom l'indique, l'EPPIC Statewide Training agit à travers toute l'Australie pour étendre l'intervention précoce sur le modèle du centre EPPIC. On en compte actuellement une dizaine sur le territoire, et ces centres ont aussi pour mission la prise en charge des UHR.

### 1.4.2 La recherche

Orygen mène également de nombreux travaux de recherche dans différents domaines, parmi lesquels les UHR ou les PEP, ou encore les neurosciences (Cotton et al., 2016). Actuellement, l'un des projets majeurs est l'étude STEP (Staged Treatment Early Psychosis) qui évalue l'efficacité d'un traitement en trois séquences chez les sujets à risque. Le principe est de délivrer les soins en fonction de la réponse clinique à chaque stade. En cas d'absence d'amélioration à la moitié de la phase 3, des omégas 3 voire un traitement antipsychotique peuvent être envisagés. L'étude a commencé en 2016 et se poursuit actuellement (Barnaby Nelson et al., 2018).

### 1.4.3 Headspace

Enfin, Orygen est impliqué depuis 2006 dans la création et le développement des centres headspace. Ces structures sont dédiées à l'intervention précoce dans les troubles mentaux en général et les troubles de l'usage de substances. Ils se veulent très accessibles, attractifs pour les jeunes et disponibles sur tout le territoire. Il en sera question plus en détail dans la quatrième partie.

## Conclusion

Ainsi, dans ce pays économiquement favorisé, l'intervention précoce a pu émerger grâce à un discours novateur et optimiste, porté par des cliniciens enthousiastes qui ont su communiquer leur vision. Les initiatives cliniques et les recherches menées, grâce à leurs résultats encourageants, ont convaincu les

pouvoirs publics de financer des projets à grande échelle. La création d'Orygen, organisation nationale de grande envergure dans le paysage de la santé mentale australien, en est l'une des réalisations majeures. Les programmes spécifiques d'Orygen, comme le EPPIC Statewide Training permettent de promouvoir et de coordonner le développement de l'intervention précoce sur tout le territoire. Les recommandations nationales jouent également un rôle fondamental dans la bonne implémentation des services. La clinique PACE est le centre pionnier de la prise en charge des sujets à haut risque. Grâce à l'alliance de la recherche et des soins, les grands principes de l'intervention précoce y ont été élaborés et rendus opérationnels. Pour éviter la stigmatisation et la peur liée à la psychiatrie, la PACE a fait le choix de prendre ses distances par rapport au système de soins classiques, en choisissant un nom sans référence à la maladie mentale et un lieu communautaire pour ses locaux. Lorsque c'est possible, ceci semble être en effet le choix le plus pertinent.

Les faiblesses et les obstacles potentiels au développement de l'intervention précoce en Australie tiennent essentiellement à son immense territoire, avec ses vastes régions peu accessibles et peu pourvues en services de soins. La double gestion fédérale et étatique peut également freiner le développement homogène des programmes sur le territoire. L'absence de système de médecin traitant constitue à la fois un frein de par l'absence de figure de référence en matière de santé. Cela peut aussi être un atout, plus d'intervenants étant susceptibles d'orienter les jeunes vers les soins adéquats, comme c'est le cas des enseignants notamment. Enfin l'accès aux soins des australiens aborigènes reste l'une des insuffisances du système de santé australien.

## **2. Nouvelle Zélande**

### **2.1 L'intervention précoce en Nouvelle Zélande**

Dans les années 1990, la Nouvelle Zélande a adopté une stratégie nationale pour le développement et la réorganisation des services de santé mentale, rendue possible entre autre par une augmentation des moyens financiers. Cette nouvelle stratégie a privilégié le développement de services spécialisés au sein de la communauté. La plupart des hôpitaux psychiatriques ont fermé leurs portes et certains services de soins «aigus» ont été transférés dans les hôpitaux généraux (Wilson, 2000; Mc George, 2008).

En parallèle de ce mouvement de désinstitutionalisation, la Nouvelle Zélande a rapidement adopté le concept d'intervention précoce, en s'inspirant notamment du programme EPPIC de leur voisin australien et des travaux de Ian Falloon, professeur de psychiatrie néo-zélandais. Le Pr Fallon est à l'origine de l'un des premiers programmes de soins intégrés pour psychose émergente, le programme Integrated Mental Health Care (IMHC), établi dans la région de Buckingham au Royaume Uni. Il est basé sur les interventions psychosociales dans la communauté et intègre pleinement les familles et aidants dans les soins (I. R. Falloon et al., 1998).

Les premiers services dédiés aux PEP ont vu le jour en 1996 et étaient au nombre de 18 en 2000. Un premier plan de santé mentale établi en 1998 indique que «tous les services travaillant avec des personnes développant des maladies mentales ont besoin de pratiquer des stratégies d'intervention précoce dans le but non seulement de prévenir et limiter les rechutes mais aussi de réduire ou prévenir le handicap et la perte sévère d'autonomie» et précise que «ces services devraient avoir un soignant pour 10 à 15 usagers» (New Zealand & Mental Health Commission, 1998).

Des recommandations spécifiques de l'intervention précoce ont d'ailleurs été publiées dès 1999. Elles définissent ses objectifs, ses principes directeurs et les compétences spécifiques requises pour ses équipes. Selon ce texte, la phase précoce comprend 3 stades: les prodromes, le stade aigu et la rémission. En ce qui concerne la phase prodromique, les recommandations néo-zélandaises semblent peu investir leur prise en charge par rapport aux autres pays occidentaux, et privilégier le premier épisode proprement dit. En effet, l'accent est mis sur l'importance de l'éducation de groupes spécifiques (parents, enseignants, médecins généralistes...), et sur la nécessité d'établir des liens entre soins primaires et services spécialisés. Mais, compte tenu du manque de spécificité des symptômes prodromiques et du peu de résultats scientifiques probants, les recommandations laissent aux équipes d'interventions précoces le soin de déterminer si la

prise en charge des individus à risque doit faire partie de leurs missions ou être confiée à des services plus généralistes (Mental Health Commission, 1999a).

En 2012, un deuxième plan de santé mentale réaffirmait l'importance de l'intervention précoce et la place de l'éducation et de la promotion de la santé mentale auprès du public. Dans ce domaine, la Nouvelle Zélande a fait de nombreux efforts. On peut citer à titre d'exemple le programme national d'éducation « Like minds like mind », lancé en 2000 et toujours d'actualité en 2019, qui vise à réduire la stigmatisation et la discrimination vis à vis des personnes atteintes de troubles mentaux et a obtenu une reconnaissance internationale (New Zealand & Mental Health Commission, 2012).

On relève en outre en Nouvelle Zélande une volonté affirmée d'adapter les soins à la population locale et notamment à la population Maorie. Ces derniers représentent environ 15 % des habitants mais sont plus fréquemment concernés par la maladie mentale (toutes pathologies confondues) que les non-Maoris (New Zealand & Mental Health Commission, 2012; Theuma et al., 2007). Leur conception de la santé mentale dépasse la seule absence de symptôme et englobe les dimensions mentales, physiques, spirituelles et familiales (Whanau). Les recommandations en matière d'intervention précoce s'attachent à apporter des soins adaptés à cette population, en intégrant la famille à la prise en charge, en employant autant que possible des soignants maoris et en veillant à toujours respecter les valeurs et la culture maories (Mental Health Commission, 1999a; New Zealand & Mental Health Commission, 2012).

Comme énoncé, la prise en charge des états mentaux à risque de transition psychotique semble moins développée en Nouvelle Zélande que dans d'autres pays anglo-saxons. On ne retrouve pas dans la littérature de services dédiés spécifiquement aux UHR; leur prise en charge repose essentiellement sur l'éducation du public, l'évaluation et le monitoring des symptômes. Cependant il existe de nombreux services d'intervention précoces à travers le territoire. Environ une trentaine est recensée par le site du centre Te Pou, un organisme national agissant en faveur des professionnels de santé mentale, d'addictologie et du secteur du handicap en Nouvelle Zélande.

## 2.2 Quelques exemples de services néo-zélandais

### 2.2.1 L'équipe d'intervention pour psychose débutante (EPIT) de la région sud d'Auckland

Ce service accueille des patients de 16 à 30 ans présentant des symptômes psychotiques pour la première fois. Son site internet fournit une liste de signes d'alarme qui correspond à des signes prodromiques et à des symptômes psychotiques. L'adressage se fait par téléphone, par les professionnels, le jeune lui-même ou son entourage. Une fois la demande effectuée, l'équipe recontacte l'utilisateur et ses proches (avec l'autorisation de ce dernier). La rencontre peut se faire aussi bien sur le site que chez le médecin traitant, dans un lieu communautaire ou à domicile.

L'équipe se compose d'un psychiatre, de psychologues cliniciens, d'infirmiers, d'ergothérapeutes, d'un travailleur social et d'un conseiller culturel. Le programme de soins est établi selon les besoins individuels du jeune et comprend le traitement pharmacologique, la psycho-éducation, la psychothérapie, l'intervention familiale, l'accompagnement social et le soutien à l'emploi et à l'éducation. L'EPIT travaille aussi aux côtés des soins primaires et des autres services de santé mentale où elle joue un rôle d'information et de supervision.

### 2.2.2 Le service d'intervention précoce pour la psychose de la région de Wellington

Il admet des patients âgés de 13 à 25 ans, vivant un premier épisode psychotique. Les soins sont généralement proposés pour une durée de 2 ans, maximum 3 dans certains cas. Ils reposent sur le case management, le traitement médicamenteux, la psycho-éducation et la psychothérapie individuelle ou groupale, le soutien à l'éducation et à l'emploi et diverses activités occupationnelles.

### 2.2.3 Le service d'intervention précoce pour la psychose de Totara House de la région de Christchurch.

Il offre ses soins aux patients de 18 à 30 ans présentant un premier épisode psychotique. Le suivi se fait sur une durée de 2 ans. Parmi les interventions proposées, le service a mis en place un groupe de soutien

pour les familles, qui se déroule en quatre sessions traitant de la psychose, du rôle des toxiques, de l'impact sur l'avenir du jeune, de l'impact sur la famille et de la gestion du stress et des limites à poser.

### Conclusion

La Nouvelle Zélande a connu dans les années 1990 une réforme de son système de santé mentale avec un transfert des soins vers la communauté et une augmentation des moyens alloués. Des plans de santé nationaux ont été mis au point, qui prévoient des campagnes de déstigmatisation et affirment l'importance des soins précoces en psychiatrie. Ces changements ont favorisé le développement de l'intervention précoce en Nouvelle Zélande. Ses acteurs sont particulièrement attachés au respect de la culture maorie et des populations du Pacifique. Ils s'adaptent à leurs valeurs et croyances, notamment par rapport à l'importance de la famille. Les recommandations prévoient d'ailleurs d'intégrer autant que possible des soignants de la même origine aux prises en charge. En revanche, il existe peu de dispositions claires en ce qui concerne les sujets à risque. L'attitude globale préconise essentiellement des mesures d'informations du public et des professionnels et de surveillance et laissent la question des soins à l'appréciation des services.

## **3. Canada**

### Introduction

À la suite des Australiens, les professionnels de santé mentale canadiens se sont rapidement enthousiasmés pour l'intervention précoce avec, parmi les principaux leaders, le Professeur Ashok Malla. Au Canada, le système de soins repose sur une couverture santé universelle, le «Canadian Health Act», financé par les fonds publics. Beaucoup d'habitants bénéficient aussi d'une assurance privée. Comme en Australie, il existe une double gestion fédérale et régionale. Par exemple, chaque province peut définir les services médicaux remboursés, dits "médicalement nécessaires", ou non. Les soins sont divisés en soins primaires, secondaires et supplémentaires. Les patients se tournent d'abord vers une structure qui coordonnera le parcours de soins ultérieur si besoin mais cela ne passe pas nécessairement par des médecins généralistes « gate keepers ». Il existe ainsi des soins psychiatriques primaires, alors que les services d'intervention précoce sont considérés comme des soins secondaires. Ceux-ci ne sont pas financés par le Canadian Health Act mais par les provinces, et dans certains cas ne sont pas remboursés, ce qui implique des disparités entre les provinces.

Les soins de santé mentale sont particulièrement concernés par cette hétérogénéité. Au début des années 2010, des réformes ont été entreprises avec la stratégie nationale « Changing lives, changing directions » dont les objectifs sont entre autres la prévention et la promotion de la santé mentale dans la communauté, l'accessibilité des soins, l'amélioration de la qualité de vie des malades et la lutte contre la stigmatisation. Le Canada compte environ 4700 psychiatres en activité sur son territoire, ce qui correspond à une pénurie, surtout dans les régions rurales. En 2014, le Canada disposait de 37 lits pour 100 000 habitants (comparé à 87 en France la même année et 39 en Australie).

### 3.1 Les débuts de l'intervention précoce au Canada

#### 3.1.1 Le Programme d'intervention Précoce et de Prévention pour la Psychose (PEPP)

Un des premiers programmes du Canada est le Programme d'intervention Précoce et de Prévention pour la Psychose (PEPP), établi en 1997 à London en Ontario. Le PEPP est né d'un service déjà existant, dédié à l'époque au traitement des troubles schizophréniques. Il a alors commencé à prendre en charge les premiers épisodes psychotiques et a adopté deux composantes essentielles: un traitement médical et psychosocial en fonction du stade et un programme communautaire permettant une détection et un accès rapide aux soins.

Le traitement est centré sur un système de case management (infirmier ou travailleur social), présent aux

côtés du jeune pour une durée de 2 ans minimum. Des interventions spécialisées sont également proposées; il s'agit des psychothérapies (de soutien ou cognitivo-comportementales en cas de symptômes anxieux ou dépressifs), des thérapies de groupe plus ou moins intensives et des interventions familiales. Le suivi médical avec le psychiatre se poursuit pendant 5 ans.

La détection précoce des cas se fait grâce à une vaste campagne de communication et de prévention auprès du public (dans les médias, lycées et universités, affichage dans les transports, les centres commerciaux, les pharmacies...). Une politique d'adressage très large et une première évaluation rapide, en 24 à 48H, dans le service ou au domicile sont également de rigueur. Les critères d'admission sont l'âge, compris entre 16 et 50 ans, et l'existence d'un trouble psychotique non affectif. Si l'évaluation initiale est positive, un diagnostic générique de trouble psychotique est posé et sera réévalué un an plus tard.

Les individus évalués comme à risque selon les critères de la PACE ne sont pas inclus dans le programme de soins mais peuvent bénéficier au centre d'un suivi clinique régulier.

Les premiers résultats du PEPP ont montré une efficacité en terme de taux de rémission, d'amélioration de la qualité de vie et de réduction de plus de 50 % de la DPNT (Malla et al., 2003). Ces résultats encourageants ont alimenté l'enthousiasme des professionnels et favorisé l'extension de l'intervention précoce à travers la province et le pays.

### 3.1.2 D'autres exemples en Ontario et au Canada

D'autres programmes d'intervention précoce ont vu le jour à la même époque. On peut citer parmi eux le programme PEP, né en 1997 au sein du CAMH de Toronto (centre d'addiction et de santé mentale), ou encore la Psychotic Disorder Clinic de la ville d'Hamilton, établie en 1997. Cependant cette dernière était alors intégrée au sein d'un service extrahospitalier prenant en charge tous types de troubles. Les premiers résultats se sont avérés bénéfiques, et ont permis de conclure à la faisabilité de tels projets (Archie et al., 2005).

Dès 1999 un plan de réforme en santé mentale nommé « making it happen » voit le jour. Ses principes sont tout à fait dans l'état d'esprit de l'intervention précoce. Il s'agit d'aider les patients à accéder aux soins, de favoriser la pluridisciplinarité des équipes et de promouvoir les soins dans la communauté grâce au case management, aux équipes de traitement intensif dans le milieu et aux équipes mobiles. Dans ce contexte, l'intervention précoce pour les troubles psychotiques devient une priorité.

Un groupe de travail Ontarien est créé également en 1999, afin de promouvoir le développement de l'intervention précoce en collaboration avec le gouvernement. Il se compose de programmes déjà existants, de structures de soins psychiatriques communautaires, d'usagers et d'associations de familles. En 2004, le ministère de la santé alloue au groupe de nouveaux fonds, ce qui permet d'élaborer et éditer un ensemble de standards pour le développement des programmes d'intervention précoce. Par la suite, des dizaines de services voient le jour dans la province.

La Colombie Britannique s'est aussi investie rapidement. L'intervention précoce y arrive en 2000 sous forme d'un projet de grande ampleur, avec l'implémentation de plusieurs services pilotes dans la province. En 2004 une évaluation est demandée par la Schizophrenia Society de Colombie Britannique: elle met en évidence une grande variabilité entre les services, et une meilleure qualité de soins au sein des structures dédiées à l'intervention précoce par rapport aux services « classiques » proposant en plus des mesures d'intervention précoce. Pour y remédier, des recommandations à l'échelle de la province seront élaborées plus tardivement, en 2010 (Tee, Ehmann, & MacEwan, 2003).

D'autres provinces ont vu naître des programmes dans les années 1990. On peut citer entre autres l'Alberta avec le Service de Traitement de la Psychose Débutante, établi à Calgary en 1996 par Jean et Don Addington ; ou encore la Nouvelle Ecosse avec le Programme de Psychose Débutante de Nouvelle Ecosse.

Depuis, le Canada s'est établi comme un des pays leader dans le domaine de l'intervention précoce. Cependant son développement reste encore inégal selon les provinces (Compton et al., 2008) (McDaid, 2016) (McGorry, 2015).

## 3.2 Etat des lieux des services d'intervention précoce actuels

### 3.2.1 En Ontario

#### 3.2.1.1 Le PEPP-London aujourd'hui

Comme la plupart des services d'intervention précoce, le PEPP a plusieurs missions. La première concerne l'évaluation et la prise en charge des sujets psychotiques dans la phase précoce. Le PEPP est également investi dans la recherche et la formation des professionnels de diverses disciplines. Il existe quatre autres antennes du programme dans la région sud-ouest de l'Ontario.

Les critères d'admission dans le programme sont l'âge (entre 16 et 35 ans), la présence de symptômes psychotiques (dans le cadre d'un premier épisode), l'absence d'antécédent de traitement antipsychotique ou d'une durée inférieure à 30 jours, l'absence de trouble neurologique et l'absence d'usage de méthamphétamines dans les 3 mois précédents.

L'adressage peut être demandé par l'utilisateur lui-même, ses proches, ou "n'importe quelle personne concernée", par exemple un enseignant. Un numéro de téléphone et un formulaire d'adressage sont disponibles en ligne. Si la demande est justifiée, un entretien s'en suit, généralement dans le service situé au sein du Victoria Hospital, un centre hospitalier universitaire.

La prise en charge est pluridisciplinaire, et adaptée aux besoins de chaque patient. Elle est offerte pour une durée de 3 ans. On retrouve parmi les différents services proposés un système de case management, des interventions médicales et psychologiques et des interventions familiales. Les psychothérapies proposées sont individuelles ou groupales. Ces dernières sont axées par exemple sur les addictions, les compétences scolaires, la socialisation, la lutte contre la stigmatisation ou encore la psycho-éducation. Les interventions familiales se font sous forme d'ateliers d'éducation, de groupes de soutien pour parents ou de groupes multifamilles (en présence du patient). Le parcours scolaire ou professionnel des jeunes est également soutenu par l'équipe.

Le PEPP-London est aussi un centre de recherche et s'intéresse particulièrement aux facteurs sociaux, environnementaux, neurobiologiques et psychologiques impliqués dans l'évolution et le pronostic des troubles psychotiques débutants. Le but étant de pouvoir identifier des facteurs modifiables sur lesquels agir (Malla et al., 2003).

#### 3.2.1.2 PROSPECT : une clinique destinée aux sujets à risque

Le programme PEPP-London comprend également un service dédié à la prise en charge des patients à haut risque de transition psychotique, la Prodromal Symptoms of Psychosis-Early Clinical Identification and Treatment, PROSPECT.

Ses objectifs sont l'évaluation, le monitoring et le soutien des jeunes à risque, la prévention ou au moins le retardement de la survenue d'un premier épisode psychotique, l'étude de l'évolution de la psychose et l'éducation des professionnels de la communauté sur ce sujet.

Le service s'adresse aux jeunes de 14 à 30 ans en recherche d'aide et présentant des signes d'alarme, à savoir des symptômes psychotiques atténués ou un épisode psychotique bref intermittent. Les critères d'exclusion sont la prise d'un traitement antipsychotique pendant plus de 14 jours, l'existence de troubles neurologiques et les troubles sévères de l'usage de substances.

De même que pour le PEPP, l'adressage peut être fait par la personne, ses proches ou un professionnel de santé via un numéro de téléphone ou un formulaire d'inscription en ligne.

L'évaluation initiale se fait en deux temps, avec un premier screening par téléphone dans un délai de deux jours puis l'évaluation proprement dite a lieu dans les 15 jours. Elle est réalisée par un psychiatre via la SIPS. Par la suite un suivi rapproché de l'état clinique ainsi que du fonctionnement scolaire, professionnel ou dans les autres activités est organisé. Les interventions thérapeutiques reposent essentiellement sur la psycho-éducation du jeune et de ses proches et sur l'apprentissage de stratégies de coping. Des thérapies de groupe peuvent également être proposées.

#### 3.2.1.3 Toronto

Les services de santé mentale de Toronto disposent d'un système spécifique pour garantir le bon accès aux soins. Il s'agit de l'« access point », qui centralise les demandes de soins psychiatriques et addictologiques.

Une fois la demande effectuée à l'aide d'un formulaire, les usagers sont contactés pour définir leur éligibilité pour le service requis. Si tel est le cas, une inscription est réalisée et l'utilisateur est recontacté lorsque le service est disponible. Sinon, il est redirigé vers le service adéquat. C'est le principe nommé «no wrong door».

Au sein du CAMH de Toronto, il existe un centre dédié à la recherche, l'innovation clinique et le partage de connaissances dans le domaine de l'intervention précoce: le Centre Slaight pour les jeunes en transition. Il a été financé par une donation de 10 millions de dollars de la part de la fondation Slaight.

Un service d'intervention précoce fait partie des soins disponibles au centre SLAIGHT. Il s'agit d'un service extra-hospitalier consacré à la prise en charge des jeunes de 16 à 29 ans présentant un premier épisode psychotique. Il propose diverses interventions thérapeutiques «classiques» dont le case management, le traitement médicamenteux, les interventions familiales. Un programme spécifique orienté vers le rétablissement est également disponible: le Learning Employment Advocacy Recreation Network (LEARN) qui comme son nom l'indique offre un soutien à l'éducation et à l'emploi, des activités de socialisation et de loisirs et de la psycho-éducation. A noter qu'il existe aussi un service d'hospitalisation de 18 lits pour les patients qui le nécessitent. La prise en charge par le service d'intervention précoce est offerte pour une durée de 3 ans.

En parallèle, un autre service du CAMH se consacre exclusivement aux sujets à risque de transition psychotique de 16 à 35 ans: la Focus on Youth Psychosis Prevention Clinic (FYPP). Elle assure l'évaluation initiale et l'orientation des patients en cas de non inclusion dans son programme. Les patients inclus se voient proposer un plan de soin personnalisé incluant un suivi rapproché des symptômes et des interventions psychosociales. Parmi celles-ci, un programme de groupe de 10 semaines a été conçu pour la gestion du stress et des symptômes, et le développement des stratégies de coping. La FYPP propose des prises en charge pour une durée de 6 mois.

#### 3.2.1.4 Le réseau EPION

L'intervention précoce est particulièrement développée en Ontario. On compte aujourd'hui une cinquantaine de services à travers la province. Le Early Psychosis Intervention Ontario Network (EPION) regroupe des professionnels de l'intervention précoce, des familles et des usagers. Il a pour mission l'installation et le développement des services et contribue à la recherche et au partage des connaissances. Il établit également des standards de soins pour les services ontariens. Pour atteindre ces objectifs, EPION a formé plusieurs groupes de travail. Parmi eux, le Comité pour l'instauration des standards (Standard Implementation Steering Committee SISC) s'est formé après la publication de recommandations en 2011. L'objectif à long terme du comité est de développer une procédure pour évaluer et maintenir la qualité des soins dans les services d'intervention précoce de l'Ontario.

Ces recommandations ont été publiées par le ministère de la santé de l'Ontario en 2011. Elles établissent trois objectifs principaux : réduire la DPNT, minimiser l'impact de la maladie dans la trajectoire des jeunes et diminuer le poids de la psychose pour la société et pour les aidants. Pour ce faire, sept composantes essentielles des programmes d'intervention précoce sont définies : l'évaluation, le traitement, les interventions psychosociales, le soutien et l'éducation des familles, l'accessibilité, l'information du public et la recherche. Elles sont proches des autres recommandations internationales (Australie et Royaume Uni), cependant la conduite à tenir devant les états mentaux à risque n'y est pas mentionnée.

Après la parution des recommandations, plusieurs études ont été menées en 2012, 2014 et 2016 par le réseau EPION pour évaluer les pratiques au sein des services. Le but de ce travail est de déterminer les indicateurs fiables pour mesurer la qualité des soins et leur fidélité au modèle (EPION, 2012, 2014, 2016).

#### 3.2.2 En Colombie Britannique

Il existe en Colombie britannique une volonté d'harmoniser les pratiques. Dans cette optique, des recommandations ont été publiées en 2010. L'année suivante, un comité consultatif s'est formé. Son rôle est de superviser toutes les initiatives liées à l'intervention précoce et d'améliorer les soins délivrés dans la province. En 2012, un vaste plan d'évaluation des services est lancé pour mesurer l'intégration des recommandations. Quatre niveaux de qualité sont définis pour classer les services. Le niveau 1 correspond aux services qui suivent les recommandations et proposent la plupart des interventions

recommandées. Dans les services de niveau 2, la plupart des professionnels ont eu une formation spécialisée mais les soins fournis sont moins complets. Le niveau 3 signifie qu'il existe un minimum de formations et de compétences spécialisées dans l'intervention précoce, ce qui est le cas typiquement dans les zones rurales où généralement un seul clinicien est formé. Enfin le niveau 4 correspond aux services de psychiatrie générale. Le territoire est divisé en cinq secteurs (Fraser Health, Vancouver Coastal Health, Northern Health, Island Health et Interior Health) comprenant chacun plusieurs services de différents niveaux.

Les recommandations pour les programmes d'intervention précoce de Colombie britannique sont divisées en cinq parties: la reconnaissance de la psychose précoce, l'accès aux soins et l'admission, les services requis, l'organisation du programme et l'amélioration de la qualité des soins.

La reconnaissance de la psychose repose sur les campagnes d'information du public, ciblées en fonction du public et diffusées via différents supports (posters, brochures, radio, web...). Des mesures spécifiques de lutte contre la stigmatisation sont également nécessaires. Enfin, les services doivent identifier les acteurs de la communauté susceptibles d'adresser des jeunes et communiquer activement sur les signes d'alarme et l'existence du service.

Les critères d'admission sont volontairement larges, avec une tranche d'âge conseillée de 13 à 35 ans. Les sujets dont ce n'est pas le premier épisode mais n'ayant jamais bénéficié d'un traitement adéquat sont également acceptés dans le programme, si la maladie évolue depuis moins de 5 ans. Les demandes d'adressage peuvent se faire aussi bien par des professionnels que par l'entourage des jeunes concernés. Le processus d'admission doit commencer dans les 7 jours suivant la demande, sur le lieu choisi par le patient. En cas d'hospitalisation, le premier contact avec l'équipe spécialisée se fait avant la sortie.

De nombreuses modalités de soins et d'évaluation sont recommandées. L'évaluation initiale se doit d'être très complète, avec un bilan d'imagerie cérébrale, un bilan neurocognitif et un test génétique en cas de suspicion clinique. Un bilan somatique doit également être réalisé, et renouvelé tous les ans. Par la suite, le patient et sa famille doivent disposer d'un plan de soins écrit. Le traitement médicamenteux doit être prescrit, suivi et documenté par un psychiatre, avec une attention particulière portée aux effets secondaires. Concernant les interventions psychosociales, la psycho-éducation de l'utilisateur et de sa famille doivent être proposées pour une durée de 6 mois minimum. La thérapie cognitivo-comportementale et la remédiation cognitive doivent être disponibles si les symptômes les justifient. Les besoins d'ordre sociaux, professionnels ou scolaires sont pris en compte. Enfin, des soins d'addictologie doivent pouvoir être dispensés si nécessaire.

Les patients sont pris en charge pour une durée de trois ans. La fréquence du suivi recommandée est hebdomadaire pendant les 18 premières semaines puis mensuelle. Lors de la phase aiguë de l'épisode psychotique, il est conseillé d'avoir un contact quotidien avec l'utilisateur.

L'équipe doit être pluridisciplinaire et spécifiquement formée à l'intervention précoce. Elle doit comprendre un psychiatre en milieu urbain, tandis qu'en milieu rural, l'accès à un médecin prescripteur est considéré comme suffisant. Il devrait idéalement y avoir un clinicien pour 20 usagers.

Les services doivent participer aux initiatives de recherche et collecter les données cliniques. Ils produisent un rapport d'autoévaluation tous les trois ans. Enfin, il est nécessaire pour la qualité des soins que les patients et leurs proches soient impliqués dans les décisions et le fonctionnement du service (Ministry of Health Services Province of British Columbia, 2010).

### 3.2.3 Au Québec

#### 3.2.3.1 Le Programme d'intervention Précoce et de Prévention pour la Psychose (PEPP) à Montréal

L'un des principaux services d'intervention précoce au Québec est le Programme d'intervention Précoce et de Prévention pour la Psychose. Il s'agit d'un programme créé en 2003 par la même équipe et selon les mêmes principes que le PEPP London. Il est dirigé par le Pr Malla et ses locaux sont situés au sein de l'institut Douglas, un institut universitaire en santé mentale. Il est destiné aux patients de 14 à 35 ans, souffrant d'un trouble psychotique (affectif ou non) jamais traité auparavant ou seulement par un traitement antipsychotique de moins de 30 jours. Les pathologies cérébrales organiques, épilepsie et retards mentaux sont des critères d'exclusion. Le secteur concerné comprend environ 400 000 habitants et

correspond à la zone sud-ouest de Montréal et de sa périphérie.

L'adressage peut se faire par tous professionnels ou directement par le jeune et son entourage. Une première consultation de dépistage est réalisée à l'institut ou dans la communauté dans les 3 jours suivant la demande par un clinicien entraîné (donc pas nécessairement un médecin). Si les premières observations vont dans le sens d'un trouble psychotique, une évaluation complète est effectuée par un psychiatre et une équipe pluridisciplinaire. En cas de trouble psychotique avéré, le patient se voit attribué un case manager et un psychiatre référent qui resteront les mêmes pour la durée des soins.

La prise en charge repose sur le rôle central du case manager, qui soutient le jeune et le rencontre le plus souvent dans son milieu, pendant une durée de deux ans (voire plus dans certains cas). Le reste du traitement repose sur les antipsychotiques à dose minimale efficace et la surveillance des effets secondaires. En cas de besoin, il existe au sein de l'institut une unité d'hospitalisation de 5 lits. La prise en charge psychosociale repose sur la TCC individuelle, la psycho-éducation et les thérapies de groupe vers la réhabilitation. Les patients sont également aidés dans la recherche ou le maintien de l'emploi à travers un programme spécifique: le programme individuel de placement et de support (IPS). Des supports semblables sont aussi disponibles pour soutenir la scolarité. Les proches sont pleinement impliqués dans l'évaluation initiale et l'élaboration du projet de soins et sont régulièrement rencontrés au cours du suivi. Des groupes de soutien ou groupes multifamilles et des ateliers de psycho-éducation leur sont proposés.

La recherche fait partie intégrante du PEPP Montréal. L'équipe est impliquée dans une dizaine d'études sur divers sujets comme les facteurs pronostiques, l'efficacité des interventions et des traitements médicamenteux (notamment l'aripiprazole), le développement des technologies mobiles et internet.

Une étude internationale en partenariat avec des centres indiens se penche sur le rôle des facteurs familiaux dans la survenue des troubles psychotiques. Enfin le service contribue activement dans la formation des professionnels de santé mentale.

### 3.2.3.2 La Clinique pour l'évaluation des jeunes à risque (CAYR)

La clinique CAYR fait partie du programme PEPP et est hébergée dans ses locaux à l'institut Douglas. Ses services s'adressent aux jeunes à risque de transition psychotique. L'admission nécessite de pouvoir s'exprimer en anglais ou en français, d'être âgé de 14 à 30 ans, d'être en recherche d'aide et de présenter l'un des trois critères de ultra haut risque (selon la PACE). Sont exclus les jeunes déjà traités par antipsychotiques pendant plus de 7 jours ou ceux présentant un trouble neurologique, une lésion cérébrale, une épilepsie ou un retard mental. L'abus sévère de substances est également un critère d'exclusion. L'adressage peut se faire par tous professionnels de santé ou par le jeune et sa famille.

Comme pour le PEPP, un premier entretien de dépistage est réalisé dans les trois jours suivant l'adressage. Une évaluation complète est ensuite effectuée par une équipe comprenant un psychiatre et un psychologue.

La prise en charge repose essentiellement sur la surveillance régulière et la psycho-éducation du jeune et de ses proches. En cas de transition, les patients peuvent être rapidement adressés vers le PEPP. Les autres services proposés par la CAYR incluent le case management, la TCC et le traitement médicamenteux des comorbidités.

La recherche constitue une part essentielle de l'activité de la CAYR. Elle porte sur divers facteurs de risque comme les troubles cognitifs, les variables psychosociales (la perception du stress, le soutien social et l'estime de soi.), l'imagerie cérébrale, les études génétiques et biologiques ou encore l'usage de substances (Pruessner et al., 2017).

### 3.2.3.3 L' Association québécoise des programmes pour premiers épisodes psychotiques (AQPPEP)

Comme en Ontario, il existe au Québec une association dédiée à l'intervention précoce. L'AQPPEP est un organisme à but non lucratif qui, depuis sa création en 2004, favorise les échanges cliniques et scientifiques entre professionnels et chercheurs. Elle est composée de professionnels en santé mentale qui travaillent dans les programmes pour premiers épisodes psychotiques du Québec. Ses missions sont:

- la collaboration avec les différents partenaires du réseau, particulièrement les associations de proches et

de personnes atteintes.

-la communication avec les administrateurs des réseaux de santé et des autorités politiques sur l'importance des enjeux liés à l'intervention précoce en vue d'obtenir les ressources nécessaires.

-la sensibilisation du public à la psychose émergente, à travers des journées dédiées. Depuis 2005, sept journées ont été organisées dans diverses régions du Québec. Ces journées ont rassemblé des centaines de participants et ont généralement lieu dans des établissements d'enseignement post-secondaire fréquentés par des jeunes de 17 à 25 ans. Elles présentent des conférences scientifiques vulgarisées et des témoignages d'expériences vécues par des individus souffrant de PEP, un des objectifs de ces événements étant de déstigmatiser l'expérience de la psychose émergente.

-l'organisation de formations spécialisées pour les professionnels de la santé œuvrant dans les PIPEP, sous forme de journées annuelles ou en visioconférence pour en faciliter l'accessibilité.

-Elle a en outre participé à l'écriture du cadre de référence des programmes pour PEP.

Tous les programmes québécois se sont joints à l'AQPPEP, ce qui en fait un acteur important dans le paysage politique québécois. Grâce à son action conjointe avec l'Association des médecins psychiatres du Québec, le Plan d'action en santé mentale 2015-2020 (PASM) du ministère de la Santé et des Services sociaux inclut une mesure visant à disséminer le modèle des PIPEP dans l'ensemble du territoire québécois. Ce plan souligne également l'importance de l'éducation et de la sensibilisation du grand public à cette problématique de santé mentale. Ces engagements se sont par la suite concrétisés en 2017, avec l'ajout d'un financement récurrent et spécifique de dix millions de dollars canadiens par année, afin de développer 15 nouveaux PIPEP dans la province. Malgré cela, les services pour les patients à ultra haut risque de psychose sont encore peu développés pour le moment (Bastian Bertulies-Esposito et Amal Abdel-Baki, 2019).

#### 3.2.3.4 Le cadre de référence des Programmes d'Intervention pour Premier Episode Psychotique (PIPEP)

Comme en Ontario et en Colombie Britannique, des recommandations pour les programmes québécois ont été élaborées par le ministère de la santé. Le cadre de référence des PIPEP vise à soutenir une prestation de soins homogènes dans tous les établissements chargés des soins aux personnes qui vivent un premier épisode psychotique et à celles à risque accru de psychose. Les objectifs des PIPEP doivent être la sensibilisation, la réduction de la stigmatisation et l'intégration sociale, la détection rapide, l'accessibilité, l'intervention intensive de proximité, l'intégration des interventions et du traitement des troubles mentaux qui coexistent et des besoins de santé physique, la continuité des services, l'implication des membres de l'entourage, l'efficacité et l'efficacités ainsi que l'évaluation de la qualité des soins dispensés.

La composition idéale des équipes est précisément décrite. Elles doivent bénéficier d'un ratio de 8,4 équivalents temps pleins (ETP) intervenants pour 100 000 personnes de 12 à 35 ans. Le ratio minimum de psychiatre est de 1,7 pour 100 000 personnes de 12 à 35 ans. Chaque équipe doit comprendre au moins un psychiatre, un infirmier, un spécialiste en addictologie, un spécialiste en réinsertion scolaire et socioprofessionnelle, un spécialiste en interventions cognitivo-comportementales et familiales.

Les PIPEP sont dédiés en priorité aux personnes âgées de 12 à 35 ans qui présentent des symptômes psychotiques ou qui sont considérées comme à risque accru de psychose et n'ont jamais été traitées pour une psychose (ou pendant une période de douze mois maximum).

L'équipe des PIPEP fait l'évaluation de chaque situation moins de 72 heures suivant la réception de la demande. À la suite de ce premier contact qui conclut ou non à la présence de signes d'alarme, l'équipe offre une évaluation médicale dans les 15 jours dans le cas d'un état stable et dans les 7 jours dans le cas d'un état instable. S'il existe un possible état mental à risque, l'équipe du PIPEP planifie une évaluation médicale dans les 30 jours suivant la réception de la demande dans le cas d'un état stable; dans les 14 jours dans le cas d'un état instable.

En ce qui concerne la prise en charge de ces états mentaux à risque, l'objectif principal est de diminuer la fréquence de survenue de la transition psychotique. Les équipes doivent considérer l'instauration d'une psychothérapie basée sur les modèles cognitivo-comportementaux, avec ou sans intervention familiale, pour chaque personne à risque. Les traitements antipsychotiques ne doivent pas être prescrits aux sujets

chez lesquels le diagnostic de psychose ou de schizophrénie n'est pas confirmé (Gouvernement du Québec, 2019).

### 3.3 Une volonté d'homogénéiser les pratiques nationales

#### 3.3.1 Le Consortium Canadien pour l'intervention précoce dans la psychose (CCEIP)

Il s'agit d'une organisation nationale née en 2012 et composée de cliniciens et de chercheurs dans le domaine de l'intervention précoce. Ses membres sont issus de 7 provinces à travers le Canada. En effet, outre l'Ontario, la Colombie Britannique et le Québec, d'autres provinces disposent de programmes d'intervention précoce: il s'agit de la Nouvelle Écosse (à Halifax), du Nouveau Brunswick (à Saint-John), de l'Alberta (à Calgary et Edmonton), du Manitoba (à Winnipeg). Ses objectifs sont l'implémentation, le développement et l'amélioration des services cliniques, ainsi que la recherche sur les facteurs de risque et les moyens thérapeutiques. Le consortium agit également pour la formation des professionnels, chercheurs et stagiaires de différentes spécialités.

Les chercheurs du CCEIP s'intéressent à divers domaines et sont à l'origine de plusieurs projets. Ceux-ci concernent entre autre le risque de rechute, l'utilisation des traitements antipsychotiques, l'usage de la Clozapine, le monitoring des effets secondaires, les outils de soins connectés...etc.

En outre, bien qu'il existe des recommandations provinciales en Ontario, au Québec, en Colombie Britannique, au Nouveau Brunswick et en Nouvelle Écosse, aucune recommandation nationale n'a encore été produite. L'un des objectifs principaux du CCEIP est donc l'élaboration de telles recommandations. Pour cela, un état des lieux de l'intervention précoce a été conduit à travers le pays.

#### 3.3.2 Une étude nationale des pratiques

En 2016, une étude a été conduite auprès des centres d'intervention précoce universitaires du Canada (Nolin et al., 2016). Elle couvrait les aspects administratifs et cliniques ainsi que la formation et la recherche. Onze centres ont été interrogés via un sondage en ligne et tous y ont répondu. Les questions portaient sur la localisation et le financement des programmes, les critères d'admission, la description des services, l'accessibilité et la participation à la recherche et à la formation.

La plupart des programmes sont situés dans des hôpitaux généraux (n=7 sur 11) ou psychiatriques (n=3), un seul dans la communauté. Seulement quatre d'entre eux disposent de fonds dédiés.

Les services couvrent un secteur de 410 000 habitants en moyenne, mais six fournissent des avis et consultations spécialisées en dehors de leur secteur. Ensemble, ces services couvrent environ 4,5 millions d'habitants, soit 13% de la population canadienne.

Concernant les critères d'admission, les experts recommandent d'adopter des critères larges pour toucher le maximum de patients. Dans les programmes étudiés, l'âge limite varie entre 12 ans et 18 ans (16 ans pour 3 programmes et 18 ans pour trois autres), et 35 ans pour la majorité. Tous assurent la prise en charge des troubles schizo-affectifs et schizophréniques débutants et 7 traitent aussi les troubles affectifs. Les troubles de l'usage de substance ne sont considérés par aucun des programmes comme des critères d'exclusion et 9 d'entre eux prennent en charge les psychoses pharmaco-induites.

La durée du suivi est comprise entre 2 et 5 ans. Les programmes proposent des traitements multidisciplinaires incluant la pharmacothérapie, la TCC, les interventions familiales, les thérapies groupales, les interventions dans la communauté, le soutien à l'emploi et à la scolarité. Neuf programmes fonctionnent sur le principe du case management. Pour parvenir à une intensité de soins suffisante, il est conseillé de maintenir un ratio de 15 patients pour 1 ETP. Dans la pratique, ce ratio est plus élevé et varie considérablement, de 19 pour 1 à 50 pour 1.

Neuf services acceptent un adressage large par le patient, ses proches ou la communauté. Cependant dans tous les programmes, une partie importante des patients est adressée par des psychiatres, médecins généralistes, unités d'hospitalisation et services d'urgence. Une durée d'attente maximale a été définie par dix services pour le dépistage, l'évaluation ou l'admission. Pour la plupart, il s'agit d'un délai de 72h entre la demande et le premier contact.

Tous les programmes participent à la formation des internes de psychiatrie et 4 à la formation continue des psychiatres. La plupart forme également les IDE, les étudiants en psychologie, les travailleurs sociaux et les autres médecins. Ils assurent également une formation continue pour maintenir les compétences de

leurs propres équipes. Tous (sauf un) mènent des recherches sur divers sujets comme l'épidémiologie, la neurobiologie, les traitements.

Ainsi, les services proposés sont globalement de bonne qualité. Il persiste une certaine variabilité selon les provinces qui reflètent des limitations budgétaires mais aussi la diversité de la population des différentes provinces. Toutefois, dans certains cas il manque des éléments essentiels. Les programmes situés dans les provinces ayant adopté des recommandations en suivent la majorité. Il paraît donc indispensable d'établir des standards nationaux, et comme le précisent les auteurs de l'étude "le simple fait de présenter des guides de pratique aux cliniciens ne suffit pas à changer les pratiques; il est nécessaire que ce soit accompagné d'un financement adéquat et du soutien de la part des organisations et des décideurs."

En 2017 et 2018, une série d'articles est publiée par des auteurs de différentes provinces. Ces articles établissent des recommandations sur divers aspects de la prise en charge de la schizophrénie et des troubles psychotiques. Parmi eux figurent des recommandations pour les sujets à haut risque.

### 3.3.3 Les recommandations canadiennes pour la prise en charge des états mentaux à haut risque de transition psychotique

Ces recommandations sont issues de plusieurs guidelines sur la schizophrénie dont les recommandations de l'Association Européenne de Psychiatrie (EPA) et les recommandations du NICE de 2014. Neuf grands principes en ont été tirés.

- L'adressage des patients se fait sans délai vers un service de santé mentale ou un service d'intervention précoce en cas de signes d'alarme.
- L'évaluation doit être conduite par un spécialiste expérimenté, idéalement via les échelles CAARMS ou SIPS.
- La TCC avec ou sans intervention familiale doit être proposée.
- Des interventions pour maintenir ou améliorer le pronostic fonctionnel sont indispensables.
- Les symptômes et comorbidités doivent être pris en charge.
- Les effets secondaires doivent être soigneusement évalués.
- Il convient dans ces situations d'intervenir graduellement en fonction du stade.
- Il faut enfin assurer la continuité des soins même en cas de sortie du programme.(Addington et al., 2017).

### Conclusion

A l'instar de l'Australie, le Canada couvre un très vaste territoire, et s'organise en provinces largement indépendantes dans la gestion de l'offre sanitaire. Il en résulte d'importantes disparités d'une province à l'autre, comme par exemple pour le remboursement des soins d'intervention précoce.

Cependant, malgré ces disparités, de nombreuses organisations provinciales ont vu le jour. Elles ont produit des recommandations et ont permis l'implémentation de l'intervention précoce à l'échelle des provinces. De plus, des initiatives nationales ont été prises, comme des campagnes pour déstigmatiser la maladie mentale et faciliter l'accès aux soins. Un réseau national a été créé pour homogénéiser les pratiques et contrôler la qualité de soins. Les programmes canadiens sont particulièrement attentifs à l'accessibilité aux soins. Sont ainsi mises en place de vastes campagnes d'information, des systèmes de points d'entrée unique et facilement identifiables et des standards exigeants pour de brefs délais d'attente. En ce qui concerne les sujets à risque de transition psychotique, des recommandations nationales pour leur prise en charge ont été élaborées. Il existe par ailleurs plusieurs centres dédiés spécifiquement à ces patients sur le territoire.

## 4. États Unis

### Introduction

Contrairement à la plupart des pays développés, les Etats Unis ne fournissent pas de couverture médicale universelle à ses citoyens. Ceux-ci sont généralement couverts par une combinaison d'assurances privées, souvent contractées par leurs employeurs, et de plans fédéraux ou étatiques comme le Medicaid ou Medicare, renforcés par l'Obamacare en 2011. Cependant en 2017, 28,5 millions d'habitants (sur un total de 325 millions) ne disposaient pas de protection sociale, et les dépenses médicales contribuaient à près de la moitié des endettements en 2009.

La santé mentale en particulier est considérée comme "en crise", surtout du fait d'une baisse majeure du nombre de psychiatres. En 2018, les Etats Unis comptaient environ 41 000 psychiatres généralistes (13 pour 100 000 habitants) et 10 000 pédopsychiatres (enfants et adolescents). Toutefois il existe une grande disparité selon les régions avec 50 psychiatres /100 000 habitants à Washington et 5,2/100 000 en Idaho. De plus, l'âge moyen des psychiatres augmente, et une pénurie encore plus marquée est prévue pour les années à venir. En outre, si l'offre de soins diminue, la demande augmente. Les américains prennent de plus en plus conscience de l'importance de la santé mentale, notamment les jeunes, parfois hélas à la faveur de phénomènes sociaux et sanitaires comme la consommation d'opiacés, l'augmentation du taux de suicide et les tueries de masse. L'accès aux soins est donc rendu difficile par le coût des services et le manque de ressources, mais aussi par le manque de connaissance de la population sur le système de santé mentale. Celui-ci est encore plus marqué chez les jeunes qui ne savent pas vers quelle structure se tourner en cas de besoin.

Malgré ces obstacles, l'intervention précoce se développe depuis les années 1990 aux USA. En 1994, Thomas Mc Glashan, psychiatre et chercheur américain dans le domaine de la schizophrénie, se rend en Australie et visite le programme EPPIC. Il participe également au vaste projet norvégien sur la réduction de la DPNT à Stavanger. Il devient ainsi l'un des piliers de la recherche sur les prodromes dans son pays. À l'inverse du Canada, aux USA ce sont les études cliniques, et le cas échéant, leurs résultats positifs qui entraînent le développement des programmes cliniques d'intervention précoce (Compton et al., 2008).

### 4.1 Les principaux programmes de recherche aux Etats Unis

#### 4.1.1 La clinique PRIME (Prevention through Risk Identification, Management and Education)

Elle a été établie par le Pr Mac Glashan à la fin des années 1990 et se situe à la faculté de médecine de Yale dans le Connecticut. Elle a pour objectif l'étude de la phase prodromique des troubles psychotiques et la prévention de leur développement.

La clinique PRIME s'adresse aux jeunes de 12 à 40 ans présentant les signes d'alarme d'un possible état mental à risque. Elle enrôle aussi des volontaires sains dans un but de recherche. Les patients de la clinique se voient proposer la prise en charge classiquement recommandée, à savoir l'évaluation initiale par la SIPS avec IRM cérébrale et bilan neurocognitif inclus, le suivi clinique rapproché et les soins psychologiques et médicamenteux nécessaires. La clinique communique également avec les établissements scolaires, les universités et les partenaires de la communauté. Elle participe à des missions d'éducation auprès de ces derniers.

Les domaines de recherche de la PRIME sont variés, ils concernent la génétique, les cognitions, les facteurs de risque des troubles psychotiques, la neuro-anatomie et l'évaluation diagnostique. L'un des travaux les plus emblématique de l'équipe de la PRIME est l'adaptation des critères de UHR et l'élaboration de la SIPS à la fin des années 1990 (McGlashan et al., 2001; Miller et al., 1999). Par ailleurs, la clinique a conduit une étude interventionnelle d'envergure en 2003, s'intéressant à l'efficacité d'un traitement antipsychotique par Olanzapine versus placebo (T. H. McGlashan et al., 2003; T. J. Miller et al., 2003). Elle participe aussi aux projets NAPLS.

#### 4.1.2 Recovery After an Initial Schizophrenia Episode (RAISE)

L'un des principaux programmes américains dans le champ de l'intervention précoce est le projet national RAISE. Il a été lancé en 2008 par le National Institute of Mental Health (NIMH), consacré à la recherche

en santé mentale. Son objectif à long terme est l'amélioration du pronostic des premiers épisodes psychotiques.

Le projet RAISE repose sur deux études, la RAISE Early Treatment Program (RAISE-ETP) et la RAISE Implementation and Evaluation Study (RAISE-IES).

RAISE-ETP est une étude interventionnelle multicentrique ayant enrôlé plus de 400 patients à travers 34 sites américains, de 2009 à 2012. Elle évalue l'efficacité d'un programme de soins multimodal, nommé NAVIGUATE, versus traitement habituel administré pendant 2 ans. Ce programme repose sur une approche basée sur la résilience et la prise de décision partagée. Il comprend des interventions familiales, un soutien à l'éducation et à l'emploi, des thérapies cognitivo-comportementales, une chimiothérapie assistée par un système de décision informatisée (programme COMPASS). Le projet RAISE-ETP a été implanté dans 34 sites communautaires choisis entre autres pour leur diversité sociale et démographique. Les équipes des sites randomisés dans le groupe Navigate ont reçu une formation au programme. Les résultats ont montré une efficacité du programme en termes de réduction des symptômes, d'amélioration de la qualité de vie, des relations sociales ainsi de l'emploi et de l'éducation. Le programme a en outre démontré sa faisabilité en pratique clinique (Kane et al., 2015, 2016).

RAISE-IES quant à lui a pour objectif l'implémentation des programmes de soins sur le territoire.

Ainsi, deux cliniques ont été créées, à New York et dans le Maryland. Elles appliquent un traitement nommé le Connection Program. Le but est d'étudier les aspects à la fois cliniques et administratifs qui entrent en jeu dans l'établissement de telles modalités de soins et de développer des outils pour faciliter l'implémentation et mesurer la fidélité du programme.

L'initiative RAISE a grandement contribué au développement de l'intervention précoce aux Etats Unis. Grâce à elle, un modèle de soins pour les premiers épisodes a été défini, les Soins Spécialisés Coordonnés (CSC). Ces éléments clés comprennent l'éducation proactive des partenaires de la communauté, les soins intensifs, holistiques, basés sur les techniques de case management et de psychiatrie, et le soutien à l'emploi et à l'éducation.

#### 4.1.3 Les cohortes North America Prodromal Longitudinal Study (NAPLS)

En 1999, le NIMH finance plusieurs projets de recherche sur les prodromes des troubles psychotiques. Une des principales limitations à ces études s'est révélée être la taille insuffisante des échantillons. Pour pallier à cette difficulté, plusieurs centres de recherche nord-américains se sont regroupés pour former un consortium. Ainsi, 7 centres américains (Emory University, Harvard University, University of California Los Angeles, University of California San Diego University of North Carolina, Yale University, Zucker Hillside Hospital) et un centre canadien (Université de Toronto) participent à une série d'études sous le nom de North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) (Addington et al., 2007).

Huit cent quatre-vingt-dix-huit sujets (dont 370 définis comme à risque par la SIPS et d'autres sujets non à risque ou sans pathologie psychiatrique) ont été inclus dans la première cohorte. De nombreuses études ont été menées sur celle-ci. Parmi elles, on peut citer des travaux portant sur les antécédents familiaux (Seidman et al., 2010), l'historique des traitements reçus (Cadenhead et al., 2010), l'efficacité de traitement psychotropes (Walker et al., 2009), la validité des critères de risque (Woods et al., 2009), les facteurs prédictifs de psychose (Tyrone D. Cannon et al., 2008; A. Thompson et al., 2011). L'un des résultats notables de cette cohorte est le taux de transition de 35% après 2 ans et demi de suivi dans la population à risque (Compton et al., 2008).

Une deuxième cohorte, la NAPLS 2, voit le jour en 2008, avec toujours la participation des huit premiers sites et le financement du NIMH. L'objectif est une étude prospective de 6 ans sur les facteurs prédictifs et les mécanismes de conversion. Sept cent soixante-quatre sujets à risque et 280 volontaires sains ont été recrutés (Addington et al., 2012, 2015, p. 2). Les principaux travaux menés sur cette seconde cohorte portent sur l'association entre les facteurs neurocognitifs et la transition (Seidman et al., 2016), l'association de l'état à risque avec la dépression (E. R. Kline et al., 2018), les anomalies neuro-anatomiques (Chung et al., 2015, 2019), les anomalies métaboliques et les carences en oméga 3 (Cadenhead et al., 2019).

Enfin une NAPLS 3 est en cours de recrutement dans 9 sites (plus l'Université de Californie San Diego), et toujours financée par le NIMH. Elle a enrôlé 774 sujets à risque et 100 contrôles. Chaque centre mène

un groupe de travail dans le domaine de l'évaluation clinique, fonctionnelle, neurocognitive, de l'imagerie, des hormones de stress, de l'électrophysiologie, de la génétique et du traitement.

## 4.2 Les principaux programmes cliniques

### 4.2.1 Oregon: The Early Assessment and Support Alliance (EASA)

L'EASA est un réseau regroupant une trentaine de services et des professionnels impliqués dans l'intervention précoce pour les troubles psychotiques à travers l'état de l'Oregon. Il a été fondé en 2001 et est actuellement financé par l'Oregon Health Authority, une agence gouvernementale (et accepte aussi les donations privées).

Les services EASA sont ouverts aux jeunes de 12 à 25 ans qui vivent ou ont vécu un premier épisode psychotique dans les 12 derniers mois, ou présentent un état à risque de transition.

Initialement, les soins dispensés étaient basés sur les recommandations de la clinique EPPIC, et se sont progressivement enrichis de pratiques fondées sur la preuve. Aux centres EASA, le traitement dure généralement 2 ans, et repose sur cinq phases d'environ 6 mois pour les quatre premières.

-La première est une phase d'évaluation et de stabilisation. Elle comprend donc l'évaluation complète, l'identification des ressources, des besoins et des objectifs, le soutien et l'éducation du patient et de ses proches et le début du traitement médical et des interventions familiales.

-La seconde est la phase d'adaptation: le traitement initial est poursuivi avec prise en charge des comorbidités addictologiques. Le patient est accompagné vers ses objectifs, avec soutien à l'emploi ou à l'éducation si besoin.

-La phase 3 est une phase de consolidation et de poursuite des objectifs. Un plan de prévention des rechutes est établi.

-La quatrième phase de "post-soins" est celle de la transition du service EASA vers la future structure de soins.

-Enfin une cinquième phase d'une durée indéterminée suit la sortie du programme. Pendant cette phase, les liens avec le service sont maintenus.

Une importance particulière est accordée à l'implication des jeunes usagers et de leurs proches et se traduit par l'existence d'un conseil des jeunes adultes et d'un conseil de la famille et des amis. Leurs expériences éclairent les décisions cliniques; ils peuvent également participer à l'éducation et au soutien des autres usagers.

En ce qui concerne plus spécifiquement les sujets à haut risque, leur prise en charge doit faire partie des services proposés. Elle est basée essentiellement sur l'évaluation diagnostique et le suivi régulier. Les interventions psychosociales doivent être privilégiées, en particulier la psycho-éducation et le soutien du jeune et de ses proches, dans le respect de ses valeurs culturelles. Des traitements sont adaptés en fonction des symptômes et des besoins constatés (par exemple TCC en cas de comorbidités anxieuses ou dépressives). Les antipsychotiques restent exceptionnellement utilisés, en revanche la prescription d'acide oméga 3 est à considérer (Early Assessment and Support Alliance EASA, 2013).

L'EASA est également impliquée dans la recherche et l'essor de l'intervention précoce aux États Unis. Le centre d'excellence EASA assure la coordination des services, facilite le développement de nouveaux centres, élabore des recommandations et participe à la recherche ainsi qu'à l'éducation du public. Des recommandations ont été publiées en 2013. Elles sont le fruit de l'accumulation d'études internationales, de révisions des recommandations australiennes et internationales et du feedback des cliniciens et usagers des programmes EASA. Elles reposent sur 16 points qui traitent de l'évaluation et de la prise en charge multidisciplinaire des jeunes et de leurs proches, de l'information et de l'éducation du public et des intervenants communautaires.

### 4.2.2 En Californie

#### 4.2.2.1 Le Centre pour l'évaluation et la prévention de l'état prodromique (CAPPS)

Le CAPPS est un centre de recherche dépendant de l'institut Semel de neurosciences et de sciences du comportement de l'Université de Californie Los Angeles (UCLA). Il travaille au développement de

connaissances sur les états prodromiques, la prédiction des troubles psychotiques et les modifications cérébrales anatomiques et fonctionnelles survenant chez les sujets à risque. Il est financé en partie par le NIMH et par des organisations caritatives. Un festival de musique annuel permet aussi de récolter des fonds, ainsi le CAPPs peut proposer ses soins gratuitement.

Les soins sont proposés aux jeunes à risque de transition psychotique de 12 à 30 ans. La présence de symptômes psychotiques francs évoluant depuis plus de 3 mois, d'une déficience intellectuelle (QI<70), de troubles neurologiques et d'antécédents de traumatismes crâniens avec perte de connaissance sont considérés comme des critères d'exclusion. Les services proposés comprennent une évaluation initiale avec passation de la SIPS. Si le jeune présente effectivement un état mental à risque, il peut prendre part au programme de soins, d'une durée habituelle de 2 ans. Ceci comprend un suivi clinique, neuropsychologique et social tous les 6 mois. Un plan de soins et de réduction des facteurs de stress est proposé, ainsi que des interventions de case management et de psycho-éducation auprès du patient et de ses proches. Avec leur accord, le CAPPs peut aussi se rapprocher des autres partenaires, notamment sociaux ou éducatifs pour optimiser la prise en charge globale.

Comme la plupart des centres aux États Unis, le CAPPs est fortement impliqué dans la recherche. Il a participé aux premières études NAPLS et recrute actuellement des sujets à risque et des volontaires sains dans le cadre du projet NAPLS 3. Les participants bénéficient d'un examen poussé comprenant IRM, biologie sanguine et salivaire, EEG et tests neurocognitifs. Les recherches actuelles portent sur les thérapies cognitives (basées sur la mindfulness) chez les jeunes à risque, et les groupes de soutien pour les parents d'adolescents, entre autres.

#### 4.2.2.2 Cognitive Assessment and Risk Evaluation (CARE)

Le CARE est un programme de l'Université de Californie San Diego, financé par le NIMH. Il a pour mission l'identification, l'évaluation et le traitement des jeunes de 12 à 30 ans vivant "un changement dans leurs pensées, leurs émotions et leurs comportements, potentiellement en lien avec un trouble psychiatrique" (<http://ucsdcareprogram.com/about-us-3/>). Y sont mentionnés des signes précoces psychotiques alarmants et des signes plus sévères, sous l'appellation globale de psychose émergente, sans distinction entre UHR et PEP.

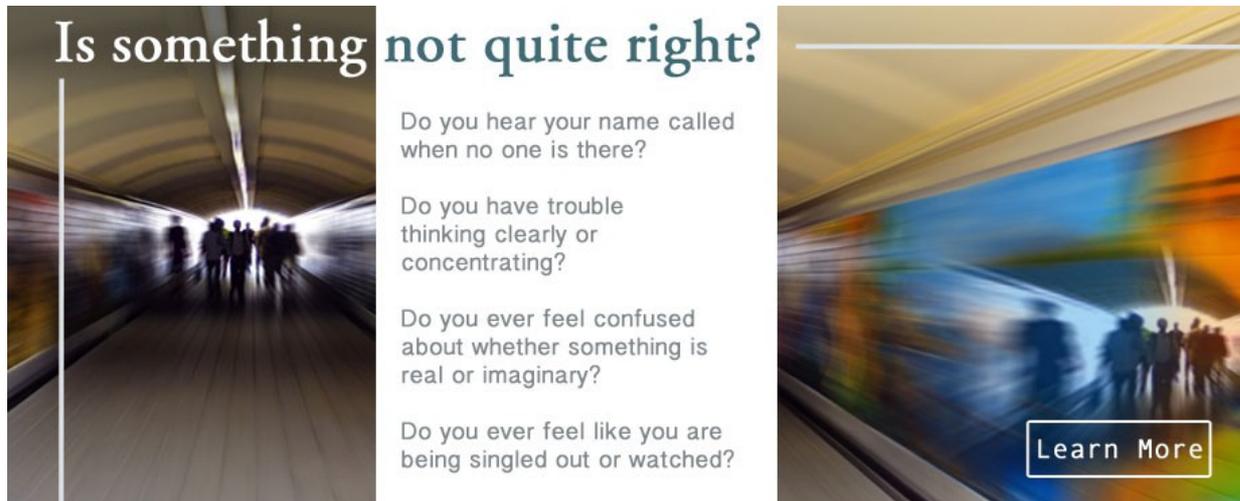


Figure 3: Page d'accueil du programme CARE (<http://ucsdcareprogram.com/>)

De même que pour le CAPPs, après adressage au service, une évaluation complète est menée avec passation de la SIPS et bilan neuropsychologique. En fonction des résultats, un plan de soins personnalisé est mis au point. A noter que le site internet du CARE est facilement accessible et propose un questionnaire de dépistage en ligne, avec possibilité d'être recontacté en cas de résultats préoccupants.



Figure 4: Questionnaire en ligne du programme CARE

Les traitements sont multidisciplinaires, incluant la pharmacologie (les médecines alternatives sont aussi considérées), les psychothérapies (dont la TCC, la mindfulness et les thérapies de groupe), la remédiation cognitive et l'entraînement aux compétences sociales, la psycho-éducation pour le jeune et ses proches, les interventions familiales et le soutien à l'emploi et à l'éducation.

La recherche au CARE porte essentiellement sur les facteurs de risque. La clinique recrute des jeunes à risque ou vivant un premier épisode psychotique. Dans le cadre du projet NAPLS 3, le centre participe à des études sur les biomarqueurs et la neuro-anatomie. Des études interventionnelles sont également conduites pour évaluer l'effet de thérapies groupales sur les cognitions (le projet PROGRESAR) et sur le fonctionnement (projet REGROUP).

En outre, le CARE assure des missions de formation et d'éducation auprès des professionnels de santé communautaires, sous forme de présentations dans les services et d'avis spécialisés. Le calculateur de risque individuel développé par le consortium NAPLS en 2016 (Cannon et al., 2016) est également disponible en ligne. Il donne un pourcentage de risque, à condition que le patient ait bénéficié d'un diagnostic basé sur la SIPS réalisé par un professionnel (<http://riskcalc.org:3838/napls/>).

#### 4.2.2.3 Le Path Program de l'Université de San Francisco

Il s'agit d'un programme destiné aux jeunes à risque ou à ceux qui vivent un premier épisode psychotique. Les services cliniques proposés reposent sur plusieurs composantes: le traitement pharmacologique et son suivi, la prise en charge individuelle dont la TCC, le case management et le soutien à l'éducation et à l'emploi, les thérapies groupales (habiletés sociales, groupes multifamilles par exemple) et enfin la psycho-éducation et le soutien aux familles.

Ce programme dispense également des formations auprès des professionnels de santé mentale et des prestataires de soins de la communauté. Ces rencontres sont l'occasion de communiquer sur l'état de la recherche dans le domaine des troubles psychotiques émergents et sur les recommandations thérapeutiques, sur la fonction du Path Program et ses modalités d'adressage. L'équipe peut également donner des avis spécialisés en cas de demande.

Enfin le centre participe à la recherche et recrute des jeunes patients potentiellement à risque dans le cadre de la cohorte NAPLS.

#### 4.2.2.4 First Hope

Il existe plusieurs autres programmes d'intervention précoce en Californie; on citera pour finir le First Hope, dans le comté de Contra Costa. Il a été fondé en 2012 et était initialement dédié aux sujets à haut risque de transition psychotique. Il s'occupe également depuis Juin 2019 des jeunes vivant un premier épisode. Les critères d'admission sont les suivants: un âge compris entre 12 et 25 ans pour les individus à haut risque, et 16 à 30 ans pour les premiers épisodes psychotiques qui doivent être survenus au cours des derniers 18 mois. La déficience intellectuelle ( $QI < 70$ ) est un facteur d'exclusion. L'adressage se fait dans un premier temps par contact téléphonique, en fonction duquel une évaluation est planifiée pour les jeunes potentiellement à risque. En cas d'épisode psychotique avéré, la rencontre se fait le plus rapidement

possible, dans l'unité d'hospitalisation si besoin.

Les services cliniques proposés incluent case management, psychothérapie individuelle (dont TCC), psycho-éducation, suivi addictologique, soutien à l'éducation et à l'emploi. La prise en charge au First Hope est tournée vers l'individu et ses propres objectifs, mais aussi vers la famille et la lutte contre la stigmatisation. À noter que ces services sont disponibles en anglais et en espagnol vue la forte densité de population hispanique dans cette région.

La communication et l'information sur les troubles psychotiques émergents font également partie des missions du First Hope.

#### 4.2.3 New York

##### 4.2.3.1 Recognition And Prevention Program (RAP)

Le RAP est un programme de l'hôpital Zucker Hillside de New York, créé en 1998 et financé par le NIMH. Il est dédié à la recherche et aux soins des jeunes patients de 13 à 30 ans, qui vivent "un changement dans leurs émotions, pensées et perceptions affectant leur vie sociale, scolaire ou professionnelle ou leurs loisirs». C'est à dire les jeunes à risque de développer des troubles mentaux sévères et particulièrement psychotiques. Sont exclus les sujets présentant un  $QI < 70$ , un trouble neurologique sévère et ceux ayant des antécédents judiciaires.

Pour l'adressage et d'admission, les patients ont un premier contact téléphonique "de dépistage" avec le service. En cas d'éligibilité, une évaluation complète sera menée dans les deux à trois jours. Elle comprend un entretien clinique basé sur la SIPS, une évaluation neuropsychologique, une IRM, un EEG et des tests sanguins et salivaires. Un feedback auprès du jeune et de sa famille est organisé au décours. En cas d'adressage par un clinicien, les résultats de l'évaluation et les recommandations sont discutés avec lui.

Par la suite, les soins proposés sont adaptés en fonction des besoins et comprennent des interventions psychosociales (entraînement aux habiletés sociales, psycho-éducation et psychothérapies individuelles et familiales, gestion de crise) et médicamenteuses si indiquées.

La recherche au RAP a commencé très tôt, dès les années 1970 avec le New York High Risk Project (NYHRP), une étude portant sur les enfants de patients schizophrènes, suivis durant 23 ans (Erlenmeyer-Kimling et al., 1995). La directrice du RAP est le Pr Barbara Cornblatt, l'une des figures de proue de la recherche sur les états à risque en Amérique. Le RAP étudie notamment les facteurs de risque biologiques et l'étude du processus neurodéveloppemental qui conduit à la maladie mentale. Un modèle a été mis au point pour opérationnaliser le concept de vulnérabilité, désigné sous l'acronyme CASIS pour déficits Cognitifs, désordres Affectifs, Isolement Social et difficultés Scolaires, quatre paramètres sensés refléter au mieux la vulnérabilité propre à la schizophrénie (Cornblatt, 2002; Cornblatt et al., 2003).

En 2015, une étude est publiée qui propose une stratégie de prédiction des troubles psychotiques basée sur une sélection plus affinée des groupes à risque (âge entre 15 et 22 ans, symptômes psychotiques atténués seulement). Finalement les facteurs prédictifs de transition les plus pertinents semblent être la désorganisation de la communication, la suspicion, les déficits de la mémoire verbale et le déclin dans le fonctionnement social au cours du suivi. Ce modèle révèle un taux de conversion de 28,3% à cinq ans, avec une valeur prédictive positive de 81,8% (B. A. Cornblatt et al., 2015).

En 2017, Carrion et al proposent une classification en stade basée sur la sévérité qui diffère du modèle initial de la clinique EPPIC, (cf partie 1.6.1) (Carrion et al., 2017). Enfin le programme RAP participe activement aux cohortes NAPLS.

##### 4.2.3.2 Center Of Prevention and Evaluation (COPE)

À New York toujours, le COPE fait partie du département de psychiatrie de l'université de Columbia. Il est conçu pour la recherche et le traitement des états à risque psychotique. Le centre est financé par le NIMH et bénéficie de dons privés.

Les critères d'éligibilité sont l'âge de 14 à 30 ans et la présence de modifications de la pensée et du comportement. La prise en charge est optionnelle dans le sens où elle peut être poursuivie par le médecin habituel du patient, en parallèle de la participation aux études.

La prise en charge proposée dure jusqu'à 2 ans et demi et repose sur les offres de soins "classiques", à

savoir la psychothérapie individuelle ou groupale, le soutien et l'éducation des familles et la médication si nécessaire. Ces soins sont fournis gratuitement, sauf en ce qui concerne les éventuels traitements médicamenteux.

#### 4.2.3.3 Le programme Coping with Unique Experience (CUE)

Il s'agit d'un programme proposé par l'hôpital du Mont Sinaï et dédié lui aussi aux jeunes à risque. Il offre en particulier des thérapies familiales groupales basées sur la TCC.

Deux études sont actuellement en cours. La première porte sur le langage et la reconnaissance des émotions. La seconde, nommée BEGIN, évalue l'efficacité d'interventions de psycho-éducation pour les sujets à risque et leurs proches.

#### 4.2.4 Boston: Center for Early Detection Assessment and Response to Risk (CEDAR)

Ce service est situé dans un centre de santé mentale à Boston et se consacre exclusivement aux patients à risque de transition psychotique. Le CEDAR est financé en partie par l'état du Massachusetts mais aussi par des donations de fondations et de particuliers. Les premiers fonds récoltés en 2007 ont permis de mettre en place un programme nommé "Prodrome Treatment and Education Program (PTEP)-Boston", ayant alors quatre objectifs principaux. Le premier était la création d'un service clinique pour les jeunes à risque et qui servirait également de prototype avant d'être diffusé dans l'état. Le second était la communication et la formation des professionnels de santé, de l'éducation et autres au contact de jeunes potentiellement à risque. Venaient ensuite la tenue d'une conférence annuelle sur les questions de santé mentale des jeunes et le développement d'un site web pédagogique et adapté aux jeunes (<http://cedarclinic.org/>).

Le centre s'adresse aux jeunes de 14 à 30 ans, présentant des signes d'alerte pour un éventuel trouble psychotique. L'adressage peut venir de n'importe qui. Après le screening téléphonique préalable, une évaluation complète est réalisée si nécessaire. Les soins sont gratuits pour les sujets éligibles. Ceux-ci comprennent les psychothérapies individuelles (TCC, thérapies basées sur l'acceptation et l'implication, thérapie comportementale dialectique...etc.), interventions familiales, médicamenteuses, soutien scolaire et professionnel.

Le CEDAR est impliqué dans la recherche et participe au projet NAPLS (Dr Larry Seidman). Il forme également les professionnels de santé mentale.

Il existe d'autres centres prenant en charge les états à risque et les premiers épisodes psychotiques. Citons pour compléter (de façon non exhaustive): le programme Spécialisé pour le Traitement Précoce de la Psychose (STEP) à l'université de Yale, le Programme de Prévention et d'Intervention Précoce de Decatur en Géorgie, le HOPE de Dallas, le Psychosis Education Assessment Care Empowerment (PEACE) de Philadelphie... etc.

### 4.3 Le réseau national

Malgré les disparités liées aux différents gouvernements étatiques, il existe des initiatives nationales en faveur de l'homogénéisation des pratiques.

#### 4.3.1 Le Psychosis-Risk and Early Psychosis Program Network (PEPPNET)

Ce réseau a vu le jour en Septembre 2014 grâce au soutien du NIMH, du SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Service Administration) et d'une organisation caritative (la Robert Wood Johnson Foundation). Au décours d'un meeting regroupant une trentaine d'acteurs de l'intervention précoce aux États Unis, le département de psychiatrie de l'université de Stanford (San Francisco) a mis en place l'infrastructure nécessaire. Les objectifs du PEPPNET sont l'organisation de la réflexion sur les meilleures pratiques cliniques à adopter, les formations et la diffusion à l'échelle nationale des programmes pour CHR et PEP.

Les membres de son comité de pilotage sont issus de diverses institutions, dont l'APA, le centre d'excellence de l'EASA, le NIMH, les associations d'usagers ou les grands centres universitaires.

L'EASA a réalisé un annuaire complet des programmes par états, au total environ 150 à travers le pays.

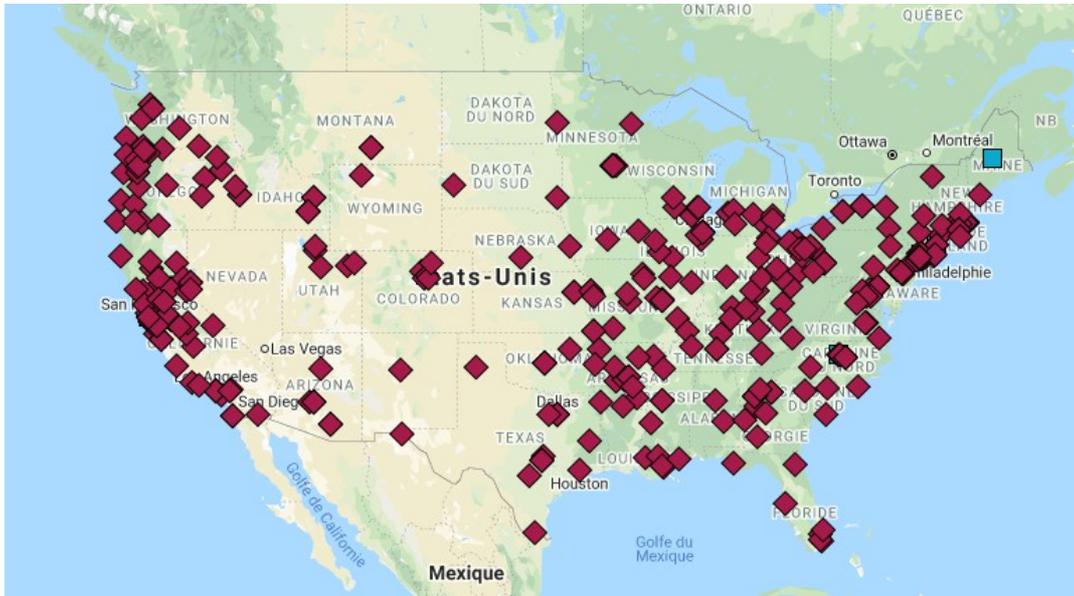


Figure 5: Répartition des services d'intervention précoce aux Etats Unis (selon le site de l'IEPA)

On peut constater la forte concentration des services dans la partie Est et sur la Côte Ouest du pays, qui correspond aux plus fortes densités de population. (Il y en a aussi un à Hawaii et un en Alaska).

En outre, cinq groupes de travail ont été constitués : un groupe de formation et d'assistance technique à l'implémentation, un groupe de réflexion sur les traitements, un groupe pour la collecte et la synchronisation des données (réseau EPINET du NIMH), un groupe "expériences vécues et soutien des pairs" impliquant les jeunes et leurs proches et un dernier en cours de création, dédié aux aspects financiers et politiques du réseau.

#### 4.3.2 Cadre pour l'intégration des programmes d'intervention précoce dans le système de soins

Ce document à visée nationale a été édité par les membres des institutions du PEPPNET en 2018. Il définit les opportunités, les enjeux, et surtout les recommandations pour l'organisation, les pratiques, la communication et le financement des services d'intervention précoce. Ceux-ci sont responsables de la prise en charge des PEP et des CHR (Tale, 2018).

#### Conclusion

Le système de santé des États Unis est inégalitaire et prive beaucoup d'américains des soins indispensables. Le pays manque également de psychiatres et ce phénomène devrait encore s'accroître dans les années à venir. Cependant la recherche, notamment dans les grands centres universitaires, occupe une place importante. Des projets de grande envergure comme la RAISE ou la NAPLS peuvent y être conduits, avec le financement du NIMH. Leurs résultats permettent de convaincre les pouvoirs publics du bien-fondé de l'intervention précoce et de l'intérêt de développer des services de soins sur le territoire. Le réseau national PEPPNET a d'ailleurs vu le jour en 2014; il supervise la diffusion des programmes cliniques à travers le pays. La recherche sur la phase prodromique est particulièrement développée. Il existe de nombreuses cliniques, souvent universitaires, qui mènent des travaux sur ce sujet et offrent aux patients inclus des soins gratuits. Les programmes américains s'avèrent souvent "youthfriendly" et tournés vers les usagers par plusieurs aspects. Les sites internet sont attractifs, faciles d'accès et contiennent souvent des informations utiles et accessibles, voire des auto-questionnaires en ligne avec possibilité d'être recontacté. L'avis des usagers est pris en compte et leur participation aux programmes, notamment en tant que pairs aidants est encouragée. Des initiatives originales sont prises comme la création de festival de musique pour financer un programme de soins et faire connaître les troubles psychotiques au public.

## **5. Royaume Uni**

### Introduction

Les quatre nations constitutives du Royaume Uni (Angleterre, Ecosse, Irlande du Nord et Pays de Galle) disposent chacune d'un système de santé propre, tous les quatre financés par des fonds publics et couvrant tous les britanniques. Le pays dispose en outre d'une institution, le National Health System (NHS) qui permet d'harmoniser les pratiques et de mesurer les résultats à l'échelle nationale. Ce système de soins, quoique parfois coûteux pour ses usagers, est réputé être l'un des plus efficaces au monde. Ceci est notamment possible grâce au rôle prépondérant joué par les médecins généralistes, point d'entrée obligatoire et "gardiens" de l'accès aux soins secondaires. Une autre particularité du système anglais est l'existence, depuis 2013, de groupes cliniques de "commissioning", gérés par le NHS. Il s'agit de groupes de cliniciens ayant pour missions de déterminer les besoins de santé des populations et de s'assurer de la bonne mise en place de ces soins. Les "commissioners" jouent donc depuis ces dernières années un rôle important dans l'implémentation et le développement des services de santé mentale, dont les centres d'intervention précoce.

### 5.1 Les premiers pas de l'intervention précoce au Royaume Uni

Entre 1984 et 1989, dans le comté de Buckingham, l'équipe de Ian Falloon met en place une initiative pour la prise en charge spécifique des patients présentant des signes précoces de troubles schizophréniques, posant ainsi les premiers jalons de l'intervention précoce en Europe. Cette première expérience est nommée projet Buckingham de Soins de santé mentale Intégrés. Il prévoit diverses mesures, comme de faciliter la prise de contact entre patients et soignants, améliorer la détection des cas notamment par la formation des médecins généralistes et développer des stratégies thérapeutiques alliant gestion du stress, psycho-éducation et médication (Falloon et al., 1996; Fallon, 2000).

En parallèle, dans les années 1990, Max Birchwood, psychologue clinicien, se rend en Australie et bénéficie de l'expérience de la clinique EPPIC de Melbourne. Par ses travaux de recherche, il contribue activement au développement du concept de "période critique" qui suit la survenue du premier épisode psychotique et doit selon lui bénéficier de soins intensifs (M. Birchwood et al., 1998b). Il développe à son retour au Royaume Uni un programme d'intervention précoce à Birmingham. La détection des états mentaux à risque y est dès le début considérée comme essentielle; elle doit être centrée sur l'individu et sa famille, déstigmatisante et collaborer aux efforts de recherche (Max Birchwood et al., 1997).

Un autre projet voit lui aussi le jour dans les années 1990, le projet IRIS (Initiative to Reduce the Impact of Schizophrenia). Il s'agit d'un groupe multidisciplinaire porté par David Shiers, médecin généraliste dont la fille est atteinte de trouble psychotique (Patrick D. McGorry, 2015). L'objectif global est l'amélioration de la qualité des soins pour ces patients, notamment par la production de recommandations de prise en charge, qui aura lieu en 1998 (mises à jour en 2012) (IRIS, 2012).

### 5.2 La réforme nationale

À la fin des années 1990, le système de santé britannique vit une importante réforme sous le gouvernement Blair. Diverses mesures sont engagées sur l'ensemble du territoire, dont la création d'agences exécutives nationales détachées du ministère, notamment le NICE, chargé de produire des recommandations pour les soins (Kober-Smith, 2010).

Dans le domaine de la santé mentale, le National Health System (NHS) fait paraître en 1999 un plan national sur 10 ans dont l'objectif est l'amélioration de la qualité des soins et la réduction des inégalités sur le territoire. Il prévoit de développer des modèles de référence pour les services et des indicateurs de qualité dans différents domaines comme la promotion de la santé, la prévention du suicide, l'accès aux soins, les soins pour les pathologies sévères ou encore l'accompagnement des aidants. Il bénéficie d'un financement de 700 millions de livres par le gouvernement britannique.

En ce qui concerne l'intervention précoce, elle fait partie intégrante du plan. Les recommandations s'appuient sur les travaux du groupe IRIS édités en 1998. Elles ont constitué la base pour une implémentation de grande envergure des services d'intervention précoce, probablement la plus massive en

Europe. En 1998, il existait deux équipes pour environ 80 jeunes. En 2010, 150 équipes prenaient en charge 22000 personnes.

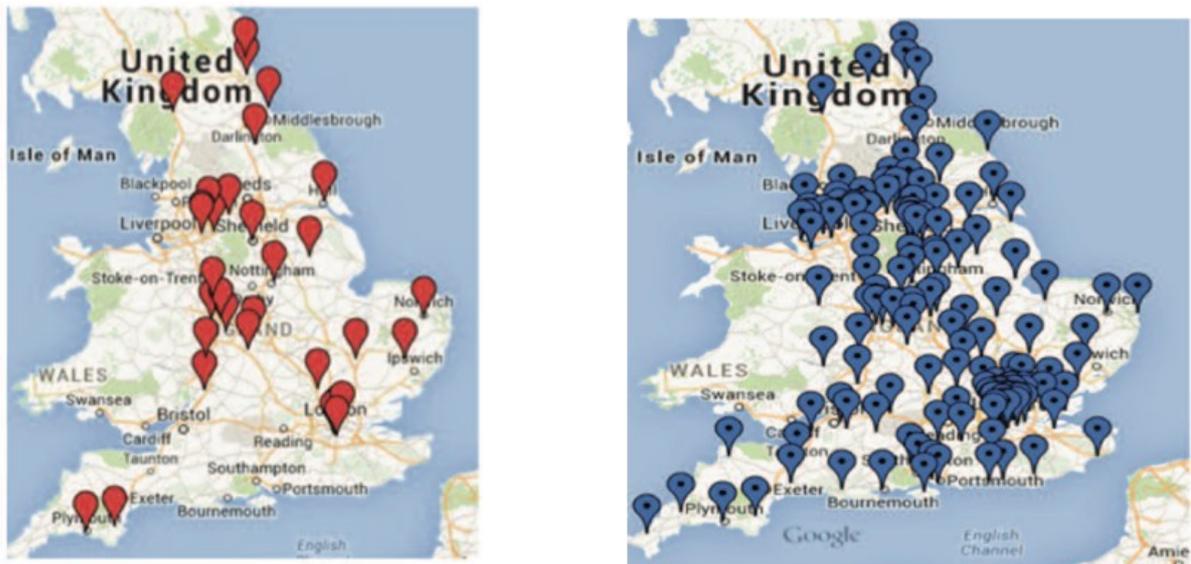


Figure 6: L'extension des services d'intervention précoce en Angleterre de 2003 à 2014 d'après Mac Daid, 2016

En 2009, le Pr Louis Appleby qualifiait l'extension des services d'intervention précoce de "joyau sur la couronne de la réforme". Dans les années 2010, plusieurs plans gouvernementaux réaffirment la place de la prévention et de l'intervention précoce, dont le plan intitulé "Future in Mind", pour la santé mentale et le bien-être des enfants et des jeunes. Cependant au cours des dernières années, conséquence de la crise économique, le budget de la santé et notamment de la santé mentale est réduit. L'impact sur les services d'intervention précoce se traduit pour la majorité d'entre eux par des réductions des budgets, des effectifs ou encore l'augmentation du nombre de patients par soignant (McDaid, 2016).

### 5.3 Les recommandations NICE

En 2016, un guide est publié pour l'implémentation des services et le temps d'attente. L'objectif pour 2020-2021 est d'assurer, pour au moins 60% des patients vivant un premier épisode psychotique, un accès aux soins dans les deux semaines (entre l'adressage et le début du traitement). Ces soins doivent être délivrés en accord avec les recommandations cliniques du NICE de 2014 pour la psychose et la schizophrénie chez les enfants et jeunes adultes.

Le document précise aussi les fonctions et compétences indispensables des équipes. Celles-ci doivent comprendre des case managers, qui sont généralement (mais pas exclusivement) des infirmiers, des travailleurs sociaux ou des ergothérapeutes. Les équipes comprennent aussi des psychiatres et psychologues (avec des compétences en TCC et/ou en interventions familiales), ainsi que des professionnels compétents pour soutenir les jeunes dans l'emploi et l'éducation (éducateurs, assistantes sociales).

Les différents modèles de service sont également définis. Ils peuvent prendre trois formes :

- "Stand alone": il s'agit du modèle recommandé, le plus efficace, qui comme son nom l'indique fonctionne indépendamment des structures de soins plus généralistes.

- "Hub and spoke" ou modèle en étoile, avec un service de référence et des professionnels de l'intervention précoce basés dans des centres plus généralistes. Ce modèle peut être une alternative au stand alone dans les régions peu habitées ou en sous-effectif médical, malgré le risque d'isolement des soignants et donc de soins de qualité moindre.

- "Integrated", c'est à dire inclus dans un centre général, dont les soignants prennent en charge les troubles psychotiques émergents en plus des autres types de pathologies. C'est le moins efficace, qui tend à perdre sa spécificité et à augmenter le nombre de patients par case managers (NICE, 2016).

## 5.4 Quelques exemples de services prenant en charge les UHR

### 5.4.1 Cambridge and Petersborough Assessment Managing Enhancing Outcomes (CAMEO)

Le service s'adresse aux personnes de 14 à 65 ans qui vivent des symptômes psychotiques pour la première fois, quel que soit le diagnostic suspecté (sauf psychose pharmaco-induite), et n'ayant pas été traitées par antipsychotiques pendant plus de 6 mois. Les sujets à risque sont également éligibles. L'adressage peut se faire par le médecin traitant mais aussi directement par le patient ou ses proches.

La prise en charge dure au minimum 2 ans. Elle comprend l'évaluation complète des patients psychotiques ou à risque, la psycho-éducation, le soutien à l'emploi, à l'éducation et aux loisirs, la psychothérapie individuelle par TCC, l'entraînement aux habiletés sociales, les interventions familiales, et le traitement médicamenteux si indiqué.

D'autre part, le centre est investi dans plusieurs projets de recherche, comme l'étude Liaison with Education and General practiceS (LEGS), réalisée en 2015. Elle s'est intéressée à l'efficacité d'un programme de sensibilisation multi-modal (brochures papiers, DVD, présentation Powerpoint, visites au cabinet) adressé aux médecins généralistes. D'autres travaux ont porté sur l'épidémiologie, en particulier une étude prospective sur le taux de transition des états mentaux à risque psychotique, la Prospective Analysis of At-risk mental states and Transitions into psychosis (PAATH) study. Elle incluait 60 individus dont seulement 5% ont évolué vers un trouble psychotique après 2 ans de suivi (J. Perez et al., 2016).

### 5.4.2 North Staffordshire Early Intervention Team

Ce programme s'adresse aux patients âgés de 14 à 35 ans touchés pour la première fois par des symptômes psychotiques quel que soit l'origine (pharmaco induite incluse), ainsi qu'aux patients à risque. L'équipe a même une devise qu'elle partage sur son site: "la psychose se traite et la guérison est attendue". Toutes les sources d'adressage sont autorisées, le patient lui-même, ses proches ou les professionnels. L'adressage peut se faire grâce à un formulaire disponible en ligne ou par téléphone. Une réponse doit être envoyée dans les 72h et, si indiquée, l'évaluation initiale a idéalement lieu dans les 10 jours, à l'endroit qui convient le mieux au patient (domicile, établissement scolaire, cabinet du médecin généraliste).

À la suite de l'évaluation, un case manager est attribué à chaque jeune, et en fonction de ses besoins, un plan de soins personnalisé est élaboré. Les interventions proposées incluent: la psycho-éducation pour le patient et sa famille, le soutien à l'emploi et à l'éducation, la psychothérapie dont la TCC et les thérapies de soutien, le suivi médical et les interventions de crises par une équipe dédiée (Crisis Resolution and Home Treatment CRHT), voire l'hospitalisation de courte durée si nécessaire. La prise en charge dure jusqu'à 3 ans.

Comme toutes les équipes d'intervention précoce du pays, celle-ci mène des missions d'information sur la psychose auprès du public, de lutte contre la stigmatisation et de réinsertion des jeunes patients au sein de la société.

### 5.4.3 Outreach And Support In South London (OASIS)

Le développement de l'intervention précoce dans le sud de Londres commence en 1997, après le rapport "Bridging the gap", qui fait le constat d'une offre de soins insuffisante pour les jeunes présentant un premier épisode psychotique. L'équipe Lambeth Early Onset (LEO), qui intervient dans la communauté pour les premiers épisodes, devient opérationnelle en 2000. Un an plus tard, une unité d'hospitalisation de 18 lits, toujours pour les PEP, est ouverte à l'hôpital de Lambeth. En 2002, une équipe de crise et d'évaluation, la Crisis and Assessment Team (LEO CAT) est créée pour améliorer l'accès aux soins spécialisés, en collaboration avec les médecins généralistes.

L'équipe OASIS voit le jour à la même époque, en 2001, avec pour objectif l'identification des sujets à haut risque. Le service couvre un large secteur d'environ 1,2 millions d'habitants au sud de Londres, et fonctionne en partenariat avec plusieurs services dédiés aux premiers épisodes (Southwark Team for Early Psychosis (STEP); Lewisham Early Intervention Service (LEIS); Lambeth Early Onset Psychosis (LEO) and Croydon Outreach Assessment Support Team (COAST)). Cette zone urbaine est connue pour avoir l'une des plus fortes incidences de troubles psychotiques du Royaume Uni (environ 65/100 000 habitants

de 15 à 35 ans (Kirkbride et al., 2006, 2017), en corrélation avec de fort taux d'immigration, de chômage et de personnes sans-abris, ainsi qu'une consommation importante de cannabis.

Un premier entretien se fait au téléphone, suite à l'adressage. Les patients sont essentiellement adressés par les médecins généralistes, à 28% selon (P. Fusar-Poli, Byrne, et al., 2013), puis par les professionnels de santé mentale communautaire (18%) et par les services dédiés aux PEP (16%). Un travail de formation par des présentations, réunions informelles, remises de documentations etc... est effectué en continu auprès des professionnels de la communauté exerçant au contact des jeunes (médecins généralistes, conseillers d'éducation ou professionnels de santé mentale).

L'évaluation a lieu le plus souvent au cabinet du médecin généraliste, dans les locaux de l'équipe ou au domicile. Il se fait via une version étendue de la CAARMS (CAARMS+ COGDIS), qui inclut des items de la SPI-A. Le fonctionnement est évalué par l'EGF et la SOFAS.

Les critères d'inclusion sont l'âge de 14 à 35 ans, et l'appartenance à l'un des 4 groupes suivants :APS, BLIPS ou groupe vulnérabilité et un quatrième groupe qui est celui des symptômes de base, évalués par 9 items de la SPI-A et qui doivent être d'une sévérité minimum cotée à 3 pour au moins 2 symptômes de base pendant les 3 derniers mois. Les critères d'exclusion sont les antécédents d'épisodes psychotiques caractérisés, l'exposition antérieure aux antipsychotiques, l'existence d'un trouble addictologique au moment de l'évaluation, les troubles neurologiques ou une déficience intellectuelle (QI<70). Enfin, les patients qui ne sont pas consentants aux soins ne sont pas admissibles.

Entre 2001 et 2011, 1102 patients ont été adressés pour un potentiel état prodromique et 831 ont été évalués. Parmi eux, 35% (290) ont reçu un diagnostic d'état mental à risque. Environ un tiers des 1102 sujets adressés à OASIS présentait d'emblée des symptômes psychotiques francs. Dans l'ensemble, presque tous les sujets n'ayant pas reçus de diagnostic d'EMAR relevaient d'au moins un autre diagnostic psychiatrique selon le SCID-1 et 2 (Trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble de la personnalité, trouble de l'usage de substance...). Seuls 3,4% étaient considérés comme exempts de troubles (P. Fusar-Poli, Byrne, et al., 2013).

La durée de la prise en charge est de deux ans. Elle repose essentiellement sur le case management et la psychothérapie par TCC, en association ou non avec la chimiothérapie par antidépresseurs ou antipsychotiques. Ces derniers sont prescrits à faible dose (Quétiapine en premier lieu) lorsque les patients se plaignent de symptômes psychotiques atténués persistants et entravant leur fonctionnement.

Par ailleurs, OASIS est très impliqué dans la recherche sur les états mentaux à risque, et particulièrement dans le domaine de la neuro-imagerie et de la neurobiologie. Les aspects psychopathologiques (symptômes négatifs et cognitifs, insight, le fonctionnement pré-psychotique) font également l'objet d'études.

## 5.5 Evaluation du développement et de l'impact des services d'intervention précoce

### 5.5.1 Le réseau d'intervention précoce pour la psychose (EIPN)

Il s'agit d'un réseau de professionnels ayant pour objectifs l'évaluation de la qualité des soins et l'accréditation des services d'intervention précoce. Les évaluations peuvent se faire par des pairs ou par le service lui-même, selon les standards définis par l'EIPN.

Ces standards s'appuient sur les recommandations du NICE (Implementing the Early Intervention in Psychosis Access and Waiting Time Standard, 2016), les résultats de recherches récentes et le feedback des professionnels, des usagers et de leurs proches. Ils ont été rédigés par le Royal College of Psychiatrists' College Centre for Quality Improvement (CCQI) et publiés en 2018.

Ils comprennent des recommandations sur les services diagnostiques et thérapeutiques à fournir mais aussi sur l'organisation et le management des équipes et l'éthique associée à l'intervention précoce.

Concernant les sujets à risque, il existe deux recommandations de type 1, c'est à dire indispensables. Les patients potentiellement à risque doivent se voir proposer une évaluation standardisée dans les deux semaines et la TCC est l'intervention psychothérapeutique de référence (Royal College of Psychiatrists EIPN, 2018).

### 5.5.2 L'étude nationale EDEN

L'EDEN National Study est une étude longitudinale d'une cohorte de patients adressés aux services d'intervention précoce dans cinq sites à travers le Royaume Uni. Ces derniers ont été choisis pour refléter les différences entre secteurs urbains et ruraux. L'objectif global est d'évaluer l'implémentation des services dans la pratique clinique de routine, leurs résultats et les éventuelles adaptations à apporter. L'étude de la DPNT des sujets adressés aux services spécialisés fait partie de ces objectifs. Entre 2005 et 2009, 1027 patients de 14 à 35 ans ont été inclus au sein des 14 services couverts par l'étude. Il a été observé que la période suivant la création de nouveaux services est marquée par une baisse significative de la DPNT, alors que celle-ci reste stable pour les services déjà établis. L'hypothèse la plus plausible est donc que l'établissement d'un service d'intervention précoce dans un secteur permet une prise en charge plus rapide des sujets présentant un premier épisode (Birchwood et al., 2014; Marshall et al., 2014).

### 5.5.3 Le point de vue des équipes d'intervention précoce

En 2009, une étude a été publiée à partir d'entretiens menés auprès de 14 services d'intervention précoce dans les Midlands de l'ouest, couvrant une population de 6 millions d'habitants. Une cinquantaine de professionnels ont été interviewés, dont 50% d'IDE, 25% de psychiatres et de psychologues, et 25% de travailleurs sociaux, ergothérapeutes..etc. Ils soulignent plusieurs aspects importants de leur travail.

En premier lieu, l'intervention précoce représente une nouvelle approche des soins, avec une éthique propre. Pour la plupart, l'engagement est leur "marque de fabrique", tant du point de vue des patients, qui acceptent un suivi intensif et régulier, que des professionnels eux-mêmes qui accompagnent les jeunes dans leur quotidien et se partagent les tâches, indépendamment de leur profession (ce qui est moins vrai pour les psychologues et psychiatres, moins nombreux et ayant des rôles plus spécifiques). Les professionnels s'attachent également à fournir des soins accessibles, non stigmatisants et adaptés à leur jeune patientèle, par exemple en communiquant avec eux par SMS ou en les rencontrant dans les cafés. Enfin, ils considèrent le soutien à l'éducation et à l'emploi comme une priorité, et l'information et la sensibilisation auprès de professionnels et de la communauté comme une des composantes essentielles de leur travail.

La plupart des services a indiqué sa volonté de se démarquer aux yeux des usagers du système de soin psychiatrique traditionnel pour éviter la stigmatisation et les stéréotypes. Pour une minorité de soignants, cette attitude est perçue par leurs collègues de psychiatrie générale comme de "l'élitisme" de la part d'équipes "privilégiées", avec un nombre de patients et donc une charge de travail inférieur aux leurs.

Par ailleurs, les services font part de plusieurs types de difficultés, notamment financières, renforcées par le manque d'expérience des "commissioners". Ils mettent alors en place des "stratégies de survie". Celles-ci sont variables, comme de chercher d'autres sources de financement ou compter sur la bonne volonté des équipes (malgré les risques d'épuisement à long terme). Certains, organisés en modèle "stand alone" envisagent une transition vers le "hub and spoke" pour faire des économies. D'autres rognent sur les limites d'âge, ou interrompent les suivis plus tôt. Certains services ont envisagé de mettre en place des listes d'attente, bien que ce soit tout à fait contraire à l'esprit de l'intervention précoce.

En plus des professionnels, 32 usagers et 18 aidants ont été sélectionnés (de manière à constituer un échantillon représentatif de l'âge, du sexe et de l'ethnie) et interrogés sur leur ressenti par rapport à leur prise en charge. Tous disent avoir été anxieux à l'idée de s'engager dans un processus de soins psychiatriques mais ont rapidement acquis une vision positive de leur service d'intervention précoce. Ils expriment majoritairement leur satisfaction devant la constance de l'équipe (contrairement aux services intra-hospitaliers), qui "sait ce qu'elle fait", se montre "attentive", "disponible", "donne beaucoup d'informations utiles" et surtout "de l'espoir quant à la guérison" (Lester et al., 2009).

### 5.5.4 Impact économique positif

Plusieurs travaux sur l'impact économique de l'intervention précoce ont été menés au Royaume Uni. Parmi eux, une équipe a étudié en particulier le coût global des soins pour les sujets présentant un premier épisode et ayant été pris en charge pendant la phase prodromique par le service OASIS, comparé à celui d'un "suivi standard" pour les sujets n'ayant pas eu de contacts préalable avec un service de santé mentale avant le développement du trouble psychotique (Valmaggia et al., 2009). Ces coûts étaient

calculés en utilisant les taux de transition locaux et les chiffres de la DPNT. Ils comprenaient les frais liés aux soins mais aussi aux conséquences sociales de la psychose, comme la perte ou l'absence d'emploi. Dans le "suivi standard", il était supposé que les patients présentant des signes prodromiques avaient en moyenne 6 contacts avec un médecin généraliste et 6 autres avec un conseiller pendant les 12 premiers mois et deux fois moins l'année suivante. Les analyses concluaient qu'au terme des 12 premiers mois, les coûts étaient supérieurs de 1872 £ (environ 2000 €) pour les sujets suivis à OASIS, mais inférieur de 961£ (1050 €) après deux ans. Ainsi selon cette étude, une prise en charge par OASIS permet de réaliser des économies à deux ans, notamment via la réduction du nombre de transition et du nombre de sujets avec une longue DPNT, en tenant compte des frais liés à la perte d'activité professionnelle.

Une autre étude portant sur les coûts et l'efficacité économique du service LEO versus traitement standard des premiers épisodes est parue en 2010 (McCrone et al., 2010). Cent quarante-quatre sujets ont été randomisés selon ces deux modalités de soins. Les coûts liés aux soins (consultations et thérapies avec divers professionnels et traitements pharmacologiques) et aux hospitalisations ont été calculés à l'entrée dans l'étude, à 6 mois puis à 18 mois. De plus, la qualité de vie et les résultats concernant le retour vers l'emploi ou l'éducation ont été évalués et couplés aux coûts pour refléter l'efficacité économique des deux types de prise en charge. Il apparaissait au terme de ce travail que les coûts totaux des soins par le service LEO étaient inférieurs, notamment grâce à la réduction du nombre d'hospitalisation; cependant après analyse statistique, ces résultats ne se sont pas avérés statistiquement significatifs. Néanmoins les résultats sont en faveur d'un impact économique globalement positif au regard de l'amélioration de la qualité de vie et du retour vers l'emploi et l'éducation.

Enfin, une étude plus récente (Radhakrishnan et al., 2018) a évalué le rapport coût/efficacité de plusieurs services d'intervention précoce, en fonction de leur fidélité aux recommandations nationales. En effet les conditions économiques actuelles défavorables entraînent souvent des diminutions de budget qui peuvent se traduire par une baisse de la qualité des soins. L'efficacité était mesurée par le biais de l'espérance de vie corrigée de l'incapacité (EVCI) qui est un mode d'évaluation du coût d'une maladie, et représente l'espérance de vie en bonne santé. Elle est calculée selon cinq dimensions: la mobilité, les activités de la vie quotidienne, les soins personnels, la douleur/l'inconfort et l'anxiété/la dépression. Les coûts quant à eux sont compris au sens large, sanitaires, sociaux et judiciaires. Les services issus de la cohorte EDEN étaient évalués à l'entrée et à 12 mois et repartis en trois groupes selon leur fidélité à 64 items des recommandations nationales. Au final, il apparaît qu'une meilleure fidélité permet une plus grande amélioration de l'EVCI. Cependant, lorsque l'EVCI est rapportée aux coûts, le groupe de fidélité intermédiaire s'avère être le plus efficace. Malgré ces résultats mitigés, on peut conclure de cette étude qu'en dessous d'un certain seuil de fidélité, la qualité et l'efficacité des soins n'est plus garantie.

### Conclusion

Le Royaume-Uni a vu émerger des projets d'intervention précoce dès les années 1980. Sous le gouvernement Blair, une réforme profonde du système de santé a eu lieu, conduisant à la création d'agences nationales et de plans de santé pour l'amélioration des soins. Dans cette dynamique, l'intérêt de l'intervention précoce a rapidement été reconnu et des centres ont été implantés à grande échelle, sur tout le territoire. Des recommandations nationales précisant l'organisation optimale des services et les temps d'attente ont été édités et font autorité même dans des pays étrangers. La fidélité des pratiques à ces recommandations est mesurée par le biais d'un réseau national, l'EIPN. De plus, le vaste réseau britannique permet le lancement d'études de grande ampleur sur l'épidémiologie, les parcours de soins, l'efficacité des services sur la DPNT etc.

Plusieurs études sur l'efficacité économique ont également été menées et leurs résultats globalement positifs sont autant d'arguments pour convaincre les dirigeants du bien-fondé de l'intervention précoce. Malgré tout, les budgets ont tendance à se restreindre, altérant la fidélité des programmes aux recommandations, ce qui génère des disparités d'un service à l'autre. Le rôle central du gate keeper peut aussi contribuer à positionner les services d'intervention précoce en aval des soins primaires et être ainsi à l'origine d'une plus grande difficulté à accéder aux soins.

## **6. Danemark**

### Introduction

Comme le Royaume Uni, le Danemark est doté de l'un des systèmes de santé les mieux financés d'Europe, principalement grâce aux impôts. Le pays bénéficie d'un solide système de soins primaires et d'un enregistrement des données sanitaires performant, ce qui facilite nettement les études à long terme sur de grandes cohortes. La situation de la psychiatrie au Danemark a beaucoup évolué ces dernières années avec une franche diminution du nombre de lits d'hospitalisation et une augmentation de l'offre de soins ambulatoires, en lien avec une augmentation de la demande de la part de la population. Plusieurs campagnes (comme le projet "One of Us") ont été menées pour lutter contre la stigmatisation des personnes atteintes de troubles psychiques et informer sur la santé mentale. A partir des années 1990, le Danemark a vu se développer des initiatives nationales dans le domaine de la recherche et des services cliniques d'intervention précoce.

### 6.1 Une étude de grande envergure: le projet OPUS

#### 6.1.1 Description

Le mouvement de l'intervention précoce s'est concrétisé dès la fin des années 1990 par la naissance du projet OPUS, destiné aux patients atteints d'un premier épisode psychotique.

Il s'agit d'un large essai clinique multicentrique randomisé, étudiant l'efficacité d'un nouveau traitement "intégré" par rapport au traitement standard dispensé dans les centres de santé mentale classiques. Cinq cent quarante-sept patients de 18 à 45 ans présentant un diagnostic de trouble schizophrénique et n'ayant pas été traités par antipsychotique plus de 12 semaines en continu ont été inclus de Janvier 1998 à Décembre 2000, via les deux sites de l'étude, Copenhague et Aarhus.

Le traitement évalué ici s'inspirait du programme australien EPPIC, des résultats de l'étude ABC de Hafner et des travaux de Thomas Mc Glashan de l'université de Yale (Häfner et al., 1998; T. H. McGlashan & Johannessen, 1996). Il repose notamment sur une prise en charge intensive, autant que possible dans milieu de vie du patient, avec un case manager désigné et un objectif de caseload de 10 patients par soignant. Les soins reposent également sur l'entraînement aux habiletés sociales, l'implication et la psychoéducation de la famille (et la TCC si indiquée). L'état d'esprit associé aux soins est ainsi défini par les créateurs du projet : "le patient doit être considéré comme un invité attendu depuis longtemps et dont on souhaite qu'il se sente le bienvenu et comme chez lui pour un long séjour" (Nordentoft et al., 2015). Ces soins étaient offerts pour une durée de deux ans. Le projet a été financé par des fonds du gouvernement dédiés à la recherche, du conseil danois à la recherche médicale et de donations privées. Initialement, les cliniciens participant au projet ont été formés lors de séminaires dirigés par des intervenants étrangers (USA et Norvège), puis par des experts danois.

#### 6.1.2 Les résultats cliniques

Plusieurs études ont mesuré à court, moyen et long terme les résultats du programme OPUS en fonction de la symptomatologie, de paramètres fonctionnels et sociaux et du nombre de jours d'hospitalisation.

À 2 ans de suivi, il a été constaté un effet positif du traitement intégré sur les symptômes psychotiques positifs et négatifs, sur l'usage de substances, sur l'adhésion au traitement et sur la satisfaction des usagers. Ces patients avaient également de meilleurs scores à l'EGF, nécessitaient également des hospitalisations de plus courtes durées et bénéficiaient moins souvent d'hébergement en institutions (Petersen et al., 2005). Cependant, à 5 et 10 ans, la plupart des effets positifs initialement constatés n'étaient plus observables, sauf en ce qui concerne la vie en institution. Ainsi le programme OPUS, dispensé sur une durée de deux ans s'est révélé cliniquement efficace à court terme mais ces résultats positifs s'étaient estompés à moyen et long terme (Bertelsen et al., 2008; Secher et al., 2015).

#### 6.1.3 Les résultats économiques

L'aspect économique et le rapport coût/efficacité du traitement OPUS par rapport au traitement standard ont été évalués. Les coûts étaient mesurés en tenant compte des soins ambulatoires (somatiques et

psychiatriques), hospitaliers et médicamenteux et de l'aide à l'hébergement. Au terme des cinq années de suivi, le montant total du programme OPUS était en moyenne de 123 683 euros par personne (écart-type= 8970 euros) contre 148751 (écart-type=13073 euros) pour le traitement standard, cependant l'analyse statistique concluait que la différence n'était pas statistiquement significative. En revanche l'analyse du rapport coût/efficacité, (l'efficacité étant estimée par les scores fonctionnels à l'EGF), montre une forte probabilité pour OPUS d'être supérieur au traitement standard (95,3% si l'augmentation d'un point à la GAF n'entraîne pas de frais supplémentaires et 96,5% si chaque point gagné est susceptible de coûter 2000 euros). La différence de résultats entre les deux modalités de soins repose essentiellement sur l'aide à l'hébergement (plus coûteuse dans le traitement standard) et les soins ambulatoires (plus coûteux pour OPUS) (Hastrup et al., 2013).

## 6.2 L'extension des programmes d'intervention précoce à l'échelle nationale

Ainsi le programme OPUS a fait valoir des résultats positifs notamment concernant le rapport coût/efficacité, résultats soutenus par les données similaires obtenues dans d'autres pays (l'Angleterre et l'Australie par exemple). De plus, OPUS a été récompensé par deux prix médicaux importants en 2007 et 2012. Les résultats économiques et ces prix se sont avérés être des arguments efficaces pour faire connaître le programme et convaincre les politiciens de son utilité. Le parlement danois a ainsi créé des fonds spéciaux, mis à la disposition des autorités régionales de santé pour l'implémentation des services d'intervention précoce. En 2013, il existait une vingtaine d'équipes comptant au total plus de 200 soignants, disséminées sur le territoire danois, contre 3 petites équipes d'une vingtaine de personnes en 1998.

Pour ce faire, un manuel décrivant les éléments clés du traitement OPUS a été édité et est utilisé par les équipes d'intervention précoce nouvellement créées. La formation de ces dernières est assurée entre autres par les équipes d'origine du projet OPUS, à Copenhague et Aarhus. Une fois par an, tous les membres des services OPUS du pays sont invités à se réunir à une conférence nationale pour partager leurs expériences et s'inspirer du travail des uns et des autres (Nordentoft et al., 2015).

Pour assurer la persistance des effets positifs du programme à travers les nouveaux services implantés, il est important de pouvoir mesurer leur fidélité au modèle initial. De nouveaux outils ont été élaborés dans ce but, comme une échelle de fidélité à 18 items (Melau et al., 2019a). Elle se divise en deux parties, la première pour la structure et l'organisation du service et la seconde pour le traitement lui-même. Parmi les 18 items, cinq ont été définis comme essentiels au modèle danois; le fonctionnement indépendant du service, l'équipe multidisciplinaire, le faible ratio patients/case manager, la prise en charge intensive dans le milieu dont des visites à domicile et l'implication systématique des proches du patient.

Une seconde étude plus récente a évalué la fidélité des services danois au moyen de cette échelle, en les classant en niveau "élite" (16 à 18 composantes et les 5 essentiels) et un niveau "adéquat" (15 composantes et 4 essentiels minimum). Trente-deux pour cent des 22 équipes sondées atteignaient le premier niveau et 27% le second; et donc 41% présentaient un score insuffisant, le plus souvent dû à l'absence de formation continue et de supervision pour les interventions familiales et l'entraînement aux habiletés sociales. Les auteurs concluaient à la nécessité d'améliorer rapidement ce point par le développement et la centralisation de supports éducatifs et l'organisation des formations et supervisions nécessaires (Melau et al., 2019b).

Cependant, les principaux leaders danois du mouvement estiment que cet effort national est insuffisant. En effet, le Danemark compte 5,5 millions d'habitants et chaque année, environ 1500 jeunes de 18 à 35 ans entrent en contact avec les services de santé mentale pour un premier épisode psychotique. L'offre actuelle serait insuffisante de moitié pour assurer des soins de qualité à tous ces patients.

De plus, les auteurs pointent l'âge de début de prise en charge (à partir de 18 ans) comme étant trop élevé compte tenu du développement précoce des troubles psychotiques, associé de surcroît à un plus mauvais pronostic. Cependant l'extension de l'intervention précoce aux plus jeunes pose problème du fait du clivage entre psychiatrie adulte et pédopsychiatrie.

C'est pourquoi d'autres projets ont suivi dans le but d'optimiser la prise en charge précoce.

Parmi eux, le projet OPUS a étudié l'efficacité d'un programme de soins sur non plus 2, mais 5 ans. En effet les résultats cliniques positifs d'OPUS ne se maintenant pas sur le long terme, il a été postulé qu'un

traitement de plus longue durée pourrait pallier à ce problème.

Pour ce faire, 400 patients randomisés dans le protocole OPUS se sont vus offrir des soins prolongés sur une période de 3 ans, entre 2012 et 2015. Le traitement reste basé sur les mêmes trois éléments principaux : le suivi intensif dans le milieu, les interventions familiales et l'entraînement aux habiletés sociales (Melau et al., 2011). Finalement, après cinq ans, le traitement prolongé ne montre pas de supériorité sur le plan clinique par rapport au traitement standard, cependant les patients se montrent plus satisfaits et ont une plus forte alliance thérapeutique dans le groupe intervention (Albert, Melau, et al., 2017).

### 6.3 La recherche sur les sujets à risque de transition psychotique

La prise en charge des PEP est donc relativement bien développée sur le territoire danois. Elle est moins systématique en ce qui concerne les sujets à risque de transition. Dans ce domaine, la recherche se concentre sur plusieurs points: le risque familial, le risque chez les sujets schizotypiques et l'approche phénoménologique.

#### 6.3.1 Sur les enfants de parents psychotiques

Très tôt au Danemark, des études ont été menées sur les sujets à risque et particulièrement sur les enfants de parents souffrant de schizophrénie, sous l'appellation de Copenhagen High Risk Project. L'essai, prospectif et comparé à des sujets "contrôles", s'est étalé sur près de trois décennies, de 1962 à 1986 et incluait environ 200 sujets à risque et une centaine de contrôles. À partir des premières observations, un modèle explicatif et prédictif du risque de transition a été développé. Selon les auteurs, l'expression phénotypique du risque génétique de schizophrénie consiste en des perturbations du développement cérébral du fœtus. Ces anomalies le rendent particulièrement sensibles aux stress ultérieurs comme les complications obstétricales (qui favorisent le développement d'une symptomatologie négative) ou les événements de vie négatifs dans l'enfance (qui présenteront plutôt des symptômes positifs). En l'absence de stress significatif, le risque génétique se traduira plus volontiers par une personnalité schizotypique (T. D. Cannon & Mednick, 1993; Mednick et al., 1989).

D'autres travaux plus récents se sont penchés sur le risque familial. Il s'agit des études danoises de haut risque et résilience VIA 7 et 11 (Ellersgaard et al., 2018; Thorup et al., 2018).

La première étudie la psychopathologie des enfants de patients atteints de troubles schizophréniques (FHR-SZ) ou bipolaires (FHR-BP) comparée à celle de sujets contrôles. La cohorte comprenait au total 522 enfants de 7 ans et la psychopathologie était étudiée grâce aux déclarations des enfants, des parents et des enseignants. La prévalence globale des diagnostics psychiatriques (anxiété, troubles du comportement, troubles de l'adaptation, troubles envahissants du développement, trouble hyperactivité/déficit de l'attention) était significativement supérieure pour les enfants des groupes FHR SZ et BP (avec FHR-SZ=38.7%, odds ratio (OR)=3.5, Intervalle de confiance à 95% , CI: 2.2-5.7,  $p<0.001$  et FHR-BP =35.6%, OR=3.1, 95% CI: 1.8-5.3,  $p<0.001$ ) comparés aux contrôles (15.2%). Le niveau de fonctionnement était également inférieur pour les deux groupes testés. Comparativement, la psychopathologie et le fonctionnement étaient plus atteints pour les FHR-SZ et intermédiaires pour FHR-BP par rapport aux sujets contrôles (Ellersgaard et al., 2018). Ces résultats soutiennent fortement le besoin de stratégies de prévention chez ce groupe à risque.

Une seconde étude est actuellement conduite pour les 11 ans des enfants de la cohorte. Les tests psychométriques sont reconduits, en plus d'IRM cérébrales, d'EEG et d'examen sanguins (Thorup et al., 2018).

Enfin, un essai randomisé et contrôlé est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité d'un traitement spécifique, basé sur une approche multidisciplinaire avec case management, psycho-éducation de l'enfant et de la famille, formation des parents, élaboration d'un plan d'urgence et de mesures spécifiques si présence d'un trouble identifié. Une centaine d'enfants "à risque" (de 6 à 12 ans, avec au moins un parent présentant un diagnostic de trouble schizophrénique, bipolaire ou unipolaire) sont évalués à l'entrée dans l'étude et à 18 mois. Cet essai est a priori le premier à tester l'efficacité d'une intervention multidisciplinaire et familiale sur la réduction des risques et la résilience des enfants de sujets psychotiques. Une longue période de suivi sera bien sûr nécessaire pour conclure (Müller et al., 2019).

### 6.3.2 Sur les sujets schizotypiques

Sans utiliser le paradigme d'état mental à risque à proprement parler, des équipes danoises se penchent aussi sur l'évolution et la transition des sujets atteints de troubles de personnalités schizotypiques. Un sous-groupe d'environ 80 patients sur les 547 inclus dans l'étude OPUS et présentant un diagnostic de trouble schizotypique selon la CIM 10 a fait l'objet d'études spécifiques. Dans un travail de 2006, ils étaient randomisés dans les deux groupes (traitement OPUS et traitement standard) et évalués à l'entrée, à un an et à deux ans. Sur le plan clinique, on constatait une amélioration à un an pour les symptômes négatifs mais aucune amélioration significative à deux ans. En ce qui concerne la transition, le genre masculin augmente le risque (risque relatif=4,47 (IC 95% 1,30-15,33) et le traitement OPUS l'abaisse par rapport au traitement standard (RR=0,036, IC 95% 0,16-0,85) (Nordentoft et al., 2006).

En 2016, l'équipe de Copenhague effectuait de nouveau un travail similaire sur un échantillon de patients schizotypiques de la cohorte OPUS II. À 18 mois de suivi, 19 des 59 sujets évalués (32,2%) avaient transité vers un trouble du spectre schizophrénique, 9 pour le groupe expérimental et 10 pour le groupe standard. Ces résultats ne présentaient pas de différence statistiquement significative. Un plus faible niveau de fonctionnement (mesuré par la Personal and Social Performance Scale PSP) était positivement corrélé au taux de transition, ce qui est en accord avec les données internationales. Malgré tout, les auteurs concluent qu'il existe un risque de transition persistant plusieurs années après le diagnostic de schizotypie et donc qu'il est nécessaire de suivre ces patients à long terme pour pouvoir ajuster le traitement en cas de besoin (Albert, Glenthøj, et al., 2017).

### 6.3.3 Approche phénoménologique des états mentaux à risque

À l'instar des chercheurs allemands sur le concept de symptôme de base, les scandinaves travaillent sur une approche phénoménologique des états mentaux à risque.

Les troubles de l'expérience de soi (ou self disorders) ont été décrits notamment par le danois Josef Parnas à partir des années 1990 pour exprimer l'expérience subjective vécue par les sujets psychotiques, y compris à la phase prodromique. Ces perturbations comprennent un sens instable de la présence de soi, un manque du sens de sa propre identité, une hyper réactivité, une difficulté à saisir l'aspect familier des choses et leurs significations. Elles ne sont pas considérées comme faisant partie des symptômes contingents de la psychose, mais plutôt comme l'expression fondamentale de la vulnérabilité psychotique. Cette approche peut donc avoir sa place dans la compréhension et l'évaluation clinique des états mentaux à risque.

Une équipe composée de chercheurs danois, norvégiens et allemands s'est réunie pour mettre au point une échelle décrivant les troubles de l'expérience de soi. Le résultat de ce travail est l'Examination of Anomalous Self Experience (EASE), parue en 2005. La passation se fait sous la forme d'un entretien semi structuré. Elle comprend 57 items repartis en 5 grands domaines (dont certains recouvrent les items de la BSABS). Ces domaines sont liés aux cognitions et troubles du cours de la pensée, aux troubles de la conscience de soi et de la présence (dépersonnalisation, déréalisation, perplexité, sentiment amoindri du soi de base..), aux expériences corporelles (phénomène du miroir, de désintégration corporelle, expérience cénesthésique...) aux troubles de la démarcation de soi (sentiment d'influence, confusion avec autrui...) et à des phénomènes d'ordre existentiels (sentiment de centralité, d'irréalité du monde, de grandeur solipsiste..) (Parnas et al., 2005).

À ce travail a succédé notamment une étude prospective observationnelle en 2011, et l'équipe de Parnas concluait que les troubles de l'expérience de soi étaient positivement corrélés au développement ultérieur d'un trouble du spectre schizophrénique caractérisé chez des sujets présentant un trouble psychotique émergent (Parnas et al., 2011).

### Conclusion

Au Danemark, l'étude interventionnelle multicentrique OPUS a montré des résultats cliniques et économiques positifs, convaincant les autorités sanitaires d'étendre le programme à l'échelle nationale. La formation des soignants s'est faite initialement grâce à des spécialistes étrangers puis par les danois eux-mêmes. Par la suite, une échelle de fidélité a été développée pour contrôler la qualité des soins. En outre

les acteurs des programmes OPUS sont invités à se réunir chaque année pour partager leurs expériences. Par ailleurs, il existe au Danemark un système informatisé de recueil des données médicales qui permet des études prospectives à long terme, précieuses dans le cas des sujets à risque de transition. Ceux-ci sont d'ailleurs observés selon des angles variés, comme l'étude du risque chez les enfants de parents psychotiques et chez les sujets à personnalité schizotypique ou encore par l'approche phénoménologique (qui pourrait fournir de nouveaux outils pour la compréhension des états mentaux à risque). Cependant les acteurs de l'intervention précoce eux-mêmes ont relevé plusieurs limites. La couverture par les services semble encore insuffisante par rapport à l'incidence des troubles psychotiques. Le clivage entre pédopsychiatrie et psychiatrie adulte maintient la barrière artificielle des 18 ans pour l'accès aux soins. Enfin, il apparaît que la formation des soignants aux interventions thérapeutiques recommandées doit être améliorée.

## **7. Norvège**

### Introduction

Comme ses voisins scandinaves, la Norvège possède un système de santé performant et parmi les mieux financé d'Europe, via l'impôt. Dans le domaine de la santé mentale, d'importants efforts ont été faits, avec par exemple le plan de santé mentale 1999-2008, doté d'un financement de 6 milliards de couronnes norvégiennes. L'objectif de ce plan était entre autres de renforcer les services communautaires et les soins aux enfants et aux jeunes. De même que le Danemark, la Norvège a pu mettre en place de vastes programmes pour la recherche et le développement des services cliniques, avec de longues durées de suivi. Des programmes de détection et d'intervention précoce existent depuis plus d'une vingtaine d'années, notamment grâce à l'effet catalyseur du projet TIPS. Avec ce dernier, les norvégiens ont choisi de centrer leurs efforts sur la réduction de la DPNT pour améliorer le pronostic des troubles psychotiques.

### 7.1 L'étude Treatment and Intervention in Psychosis (TIPS)

#### 7.1.1 Description

Il s'agit d'une étude interventionnelle prospective et contrôlée. Elle est multicentrique, avec deux sites en Norvège (dont le site expérimental) et un au Danemark. Son objectif principal est d'étudier l'effet d'un programme de détection précoce sur la DPNT, et à terme sur les résultats cliniques et fonctionnels des patients. Les patients ont été recrutés entre 1997 et 2001; il s'agissait de sujets de 15 à 65 ans vivant un premier épisode psychotique. Au total, 281 patients ont été inclus. Le programme TIPS repose sur deux fondamentaux: la présence d'équipes de détection précoce facilement accessibles et les campagnes d'informations du public et des professionnels.

Les équipes de détection précoce, inspirées du travail des Australiens, étaient au nombre de deux et basées au sein du système de santé mentale ambulatoire "classique". Elles étaient multidisciplinaires, comprenant des psychiatres, psychologues, infirmier(e)s et travailleurs sociaux. Elles étaient conçues pour être facilement accessibles, avec un numéro de téléphone ouvert, un faible seuil d'adressage et la possibilité pour le patient de s'adresser lui-même. À partir de l'adressage, une première évaluation était conduite au téléphone et si indiqué, un deuxième entretien avait lieu à l'endroit qui convenait le mieux au patient (domicile, école, cabinet du médecin généraliste...). Il se basait sur la PANSS et l'EGF pour déterminer la présence d'un trouble psychotique, et devait être réalisé dans les 24h en cas de situation urgente. Le traitement devait être initié au plus tard dans la semaine. Il était offert pour une durée de deux ans et était le même pour les trois sites, basé sur la pharmacothérapie, la thérapie de soutien et la psycho-éducation des familles.

Le programme d'éducation s'adressait à la fois au public (y compris aux patients et à leurs proches), aux professionnels de santé et aux écoles. Le public a fait l'objet d'une communication massive. Environ 110 000 foyers norvégiens du secteur intervention ont reçu un document d'information de 12 pages sur le projet, avec comme message principal : " les maladies mentales ont au moins une chose en commun avec les autres, les chances d'aller bien sont meilleures si le traitement est débuté tôt". Y figurait des

informations sur les troubles psychotiques, les signes d'alerte et les coordonnées des équipes de détection. Des communications par les médias (radio, télévision, journaux), distribution de flyers, tee-shirts, cartes postales, stickers... etc dans les lieux publics étaient régulièrement organisées.

Les professionnels de santé du secteur (des soins primaires et de santé mentale) étaient formés à la reconnaissance des symptômes grâce à des séminaires spécialisés en fonction de la profession.

Chaque lycée a été visité deux fois par semestre par les équipes de détection, avec des communications à la fois pour les élèves, les enseignants et les conseillers sur les signes d'alerte et l'adressage vers l'équipe de détection.

### 7.1.2 Résultats

Au total, le projet a coûté 2,6 millions de couronnes (200 000 euros) par an, à part à peu près égales entre la campagne d'information et les équipes de détection (Johannessen et al., 2001). En ce qui concerne la DPNT, elle est passée de 26 à 5 semaines un an après la mise en place du TIPS contre 16 semaines dans le groupe contrôle (Tor K. Larsen et al., 2006).

Une étude sur les résultats cliniques conduite à cinq ans a permis de mettre en évidence un effet positif de l'intervention en terme de symptômes négatifs, cognitifs et dépressifs et de fonctionnement (T. K. Larsen et al., 2011). Cependant, après dix ans de suivi, on ne constatait plus de différences significatives entre les patients des deux groupes dans les domaines cliniques et fonctionnels. En revanche, il existait un plus fort taux de rémission (définie par les critères d'Andreasen) dans le groupe TIPS, avec notamment plus de sujets professionnellement actifs (Hegelstad et al., 2012).

Au vu de ces résultats essentiellement positifs, les mesures de détection ont été prolongées grâce à des fonds émanant des autorités sanitaires. Il apparaît que trois composantes sont nécessaires pour permettre une détection efficace. Il s'agit de la formation des professionnels de soins primaires et notamment des médecins généralistes. En second lieu interviennent les équipes de détection précoce, facilement et rapidement accessibles, très mobiles et actives dans le milieu de vie des usagers. Enfin, la troisième composante est la mise en place de campagnes d'information pour le public. De 2000 à 2004, un second recrutement a été conduit dans le cadre du projet TIPS, avec cette fois une suspension de la campagne d'informations du fait du retrait des subventions. Après cette suspension, significativement moins de patients étaient adressés aux équipes de détection. De plus, la DPNT avait de nouveau augmenté (à 15 semaines), et les résultats cliniques étaient moins bons que par le passé dans le groupe intervention. Ainsi, l'information du public semble être essentielle à la détection précoce. Après cette étude, les subventions ont de nouveau été attribuées (Joa et al., 2008; Tor K. Larsen et al., 2009).

Actuellement, la Norvège poursuit ses efforts pour la réduction de la DPNT et la lutte contre la stigmatisation, et dans le domaine de la recherche. Les travaux des chercheurs norvégiens se penchent notamment sur le lien entre santé physique et psychose et sur le rôle de la génétique et de l'immunologie dans la psychose. L'utilisation des technologies modernes (applications pour téléphone, réalité virtuelle) est étudiée dans le cadre du traitement des troubles psychotiques. Il existe aussi des projets visant à soutenir l'emploi et l'éducation pour les usagers.

Malgré tout, les services d'intervention précoce ne sont pas encore implantés à grande échelle sur le territoire norvégien (Patrick D. McGorry, 2015).

### 7.2 Interventions auprès des sujets à risque de transition psychotique

La problématique des sujets à haut risque est également prise en compte. Un essai nommé Prevention Of Psychosis (POP) est actuellement conduit. De même que pour le TIPS, les patients sont recrutés via des campagnes d'informations et évalués par des équipes de détection à faible seuil d'adressage. Son objectif est d'étudier l'effet d'un programme de détection et d'intervention précoce sur l'identification des sujets à risque et sur le taux de transition dans un groupe recevant un traitement expérimental comparé à un groupe contrôle. En parallèle, des sous-projets évalueront les aspects génétiques et neuro-anatomiques des états à risque.

Les patients inclus sont âgés de 13 à 65 ans, présentent un état à risque selon la SIPS, n'ont jamais été traités par plus de 4 semaines d'antipsychotiques au total, sont exempts de troubles neurologiques,

endocriniens ou de retard mental ( $QI < 70$ ), maîtrisent le norvégien et sont capables de donner un consentement éclairé. L'inclusion a eu lieu de Mars 2012 à Décembre 2019. Les mesures de dépistage reposent sur les campagnes d'information et les équipes de détection. Les premières associent trois stratégies:

-l'éducation du public sur les signes d'alarme, sur l'importance d'obtenir de l'aide rapidement et l'existence des équipes de détection.

-les programmes éducatifs pour les médecins généralistes et les enseignants

-les programmes de formation pour permettre aux professionnels de santé mentale de reconnaître les possibles états prodromiques.

Une fois adressés, les sujets se voient proposer un entretien téléphonique ou en face à face via le Prodromal Questionnaire. En cas de résultats positifs, ils sont invités à une nouvelle évaluation par la SIPS en vue d'une éventuelle inclusion.

Le traitement expérimental comprend le monitoring clinique rapproché, le suivi par un case manager, le traitement par supplémentation en acides gras oméga 3, la TCC individuelle, la psychoéducation familiale, le traitement des éventuelles comorbidités anxieuses et dépressives. Si les symptômes sont trop intenses ou invalidants, le clinicien peut prescrire un traitement antipsychotique de son choix. L'essai est contrôlé, il compare deux zones géographiques avec le traitement expérimental et deux zones sans. Ses résultats sont en attente (Joa et al., 2015).

### Conclusion

Grâce à un plan national de santé mentale, accompagné de financements conséquents, un projet multicentrique dont l'objectif était la diminution de la DPNT a pu être mis en place. Une campagne de communication intense et multimodale en faisait partie, et était dirigée vers différentes cibles dont les jeunes eux-mêmes. L'information du public s'est d'ailleurs avérée être une composante essentielle du programme. Les résultats significatifs ont permis d'étendre et de prolonger le programme. Les états mentaux à risque de transition psychotique font actuellement l'objet d'une campagne basée sur les mêmes mesures. Toutefois, les services d'intervention précoce ne sont pas encore implantés à grande échelle en Norvège.

## **8. Allemagne**

### Introduction

Le système de santé germanique est financé en majorité par l'état et dans une moindre mesure par des assurances privées. Il est connu pour être l'un des moins restrictifs d'Europe, c'est à dire que les allemands peuvent consulter n'importe quel spécialiste sans devoir recourir auparavant à un système de gate keeper. Il est également l'un des mieux dotés financièrement au monde.

Cependant, les services d'intervention précoce y sont relativement peu répandus. Ils sont davantage tournés vers la détection précoce des sujets à risque, dans une optique de recherche, que sur la délivrance de soins de routine (McDaid, 2016).

### 8.1 Les débuts de l'intervention précoce en Allemagne

La question de la phase précoce des troubles schizophréniques fait l'objet d'études depuis les années 1960. L'approche allemande est plus particulièrement tournée vers les symptômes de base, dont le concept a été élaboré par Gerd Huber. Par la suite, il a été rendu opérationnel par les travaux de Klosterkötter (Klosterkötter et al., 1996) et de Schultze Lutter (Schultze-Lutter, 2009) grâce notamment à la création de la BSABS puis de la SPI.

Une autre étude allemande a marqué l'histoire de la recherche dans le domaine de phase précoce: l'étude Age Beginning Course. Réalisée par Hafner et son équipe à Mannheim à partir de 1987, elle a largement contribué à accroître les connaissances sur le début des troubles psychotiques (Häfner et al., 1998).

## 8.2 La German Research Network in Schizophrenia (GRNS)

### 8.2.1 Description

Ce projet fait partie des 17 études sur les maladies à fortes morbidité et mortalité, lancées à partir de 1999 par le gouvernement allemand. Il a été financé par des fonds gouvernementaux (du ministère de la recherche) et industriels (à hauteur de 5%), pendant 12 ans, et jusqu'à 2,5 millions par an les 5 premières années. Plusieurs centres à travers tout le pays y participent, dont 16 départements universitaires de psychiatrie, 14 hôpitaux régionaux et 6 réseaux locaux de psychiatres et médecins généralistes. Son objectif est d'établir un lien durable entre la recherche, les services de soins, le public et les usagers pour lutter contre un transfert insuffisant des connaissances de la recherche à la pratique; et à l'inverse, contre le manque de considération des problématiques quotidiennes de soins par la recherche. La GRNS comprend deux "projets réseaux" principaux: le projet réseau 1 concerne la détection et l'intervention précoce dans la phase prodromique et le projet 2 porte sur la prise en charge des troubles constitués en phases aiguë et en phase de réhabilitation.

Le projet réseau 1 est constitué de six études interconnectées basées sur un même outil diagnostic. Avec celui-ci, l'évaluation est réalisée en deux temps : d'abord une courte check-list, et en cas de positivité, un adressage vers l'un des 4 centres nationaux (Cologne, Bonn, Düsseldorf, Munich) pour la passation de l'inventaire complet ERiraos, à 110 items.

Parmi ces six études, deux sont interventionnelles. Elles sont réalisées à deux stades prodromiques différents : le stade précoce (défini par la présence de symptômes de base à l'ERiraos ou l'appartenance au groupe vulnérabilité des critères UHR) et le stade tardif (défini par la présence d'APS ou de BLIPS). Étaient étudiées au stade précoce, l'efficacité de la TCC versus un suivi clinique classique et au stade tardif, celle des antipsychotiques atypiques (Amisulpride) versus suivi le clinique classique. Deux autres études portaient sur l'évaluation neurocognitive et neurophysiologique des états prodromiques et sur l'imagerie fonctionnelle des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> par tomographie par émission de positons.

Enfin la GRNS comprend la participation à une campagne de lutte contre la stigmatisation à destination du public dans six villes allemandes. Il s'agit du programme global lancé par la World Psychiatric Association (WPA), nommé « Fighting Stigma and Discrimination because of Schizophrenia - Open the Doors ». Dans ce cadre, une étude a été menée par téléphone sur l'attitude de plus de 7000 habitants par rapport à la maladie mentale et à la schizophrénie en particulier, avant le lancement de campagnes de lutte contre la stigmatisation et de programmes d'information (Gaebel & Baumann, 2003).

### 8.2.2 Résultats

Sur le plan de la recherche diagnostique, les cohortes de sujets à risque étudiées dans le cadre de la GNRS ont permis d'élaborer et de valider l'ERiraos, qui reprend à la fois les critères de ultra haut risque et les symptômes de base.

En ce qui concerne les études interventionnelles, leurs résultats étaient favorables. La TCC a montré sa supériorité par rapport à l'intervention de soutien seule sur la transition vers le stade dit tardif après deux ans de suivi. De même, le traitement par Amisulpride s'est révélé plus efficace sur la réduction des symptômes et la transition psychotique par rapport à l'intervention de soutien.

Dans le cadre de la campagne de lutte contre la stigmatisation, l'étude téléphonique sur l'attitude des personnes par rapport à la maladie mentale a été renouvelée après trois ans d'intervention et a montré une discrète amélioration (Gaebel et al., 2008).

L'étape suivante du projet visait l'éducation des professionnels de santé et du domaine médico-social. Un atelier spécial "compétence anti-stigmatisation" a été conçu dans le but d'initier un dialogue entre professionnels et usagers, montrant là encore des effets positifs sur la capacité des professionnels à reconnaître et à combattre la stigmatisation (Zäske et al., 2014).

Au final, les résultats globalement positifs de la GRNS ont permis le développement et le financement d'autres projets de recherche (le POSITIVE network ("psychothérapie des symptômes psychotiques" et le ESPRIT-network ("amélioration de la prévention et de la guérison dans la schizophrénie")). De nouveaux services d'intervention précoce ont également pu s'implanter à travers le pays.

### 8.3 État des lieux de l'offre de soins en Allemagne

Une étude de 2015 a dressé l'état des lieux de l'offre de soins pour les troubles psychotiques émergents en Allemagne. Des questionnaires concernant la détection de la psychose ont été envoyés à 246 hôpitaux psychiatriques. Cinquante et un établissements, soit 21% y ont répondu. Au total, 32 centres ont déclaré avoir une offre de détection précoce, dont 26 pour la psychose et 18 pour les troubles bipolaires. Seize centres de détection précoce à seuil bas ont été identifiés, dont 7 sont spécialisés dans la psychose. Finalement, malgré les efforts réalisés dans le domaine de la recherche, la pratique clinique de la prise en charge précoce est affectée par d'importantes déficiences. L'offre globale de soins est trop restreinte par rapport à l'incidence des pathologies psychotiques. L'absence de norme commune pour les services germaniques constitue également une faiblesse. De plus, les mesures de publicité et de communication auprès du public sont insuffisantes pour permettre l'efficacité de la détection précoce. Enfin, de façon générale, il manque à l'Allemagne des financements et une volonté politique claire en faveur de l'intervention précoce (Leopold et al., 2015).

### 8.4 Exemples de services d'intervention précoce

#### 8.4.1 Le FETZ de Cologne

Le premier service d'intervention précoce né en Allemagne est situé à Cologne; il a été créé en 1997 et fait partie du département de psychiatrie de l'université de Cologne. Son financement est assuré principalement par des fonds dédiés à la recherche et par des donations. Afin d'en faciliter l'accès, le FETZ fonctionne séparément des autres services psychiatriques; de même l'adressage peut se faire directement par le sujet ou ses proches.

Il prend en charge des patients âgés de 16 à 40 ans, indépendamment de leur secteur d'habitation. L'admission repose sur le diagnostic d'un état prodromique possible (Putatively Initial Prodromal State ou PIPS). Il se définit par la présence des critères APS, BLIPS ou l'appartenance au groupe vulnérabilité (évalués par la SIPS), mais aussi la présence de symptômes de base (évalués par la SPI).

Les deux premières années de fonctionnement du service ont été caractérisées par un faible nombre de demandes, la plupart de celles-ci concernant des patients déjà au stade de premier épisode psychotique. Fin 2000, un programme d'information à destination des professionnels de santé et autres professionnels au contact des jeunes et inspiré du TIPS norvégien a été lancé à travers des ateliers de formation, news letters et revues spécialisées. Des messages d'informations pour le public ont également été diffusés à travers les journaux, télévision et radio. Ceci a permis d'augmenter le nombre global d'adressages (y compris des sujets non PIPS et non psychotiques) et la proportion de sujets PIPS.

Avec l'usage des symptômes de base combinés aux critères de haut risque, près de 50% des patients évalués en vue de l'inclusion au FETZ relèvent d'un état prodromique (34% avec le seul usage des critères UHR, ce qui est comparable aux 32% de la clinique PACE). Par rapport à la PACE et au service OASIS en revanche, le taux de sujets psychotiques ou ayant des antécédents d'épisode psychotique est significativement plus élevé au FETZ. Ceci traduit probablement le manque de structure offrant des soins spécialisés pour cette patientèle dans la région de Cologne.

La population prise en charge au FETZ présente certaines particularités. L'âge moyen des patients est de 24 ans, ce qui est élevé par rapport aux données épidémiologiques internationales. Seulement 10% d'entre eux déclarent une consommation de toxiques, possiblement du fait de sevrages préalables dans le contexte de l'inscription au FETZ, ou parce que certains ne sont pas adressés faute de pouvoir arrêter leur consommation. Enfin, il existe une sous-représentation des sujets d'origine étrangère ou de faible niveau d'éducation, qui sont les plus à risque mais aussi les plus difficiles à atteindre. Il apparaît donc nécessaire de développer des programmes supplémentaires de sensibilisation tournés vers ces populations (Frauke Schultze-Lutter et al., 2009).

#### 8.4.2 Le FETZ de Berlin

Comme le service de Cologne, le FETZ de Berlin fait partie du département de psychiatrie du centre universitaire et est spécialisé dans la prise en charge des états potentiellement prodromiques. Il est en activité depuis 2002 et fonctionne en étroite collaboration avec le service de Psychiatrie de l'Enfant et de

l'Adolescent et avec d'autres professionnels de première ligne, comme les enseignants ou les services sociaux berlinois.

La plupart des patients adressés au FETZ ne présentent pas de symptôme d'allure psychotique mais des troubles de la concentration, des symptômes dépressifs, de phobie sociale, ou fréquemment des troubles de la concentration et de la motivation induits par l'abus de cannabinoïdes. Après évaluation clinique complète, il s'avère qu'environ 15 % des patients présentent des signes de psychose constituée et seulement 5 % réunissent les critères prodromiques, à savoir l'appartenance à l'un des trois groupes de haut risque définis par la SIPS ou par la présence des symptômes de base.

La prise en charge se base sur la psycho-éducation pour le patient et ses proches, dont un programme spécifique pour les cas dits de "double diagnostic" (état mental à risque et consommation de cannabis), la remédiation cognitive, les thérapies de groupe et la prise en charge sociale. Le traitement pharmacologique est réservé aux stades avancés et se fait par antipsychotiques atypiques (quiétapine, aripiprazole ou risperidone).

Le service a aussi la particularité de proposer des consultations pour les enfants (enfants ou adultes) de parents psychotiques. En effet ceux-ci nécessitent une attention particulière car ils représentent une population à haut risque. D'une part, ils peuvent être porteurs d'une vulnérabilité génétique, d'autre part, ils sont moins résistants aux facteurs de stress et réagissent plus souvent aux charges émotionnelles en développant des symptômes psychiques. Ils sont en outre souvent isolés sur le plan social et chargés de certaines des responsabilités de leur parent malade. Il paraît donc indispensable de bien entourer ces jeunes. Pour ce faire, le FETZ Berlin offre des séances individuelles selon les besoins, aide à clarifier le risque personnel, et essaie d'apporter du soutien dans la situation actuelle vécue par le sujet. La consultation pour les enfants de parents schizophrènes est gratuite et ne nécessite pas de remboursement par les caisses de maladie.

Le FETZ assure aussi des missions de sensibilisation vis à vis du public, des usagers et de de leurs proches. Il a notamment édité plusieurs sortes de bandes dessinées concernant la relation entre la consommation de cannabis et le risque de troubles psychiques, laissées à disposition dans les écoles, les cabinets médicaux (généralistes et psychiatres), les hôpitaux et autres centres de consultation. Leurs actions de communication et de formation s'adressent aussi aux professionnels de santé, à travers des formations continues pour les médecins, les psychologues, les infirmières et les travailleurs sociaux. Chaque année est organisée une projection de films en rapport avec les troubles psychotiques. Après chaque projection se joint une « table ronde » avec différents invités (usagers, proches, psychologues, médecins, politiciens du secteur de santé).

Enfin le service contribue activement à la recherche sur le plan clinique, pharmacologique et social sur la phase prodromique; il a par exemple participé à la vaste étude EPOS. La recherche au FETZ fait en outre appel aux examens paramédicaux (IRM, IRM fonctionnelle, EEG) et à des technologies plus spécifiques pour l'étude des mécanismes neurobiologiques potentiellement impliqués pendant la phase prodromique (morphométrie «voxel-par-voxel» ou VBM ou encore la Spectroscopie par Résonance Magnétique) (Gudlowski et al., 2008).

#### 8.4.3 Le FEP de Bonn

Contrairement aux deux services précédents, le Centre de détection précoce pour les psychoses de Bonn (FEP) prend en charge à la fois les sujets à risque et ceux présentant un trouble psychotique débutant ou avéré (par exemple ayant déjà eu un diagnostic de schizophrénie). Le site internet du FEP propose un auto questionnaire en ligne qui recense un certain nombre de signes d'alarme pour les états prodromiques. Après un premier screening par téléphone, les patients sont évalués par un clinicien, et si un traitement s'avère nécessaire, il est dispensé dans le cadre des études cliniques menées par le centre. Par exemple, le FEP est impliqué dans le projet ESPRIT mentionné plus haut.

#### 8.5 L'initiative Psychenet (2011-2015)

Le projet Psychenet a pour objectif la création de nouveaux réseaux et l'implémentation de nouvelles techniques pour l'amélioration de la santé mentale et du diagnostic précoce dans la région de Hambourg. Il est financé à hauteur de 8 millions d'euros pour quatre ans par le ministère de l'enseignement et de la

recherche. Il repose sur l'expertise d'une soixantaine d'organisations du domaine des soins, de la science, de l'industrie et de la politique.

Onze sous-projets ont été élaborés. Les cinq premiers (sous-projets 1-5) visent à l'amélioration de la santé mentale par des campagnes de sensibilisation du public et des professionnels (1), par la mise en place d'une plateforme internet fournissant des informations sur la santé mentale et des renseignements utiles (2), par des offres de loisirs en lien avec la santé (3), par la formation des médecins généralistes (4) et le soutien des pairs aux patients et aux familles (5). Les cinq suivants (sous-projets 6-10) concernent la création de réseaux spécialisés en fonction de la pathologie, à savoir psychose, dépression, troubles somatoformes, troubles du comportement alimentaire et addictions. Le sous-projet 11 est général, il permet d'évaluer la qualité et les résultats économiques des précédents.

Le sous-projet 6 en particulier est dédié à la psychose. Il a pour but le diagnostic et le traitement précoce des jeunes de 12 à 29 ans présentant des signes de psychose émergente. Pour ce faire, il s'appuie sur les deux premiers sous projets et sur la mise en place d'une équipe mobile de détection. Les soins reposent sur un modèle de soins intégrés déjà existant à Hambourg (Härter et al., 2015).

### Conclusion

L'Allemagne est particulièrement investie dans la recherche sur la phase prodromique, en partie certainement grâce à l'héritage du concept de symptômes de base. Dans le cadre d'un projet national sur les maladies ayant le plus d'impact sur la santé de la population, doté de financements importants, des travaux de grande ampleur ont pu être menés sur la phase prodromique, au plan diagnostic et thérapeutique. L'efficacité d'un programme de lutte contre la stigmatisation a pu être mesurée sur plusieurs milliers d'habitants et a montré des résultats positifs.

Des services de soins allemands présentent des spécificités intéressantes, comme les interventions pour les sujets "à double diagnostic", consommateurs de toxiques, les consultations pour les enfants de parents psychotiques ou encore la réunion entre les différents acteurs (professionnels et usagers) autour d'un support commun (film). L'information de la population à partir d'une plateforme internet prévue par l'initiative Psychnet paraît également pertinente et attractive pour les jeunes.

Cependant, il semble que la volonté politique d'étendre l'offre de soins pour les troubles psychotiques débutants ne soit pas encore assez affirmée. Les services restent trop peu répandus et il n'existe pas de normes nationales pour faciliter leur implémentation.

## **9. Suisse**

### Introduction

La Suisse jouit d'un très haut niveau socio-économique et d'un nombre de psychiatres par habitants parmi les plus élevés au monde (45 pour 100 000 habitants en 2011 contre 22 pour 100 000 en France la même année), tout comme le nombre de structures de santé mentale intra et extra hospitalières. Le pays est de petite taille, avec en conséquence une proximité entre les centres universitaires. Ainsi, la Suisse possède de nombreux atouts en faveur du bon développement de l'intervention précoce. Cependant sa division en 26 cantons ayant chacun un gouvernement indépendant occasionne une grande variabilité des mesures de santé d'un canton à l'autre.

#### 9.1 Les débuts de l'intervention précoce en Suisse

L'intervention précoce s'est développée en Suisse dès la fin des années 1980. En 1989, une unité d'hospitalisation dédiée à l'accueil des premiers épisodes psychotiques est créée à Berne. Il s'agissait alors de la première structure de ce type en Europe. Dix ans plus tard, grâce aux apports de l'étude allemande ABC, le service ambulatoire FePsy ouvre ses portes à Bâle, ainsi qu'un autre service spécialisé à Zurich. En 1999 toujours, pour l'anniversaire des 10 ans du service de Berne, le SWEPP voit le jour.

### 9.2 Le Swiss Early Psychosis Project (SWEPP)

Les missions du SWEPP sont le partage des connaissances sur les troubles psychotiques émergents, la collaboration entre les institutions et entre les soins de première ligne et les programmes spécialisés, et l'augmentation du nombre d'experts et de services spécialisés en Suisse. Pour atteindre ces objectifs, le SWEPP met en place de nombreux programmes de formation depuis 1999, adressés à différents types de professionnels.

Les efforts se sont en particulier concentrés sur les médecins généralistes, qui sont nombreux en Suisse, et sont bien souvent les premiers intervenants en cas de symptômes psychiatriques. Un programme national d'éducation a été conduit en 2001 et 2002, sous forme de sessions de 3h dans lesquelles ils étaient formés à l'évaluation des symptômes psychotiques précoces. En parallèle, le SWEPP a conduit une large étude auprès de 1089 praticiens pour évaluer les connaissances, les pratiques, les besoins et la prévalence suspectée des troubles psychotiques en médecine générale. Les connaissances se sont avérées lacunaires et les praticiens ont exprimé leur besoin de pouvoir recourir à un service spécialisé à bas seuil d'adressage (Simon et al., 2005). En outre, une check-list des signes d'alarme a été éditée à la demande de nombreux généralistes.

Le SWEPP a par la suite dirigé ses interventions vers les psychiatres et psychologues. Dans le but d'accroître le nombre d'experts compétents pour la reconnaissance des sujets à haut risque de transition, des sessions d'entraînement à la passation de la SPI et de la SIPS ont été fournies par les services d'intervention précoce de 2004 à 2008. Pour favoriser la diffusion des connaissances, le SWEPP a publié à de nombreuses reprises depuis 1999 dans les revues médicales les plus consultées. De plus, des conférences ont été régulièrement organisées à Lausanne, Berne et Zurich avec la participation d'experts internationaux.

Au fil du temps, le rôle du SWEPP a évolué. Les missions de formation notamment sont assurées directement par les services d'intervention précoce qui couvrent maintenant la plupart des régions suisses. L'organisation se concentre désormais davantage sur la mise en contact avec les experts et le partage de connaissances, par exemple pour l'implémentation de nouveaux services. Ainsi, une conférence nationale annuelle a été lancée à Berne en 2010, avec la réunion de près de 80 experts présentant leurs services.

### 9.3 La recherche et les services d'intervention en Suisse

Les services d'intervention précoce desservent donc la plupart des régions du pays en dehors des zones alpines peu peuplées; ils étaient une douzaine recensés par le SWEPP en 2012.

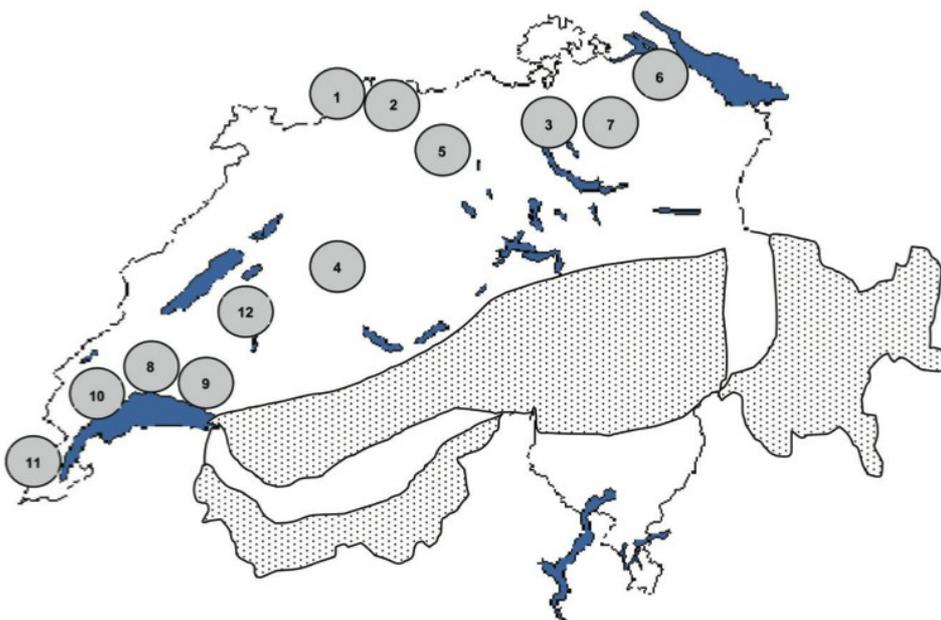


Figure 7: Les services d'intervention précoce en Suisse en 2012

Ces services diffèrent en terme de population cible (sujets UHR ou PEP), d'âge d'inclusion, de type de structure (soins intra-hospitaliers, ambulatoires, centres de jour) et de participation à la recherche. Toutefois la plupart prennent en charge à la fois les sujets UHR et ceux présentant un PEP, quelques-uns sont spécialisés dans l'une ou l'autre intervention.

### 9.3.1 Le projet FePsy (Frueherkennung von Psychosen: détection précoce de la psychose)

Il s'agit d'un projet de recherche initié en 1999 à Bâle dans le but d'améliorer la détection des troubles psychotiques émergents grâce à une nouvelle procédure d'évaluation. Le projet FePsy était donc initialement une étude prospective, dont les sujets étaient recrutés via la clinique FePsy, qui fait partie du département de psychiatrie de l'université de Bâle.

La procédure reposait sur la Bâle Instrument for Psychosis (BIP), conçue comme une check-list de 46 items basée sur les principaux facteurs de risque de troubles psychotiques recensés dans la littérature. Elle comprend des éléments de psychopathologie, de fonctionnement social, la notion d'abus de substances, l'âge et les antécédents personnels et familiaux. Elle était utilisée conjointement à la BPRS pour l'évaluation des symptômes psychotiques. Elle a été conçue comme un instrument de dépistage, et est complétée ensuite par une évaluation plus détaillée chez des sujets en recherche d'aide, à l'instar de la PQ. La passation de ces deux échelles permettait de définir trois catégories de patients considérés comme à risque psychotique : les sujets présentant des APS ou BLIPS, le risque génétique (antécédents familiaux de troubles psychotiques au premier ou au deuxième degré, et au moins 2 items de la BIP) et une troisième catégorie nommée "risque non spécifique" selon certains items de la BIP. La transition était évaluée par la BPRS.

Au total, 50 patients ont été inclus entre 2000 et 2003 et suivis jusqu'en 2005. Parmi eux, 16 ont transité vers un premier épisode psychotique, soit un taux de transition de 32%, dont 12 au cours de la première année de suivi. Ces résultats relativement élevés et cohérents par rapport aux autres études ont permis aux auteurs de conclure à la validité de l'outil pour le dépistage des sujets à risque (Riecher-Rössler et al., 2007, 2008).

Outre la BIP, l'équipe du FePsy a élaboré une check-list des signes d'alarme à destination par exemple des médecins généralistes ou des psychologues pour déterminer si l'adressage est nécessaire ou non. Un auto-questionnaire de 32 items auxquels l'utilisateur répond par oui ou non (avec un cut off de 6 réponses positives au-delà desquelles il est conseillé de consulter un spécialiste) est également disponible sur le site internet (<http://www.fepsy.ch/index.php/en/self-screening>).

### 9.3.2 Le service BEATS (Basel Early Treatment Service)

Le service BEATS fait partie du département de recherche clinique de l'université de Bâle. Il a été fondé en 1999 et s'adresse aux jeunes de 16 à 35 ans qui présentent un trouble psychotique émergent (sujets à risque et premier épisode, sans distinction entre les deux). Il fournit une évaluation complète avec examen clinique, neuropsychologique, IRM et examens biologiques. Les interventions thérapeutiques proposées comprennent les psychothérapies individuelles ou groupales, la remédiation cognitive, les interventions familiales, l'accompagnement psycho-social dont le soutien à l'emploi et à l'éducation et le traitement médicamenteux si nécessaire. A noter que le BEATS peut fournir certaines options de traitement en parallèle d'un suivi psychiatrique ou psychologique en dehors du service si les personnes incluses le désirent. Les patients suivis se voient demander leur consentement pour l'utilisation de leurs données personnelles pour la recherche. Actuellement, trois projets sont en cours. Parmi eux, un porte sur la phase prodromique, il s'agit de PRONIA, une étude européenne qui vise au développement d'outils de prédiction personnalisés des troubles psychotiques, à partir de données cliniques et neurologiques.

### 9.3.3 Le programme d'intervention précoce pour psychose de Zurich

#### 9.3.3.1 La recherche

C'est l'un des six projets du *ZInEP* (The Zurich Programme for the Sustainable Development of Mental Health Services). Cette étude de 2014 avait pour but de définir un modèle prédictif du risque de transition vers un trouble psychotique ou bipolaire, d'après des critères cognitifs et neurobiologiques. Il s'agissait

d'un travail prospectif multicentrique, conduit dans quatre centres de la région de Zurich. Les critères d'inclusion reposaient sur l'âge, de 13 à 35 ans, et sur l'appartenance à au moins un parmi trois groupes à risque. Le haut risque était défini par la présence d'au moins un symptôme de base COPER ou deux COGDIS à la SPI-A ou SPI-CY, le très haut risque selon les critères UHR "classiques" évalués par la SIPS et le risque de trouble bipolaire d'après une check-list d'hypomanie. La transition était évaluée d'après la CIM 10. Le bilan initial réalisé à l'entrée dans l'étude comprenait des évaluations psychopathologiques, cognitives, neurophysiologiques, génétiques, neuro-anatomiques et neuro-fonctionnelles (Theodoridou et al., 2014).

Au terme de l'étude, sur les 188 sujets suivis pendant trois ans, 24 avaient développé un trouble psychotique. Les symptômes de base n'avaient pas de valeur prédictive significative. Les critères UHR permettaient de prédire la transition mais avec une faible taille d'effet (AUC=0,65,  $p < 0,05$ ). La combinaison des deux critères n'apportait pas d'amélioration. En revanche, les sujets ayant transités étaient significativement plus symptomatiques d'après la SIPS (symptômes positifs et négatifs), l'échelle de dépression de Calgary et avaient un moins bon fonctionnement d'après l'EGF à l'entrée dans l'étude, et ces paramètres déclinaient également de façon plus prononcée au cours de la période de suivi. La combinaison des scores de symptômes positifs et de quotient intellectuel verbal montraient une excellente valeur prédictive (Michael P. Hengartner et al., 2017). Les auteurs concluaient à la nécessité de repenser les critères de risque actuels pour y introduire d'autres éléments de psychopathologie et la notion de dimensions dans les mesures des critères de risque (M. P. Hengartner et al., 2017).

Parmi les autres projets de recherche conduits à l'université de Zurich, on peut citer le développement de l'application pour smartphones Robin Z. Cette application s'adresse aux adolescents à risque de transition psychotique et suit les recommandations établies par l'EPA. Elle a pour objectif le suivi et le soutien des jeunes entre les consultations. Plusieurs fonctionnalités ont été développées dont entre autres : un journal pour noter les symptômes, les prises de traitement et divers événements; un plan de crise avec les contacts d'urgence, à élaborer avec le thérapeute, des informations sur les symptômes et les traitements, le suivi des objectifs individuels. Elle est actuellement disponible.

#### 9.3.3.2 Le service de soins

Le service d'intervention précoce de Zurich est l'un des services ambulatoires du département de psychiatrie de l'université de Zurich. Il fait partie du ZEN (Zurcher Erstpsychosen Netzwerk), un réseau de professionnels et de services adressé aux adolescents et jeunes adultes qui les accompagne avant, pendant et après l'épisode psychotique. Le service prend en charge les enfants et adolescents présentant un trouble psychotique ou un état mental à risque de transition sans limites d'âge. L'offre de soins comprend l'évaluation initiale, le case management, la psychothérapie individuelle ou groupale, la pharmacothérapie, la psycho-éducation et les interventions familiales.

Ses missions comprennent aussi les actions de lutte contre la stigmatisation et la formation des professionnels de santé ou des travailleurs au contact des jeunes. Il organise ainsi des présentations pour les institutions intéressées comme les services de santé ou les établissements scolaires.

#### 9.3.4 Un programme en Suisse francophone : le TIPP à Lausanne

##### 9.3.4.1 Le service de soins

Le service TIPP était initialement destiné aux sujets souffrant d'un premier épisode psychotique. En effet il a été considéré que non seulement les preuves de l'efficacité des soins mais aussi les ressources humaines et financières manquaient pour permettre la prise en charge efficace des sujets à risque.

Afin d'évaluer les besoins dans la région de Lausanne, une étude rétrospective a été menée sur les admissions pour premier épisode psychotique au cours de l'année 2000. Il est apparu que la DPNT était longue de plus de 2 ans et les comorbidités fréquentes avant le traitement (en terme surtout d'addictions et de suicide). De plus, l'entrée dans les soins était souvent traumatisante (50 % des admissions survenant de manière non volontaire, 25 % aboutissant à des périodes d'isolement, et bon nombre de ces admissions ayant été réalisées avec une intervention policière). Enfin, l'insertion dans les soins post-hospitaliers était très insuffisante, 50% des patients ne se rendant pas au premier rendez-vous ambulatoire qui leur était proposé. Il est donc apparu justifié de développer un programme spécifique, plus accessible et mieux

accepté par ces jeunes patients (Conus & Bonsack, 2004).

Le programme TIPP (Treatment and early Intervention in Psychosis Program) a vu le jour en 2004, avec pour objectifs l'amélioration de l'accessibilité et de l'engagement dans les soins, la diminution de la DPNT et du nombre d'hospitalisations, le développement de nouveaux projets de recherche et l'information du public et des professionnels de santé. Le projet a été financé grâce à de nouveaux fonds alloués au centre hospitalier universitaire vaudois qui ont permis en particulier la création de 3,5 équivalent plein temps (ETP) de case manager et 0,15 ETP de psychiatre. Le reste de l'équipe de soins a pu être financé grâce à la réallocation de ressources déjà existantes pour la consultation ambulatoire. Le secteur couvert par le TIPP comprend 260 000 habitants soit une incidence attendue de 40 à 50 nouveaux cas par an, ce qui a été confirmé par l'admission de 350 patients en 8 ans. Les critères d'inclusion sont l'âge compris entre 18 et 35 ans, le seuil de psychose atteint selon la CAARMS et moins de 6 mois totaux de traitement antipsychotiques.

Le service TIPP s'organise selon trois pôles. Le premier est le pôle ambulatoire, qui dispense le suivi médical et le case management pour une durée de trois ans, ainsi qu'un groupe de psycho-éducation pour les patients et un pour les familles. La remédiation cognitive est discutée en fonction du bilan cognitif effectué après 3 mois de traitement. Le TIPP propose également un soutien à l'emploi et une prise en charge addictologique en cas de besoin.

Le pôle hospitalier est une unité de 15 lits qui accueille les patients de 18 à 35 ans mais sans spécificité pour les troubles psychotiques. Afin d'écourter les séjours et de sauvegarder l'autonomie du patient, les interventions familiales et l'implication du référent ambulatoire sont engagées le plus rapidement possible. Divers outils thérapeutiques ont été développés, comme un programme d'activités quotidiennes (médiation corporelle, ergothérapie de groupe, un groupe récréatif et un groupe de discussion). Un groupe d'information se tient deux fois par semaine pour aborder divers aspects de la maladie et de son traitement en 6 modules. Diverses brochures ont été élaborées et sont mises à disposition des patients pour faciliter le dialogue entre les jeunes et les soignants (informations sur le premier épisode psychotique, le traitement, le lien entre cannabis et psychose... etc). Une vidéo informe également les patients à leur arrivée sur le fonctionnement de l'unité.

Le troisième pôle est l'unité de suivi intensif dans le milieu (SIM), créée en 2000 pour répondre aux besoins des patients présentant des difficultés d'engagement dans les soins. Après le lancement du TIPP, l'unité a développé une spécificité dans le traitement des psychoses débutantes. Elle permet de proposer des évaluations à domicile, et si nécessaire, une prise en charge à domicile, au début par le SIM (en alternative à l'hospitalisation), puis par le case manager du service ambulatoire une fois que la psychose est stabilisée. Le SIM peut être à nouveau impliqué si la situation se dégrade et demande un suivi rapproché que le référent ne peut assumer (plus de 2 visites par semaine à domicile) ou au cours de périodes critiques de transition telle que la sortie de l'hôpital.

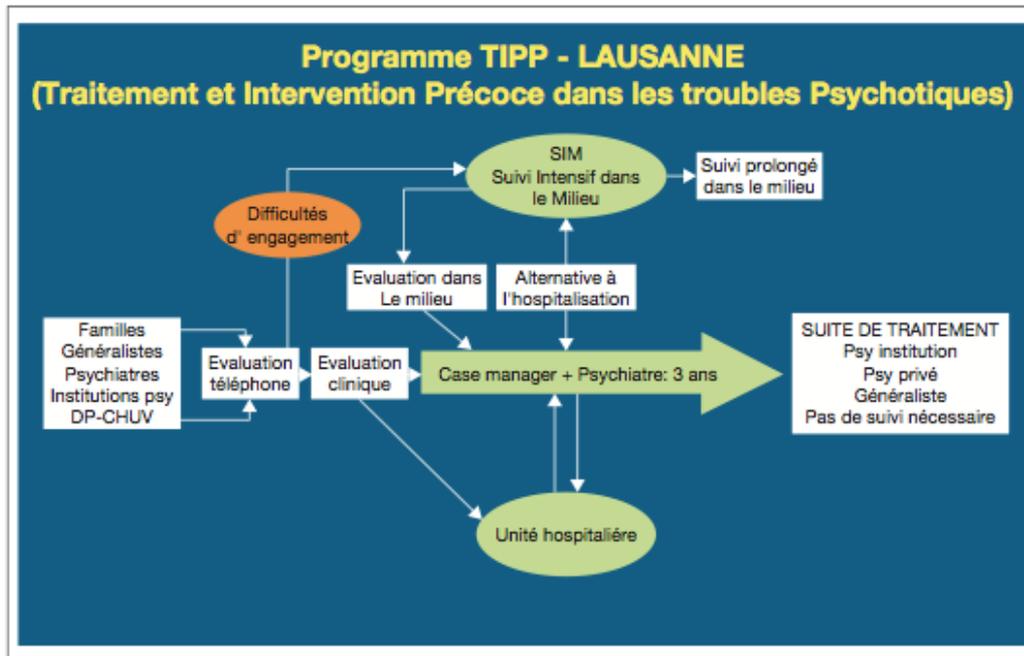


Figure 8 : Organisation du programme TIPP

#### 9.3.4.2 La recherche au TIPP

Le programme TIPP dispose d'un système d'enregistrement des données dans un but de suivi et d'auto-évaluation du dispositif, mais également dans l'idée de récolter des données utiles pour la recherche. Ont ainsi été mis en route des projets de recherche fondamentale dans le domaine de la psychopathologie, de la pharmacologie et des neurosciences. Les résultats du service s'avèrent nettement positifs concernant l'adhésion aux soins, le taux d'interruption de suivi étant actuellement de 10 %, comparé avec le taux préalable de 50 % à Lausanne. De plus, la majorité (54%) des patients ne nécessitent pas d'hospitalisation au cours des trois années du suivi. Le succès du programme a conduit le département de la Santé Publique et la direction du centre hospitalier universitaire vaudois à soutenir un projet d'implantation d'équipes mobiles et d'intervention précoce dans les autres secteurs du canton de Vaud, pour un total de 540 000 habitants couverts (Baumann et al., 2013; Conus et al., 2010).

#### Conclusion

La Suisse jouit donc d'un système de santé propice à l'épanouissement de l'intervention précoce. Malgré son découpage en 26 cantons, qui disposent chacun d'un gouvernement propre, il existe plusieurs initiatives nationales. Le SWEPP notamment favorise le partage des connaissances et l'implémentation des services. D'importants efforts ont été faits en faveur de la formation des professionnels et particulièrement des médecins généralistes. L'élaboration d'une check-list des signes d'alarme pour détecter les états mentaux à risque est une initiative appréciée de ces derniers. Les modalités de soins proposées par les services sont diverses. On peut signaler entre autres la création d'une application pour l'accompagnement des adolescents à risque, ou l'élaboration de brochures attractives pour les jeunes sur les questions qui les préoccupent. Les hospitalisations, lorsqu'elles sont nécessaires, sont adaptées aux jeunes, avec des activités conçues pour eux. Le service TIPP a d'ailleurs des résultats très positifs concernant l'adhésion aux soins.

## **10 Italie**

### 10.1 Le contexte italien

#### 10.1.1 Historique

L'organisation de la psychiatrie en Italie connaît un tournant fondamental en 1978 avec la promulgation de la loi Basaglia. Celle-ci fait passer le pays d'un système basé sur l'hospitalisation à des soins essentiellement ambulatoires et fait de l'Italie un leader du mouvement mondial de désinstitutionnalisation. La réforme s'appuie sur quatre mesures principales: la fermeture progressive des hôpitaux psychiatriques, la restriction des hospitalisations sans consentement, la création d'unités de psychiatrie générale pour les admissions aiguës de 15 lits maximum et l'ouverture de centres de santé mentale communautaires sectorisés. Cependant, la loi Basaglia n'ayant pas prévu de standard pour la conduite de la réforme et l'établissement de la nouvelle offre de soins, l'organisation en a été confiée aux régions, avec pour résultat une hétérogénéité importante à travers l'Italie. Pour circonvenir à ce problème, un plan national de deux ans émanant du ministère de la santé a été lancé en 1998-2000 (de Girolamo & Cozza, 2000).

#### 10.1.2 Organisation des soins de santé mentale en Italie

Le système de santé italien repose majoritairement sur le service public financé par l'état, sous la houlette nationale du ministère de la santé mais dont la gestion est confiée aux régions. Ceci entraîne des variations importantes dans l'organisation des soins à travers le pays. Les soins de santé mentale reposent désormais sur l'ambulatorio. Les usagers peuvent consulter directement sans passer par les médecins généralistes (toutefois ceux-ci sont souvent impliqués dans la prise en charge des troubles légers à modérés). Si le nombre de psychiatres par habitants est satisfaisant (18 pour 100 000 en 2013), il est en revanche largement inférieur à la moyenne de l'OCDE pour les infirmiers psychiatriques et les psychologues (3 pour 100 000 habitants contre 18/100 000 en moyenne pour ces derniers).

### 10.2 Programma 2000

#### 10.2.1 Description du programme

Le premier service de détection et d'intervention d'Italie a ouvert ses portes à Milan en 1999. L'adressage peut se faire par les professionnels aussi bien que par le patient lui-même ou ses proches. Les critères d'inclusion sont l'âge de 17 à 30 ans, l'appartenance au secteur géographique du programme et l'existence d'un premier épisode psychotique avec une DPNT de moins de 2 ans (défini d'après les critères DSM et CIM 10) ou d'un état mental à risque de transition. L'évaluation clinique initiale des patients à risque repose sur l'ERIRAOS, la GAF et la BPRS. Sont considérés comme critères d'exclusion les signes en faveur d'un trouble affectif sous-jacent et l'existence d'un trouble de l'usage de substances s'il s'accompagne d'une dépendance. Les soins sont variés et dispensés sur une durée maximale de 5 ans. Ils comprennent des interventions de psycho-éducation pour les jeunes, la psychothérapie individuelle par TCC, les interventions familiales (soutien et éducation), les groupes thérapeutiques (résolution de problèmes, affirmation de soi, gestion du stress, addictions...), les groupes d'activités (musique, langue, informatique...), le soutien psycho-social, notamment à l'éducation et à l'emploi, et enfin, la pharmacothérapie en cas de symptômes psychotiques ou de comorbidités invalidantes.

#### 10.2.2 Résultats

En 10 ans de fonctionnement, le service a reçu 378 adressages, la plupart de services de psychiatrie générale publics. Trois cent quarante deux patients ont été évalués et 168 sujets PEP et UHR ont été inclus. Le taux d'admission moyen a augmenté progressivement pour atteindre 20 cas/an, dont environ 12 PEP. Avec un secteur de 200 000 habitants et une incidence annuelle de 15 cas/100 000, de nombreux cas de premiers épisodes ne sont pas identifiés par le service. Ceci peut être lié à une prise en charge initiale dans le secteur privé, jusqu'à ce qu'une évolution péjorative entraîne un adressage vers le public, entraînant une DUP supérieure à 2 ans. Pour lutter contre ce phénomène et améliorer la détection des cas de psychoses émergentes, Programma 2000 a mis en place des programmes d'éducation du public et des professionnels de santé, notamment dans les soins primaires. En ce qui concerne les sujets UHR, le taux

de transition observé est très faible: 2,8% à deux ans. Cela peut s'expliquer par l'efficacité du programme mais aussi, selon les auteurs, par de larges critères d'inclusion menant également à l'admission de sujets non à risque (effet de dilution).

Du point de vue économique, une étude parue en 2011 a examiné le rapport coût/efficacité du programme comparé à un traitement standard dans la région. Trois types de coûts étaient évalués: ceux des soins ambulatoires, des soins intra-hospitaliers et des lieux de vie institutionnels. Globalement les coûts étaient plus élevés pour l'intervention précoce pendant les deux premières années puis se stabilisaient pour devenir comparables au traitement standard à 5 ans (39 671 euros pour le premier et 42 810 euros pour le second). Toutefois les patients de programma 2000 étaient moins souvent et moins longtemps hospitalisés, entraînant donc des frais d'hospitalisation nettement moindres. Des résultats comparables ont pu être observés dans le service londonien OASIS (McCrone et al., 2010).

En conséquence, après une dizaine d'années d'existence, les auteurs ont pu conclure à la faisabilité d'un tel programme en Italie, qui ne s'avère pas plus coûteux que le traitement standard. Il est de surcroît bien accepté par les patients qui adhèrent largement aux soins et permet de réduire considérablement les hospitalisations (Cocchi et al., 2008, 2011; Meneghelli et al., 2010).

### 10.3 GET UP PIANO Trial

L'Italie a conduit de 2010 à 2011 une étude de grande envergure financée par le ministère de la santé. Il s'agit d'un essai multicentrique, impliquant tous les centres de santé mentale de deux régions entières (Veneto et Emilia Romagna) plus les villes de Florence, Milan et Bolzano; soit une population de 10 millions d'habitants. L'objectif principal était de comparer à 9 mois l'efficacité d'une intervention psychosociale précoce dans les centres communautaires versus un traitement standard, en terme de symptomatologie positive et négative et de jours d'hospitalisation. Les critères d'inclusion étaient l'âge de 18 à 54 ans, la présence de symptômes psychotiques et un premier contact avec les soins de santé mentale initié en raison de ces symptômes. Le traitement testé était basé sur la TCC, le case management et la psycho-éducation des familles et était dispensé directement dans les centres communautaires existants, et dont les équipes avaient suivi 6 mois de formation préalable. Le traitement standard reposait sur les soins habituellement dispensés dans les centres communautaires.

Au total, 117 centres ont été randomisés et 444 patients ont été inclus. Les patients du bras expérimental ont montré une amélioration plus importante des symptômes d'après la PANSS. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le plan du nombre de jours d'hospitalisation nécessaires pour les patients des deux bras. Pour les résultats secondaires, le traitement expérimental permettait aussi l'amélioration du fonctionnement global (d'après l'EGF), du bien-être émotionnel (d'après l'échelle de Hamilton) et du vécu des symptômes délirants (d'après la Psychotic Symptom Rating Scale (PSYRATS)). Il n'y avait pas non plus de différence des taux de ruptures des soins pour les patients des deux groupes. Ces résultats sont donc en faveur de l'efficacité et de la faisabilité de certaines mesures essentielles de l'intervention précoce dans les centres de santé mentale généralistes italiens. Cela constituerait d'après les auteurs une alternative valable dans les pays où le modèle des services indépendants (stand-alone) est difficilement applicable à grande échelle (Ruggeri et al., 2012, 2015).

### 10.4 Recommandations nationales

#### 10.4.1 Objectifs

En 2007, alors que les stratégies de l'intervention précoce sont toujours sujettes à discussion, l'institut national de santé italien produit des recommandations nationales. Elles n'ont pas pour but de décrire les modalités de soins précises à mettre en place dans les services, mais d'évaluer la littérature existante de façon à conclure sur l'utilité et la faisabilité des différentes mesures proposées. Celles ci sont notées d'après le niveau de preuves et le grade de recommandation. L'objectif de ce travail était de répondre à plusieurs questions fondamentales dans le domaine de l'intervention précoce chez les sujets à haut risque et présentant un PEP et aux questions relatives à l'organisation des soins. Les questions posées par rapport aux sujets à risque sont les suivantes:

Quelle est l'efficacité de l'intervention précoce chez les sujets à haut risque?

Quels sont les instruments disponibles pour leur identification?

Quel est le rôle des traitements pharmacologiques?

Quel est le rôle des interventions psychologiques (dont la psychothérapie, la psycho-éducation, les interventions familiales et psychosociales)?

Quel est le modèle de service le plus à même d'identifier les patients à risque?

Les autres sont relatives au diagnostic et à la prise en charge des premiers épisodes psychotiques.

#### 10.4.2 Résultats

Au moment de la rédaction de ces recommandations, les publications concernant les sujets à risque restaient relativement rares et comprenaient d'importantes limitations méthodologiques (petits échantillons, durées de suivi trop brèves). En conséquence, il n'était pas possible de conclure formellement à l'efficacité de l'intervention précoce sur la prévention de la transition ou l'amélioration du pronostic. De même en ce qui concernait le traitement médicamenteux. La TCC avait en revanche montré son efficacité dans la réduction des symptômes psychotiques, des comorbidités anxieuses et dépressives et l'amélioration des compétences sociales. La valeur prédictive des outils diagnostiques restait elle aussi incertaine. Ainsi, le groupe de travail concluait qu'il n'était pas possible de produire de recommandations claires concernant l'efficacité de l'intervention précoce pour les sujets à risque. En revanche, des conclusions plus fermes ont été apportées sur la prise en charge des premiers épisodes. Il s'agit de fournir un diagnostic précoce et un traitement rapide et multi-dimensionnel (antipsychotiques, interventions familiales et entraînement aux habiletés sociales notamment). Le service doit se montrer flexible, adapter les soins aux besoins de chaque patient et si possible être indépendant des services de psychiatrie traditionnels. A cela doivent s'ajouter des campagnes d'information à destination du public et des professionnels au contact des jeunes (De Masi et al., 2008).

Ainsi en Italie, la création du service du Programma 2000 et l'élaboration de recommandations nationales ont été deux événements fondamentaux à l'origine du développement de l'intervention précoce, cependant celle-ci s'est faite lentement et de façon inhomogène.

#### 10.5 Etat des lieux de l'intervention précoce en Italie

En 2015, une étude à grande échelle dresse l'état des lieux de l'intervention précoce à travers l'Italie. Tous les directeurs des départements de santé mentale du pays se sont vus envoyer un questionnaire sur leurs activités en lien avec l'intervention précoce. Chaque département comprend un ensemble de centres de consultation, de petites unités intra-hospitalières et de structures d'hébergement. La population des départements varie de 200 000 à 400 000 habitants. Sur les 216 centres interrogés, 103 ont fournis des informations (soit un taux de réponse de 48%). Parmi les répondants, 45 sur 103 (44%) ont indiqué avoir une activité d'intervention précoce, c'est à dire environ 20% du total des départements italiens. Ces services sont essentiellement situés dans le nord et le centre du pays.

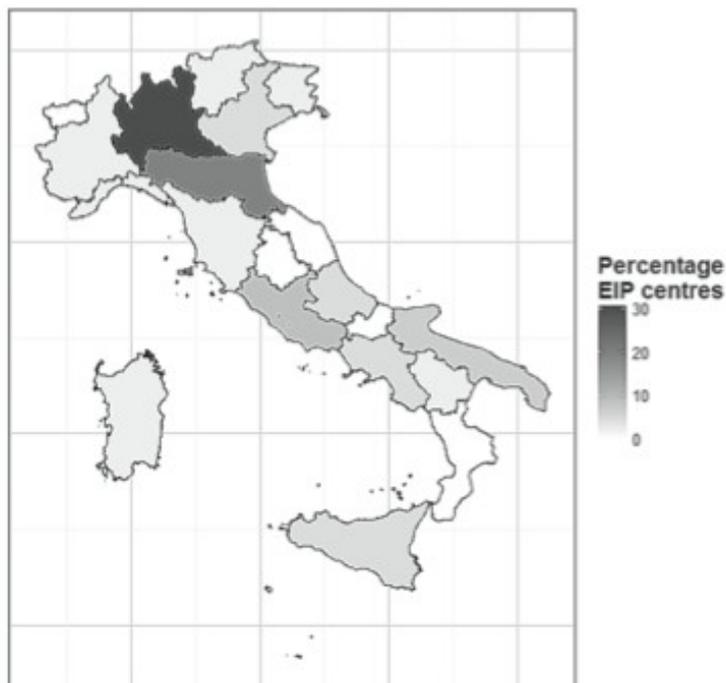


Figure 9: Répartition des services d'intervention précoce en Italie

La plupart des soins d'intervention précoce sont en fait dispensés par les équipes des centres de santé mentale généralistes (pour 35 d'entre eux) et sont basés dans les mêmes locaux (contrairement aux préconisations internationales). Seuls 10 centres rapportaient l'existence d'une équipe autonome. Cette approche, souvent liée à un manque de moyens, peut être délétère, eu égard notamment aux efforts de déstigmatisation.

L'accessibilité totale, c'est à dire une ouverture 24/24h et 7/7 jours était garantie pour 6 centres sur 45 (13%). La grande majorité des équipes disposaient d'au moins un psychiatre et un psychologue (97%). Parmi les autres professionnels, les infirmiers et les éducateurs étaient plus fréquemment cités que les travailleurs sociaux et les ergothérapeutes. Les centres du sud avaient en moyenne de plus faibles effectifs. À l'exception de 3 centres, les équipes avaient été spécifiquement formées (par des séminaires internes pour 71%, des séminaires externes pour 78% et par des supervisions continues pour 60%).

Les deux tiers des services d'intervention précoce (29 sur 45) prenaient en charge à la fois les premiers épisodes et les sujets à haut risque. Seuls deux services sur 45 étaient dédiés aux seuls états à risque. Trente et un pour cent des patients étaient adressés par un médecin généraliste, la même proportion par un service de psychiatrie générale et 9% par un service de pédopsychiatrie. Vingt-neuf pour cents des patients venaient d'eux-mêmes.

Tous les centres affirmaient suivre au moins un guide de recommandations spécifiques de l'intervention précoce, dont les guides italiens (pour 44% des répondants), anglais ou australiens. Cependant, environ un tiers des équipes utilisait des recommandations non officielles, c'est à dire plutôt des protocoles développés en interne. Une particularité des équipes italiennes réside dans leur utilisation fréquente d'instruments diagnostiques généraux comme la BPRS (pour 15 services) ou la PANSS (n=12) plutôt que les échelles de dépistage spécifiques comme l'ERiraos (n=6) ou la CAARMS (n=1). De même les échelles de fonctionnement comme l'EGF sont relativement peu employées (n=8).

Pour débiter le traitement médicamenteux des premiers épisodes, toutes les équipes choisissaient un antipsychotique atypique à faible dose. Pour les sujets à haut risque, 55% des centres ont répondu être susceptibles de prescrire un antipsychotique si besoin. L'utilisation des antidépresseurs et anxiolytiques pour ces patients était fréquentes puisque respectivement 30% et 34% des centres y avaient recours. Les psychothérapies étaient dispensées dans 93% des centres, avec une certaine variabilité dans les techniques et les procédures employées, la TCC étant la plus fréquente. Quatre-vingt-quinze pour cent des équipes fournissaient une forme de psycho-éducation et 80% incluaient les interventions familiales dans leurs pratiques. La moitié des structures proposaient des programmes de réhabilitation, qui variaient d'ailleurs entre la pratique sportive, l'art thérapie, la résolution de problème, le soutien à la recherche d'emploi... etc.

La tenue de programmes d'information et de sensibilisation a été rapportée par 40 à 60% des programmes. Leurs cibles principales étaient les médecins généralistes (47%) et les autres professionnels de santé (69%). Environ un quart s'adressaient au public, le plus souvent grâce à des initiatives scolaires.

Ainsi, les départements de santé mentale italiens se sont lentement investis dans l'intervention précoce, avec 45 centres déclarés en 2015. Cependant leur développement est très inégal dans la répartition géographique mais aussi dans les modalités de soins proposées et le suivi des recommandations. Le manque de moyens n'en est peut-être pas la seule raison. L'accessibilité physiquement limitée et la diversité des besoins des usagers peuvent également jouer un rôle. Par ailleurs, l'évaluation et l'auto-évaluation des pratiques est insuffisante pour s'assurer de leur qualité et de leur efficacité.

Pour tenter de pallier à ces problèmes et promouvoir le modèle de l'intervention précoce, l'Association italienne d'Intervention Précoce pour la Psychose a édité en 2014 un document suggérant une réorganisation majeure des services de psychiatrie. Ceux-ci devraient plutôt être orientés selon leurs fonctions (comme la prévention, la phase aiguë, la réhabilitation à moyen ou à long terme, les interventions à caractère médico-sociales...), ce qui serait plus cohérent avec un modèle des troubles mentaux selon les phases de développement (vulnérabilité, phase prodromique, premiers épisodes, évolutions, chronicisation, handicap...). Selon les auteurs, le modèle classique avec ces centres ambulatoires, unités d'hospitalisation et hôpitaux de jour doit être dépassé pour considérer les troubles mentaux selon un point de vue dynamique. Pour ce faire, il est suggéré que les financements soient redistribués. Les économies attendues du point de vue de l'hospitalisation et des structures médico-sociales pourraient être utilisées pour le développement de l'intervention précoce et la formation des équipes (Cocchi et al., 2015; Ghio et al., 2012; McDaid, 2016).

### Conclusion

Le mouvement de désinstitutionnalisation particulièrement marqué en Italie, avec une réorientation vers les soins ambulatoires, a instauré un contexte relativement propice au développement de l'intervention précoce. Deux phénomènes en particulier ont eu un rôle de catalyseur: la création du service programma 2000 et ses résultats et l'élaboration de recommandations nationales, même si en 2007, il n'a pas été possible de parvenir à un consensus pour la prise en charge des états mentaux à risque de transition. Un grand projet d'étude, concernant près de 10 millions d'Italiens, a pu être lancé grâce à des fonds gouvernementaux. Il en ressort que l'implémentation de l'intervention précoce sous forme de soins intégrés aux services classiques serait une alternative envisageable.

Malgré leur relative extension, les services italiens présentent de nombreuses faiblesses. Ils sont très hétérogènes tant sur le plan de la répartition géographique (le sud étant défavorisé par rapport au nord et au centre du pays) que dans les modalités de soins proposées. Les soins sont le plus souvent dispensés par des équipes non spécialisées, les outils diagnostiques spécifiques sont assez peu utilisés et les "recommandations" suivies sont souvent issues de protocoles internes. Beaucoup de patients au stade précoce de la maladie ne seraient pas pris en charge par les services d'intervention précoce, qui incluent en moyenne 12 nouveaux cas de premier épisode psychotique par an.

L'Association italienne d'Intervention Précoce pour la Psychose (AIPP) suggère une nouvelle réforme du système de santé mentale, basée sur une vision dynamique des troubles et orientée vers le rétablissement. Selon l'AIPP, cette réforme impliquerait une réorganisation de la psychiatrie en différents domaines: la prévention, l'intervention précoce, la réhabilitation psychosociale, et psychiatrie légale.

## **11. Europe Centrale**

### 11.1 Contexte

Une étude a été menée entre 2017 et 2018 sur le développement de la détection et de l'intervention précoce dans 23 pays d'Europe centrale et de l'Est (Maric, Andric Petrovic, et al., 2019). Il s'agit de l'une des premières sur le sujet, après le travail de Winkler et son équipe en 2017 qui portait plus largement sur

les soins de santé mentale dans cette même région d'Europe (Winkler et al., 2017).

Ce dernier montrait que les systèmes de santé mentale sont très largement hospitalo-centrés, qu'il existe peu d'offres ambulatoires de qualité, et que la recherche y est faiblement investie.

## 11.2 État des lieux

Le travail de Maric et de son équipe aborde trois aspects de l'intervention précoce: les ressources éducatives pour les professionnels et les initiatives d'informations du public, les politiques concernant l'implémentation de services spécialisés dans le dispositif national de santé mentale et l'implémentation, la répartition et l'organisation des services. Dix-sept pays sur les 23 questionnés par email ont répondu. Il s'agit de l'Albanie, l'Arménie, la Biélorussie, la Bosnie Herzégovine, la Bulgarie, la Croatie, la République Tchèque, l'Estonie, la Hongrie, la Lettonie, la Moldavie, la Pologne, la Roumanie, la Russie, la Serbie, la Slovakia et l'Ukraine. Il n'y a pas eu de réponses de la part de l'Azerbaïdjan, de la Georgie, de la Lituanie, de la Macédoine, du Montenegro et de la Slovénie. Il faut signaler que la Russie est comptée dans cette étude comme un pays d'Europe de l'Est (Maric, Andric Petrovic, et al., 2019).

### 11.2.1 Les ressources éducatives et l'information du public:

Sur les 17 pays répondants, seulement cinq disposaient de recommandations nationales sur la schizophrénie comprenant un chapitre dédié à la détection et à l'intervention précoce. Neuf pays ont rapporté des initiatives locales pour accroître la formation et les compétences. Il s'agit par exemple en Russie de séminaires à l'intention des professionnels organisés par l'Institut de recherche en psychiatrie de Moscou ou bien en Pologne de meetings et de conférences. Pour ce qui est de l'éducation du public, huit pays ont rapporté l'existence d'initiatives de communication et d'information sur les troubles psychotiques, via les journaux, les médias ou internet. Il existe par exemple un site internet serbe et un site slovaque (Maric, Andric Petrovic, et al., 2019).

### 11.2.2 Les politiques de santé mentale

Seules la Russie et la Lettonie mentionnent l'existence d'initiatives nationales pour le développement de l'intervention précoce. Il s'agit d'un plan national établi par le ministère de la santé en Russie et d'étude à l'échelle du pays pour la Lettonie. La république Tchèque annonçait la mise en place d'un tel plan à court terme. Les ministères de la santé de Bosnie Herzégovine et d'Ukraine avaient déjà souligné l'importance du dépistage et de l'intervention précoce dans leur dernier plan de santé mentale. Toutefois, la majorité des pays d'Europe centrale et de l'Est ne disposent pas de plan national ou de programme de développement concernant l'intervention précoce (Maric, Andric Petrovic, et al., 2019)

### 11.2.3 La distribution et l'organisation des services existants

Au moment de l'étude, sept pays disposaient de services spécialisés: la Biélorussie, la Croatie, l'Estonie, la Pologne, la Russie, la Serbie et l'Ukraine. Pour cinq d'entre eux, le nombre de services était de 1 à 3; 4 à 5 en Ukraine et plus d'une cinquantaine ont été rapportés sur le territoire russe.

En ce qui concerne la localisation de ces services, ils sont situés au sein des hôpitaux psychiatriques, sauf en Russie qui dispose aussi de centres communautaires. Tous sont financés par l'état, sauf la Pologne où les fonds proviennent aussi de subventions pour la recherche.

La plupart des patients venaient d'eux-mêmes ou à l'instigation de leurs proches; les soins primaires ne sont que la deuxième source d'adressage. Les professionnels de l'éducation jouent un rôle dans le parcours de soins seulement en Estonie et en Pologne (Maric, Andric Petrovic, et al., 2019).

### 11.2.4 La prise en charge des sujets à risque

L'évaluation clinique se fait en premier lieu par la SIPS (traduite dans la langue du pays), en second par la CAARMS et l'ERIRaos.

Les traitements antipsychotiques sont utilisés dans le traitement dans 3 des 6 pays répondants. Tous ces pays ont mis en place des interventions non médicamenteuses pluridisciplinaires, dont les interventions familiales, l'entraînement aux habiletés sociales, le soutien à l'éducation et la prise en charge addictologique. Deux pays font en plus appel à la remédiation cognitive (Maric, Andric Petrovic, et al., 2019).

### 11.3 Les obstacles

Les facteurs inhibant le développement de l'intervention précoce sont également analysés. Sans surprise, le manque de ressources financières et de moyens humains est le plus fréquemment cité. D'après l'OMS, le financement alloué à la santé mentale varie dans les pays d'Europe centrale et de l'est entre 1,4 % (Bulgarie) et 8 % (Slovénie) du budget total de santé. A titre de comparaison, il est de 11 % en Allemagne. De même pour le nombre de psychiatres pour 100000 habitants qui est compris entre 1,3 (Albanie) et 13 (Croatie), alors qu'il est de 15 en Allemagne. Les pays ne disposant pas de services d'intervention précoce mentionnent aussi comme obstacle l'absence de recommandations pour le diagnostic et le traitement des UHR.

Il existe peu de publications par des chercheurs d'Europe centrale et de l'est sur les troubles psychotiques débutants. On trouve également peu d'informations à propos des services de soins sur internet. On notera cependant que la Serbie et l'Autriche (qui ne fait pas partie de l'étude précédente) bénéficient chacune d'un service d'intervention précoce membre de l'IEPA : le First Episode and Early Psychosis Assessment à Vienne et le Department for Research and Early Interventions in Psychiatry à Belgrade (Maric, Andric Petrovic, et al., 2019).

En conclusion, l'intervention précoce dans les pays d'Europe centrale et de l'Est est fragilisée par la fréquente absence de recommandations nationales. L'adressage est le fait des proches plutôt que des professionnels du fait du manque de connaissance de ces derniers. Les services sont très souvent situés à l'hôpital, ce qui va à l'encontre des principes d'accessibilité, d'acceptabilité pour les jeunes et de déstigmatisation recommandés. Il existe aussi un manque d'initiative pour informer le public et former les professionnels. Il semble que cette méconnaissance concerne également les décideurs de santé publique, ce qui explique en partie le peu d'enthousiasme des gouvernements à soutenir le développement de l'intervention précoce, en plus du manque global de moyens humains et financiers.

## **12. Les Pays asiatiques**

### 12.1 Le Japon

#### 12.1.1 Les soins psychiatriques au Japon

La psychiatrie au Japon a longtemps été basée sur l'hospitalisation. Au contraire des mouvements de désinstitutionnalisation survenus dans les pays occidentaux dans les suites de la seconde guerre mondiale, le nombre de lits de psychiatrie au Japon a augmenté jusque dans les années 1990. Des lois ont ensuite été promulguées en faveur des droits des malades et des soins au sein de la communauté, mais les changements sont très lents. Le Japon reste aujourd'hui de loin le pays de l'OCDE avec le plus grand nombre de lits par habitants, 290 pour 100 000 habitants en 2014, soit trois fois plus que la France (Kanehara et al., 2015; Mizuno et al., 2005). Ceci s'explique en partie par le fait que la grande majorité de ces lits font aujourd'hui partie de groupes privés, non concernés par la politique nationale de désinstitutionnalisation (Kanata, 2013; Suzuki et al., 2018).

Ainsi la psychiatrie au Japon reste centrée sur l'hospitalisation, avec de longues durées de séjour. D'autres part, la surmédication des patients est un problème notoire, reconnu et combattu par le ministère de la santé (Mizuno et al., 2012).

#### 12.1.2 Société japonaise et psychiatrie

Les soins psychiatriques restent peu engageants aux yeux des japonais, qui semblent globalement plus réticents que les occidentaux à consulter (Kanehara et al., 2015). De plus, malgré les campagnes d'information (qui concernent surtout les troubles dépressifs et la démence) et le changement d'appellation de la schizophrénie (désormais nommée trouble de l'intégration), les troubles psychotiques souffrent toujours d'une importante stigmatisation.

Des études récentes ont cherché à déterminer les difficultés que peuvent rencontrer les patients pour accéder aux soins. En plus de la stigmatisation de la psychiatrie et de troubles psychotiques en particulier,

sont mentionnés l'absence de besoins perçus, la méconnaissance des maladies et des services et le manque de temps pour y accéder (Kanehara et al., 2015; Nemoto et al., 2012).

### 12.1.3 Le développement de l'intervention précoce au Japon

Malgré son retard dans le domaine de l'intervention précoce, de récents efforts ont été faits pour promouvoir son développement. Des études ont été conduites (certaines avec des fonds gouvernementaux) pour déterminer si les concepts et recommandations établis dans les pays occidentaux pouvaient s'appliquer au Japon et à sa culture. C'est globalement le cas. Les résultats montrent que la DPNT et les taux de transition des états mentaux à risque vers la psychose sont comparables aux chiffres occidentaux (Matsumoto et al., 2019). Cependant, il existe des particularités nationales dont il convient de tenir compte. La stigmatisation nécessite de mettre l'accent sur les campagnes d'information du public. De plus, il n'existe pas au Japon de système de médecine générale comme nous l'entendons, c'est à dire que les médecins traitants ne sont pas formés aux soins primaires, mais ont reçu une formation spécialisée par exemple en médecine interne, pédiatrie etc.. (Mizuno et al., 2012). En conséquence il convient également de former ces praticiens et les autres professionnels en contact avec les jeunes pour favoriser un dépistage précoce. Une autre différence est notable, c'est la faible consommation de cannabis chez les jeunes présentant un état mental à risque de transition (Matsumoto et al., 2019).

### 12.1.4 Les services prenant en charge les états mentaux à risque

#### 12.1.4.1 Il Bosco:

Il Bosco fait partie du centre universitaire médical de Toho à Tokyo. Il a été créé en 2007 et accueille les jeunes patients présentant un état mental à risque de transition psychotique ou un premier épisode constitué, jusqu'à 30 ans.

L'équipe soignante est composée de psychiatres, d'infirmiers, d'ergothérapeutes, de psychologues, de travailleurs sociaux et d'éducateurs. L'unité Il Bosco se charge avant tout de prodiguer des interventions psycho-sociales aux patients dont le diagnostic et le suivi médical se font sur un autre site, la Youth Clinic, au sein du centre universitaire.

Là-bas, le diagnostic comprend un premier temps de dépistage, réalisé grâce à l'auto-questionnaire PRIME Screen révisé. Le deuxième temps repose sur la version japonaise de la SIPS. L'évaluation est complétée par des examens neuro-cognitifs et de neuro-imagerie. Un plan de soins personnalisé est ensuite établi. Le traitement psychosocial comprend la remédiation cognitive, la TCC, l'entraînement aux habiletés sociales, la psychoéducation individuelle et familiale, les activités physiques, le soutien à l'emploi et à l'éducation. Un traitement médicamenteux par antidépresseurs ou anxiolytiques peut être envisagé pour les sujets qui le nécessitent. La durée des soins est en général de un an mais peut être étendue à 2 ans selon les besoins du patient.

Le service joue également un rôle d'information et d'éducation dans la communauté. Des brochures et flyers sur la psychose débutante sont distribués aux patients, à leurs familles et aux professionnels de l'éducation. Le site internet fournit des informations accessibles sur les troubles psychiatriques et sur les services de soins disponibles (Mizuno et al., 2009; Nemoto et al., 2012).

#### 12.1.4.3 Early detection and intervention project in Toyama: The Consultation and Service in Toyama (CAST)

Il s'agit d'un service créé en 2006 à l'hôpital universitaire de Toyama. Il est dédié aux jeunes de 15 à 30 ans présentant un état mental à risque de transition psychotique. Ses objectifs sont l'évaluation et la délivrance d'interventions spécialisées, la réduction de la DPNT, la contribution à la recherche sur la phase prodromique, l'innovation et l'amélioration des pratiques. L'adressage peut être fait par l'entourage ou par le patient lui-même. Les premiers contacts se font généralement dans des lieux "non psychiatriques". En cas de possible EMAR, les jeunes sont adressés vers le centre pour une évaluation plus détaillée, avec passation de la CAARMS et d'examens neuropsychologiques, IRM, EEG etc. Le traitement repose sur le case management, la TCC et selon les besoins le traitement médicamenteux à faibles doses (Mizuno et al., 2009)

#### 12.1.4.4 Le Sendai At risk mental state and First Episode service (SAFE Clinic)

Depuis 2004, ce service prend en charge des patients à risque de 14 à 35 ans selon les critères UHR. Le diagnostic se fait grâce à une version japonaise de la CAARMS. Les critères d'exclusion sont les antécédents de troubles psychotiques ou d'épisode maniaque, les troubles de personnalité sévères avec un risque suicidaire ou hétéro-agressif important, les troubles de l'usage de substances ou dépendances dans l'année de l'inclusion, le retard mental (QI<70) et les troubles neurologiques à l'origine des symptômes psychiatriques.

Tous les patients bénéficient d'un suivi par un psychiatre, qui occupe une place centrale dans la prise en charge, en collaboration avec les psychologues et travailleurs sociaux. Les soins reposent sur la psychothérapie de soutien ou la TCC, les interventions psychosociales et la psychoéducation des jeunes et de leur famille. En cas d'état psychiatrique instable, un traitement par antipsychotiques de seconde génération peut être prescrit, de même que des antidépresseurs ou benzodiazépines.

Une étude prospective naturaliste a suivi 106 patients de la clinique inclus entre 2004 et 2012 pendant 2,4 ans. Au total sur cette période, 414 patients avaient été adressés au service, 111 présentaient un EMAR et 79 un premier épisode constitué. Les deux tiers d'entre eux étaient adressés par un psychiatre. Le taux de transition cumulé était de 11.1% à 12 mois, 15.4% à 24 mois, et 17.5% à 30 mois. À la fin du suivi, environ 30% des patients avaient reçu un traitement antipsychotique. Par rapport aux sujets n'ayant pas transité, les patients ayant développé un trouble psychotique présentaient des symptômes psychotiques atténués plus sévères, avec des perturbations du sentiment des limites du soi, des troubles du cours de la pensée et des perturbations d'ordre émotionnel. Ces résultats concordent avec ceux des études occidentales en terme de psychopathologie, de taux de transition et de prescription d'antipsychotiques chez les sujets à risque (Katsura et al., 2014).

#### 12.1.4.4 Le Youth Club

Le Tokyo Youth Club est une plateforme internet qui fournit des informations sur la prévention et le traitement des maladies mentales destinées aux jeunes de la fin de l'adolescence au milieu de la vingtaine, ainsi qu'à leur famille. La version révisée du PRIME Screen Test (l'auto-questionnaire de l'université de Yale) a été traduit en japonais et est disponible en ligne. Selon les résultats, des centres adaptés sont proposés pour une éventuelle consultation. Toutes les demandes faites par email se voient apporter une réponse, avec si besoin, un adressage vers le centre ou l'hôpital adéquat (<http://www.tokyo-yc.org/>).

#### 12.1.5 La Société Japonaise pour la Prévention des Troubles Psychiatriques (JSPD)

La Société Japonaise pour la Prévention des Troubles Psychiatriques (JSPD) a été fondée en 1996, après une conférence sur la "prévention possible de la schizophrénie". Elle s'est donnée pour objectif la promotion de la pratique clinique et de la recherche sur la prévention des troubles mentaux. Outre les actions de communication et de formation, la JSPD, sous la direction du Pr Mizuno (Il Bosco), a édité en 2017 des recommandations nationales sur le traitement et l'implémentation de l'intervention précoce pour la psychose débutante. Elles traitent des premiers épisodes psychotiques et des EMAR et sont rédigées en japonais.

A noter que le Japon joue également un rôle sur la scène mondiale avec l'organisation par la JSPD de conférences annuelles internationales sur la prévention des troubles mentaux. Le Pr Mizuno a par ailleurs présidé l'IEPA de 2014 à 2016.

## 12.2 Singapour

### 12.2.1 Introduction

Singapour est une cité-état située sur un ensemble d'îles au sud de la Malaisie. Elle est très densément peuplée (deuxième densité de population mondiale et première d'Asie). De nombreuses ethnies, cultures et religions s'y côtoient. Elle bénéficie d'une économie prospère et moderne. Le système éducatif est

connu pour son exigence et son élitisme, et la pression à laquelle sont soumis les jeunes singapouriens. D'autres parts il existe un système de conscription militaire d'une durée de 2 ans pour tous les hommes de plus de 18 ans (Singapore Army Force). Les mœurs sont plus surveillées et censurées que dans la plupart des pays occidentaux, surtout en ce qui concerne la sexualité et la drogue. Ses lois antidrogues y sont extrêmement répressives. La possession de plus de 500g de cannabis, de 30 g de cocaïne ou de 15 g d'héroïne est passible de la peine de mort, encore régulièrement pratiquée. Le taux d'usage de substances illicites global y est en conséquence très bas (<1 %).

Comme dans nombre de pays développés, l'intérêt pour le concept d'intervention précoce gagne Singapour dès le début des années 2000. Une étude de la DPNT (Chong, Mythily, Lum, et al., 2005; Chong, Mythily, & Verma, 2005) retrouve une durée moyenne de 32,6 mois (médiane de 12 mois). Le constat de cette lenteur dans l'accès aux soins et ses conséquences cliniques délétères donneront l'impulsion nécessaire à l'établissement de services d'intervention précoce.

## 12.2.2 Le Programme d'intervention pour la psychose débutante (EPIP)

### 12.2.2.1 Description

Ce service a vu le jour en 2001 et bénéficie d'un financement gouvernemental. Il repose sur une équipe multidisciplinaire composée de psychiatres, psychologues, travailleurs sociaux, infirmiers et ergothérapeutes. En 2007, le ministère de la santé met en œuvre son premier plan de santé mentale, en y incluant l'EPIP, qui est à ce titre régulièrement évalué sur la base d'indicateurs préétablis. Comme dans la plupart des actions d'interventions précoces, les missions de l'EPIP concernent à la fois l'information du public sur la psychose et la lutte contre la stigmatisation, la facilitation du parcours de soins et bien sûr l'amélioration de la qualité de vie des malades et de leurs aidants.

Pour ce faire, plusieurs stratégies ont été mises en place. Des campagnes d'informations via les médias (TV, sites internet, journaux, magazines) ont été élaborées, inspirées du programme norvégien TIPS. Des liens ont été établis et renforcés avec les partenaires de soins primaires (médecins généralistes, praticiens traditionnels) pour faciliter le repérage et l'adressage des jeunes patients. De même, l'accessibilité du service est optimisée grâce à des sites de consultations décentralisés dans la communauté, dans les universités et à une hotline. En ce qui concerne la prise en charge précoce des troubles psychotiques proprement dite, elle est basée sur les recommandations internationales, à savoir le case management, les interventions psychosociales, la psycho-éducation et l'usage rationalisé des psychotropes, pendant une durée de 2 ans.

### 12.2.2.2 Résultats

Entre 2007 et 2011, 1293 individus ont été évalués et 815 ont été intégrés dans le programme, soit une moyenne de 200 cas par an. Les résultats sont positifs. Une étude de 2012 (Verma et al., 2012) portant sur des sujets présentant un PEP a mis en évidence une diminution de la DPNT (médiane passée de 12 à 4 mois) et un adressage plus direct, par le patient lui-même, la famille ou les soins primaires. L'étude notait également une amélioration des symptômes psychotiques, de fonctionnement global et de retour vers l'emploi ou la scolarité (pour 76,5% des patients pris en charge pendant 2 ans). Bien qu'il soit difficile de dresser une comparaison avec les pays occidentaux pour ce dernier critère, il semble en effet, d'après certaines études, que les taux de rémission soient plus élevés en Asie du sud est que dans les pays d'Europe du nord, ce qui suggère que la culture et l'environnement influencent l'évolution des troubles psychotiques (Haro et al., 2011; Iyer et al., 2010).

## 12.2.3 Le Support for Wellness Achievement Programme (SWAP)

### 12.2.3.1 Description

Le SWAP fait partie du programme EPIP. Il s'agit d'un service spécialement dédié aux sujets à risque de transition psychotique. Il est actif depuis avril 2008. Pour éviter les préjugés associés aux services de psychiatrie, une appellation sans référence directe à la santé mentale a été choisie. De plus, le service est situé au sein d'une polyclinique généraliste pour faciliter l'accès au public.

Il existe également un service du SWAP à l'institut de santé mentale. Ceci permet de faciliter le dialogue et la collaboration avec les services de psychiatrie « traditionnels ».

Le SWAP offre des soins aux jeunes patients en recherche d'aide, de 16 à 30 ans, qui présentent un état mental à risque selon les critères UHR. L'évaluation repose sur la CAARMS (à laquelle les médecins et case managers ont été formés par l'équipe d'Orygen à Melbourne). Ceux dont les symptômes sont induits par l'usage de substances ne sont pas acceptés et sont dirigés vers des soins d'addictologie.

Le traitement repose sur une prise en charge multidisciplinaire, impliquant psychiatres et case managers, mais aussi psychologues et travailleurs sociaux en fonction des besoins individuels. La prescription de traitements psychotropes se fait seulement lorsque les comorbidités ou l'intensité des symptômes psychotiques le justifient. La durée du suivi est classiquement de deux ans.

Le service dispose également d'un site internet facilement accessible, comprenant des informations sur les EMAR, des conseils sur la conduite à tenir pour les jeunes et les proches, ainsi que les coordonnées utiles (<http://www.epip.org.sg/>).

En plus de la communication dirigée vers le public (via des événements, conférences, expositions et site internet) des actions spécifiques ont été instaurées auprès des groupes à risque, au sein des universités notamment. Les « gate-keepers », à savoir dans le cas de Singapour les enseignants, conseillers scolaires et médecins généralistes sont également ciblés. Les actions du SWAP concernent aussi la sensibilisation et la création de réseaux au sein des institutions en contact avec les jeunes comme les ministères de la jeunesse et de l'éducation, les forces armées, les partenaires sociaux...etc. Le SWAP a également élaboré des ateliers destinés aux aidants des personnes à risque pour les aider à mieux comprendre leur situation et mieux communiquer avec eux.

Les jeunes admis dans le programme sont évalués par de nombreux outils psychométriques à leur entrée et tous les 6 mois. Les résultats sont consignés dans une base de données, utilisée dans un but de recherche. Par exemple, le SWAP a contribué à une étude internationale sur l'efficacité des acides gras oméga 3 versus placebo (Patrick D. McGorry et al., 2017).

#### 12.2.3.2 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Les patients sont adressés par des sources très variées : médecins généralistes, polycliniques, centres hospitaliers, psychiatres libéraux, universités, armée (Singapore Armed Forces, SAF), proches et patients eux-mêmes. Des patients sont également adressés par le service de soins aigus de l'Institut de santé mentale.

Parmi les sujets adressés au SWAP, le taux de patients inclus dans le programme est comparable à celui de la clinique PACE et d'OASIS. De même pour les caractéristiques socio-démographiques des patients par rapport aux patients occidentaux. Toutefois, il est intéressant de noter la forte proportion de sujets masculins dans la cohorte singapourienne, qui peut s'expliquer par l'étroite collaboration avec la SAF. Ceci souligne l'importance des actions de prévention ciblées.

Concernant les caractéristiques cliniques des sujets inclus, la majorité appartient au groupe APS et la plupart (74,2%) présentent des comorbidités psychiatriques, ce qui correspond aux chiffres retrouvés dans les cohortes australiennes et européennes. C'est également le cas pour les résultats fonctionnels, avec un score moyen de 57,7 à la GAF, ce qui indique des difficultés modérées dans le fonctionnement global. Par ailleurs 15% des patients pris en charge ont été traités par antipsychotiques au cours du suivi (Rao et al., 2013; Tay et al., 2015).

#### 12.2.4 L'étude Longitudinale des Jeunes à Risque (LYRIKS)

##### 12.2.4.1 Description

Elle a été initiée en 2008 dans le but de déterminer l'implication des facteurs de risque cliniques, neuropsychologiques, biologiques et environnementaux dans l'émergence des troubles psychotiques. Il s'agit donc d'une étude prospective observationnelle contrôlée menée sur une cohorte de jeunes patients âgés de 14 à 29 ans présentant un état mental à risque de transition. Cent soixante-quatorze d'entre eux ont été inclus comme sujets UHR et 495 non UHR, d'après une évaluation par la CAARMS. Des mesures cliniques, neuropsychologiques, biologiques et d'imagerie ont été réalisées sur une durée de 2 ans. La petite surface du territoire géographique et la forte densité de population de Singapour en font un site idéal pour mener une étude unicentrique et tournée vers la communauté. Le recrutement s'est fait selon des modalités multiples, actives et passives. Les premières comprenaient un screening et un recrutement directement auprès des institutions en contact avec les jeunes à risque (système éducatif, forces armées,

pénitentiaires, organisations sociales et bien sûr soins de première ligne), la tenue de meeting, ateliers et autres stands auprès de ces différents partenaires. Les étudiants en psychologie étaient également sensibilisés à la problématique de la prise en charge précoce et à l'étude LYRIKS en particulier. Les approches passives concernaient la publication de journaux, magazines, brochures, et posters, ainsi que la création de réseaux sociaux dédiés sur Facebook et Twitter afin de sensibiliser le public à la question de la santé mentale des jeunes (Lee et al., 2013; Mitter et al., 2014).

#### 12.2.4.2 Résultats

En ce qui concerne les résultats, de même que dans la cohorte du SWAP, les caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon LYRIKS étaient comparables aux données retrouvées dans les études internationales. Les sujets UHR présentaient en outre des performances scolaires et universitaires moins élevées que les sujets contrôles, et des antécédents familiaux de troubles psychiatriques plus fréquents, ce qui concorde avec les résultats des autres études. Les comorbidités anxieuses, addictologiques et surtout dépressives, sont également fréquentes chez les UHR (56,7% de diagnostic d'épisode dépressif majeur). En revanche, le taux de conversion psychotique à 6 mois a été évalué à 3,5 % et à 16,9 % à 2 ans, par comparaison avec les 29,1 % trouvés par Fusar Poli en 2011. Différentes hypothèses ont été évoquées pour expliquer cette différence : d'une part l'usage très rare de toxiques dont le cannabis et l'exclusion des consommateurs actifs de la cohorte agit certainement comme facteur protecteur. Les différences ethniques à elles seules ne peuvent justifier cette différence de taux, puisqu'une étude similaire réalisée à Hong Kong en 2006 retrouvait 29 % de conversion à 6 mois (Lam et al., 2006). D'autre part, l'âge moyen de la cohorte est de 21 ans, alors que celle de l'émergence de la psychose est de 27 ans à Singapour. Les différences méthodologiques entre les études et l'efficacité de la prise en charge (par le SWAP) peuvent également jouer un rôle. Les facteurs prédictifs de transition psychotique mis en évidence sont le taux de chômage et les antécédents d'actes violents (probablement du fait de l'impulsivité) au début de l'étude, ce qui concorde avec les recherches précédentes (C. T. Chan et al., 2018)

### 12.3 Corée du Sud

#### 12.3.1 Introduction

La Corée du sud est économiquement le plus puissant des « quatre dragons d'Asie ». À l'instar de Singapour, le système éducatif y est extrêmement compétitif et les jeunes subissent une pression intense en vue de leur examen de fin de secondaire, à 18 ans. Entre autres caractéristiques socio-culturelles, il convient de noter que la Corée est un pays très connecté en termes d'outils numériques, d'utilisation des réseaux sociaux et d'internet en général. Il faut aussi souligner que le taux de suicide y est l'un des plus élevé au monde (28,1 pour 100000 habitants contre 17,7 pour la France à titre de comparaison). Il s'agit de la première cause de mortalité chez les 15-40 ans.

Le système de santé public diffère de notre modèle, en ce sens que le rôle de gate keeper des médecins généralistes n'existe pas. Il en résulte donc que le premier contact avec la psychiatrie doit souvent se faire directement, par la personne atteinte ou ses proches, sans cette porte d'entrée médicale. Comme la plupart des populations asiatiques, les Coréens sont réticents à se tourner vers la psychiatrie et ont tendance, dans un premier temps du moins, à mettre en place des mécanismes de coping intra-familiaux avant de consulter.

#### 12.3.2 Le parcours de soins des jeunes atteints de troubles psychotiques émergents

Il a été étudié à travers un échantillon de 18 jeunes de 15 à 18 ans, recrutés dans plusieurs centres coréens et répondant à l'un au moins des 3 groupes des critères de UHR. Les résultats sont parus en 2010 (Shin et al., 2016). La durée de maladie non traitée était de 13 mois. À la différence de pays occidentaux comme l'Australie ou le Royaume Uni, l'intervention des proches était déterminante dans l'accès aux soins psychiatriques pour plus de la moitié des sujets UHR ; et un tiers des patients ont recherché de l'aide par eux-mêmes (avec ou sans l'aide de leur famille), le plus souvent sur internet. Ainsi il apparaît que l'entrée dans les soins se fait plus souvent grâce aux jeunes eux-mêmes ou à leurs proches, d'où l'importance des

actions de prévention et de communication auprès du public pour déstigmatiser les troubles et les soins psychiatriques. On signalera qu'à l'instar du Japon, la Corée du sud a également laissé le nom trop négativement de schizophrénie pour un terme signifiant «trouble de l'harmonisation» que le public semble bien accepter (Kwon et al., 2012).

#### 12.3.3 Un service d'intervention précoce en Corée: le service Mind Flower

En 2016, il en existait 3 principaux, situés dans 3 villes différentes. L'un d'eux, nommé le Mind Flower service, est situé au sein du centre de promotion de santé mentale de Jeonju dans la partie sud du pays. Il est consacré aux jeunes de 16 à 35 ans présentant des troubles psychotiques évoluant depuis un maximum de 5 ans. Il suit bien sûr les principes internationaux pour la prise en charge des premiers épisodes psychotiques, à savoir l'accessibilité, la pluridisciplinarité et l'intensivité des interventions, le case management et la réhabilitation sociale et fonctionnelle sur une durée minimale de 2 ans (qui peut se prolonger si nécessaire). Les résultats du programme sont encourageants d'après une étude prospective parue en 2016 qui montre une amélioration des symptômes et du fonctionnement. Le programme Mind Flower ne propose toutefois pas de prise en charge spécifique des UHR. A noter que cette même étude souligne l'importante charge de travail des case managers qui s'occupent de 30 à 50 patients chacun. Ce manque de moyens humains peut expliquer la concentration de l'effort thérapeutique sur les troubles psychotiques déclarés et non sur les états à risque (Na et al., 2016).

#### 12.3.4 Un programme d'intervention précoce pour la Corée

Ce plan d'action a été élaboré par le Seoul Mental Health Center selon cinq parties conçues dans le but d'améliorer le traitement des troubles psychotiques débutants en Corée du sud. Ces cinq composantes sont les suivantes :

- amélioration des connaissances du public et promotion des services d'intervention précoce
- implémentation d'un système d'adressage pour les sujets UHR
- développement de recommandations pour la détection des sujets atteints de psychose débutante
- facilitation de l'adressage et de la communication entre les structures de soins et établissement d'un consortium avec les différents hôpitaux et cliniques engagés dans l'intervention précoce
- élaboration d'un protocole basé sur le case management pour le traitement des premiers épisodes: le programme STEP, divisé en trois parties (one-STEP, two-STEP, three-STEP).

Le one-STEP a pour vocation de familiariser rapidement les patients hospitalisés pour un PEP avec les services ambulatoires; le two-STEP est un programme thérapeutique « classique » de case management intensif de 18 mois pour les patients de 14 à 29 ans et le three-STEP assure la continuité des soins selon les besoins individuels (Lee et al., 2012).

Ainsi la Corée a dessiné les premières lignes d'un projet visant à soigner autrement ses jeunes patients au seuil de la psychose. En plus du programme précédemment cité, des changements s'imposent. Il s'agit principalement pour les centres de santé mentale de se départir de leur image négative et stigmatisante et devenir plus accueillants, optimistes et attractifs pour les jeunes.

On peut signaler qu'une étude prospective consacrée aux premiers épisodes psychotiques (Korean Early Psychosis cohort Study KEPS) a été lancée en 2017 au niveau national (Kim et al., 2017).

#### 12.3.5 Un centre dédié aux sujets à haut risque : la Seoul Youth Clinic

Elle a vu le jour en 2004 et prend en charge des patients de 15 à 25 ans divisés en deux catégories : le haut risque clinique (CHR) et le haut risque génétique (GHR). L'évaluation initiale se base à la fois sur la CAARMS et sur une version coréenne de la SIPS, complétée par des données cliniques, neuropsychologiques, électrophysiologiques, génétiques, biologiques et neuro-anatomiques. Le suivi dure 2 ans et les évaluations sont répétées tous les 6 mois. Les interventions thérapeutiques quant à elles sont basées sur la TCC, la psychothérapie de soutien et la psycho-éducation du patient et éventuellement le traitement médicamenteux. Des sessions d'information et d'éducation pour les familles sont aussi proposées.

D'après les résultats d'une étude parue en 2012 sur les patients de la Youth clinic, les données cliniques, neuropsychologiques, biologiques et morphologiques sont comparables à celles retrouvées dans les études occidentales et d'Asie de l'Est, ce qui laisse penser que l'environnement contribue peut être moins que

prévu au développement des états mentaux à risque (Kwon et al., 2012).

## 12.4 Hong Kong

### 12.4.1 Introduction

Hong Kong est une région administrative spéciale de la République de Chine, située dans sa partie Sud-Est. Elle fait également partie des 4 dragons, les grandes puissances économiques et financières d'Asie. Le territoire de 1092 km<sup>2</sup> est très densément peuplé, avec 7 millions d'habitants, très majoritairement chinois. Le niveau d'instruction y est très élevé et le taux de chômage, un des plus bas au monde.

Hong Kong bénéficie d'un système de santé globalement réputé pour sa qualité et essentiellement basé sur les soins publics; en revanche le système de santé mentale est très engorgé du fait du manque de médecin (4,5 psychiatres pour 100 000 habitants contre 23 en France).

Cependant l'intervention précoce a rapidement suscité l'intérêt, avec la création du premier centre spécialisé au début des années 2000.

### 12.4.2 Le service d'évaluation précoce pour les jeunes (EASY)

#### 12.4.2.1 Description

Il s'agit d'un programme national qui a vu le jour en 2001 et est destiné à la prise en charge des jeunes patients présentant un premier épisode psychotique. Il bénéficie de financements du gouvernement mais aussi de soutiens non gouvernementaux pour le développement des actions tournées vers la communauté comme les campagnes de communication, activités de jour, groupes de soutien pour les proches... etc.

L'équipe se compose en tout de 10 psychiatres, 15 infirmier(e)s, 5 travailleurs sociaux et 4 psychologues repartis en 5 équipes de façon à pouvoir couvrir une population de 7 millions d'habitants (soit 700 nouveaux cas attendus de PEP chaque année).

Le programme repose sur trois axes: les campagnes d'information auprès du public, l'accès facilité aux soins et l'intervention thérapeutique spécialisée en fonction du stade de la maladie.

Le programme de communication a trois objectifs :

- Promouvoir les comportements de recherche d'aide par les jeunes ou leur entourage
- Faciliter l'accès aux soins
- Accroître les connaissances du public sur les symptômes psychotiques

Il utilise pour ce faire de nombreux médias, dont la télévision, la radio, internet, la presse écrite, les brochures, les communications orales...etc (Wong et al., 2008). Le groupe EASY s'est également attelé à la tâche de renommer les troubles psychotiques, trop stigmatisants. Le nouveau terme, « si-jue shi-tiao », signifie littéralement dérégulation de la pensée et de la perception.

Le centre accepte l'adressage par de nombreux professionnels de la santé ou de la communauté en contact avec les jeunes. Les consultations directement sur place sont aussi possibles, ainsi qu'après un premier contact via la hotline ou email. La première évaluation a généralement lieu dans un endroit accessible, en dehors des structures psychiatriques, voire au domicile si nécessaire. La durée habituelle de suivi est de deux ans.

Un protocole de prise en charge psychologique a été édité (le Psychological Intervention Program in Early psychosis, PIPE), basé sur des principes de prise en charge par TCC. Bien que le programme EASY ne soit pas directement destiné aux sujets à risque, ceux-ci peuvent toutefois être suivis sur les sites externes et des soins médicamenteux ou psycho-sociaux leurs sont offerts selon leurs besoins individuels (Tang et al., 2010).

#### 12.4.3.2 Les résultats du service EASY

Il reçoit en moyenne 1267 adressages chaque année, d'après une étude de 2010 (Tang et al., 2010). Environ 600 sont inclus. Parmi eux, 223 sont estimés être à haut risque psychotique et bénéficieront d'un suivi régulier. Le délai de réponse médian entre la demande et l'évaluation est de 5 jours. Malgré un nombre de patient par case manager très élevé (1/80 à 1/100), les résultats cliniques et fonctionnels semblent rester positifs, et être efficace sur le taux de suicide et le nombre d'hospitalisations; et par ce

biais, efficace en terme économique (Chan et al., 2014). Il est postulé que le fort étayage familial dont bénéficient généralement les jeunes hongkongais (90 % des moins de 25 ans vivent chez leurs parents) pourrait pallier à ce manque de moyens humains.

#### 12.4.4 Le Jockey Club Early Psychosis project (JCEP) pour les adultes.

Les ressources étant très limitées, les efforts du programme EASY se sont concentrés initialement sur les mineurs (moins de 18 ans), au détriment des adultes. Pour combler ce manque, un projet de 5 ans a été mis au point par l'Université de Hong Kong grâce au financement par les œuvres caritatives du Jockey Club (environ 8 millions d'euros) en 2009. Le projet comprend trois axes principaux: l'intervention basée sur le case management pour 1000 patients de 26 à 55 ans et la formation des professionnels de première ligne en contact avec les patients psychotiques et des campagnes d'information pour le grand public. Le troisième axe concerne la recherche avec la tenue d'une étude comparant les résultats fonctionnels et économiques des prises en charge de 2 et 4 ans (Wong et al., 2012).

#### 12.4.5 Hong Kong Early Psychosis Intervention Society (EPISO)

EPISO est une organisation caritative fondée en 2007 dans le but d'informer le public pour combattre la stigmatisation qui entoure la psychose et former les professionnels en contact avec les jeunes. La société s'attache à donner une image plus positive de la psychose précoce, grâce par exemple au soutien de célébrités lors de concerts ou d'avant premières, ou encore d'ateliers de théâtres dans les lycées (Wong et al., 2012).

### 12.5 Conclusion

Les quatre pays asiatiques étudiés ici partagent de nombreux points communs culturels, économiques et dans leur système de santé. Globalement, il persiste en Asie une forte stigmatisation des troubles mentaux et de la psychiatrie. Les patients et leurs proches sont donc souvent réticents à consulter et développent des mécanismes de coping intra-familiaux qui retardent l'accès aux soins. Au Japon par exemple, le système de santé mentale a longtemps reposé sur les soins intra-hospitaliers, avec de longues durées de séjour et une tendance à la surmédication, autant de notions absolument contraires aux principes de l'intervention précoce. Ces pays manquent aussi beaucoup de psychiatres, ce qui conduit parfois à des « case load » loin des recommandations internationales. Enfin, les jeunes y sont bien souvent soumis à une pression considérable dans le domaine de la réussite académique.

Bien sûr ils ont aussi des caractéristiques favorables. La famille est généralement très soutenante pour les jeunes en difficultés (qui vivent d'ailleurs longtemps chez leurs parents). L'usage du cannabis et autres toxiques est très limité. Les habitants, surtout les jeunes, sont très connectés, ce qui facilite la diffusion d'informations et peut s'avérer plus rassurant pour initier un premier contact avec le monde de la santé mentale. Leur économie y est puissante et permet de soutenir de nouvelles initiatives pour l'intervention précoce (voire permet des financements par des organisations caritatives comme à Hong Kong). De plus, les petits territoires de Singapour et de Hong Kong facilitent l'organisation des soins et la création de réseaux.

Ainsi, plusieurs services d'intervention précoce ont été créés, en général à partir des années 2000, dont certains sont spécialisés dans la prise en charge des UHR. Il existe aussi des projets nationaux pour le développement des soins et de l'information ou pour la recherche et la production de recommandations. Grâce à ces différents projets, il a pu être montré que le concept occidental d'état mental à risque est applicable aux populations asiatiques et que celles-ci ont des résultats démographiques et cliniques comparables. Il en est de même pour les taux de transition et l'utilisation des antipsychotiques. Enfin, des efforts significatifs sont faits pour lutter contre la stigmatisation puisque trois de ces pays ont renommé la schizophrénie en des termes moins connotés. La communication se fait par des moyens "youthfriendly", internet et réseaux sociaux, messages transmis par des célébrités lors d'événements médiatiques, ateliers théâtre dans les lycées... etc.

Il faut cependant rappeler que ces quatre pays sont parmi les plus prospères et puissants du continent et que les conclusions précédentes ne sauraient s'appliquer à tous leurs voisins d'Asie.

## **13. Initiatives européennes et internationales**

### 13.1 Europe

#### 13.1.1 L'étude européenne de prédiction de la psychose (EPOS)

##### 13.1.1.1 Description

Il s'agit d'une étude prospective naturaliste et multicentrique, menée en Allemagne (Berlin, Cologne), aux Pays Bas (Amsterdam), en Finlande (Turku), au Royaume Uni (Birmingham et Manchester) et en Espagne (Santander). Ceci correspond au total à un secteur géographique d'environ 7,5 millions d'habitants. Le projet concerne plusieurs grands domaines de recherche : le parcours de soins des personnes à risque psychotique, la prédiction de la transition, le fonctionnement et le handicap associés à la phase prodromique.

Tous les patients de 16 à 35 ans s'étant présentés dans les centres participants en 2004 ont été dépistés pour la présence d'un des quatre critères d'inclusion. Il s'agissait de la présence d'APS (selon la SIPS), de BLIPS (selon la PANSS), de trait de vulnérabilité (antécédents familiaux au premier ou second degré/personnalité schizotypique et réduction d'au moins 30% du fonctionnement à la GAF) et de symptômes de base (définis par la présence d'au moins deux symptômes COGDIS et d'un score à la BSABS  $\geq 3$  au cours des 3 derniers mois). Les critères d'exclusion étaient les antécédents d'épisodes psychotiques de plus d'une semaine, l'étiologie organique des troubles, le  $QI \leq 85$  et les symptômes induits par l'usage de substances (une période de sevrage au cours de laquelle les symptômes persistent était nécessaire à l'inclusion, sauf dans les cas où ceux-ci étaient clairement présents avant l'usage de toxiques). Si l'un au moins des critères était rempli, une évaluation complète était conduite, sur l'aspect psychopathologique (avec passation de la SIPS, BSABS et PANSS complètes), fonctionnel, neuro-cognitif, neurophysiologique (EEG et potentiels évoqués) et morphologique (IRM et Voxel Based Morphometry). Deux évaluations de suivi avaient lieu à 9 et 18 mois.

##### 13.1.1.2 Résultats

À la fin de la période d'inclusion, 953 personnes avaient été évaluées et 340 remplissaient au moins l'un des critères d'inclusion. Au final 245 personnes ont donné leur consentement et ont été incluses. Les critères les plus fréquemment remplis étaient la présence d'APS (81, 6%), ce qui est conforme aux autres études, et de symptômes COGDIS (65,5%). Les critères BLIPS et vulnérabilité étaient plus rares (12,6 et 16,2% respectivement) (Klosterkötter et al., 2005).

##### Le parcours de soins des sujets à risque

L'un des objectifs de la cohorte EPOS était l'étude du parcours de soins de sujets à risque à travers quatre pays européens (Allemagne, Pays Bas, Royaume Uni et Finlande). Pour ce faire, 233 personnes ont été incluses dans ce projet. L'évaluation initiale comprenait une version adaptée de l'entretien structuré "Pathways to Care", utilisé dans des études précédentes et nommée ici "Pathways to Care Encounter Form".

En moyenne, les sujets avaient eu 2,3 contacts professionnels avant l'accès aux soins spécialisés. La durée moyenne de l'état clinique à risque de transition non détecté était de 184 semaines, soit environ 73 semaines depuis l'apparition des premiers signes constatés par le sujet à la première demande d'aide, plus 111 semaines de délai avant l'accès à une prise en charge spécialisée. Ces chiffres sont comparables avec ceux trouvés en Suisse, mais plus long d'un an par rapport aux délais constatés dans les enquêtes australiennes. La comparaison entre les sujets ayant développé ou non un trouble psychotique n'a pas montré de différence significative du point de vue des parcours de soins.

Toujours dans l'étude EPOS, les structures contactées par les patients concernent à 90% des professionnels de santé et donc seulement dans 10% des cas des institutions non sanitaires, par exemple établissements scolaires ou universitaires. Il apparaît ainsi que l'adressage vers les services d'intervention précoce est fortement dépendant des professionnels de santé rencontrés en amont. Il ressort donc globalement de cette étude que le parcours de soins est long et difficile avant d'obtenir les soins adéquats, sans oublier que la plupart des régions d'Europe ne disposent pas de telles structures. Ces résultats

soulignent la nécessité d'étendre la formation et les mesures pour l'identification des sujets à risque (von Reventlow et al., 2014).

### Prédiction de la transition

Un autre projet en lien avec EPOS était le développement d'un modèle clinique de prédiction de la transition. Cet essai était donc prospectif, multicentrique, avec une durée de suivi de 18 mois. Le résultat principal était le taux de transition, définie par un score de 6 pendant au moins 7 jours à la SIPS. À 18 mois, 37 sujets sur les 245 de l'échantillon avaient transité. Les taux de transition étaient de 7% à 6 mois, 14% à 12 mois et 19% à 18 mois. La combinaison des critères UHR et COGDIS avait la meilleure sensibilité. Un modèle clinique prédictif a été développé en combinant les symptômes positifs, les pensées bizarres, les troubles du sommeil, la présence d'un trouble de personnalité schizotypique, le niveau de fonctionnement de l'année précédente et le nombre d'années d'instruction. La valeur diagnostique s'est révélée excellente avec une aire sous la courbe de 80,8% et une valeur prédictive positive de 83,3%. Grâce à ce modèle, le risque peut être classifié selon 4 niveaux. Ainsi, une évaluation du risque en 2 temps est préconisée par les auteurs, avec l'utilisation des critères UHR et COGDIS pour le diagnostic et le modèle de prédiction EPOS pour préciser le niveau de risque dans un second temps (Ruhrmann et al., 2010).

Une étude observationnelle parue en 2012 mettait quant à elle en évidence un taux de transition de 15,1% à 18 mois. Sur l'ensemble des patients de la cohorte (n=245), 71% avaient eu au moins un diagnostic psychiatrique (axe I) au cours de leur vie et 62% en présentaient au moins un au moment de l'étude. Il s'agissait dans la plupart des cas de troubles anxieux ou dépressifs. Un diagnostic de trouble bipolaire ou de trouble somatoforme au moment de l'étude était posé dans respectivement 4% et 6,5% des cas. Les analyses statistiques montraient une association positive entre la co-occurrence des troubles bipolaires (sans caractéristique psychotique), des troubles somatoformes et dépressifs et la transition psychotique. L'association était en revanche négative pour les troubles anxieux (Raimo K. R. Salokangas et al., 2012).

### Pronostic fonctionnel

D'autres études ont été conduites afin de préciser le pronostic fonctionnel des sujets à haut risque. Il en ressort que la majorité de ces patients en recherche d'aide souffre de déficits fonctionnels, environ les trois quarts d'entre eux ayant un score inférieur à 60 à la GAF (considéré comme un faible niveau de fonctionnement) à l'entrée dans l'étude. De plus, le faible ajustement psychosocial prémorbide, les symptômes positifs, négatifs et basiques et les situations scolaires ou professionnelles médiocres prédisaient de mauvais résultats fonctionnels à court terme. Ces données plaident en faveur d'une approche large dans la prise en charge des sujets à risque (au-delà du seul risque de transition) et de mesures de réhabilitation pour améliorer leur pronostic fonctionnel (R.K.R. Salokangas et al., 2014).

## 13.1.2 Association Européenne de Psychiatrie.

Fondée dans les années 1980, il s'agit de la principale association de santé mentale en Europe si l'on se réfère au nombre de membres et de pays affiliés. Elle œuvre en faveur de la recherche, de l'amélioration des soins et de la formation des professionnels.

### 13.1.2.1 Les recommandations pour les sujets à risque de transition psychotique

En 2015, l'EPA produit deux guides de recommandations pour la prise en charge des CHR, un pour la détection et le second pour l'intervention.

#### La détection

Les recommandations sont basées sur une revue de littérature et une méta-analyse d'études rapportant des taux de transition vers la psychose et utilisant les critères de ultra haut risque et/ou les critères des symptômes de base. Les paramètres pouvant influencer sur les taux de transition (définition des critères, âge) ont également été analysés.

Au total, 42 échantillons ont été répertoriés, soit plus de 4000 patients à risque identifiés pour la plupart par les critères UHR et COGDIS. Les taux de transition étaient extrêmement variables d'une étude à l'autre, ce qui suggère fortement l'existence de variables influant sur les résultats.

Sur l'ensemble des échantillons, le taux de conversion moyen des sujets présentant au moins un critère

UHR varie de 9,6% à 6 mois à 37% après plus de 4 ans de suivi. Les chiffres sont similaires pour les sujets dont le risque est défini par les critères COGDIS pendant les deux premières années, puis deviennent significativement supérieurs ensuite. Le critère "risque génétique et déclin fonctionnel" est rarement présent et affiche un taux de transition comparable aux sujets non à risque. Parmi les paramètres susceptibles de faire varier les taux, l'utilisation de différentes échelles (CAARMS ou SIPS), l'utilisation du critère déclin fonctionnel, la consommation de toxiques et les comorbidités ne semblent pas avoir d'impact. En revanche l'âge a un effet significatif avec moins de conversion chez les enfants et les adolescents.

À partir de ces observations, 6 recommandations ont été émises par l'EPA.

- La première redéfinit les critères de risque. Il s'agit des APS et BLIPS (selon la SIPS ou la CAARMS) et des critères COGDIS.
- La seconde déconseille l'utilisation du critère risque génétique (même associé au déclin fonctionnel) comme un indicateur de risque en lui-même.
- La troisième considère que le déclin fonctionnel ne devrait pas être nécessairement requis pour le diagnostic (mais doit être pris en compte dans le traitement).
- La quatrième recommande de ne pas appliquer les critères de risque pour les personnes cherchant de l'aide pour d'autres problèmes psychiques.
- Chez les enfants et jeunes adolescents, ils doivent être utilisés avec une grande prudence (recommandation 5).
- Enfin la sixième conseille de faire réaliser autant que possible les évaluations par un spécialiste entraîné (F. Schultze-Lutter et al., 2015).

#### Les interventions

De la même manière, les recommandations pour le traitement se fondent sur une méta-analyse d'études portant sur l'efficacité des interventions pharmacologiques ou psychologiques. Celles-ci devaient avoir pour résultats principaux le taux de conversion ou le fonctionnement, chez des patients sélectionnés selon les critères UHR et/ou symptômes de base. Quinze études ont été analysées, représentant 1394 patients au total. Les interventions psychologiques comprenaient la TCC, la psycho-éducation, les interventions familiales, la remédiation cognitive, l'entraînement aux habiletés sociales. Les traitements pharmacologiques reposaient sur divers antipsychotiques atypiques et sur la supplémentation en acide gras oméga 3. La plupart ont montré une diminution des taux de conversion sur des durées de suivis allant de 6 à 48 mois par rapport aux groupes contrôles grâce aux traitements médicamenteux et psychologiques. Le fonctionnement s'améliorait aussi mais il n'était en revanche pas montré de différences significatives avec les contrôles. En conséquence, 7 recommandations ont été formulées.

- La première stipule que l'intervention précoce ne doit pas uniquement viser la transition psychotique mais aussi prévenir ou réduire l'impact fonctionnel et social associé.
- Avant l'intervention, l'état à risque doit être évalué conformément aux recommandations de l'EPA sur la détection (recommandation 2).
- L'EPA considère que les traitements pharmacologiques et psychologiques (notamment la TCC) permettent de prévenir ou au moins retarder la transition (recommandation 3).
- La TCC devrait être proposée en priorité. Le traitement antipsychotique doit se faire à doses minimales, et dans les cas où les symptômes sont sévères et évolutifs, dans un but de stabilisation de la symptomatologie et non dans un but de prévention (recommandation 4).
- Les comorbidités, notamment anxieuses et dépressives, doivent également être prises en charge (recommandation 5).
- Chez les enfants et jeunes adolescents, les preuves de la valeur prédictive des critères de risque comme de l'efficacité des traitements sont insuffisantes pour justifier des interventions essentiellement préventives (recommandation 6).
- Enfin, la septième recommandation préconise, chez les enfants et adolescents d'inscrire les psychothérapies dans un but d'amélioration du fonctionnement, et dans le cadre d'une prise en charge globale. Les symptômes doivent faire l'objet d'un monitoring rigoureux et le traitement s'adapter en fonction de leur évolution (Schmidt et al., 2015).

Ces deux travaux concluent à la nécessité de poursuivre la recherche pour améliorer la détection comme l'intervention chez les sujets à risque de transition.

### 13.1.2.2 Une étude sur l'intervention précoce en Europe

Plus récemment, en 2018, l'EPA a fait paraître un travail sur le développement et les perspectives de l'intervention précoce en Europe. Il existe en effet toujours une grande hétérogénéité entre les pays, même pour ceux ayant un haut niveau de développement socio-économique.

Pour cet état des lieux, un questionnaire de 16 items a été envoyé par email à tous les présidents des associations nationales de psychiatrie membres de l'EPA, soit 37 pays. Le questionnaire portait sur l'implémentation des services et leurs modalités dans le pays, l'existence de recommandations ou de plans de développement nationaux, la DPNT et la présence d'une branche nationale de l'IEPA.

#### Implémentation de l'intervention précoce

Au total, 29 ont répondu, les huit pays non répondants étant l'Arménie, la Belgique, l'Irlande, l'Italie, les Pays Bas, le Portugal, la Suède et la Turquie.

Dix-huit pays ont rapporté l'existence de services de détection et d'intervention précoce, ceux ayant répondu par la négative étant essentiellement des pays d'Europe de l'est et d'Europe centrale. Le nombre moyen de services par pays était de un à deux dans 38,9% des cas, 3 à 5 dans un tiers des cas et au moins 6 dans 27,8% des cas (le Royaume Uni, la Norvège, la Pologne, l'Espagne et la Russie étant les mieux pourvus).

Les pays avec ou sans services d'intervention précoce ne différaient pas en termes socio-économiques ni de ressources allouées à la santé mentale, ou du nombre de professionnels de santé mentale, ce qui vient contredire l'idée selon laquelle l'innovation dans les services de soins est incompatible avec un statut économique plus précaire dans les pays concernés (Maric, Petrovic, et al., 2019).

#### Recommandations, plans nationaux et DPNT

Vingt-trois pays sur 29 disposaient de recommandations nationales sur la prise en charge de la schizophrénie mais seulement 14 contenaient un chapitre dédié à l'intervention précoce. Six pays affirmaient avoir un plan national. Moins de la moitié des 29 pays ont renseigné une DPNT. Les résultats disponibles vont de 10 à 100 semaines (35 en moyenne), ce qui est relativement long par rapport aux recommandations actuelles. Du fait du manque de données, il n'était pas possible de comparer la DPNT entre les pays disposant ou non de services d'intervention précoce. Cependant, une corrélation négative a pu être mise en évidence entre le nombre de professionnels de santé mentale et la DPNT, ce qui constitue un argument en faveur de l'allocation de plus de personnels et de leur formation, en parallèle des missions d'information et de sensibilisation dans la communauté.

#### Affiliation à l'IEPA

L'existence d'une branche de l'IEPA était déterminée grâce au site internet de cette dernière et concernait l'Autriche, le Danemark, la Finlande, la France, l'Allemagne, la Norvège, l'Espagne, la Suisse et le Royaume Uni (avec l'Irlande, l'Italie, les Pays bas et le Portugal, non représentés ici). Les pays affiliés à l'IEPA avaient plus souvent des recommandations spécifiques, plus de personnels de santé mentale et plus de services travaillant à la fois avec des adultes et des adolescents. Globalement, ces résultats indiquent que l'IEPA peut avoir joué un rôle dans l'implémentation de l'intervention précoce dans plusieurs pays d'Europe. Aucun des pays dont l'économie est considérée comme "en transition" (par opposition aux économies "développées") ne disposent de branches nationales. Ainsi, les auteurs concluent que l'EPA et l'IEPA pourraient à l'avenir contacter directement les associations nationales pour les inciter à participer aux campagnes internationales et convaincre ainsi les pouvoirs publics de l'importance de développer l'intervention précoce sur leur territoire (Maric, Petrovic, et al., 2019).

### 13.1.3 Groupe de travail international sur les symptômes de base

Il s'agit d'un groupe à majorité européenne, dont les membres viennent de Suisse, de Norvège, d'Allemagne, du Royaume Uni et d'Australie. Dans la continuité des travaux de Gerd Huber des années 1960, son objectif est de développer la recherche dans le champ des symptômes de base, en particulier pour la détection et le diagnostic des états mentaux à risque de transition psychotique.

Le groupe fournit des publications en rapport avec les symptômes de base, comme des articles sur le concept en lui-même, sur leur utilisation comme outils de prédiction, ou encore sur les caractéristiques biologiques, électrophysiologiques, neurocognitives, neuro-anatomiques et psychologiques (psychotraumatismes, qualité de vie, trait de personnalité...) qui leurs sont associées.

Par ailleurs, le groupe recommande l'utilisation de l'échelle Schizophrenia Proneness Instrument (SPI) pour l'évaluation des symptômes de base et assure des sessions de formation à sa passation (<https://basicsymptoms.org/>).

## 13.2 International

### 13.2.1 L'association internationale de psychose débutante (IEPA)

L'association internationale de psychose débutante (IEPA) est un réseau international de cliniciens, chercheurs et acteurs de santé publique impliqués dans l'étude et le traitement de la phase précoce des troubles mentaux. La naissance de l'association remonte aux années 1990, avec la tenue de la première conférence internationale à Melbourne en 1996. À l'origine, l'association se concentrait sur les troubles psychotiques, aujourd'hui son travail s'étend aussi aux autres troubles, selon une approche transdiagnostique. Elle se nomme d'ailleurs désormais Intervention Précoce en santé mentale (Early Intervention in Mental Health).

Ses objectifs sont multiples. Il s'agit notamment de faciliter la recherche, les essais multicentriques et multi-culturels, de diffuser les connaissances, de développer et promouvoir les meilleures pratiques, faciliter la formation et diffuser les ressources éducatives, fournir un réseau de communication et de coopération internationales entre les professionnels de santé, les usagers et les familles.

L'intervention précoce en santé mentale concerne la prévention, l'identification des cas et le traitement précoce. Elle repose sur un accès rapide au diagnostic et aux soins, sur l'inclusion des proches et sur l'utilisation de modèles d'interventions bio-psycho-sociaux basés sur la preuve. Les soins sont dispensés aux sujets à risque ou dans les premières phases de la maladie et sont adaptés à leur stade de développement.

L'IEPA fournit des ressources pour les professionnels, notamment par le biais de son site internet (<https://iepa.org.au/>). Il s'agit notamment de guides de recommandations de différents pays, comme le guide pour l'implémentation et la formation des professionnels des services EPPIC et headspace ou les publications du centre Orygen (dont la CAARMS) pour l'Australie. Sont également disponibles les recommandations IRIS (Royaume Uni), EASA (Oregon) ou encore celles de la Société japonaise pour la prévention et l'intervention précoce en Psychiatrie (SJPD). De nombreux documents d'information et de psychoéducation sont également disponibles pour les usagers et leurs proches. Les pays impliqués dans l'intervention précoce et les principaux services sont listés sur leur site.

L'IEPA a également fondé sa propre revue scientifique, Early Intervention in Psychiatry, dont l'éditeur en chef est le Pr Mc Gorry. Ses publications sont en lien avec le diagnostic et l'intervention précoces pour tous les types de troubles mentaux (psychotiques, affectifs, anxieux, troubles de personnalité, de l'usage de substances et du comportement alimentaire). Y paraissent aussi entre autres des articles d'épidémiologie, de neurosciences, de psychopathologie, des études sociologiques et économiques. L'impact factor actuel du journal est de 3,323.

Par ailleurs, l'IEPA organise depuis les années 1990 des conférences bi-annuelles à travers le monde. Elles se déroulent sur plusieurs jours et se sont déjà tenues à Melbourne, New York, Copenhague, Vancouver, Birmingham, de nouveau Melbourne, Amsterdam, San Francisco, Tokyo, Milan et Boston en 2018. La prochaine et douzième conférence, prévue en 2020 à Rio de Janeiro est annulée en raison de l'épidémie de COVID-19.

L'IEPA invite à participer à des projets de recherche. C'est le cas par exemple de l'étude "Attitude to dose reduction survey" conduite par le centre Orygen qui évalue par un questionnaire en ligne les perspectives des cliniciens par rapport à la réduction et à l'arrêt des traitements antipsychotiques. De même pour le projet COPE (Influence/Control Over Perceptual Experiences) mené à Yale et qui se penche sur les expériences de perceptions auditives ou visuelles anormales et l'éventuelle capacité des sujets à influencer sur elles.

### 13.2.2 Branche francophone de l'IEPA

Il y a peu, des experts francophones de l'IEPA faisaient le constat du moindre engagement de leurs pays dans le mouvement de l'intervention précoce par rapport aux pays anglo-saxons. En effet, la communauté francophone reste peu représentée dans les congrès de l'IEPA, particulièrement en ce qui concerne les "cliniciens de terrain". Il existe relativement peu de ressources et outils produits ou traduits en français (bien qu'on puisse citer les brochures éditées par le TIPP de Lausanne ou le manuel clinique du programme EPPIC). Les occasions de formations sont également assez rares.

Ceci s'explique en partie par la barrière de la langue, et une peut-être par une certaine résistance culturelle aux méthodes anglo-saxonnes qui peuvent passer pour trop pragmatiques à nos yeux.

Ainsi en 2016, les professeurs Abdel Baki (Québec), Krebs (France) et Conus (Suisse) ont eu l'idée de créer une branche francophone de l'IEPA, avec l'accord de l'association. L'objectif est de faciliter l'accès aux savoirs spécifiques de l'intervention précoce, notamment pour les cliniciens de terrain en gardant une « culture » française des soins, d'échanger autour des pratiques et de développer des outils en français (dont des outils pour assurer la fidélité au modèle de l'intervention précoce), et de légitimer l'IP face aux décideurs en faisant partie de l'IEPA.

Pour ce faire, il a été organisé (en plus de la journée annuelle JIPEJAAD) une journée de conférence dédiée à l'intervention précoce, rattachée à un congrès francophone. Cette journée est axée sur la clinique et doit permettre de favoriser les stages et les échanges cliniques, voire les recherches en commun. La première conférence a eu lieu en Mai 2019 dans la ville de Québec. Des formations pourraient également avoir lieu sous différentes formes, par exemple des séjours de formation pour des professionnels dans des centres et des programmes déjà implantés, ou l'organisation de cours donnés par un invité expérimenté qui se déplace dans un centre qui veut mettre en place un programme ou encore des formations spécifiques, notamment au case management ou à la passation des échelles d'évaluation (Conus et al., 2019).

### 13.2.3 Une étude sur l'intervention précoce pour les individus à risque à travers le monde

Une étude parue en 2020 s'est attachée à décrire la distribution des services dédiés aux individus à risque de transition psychotique, leurs caractéristiques et les freins à leur implémentation au niveau mondial. Un questionnaire de 27 items évaluant ces trois dimensions a été élaboré. Il a ensuite été distribué par mail aux services potentiellement concernés, recensés sur le site de l'IEPA ou bien identifiés grâce aux publications traitant des CHR-P trouvés sur le site Pubmed. Les données ont été collectées de Juin 2017 à Juin 2018.

Au total, 121 institutions ont été sollicitées et 47 ont répondu, soit un taux de participation de 38,84%. Parmi les répondants, 51,1% (n=24) étaient situés en Europe occidentale, 17% en Amérique du Nord (n=8), 17% en Asie, 6,4% (n=3) en Australie et 2,1% (n=1) en Afrique.

Ces services sont souvent hétérogènes dans leurs modalités cliniques, dans les outils d'évaluation employés et dans la durée des soins offerts. Près de la moitié (n=22) sont situés dans des structures communautaires de santé mentale. Quinze se trouvent dans les hôpitaux psychiatriques ou généraux et 6 dans des centres universitaires. Seulement 4 services parmi les répondants sont localisés dans des dispositifs de soins primaires. Les sources d'adressage sont très variées mais la plupart des patients sont adressés par des professionnels de santé mentale pour adultes (dans 18,7% des cas). Tous les services disaient utiliser pour l'évaluation de l'état à risque psychotique au moins un des outils psychométriques validés. Le plus fréquemment cité est la CAARMS (57,4%), puis la SIPS (48,9%). Viennent ensuite la SPI-A (25,5%), la SPI-CY (10,6%), la BSIP (6,4%) et l'ERIRAOS (4,2%).

Les services répondants ont été mis en place entre 1994 (Melbourne) et 2016 (Sao Paulo). Le total des patients soignés depuis l'implémentation des services s'élève à 22 248 personnes à travers le monde. Le nombre d'utilisateurs par service et par année varie de 2 à 333, avec une moyenne de 39 et une médiane de 22 patients par an.

Les interventions reposent sur le suivi clinique, la gestion des crises ainsi que sur la thérapie de soutien pour 81% des services. La psychoéducation et le soutien des familles sont proposés dans 70,2% des cas. Soixante-deux pour cent des centres ont recours à la psychothérapie, majoritairement la TCC (55,3%). L'étude met également en évidence la fréquence de l'utilisation des traitements pharmacologiques, qui

sont associés à la psychothérapie dans 74,5% des cas. Il s'agit le plus souvent des antidépresseurs (76,6%), les antipsychotiques quant à eux sont prescrits dans 57,4% des cas. Treize services (soit 27,7%) n'ont recours qu'à la psychothérapie. Les acides gras oméga 3 sont employés par 6,4% des centres d'intervention précoce.

Vingt-six services parmi les répondants n'ont pas indiqué de durée pour les soins fournis. Pour les 22 autres, la durée médiane est de 24 mois, avec une variation de 1 à 60 mois.

Enfin, le taux de transition moyen à 24 mois était de 15% (allant de 0,3 à 30%, médiane à 10%).

Les principaux obstacles cités par les équipes sont les contraintes budgétaires (51,1%) et le manque de personnel (42,6%), et également la difficulté à détecter les individus à risque psychotique (53,2%). Les autres freins à l'implémentation des services d'intervention précoce mentionnés sont le manque d'infrastructure adéquate, la difficulté à traiter ces jeunes efficacement, le fort taux de faux positifs, le faible engagement des jeunes, le manque de lien avec les services adresseurs et le manque de recommandations sur la détection.

Finalement, les auteurs de l'étude concluent à la faisabilité de l'intervention précoce à travers différents pays et systèmes de soins.

Ce résultat est cependant nuancé par plusieurs aspects. La répartition géographique est très inégale, les services étant nettement moins présents dans les pays en voie de développement, comme en Afrique, en Amérique du sud ou en Europe de l'Est. De plus, ils sont fréquemment situés au sein des services de santé mentale, ce qui peut en limiter l'accessibilité. Selon les auteurs, les services de santé mentale pour les jeunes devraient être en première ligne, à l'instar du modèle australien headspace. L'étude note aussi l'hétérogénéité des stratégies de recrutement de patients. Ce constat est aussi confirmé dans des études précédentes (P. Fusar-Poli et al., 2018; Paolo Fusar-Poli et al., 2016). Les interventions thérapeutiques proposées sont elles aussi très diverses, avec un usage relativement fréquent des traitements antipsychotiques malgré les recommandations actuelles.

Enfin, l'étude met en évidence plusieurs obstacles à la fois conceptuels et pratiques à l'implémentation des services, dont les difficultés de recrutement des jeunes patients à risque et les limitations financières (Kotlicka-Antczak et al., 2020).

Pour conclure, les associations internationales et européennes s'avèrent très utiles pour l'organisation de recherches de grande ampleur, pour la diffusion des connaissances et la production de recommandations et par ce biais, elles favorisent l'implémentation des services de soins d'intervention précoce.

## TROISIÈME PARTIE

### L'intervention précoce en France

#### **1. Politiques de santé publique: la notion de prévention en santé mentale**

Dans la seconde moitié du XXème siècle, la France, comme beaucoup de pays occidentaux, va s'inscrire dans un mouvement de désinstitutionnalisation qui vise à sortir la psychiatrie des murs de l'hôpital. Le souvenir traumatisant des malades mentaux dans les hôpitaux pendant la deuxième guerre et les critiques humanistes émergentes incitent à imaginer de nouvelles modalités de soins. Concrètement, ce mouvement s'opère par la diminution du nombre de lits et des durées moyennes de séjour, ainsi que par une réorganisation du système. L'idée est de passer à un modèle promouvant l'intégration sociale du patient dans son environnement à l'aide de soins et de services de proximité. Il se fait bien sûr à des vitesses et de manières différentes selon les pays. En France, le secteur devient opérationnel dans les années 1960. Sa mission est la dispensation par des équipes multidisciplinaires de soins et services nécessaires à la couverture globale des besoins de santé mentale, à savoir les soins aigus, la posture et la réadaptation, mais aussi la prévention.

Cette idée d'agir préventivement dans le domaine de la santé mentale apparaît timidement dans les rapports ministériels à partir des années 1990 et se développe progressivement. En parallèle la lutte contre la stigmatisation et l'information du public se renforcent. La recherche et les opérations de contrôle de la qualité des soins sont valorisées. Du moins la volonté d'agir dans ces directions apparaît dans les rapports et les plans de santé, sans être toujours concrétisée (Laforcade, 2016).

Ainsi le rapport de 1992 « La psychiatrie ouverte, une dynamique en santé mentale » soutient la nécessité d'une "politique de santé mentale en symbiose avec l'évolution des mentalités et des progrès techniques [...] qui doit réaffirmer la primauté de la prévention et de l'extra-hospitalier".

Un rapport de 2001 intitulé « De la psychiatrie vers la santé mentale » affirme le caractère indispensable de la lutte contre la stigmatisation, en "assurant la représentativité réelle des usagers" et en sensibilisant la population "par tous les moyens possibles : campagnes d'information, communications diverses sur les traitements et la prévention".

Le concept de prévention en santé mentale se précise en 2003. Le « Plan d'action pour le développement de la psychiatrie et la promotion de la santé mentale » exhorte à " mieux dépister et mieux traiter les troubles psychiques des enfants et des adolescents, promouvoir leur santé mentale, avec prévention primaire et prise en charge précoce des troubles psychiques".

Le plan psychiatrie et santé mentale (PPSM) 2005-2008 voit ensuite le jour. Il préconise notamment de développer l'information et la prévention et de favoriser les bonnes pratiques et la recherche. Toutefois en 2011, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) constate que les démarches de repérage et de prise en charge précoce concernant les enfants et adolescents restent insuffisantes. De même pour les actions d'information du public et des professionnels: elles semblent avoir peu d'effets sur les représentations de la maladie et les comportements. De plus, il n'y a pas eu de communication sur les pathologies les plus sévères. Le HCSP préconise de favoriser la prévention et l'intervention précoce en renforçant les capacités de repérage de signes de souffrance ou de troubles psychiques chez les enfants et les adolescents par les acteurs de première ligne et les professionnels de soins primaires et en impliquant les familles dans les décisions.

L'importance de l'action précoce en santé mentale s'affirme au travers du PPSM 2011-2015. Il repose sur quatre axes principaux, parmi lesquels le diagnostic le plus précoce possible des pathologies. Cependant il ne contient que peu de directives concrètes, lesquelles sont confiées aux ARS. Là encore, le HCSP souligne des difficultés persistantes au niveau du repérage, engendrant des retards de prise en charge critiques notamment pour les jeunes enfants mais aussi pour les adolescents. Les délais d'attente sont également excessifs pour un premier rendez-vous. Dans ce plan comme son évaluation, il n'y a que peu de mentions aux troubles psychiatriques émergents, et encore moins au concept d'intervention précoce dans

les troubles psychotiques (Ministère de la Santé, 2011).

Le rapport d'information sur la santé mentale et l'avenir de la psychiatrie de 2013 dresse le bilan: 15 rapports ont été produits en 2000 et 2009. Ils font souvent les mêmes constats, mais sont suivis de peu d'effets.

Le rapport Laforcade de 2016 préconise plusieurs mesures compatibles avec les grands principes de l'intervention précoce. Il s'agit par exemple de favoriser la précocité des diagnostics (d'une façon générale) par "une meilleure formation initiale des médecins généralistes, pédiatres, médecins et infirmiers scolaires, médecins du travail, et une meilleure collaboration entre tous ces acteurs du soin". Il propose de mettre en place " des dispositifs expérimentaux intersectoriels d'intervention précoce pour certains troubles mentaux sévères (schizophrénie, troubles de l'humeur, etc.)" ou encore, pour les troubles débutants, de prévoir "des modalités moins traumatisantes que l'hospitalisation, par exemple de petites unités de quelques places réservées aux premiers épisodes schizophréniques de l'adolescence". Le rapport prévoit également de renforcer la diversité des soins, notamment par le développement de la pratique des TCC, de la remédiation cognitive ou encore de la psycho-éducation.

En ce qui concerne les pratiques professionnelles, il est conseillé de "développer la culture de l'évaluation en psychiatrie en fonction des référentiels et des recommandations de bonnes pratiques [...] afin que la totalité de la psychiatrie rejoigne les préoccupations d'une médecine fondée sur les preuves".

La recherche devrait également être davantage investie.

Enfin, plusieurs propositions sont faites pour lutter contre la stigmatisation de la maladie mentale, parmi lesquelles la mise en place de campagnes locales, en partenariat par exemple avec l'Éducation nationale, pour "informer les élèves et former les enseignants et autres personnels".

Dernièrement, la HAS a fait paraître son programme pluriannuel psychiatrie et santé mentale 2018/2023 (Haute Autorité de Santé, 2018). Il s'organise autour de quatre thèmes dont le second concerne les troubles mentaux sévères. Le premier point abordé est l'amélioration de "l'identification des signes précurseurs et la précocité des interventions pour les pathologies psychiatriques émergentes (schizophrénie) chez les personnes âgées de 16 ans et plus". Il est alors rappelé que le repérage précoce, visant à prévenir la transition psychotique, et "la mise en place d'interventions précoces au cours du premier épisode psychotique, dans un objectif de diminution de la durée de psychose non traitée, serait susceptible de diminuer la sévérité et les conséquences de la maladie". La notion de phase prodromique est précisée: "Il existe dans l'évolution de la maladie une phase prodromique, au cours de laquelle il est possible de repérer des symptômes de base ainsi que des symptômes psychotiques atténués. Ces symptômes sont cependant souvent peu spécifiques, ce qui les rend difficiles à interpréter en dehors d'outils d'évaluation précis et d'une expérience spécifique". La HAS a été saisie pour élaborer des recommandations de bonnes pratiques pour aider les professionnels de premier recours (médecins généralistes, psychologues, psychiatres...) à identifier les signes d'alarme.

Cependant, ce positionnement prometteur en faveur de l'intervention précoce est nuancé par une dernière remarque précisant qu'il s'agit d'une "perspective de travail plus lointaine qui nécessite des études préalables de cadrage et de faisabilité".

La feuille de route psychiatrie et santé mentale 2018 du ministère de la santé présente un plan global de 37 actions. En ce qui concerne la santé mentale des jeunes, l'accent est surtout mis sur la prévention du suicide et la lutte contre la stigmatisation, mais sans mention spécifique de l'intervention précoce dans les troubles psychotiques émergents (Comité stratégique de la santé mentale et de la psychiatrie, 2018).

Enfin le rapport d'information relatif à l'organisation de la santé paru en 2019 rappelle encore une fois que le retard au diagnostic reste globalement trop important et particulièrement dans le cas de la schizophrénie où " la durée de la psychose non traitée est évaluée à deux ans" et que "la longue errance que vivent les patients avant d'être diagnostiqués est évidemment source d'une grande souffrance, mais aussi d'une importante perte de chance" (Hammouche, Fiat, Wonner, 2019).





management, et parmi les 6 initiatives restantes, 5 souhaiteraient pouvoir le faire et nécessiteraient pour cela une formation.

Les prises en charge ont lieu principalement dans les locaux du secteur, à savoir au sein de l'hôpital de jour pour 4 initiatives, dans la partie ambulatoire du centre hospitalier pour 4 autres, au CMP pour 3 autres, au domicile pour 3 autres et en consultations externes pour la dernière. Trois programmes n'ont pas donné de renseignements sur ce point.

La durée moyenne d'intervention était de 38 mois soit 3 ans, avec une durée médiane de deux ans, et cinq initiatives intervenaient jusqu'à 48 mois et plus (plus de 4 ans) après le PEP.

En ce qui concerne leur activité, la file active moyenne de ces services était de 42 patients en 2016 (de 10 à 80, avec une médiane de 37 patients par an). Pour les structures disposant d'un case manager, le nombre médian de patients pris en charge par celui-ci était de 8, variant de 4 à 22 patients selon les centres. Les auteurs remarquent toutefois que certains programmes prenant en charge d'autres types de pathologies n'ont pas pu renseigner cette partie du questionnaire. Le nombre de nouveaux patients pris en charge chaque année est de 25 en moyenne (55 patients maximum, avec une médiane de 20). Il est important de noter que toutes les initiatives ont décrit leur activité comme étant en augmentation constante.

Pour leur financement, la plupart des services (11 sur 18) fonctionnaient à moyens constants, quatre bénéficiaient d'un financement dédié total et un partiel. Deux disposaient de fonds privés et un d'un crédit de recherche.

Au moment de la rédaction de l'article, 8 projets étaient en cours de réalisation et leur ouverture prévue en 2018 au plus tard. Toutes interviendront lors du premier épisode psychotique, et trois également auprès des sujets à haut risque de transition. Aucune ne prévoit de continuer la prise en charge une fois la chronicité établie.

Finalement, à la lumière de cette étude, le retard français semble pouvoir être relativisé, ou du moins, être en voie de s'estomper. Dix-huit programmes, dont la plupart ont été créés récemment, sont fonctionnels, et huit de plus doivent maintenant avoir vu le jour. D'autres étaient en réflexion, et tous les programmes fonctionnels ont signalé la croissance constante de leur activité. L'intervention précoce paraît donc commencer à se développer significativement en France. On notera cependant que la moitié des programmes ne sont pas spécifiques de la phase précoce des troubles psychotiques mais étendent également leurs actions aux personnes souffrant de pathologies psychotiques chroniques. Il semblerait aussi que certaines structures s'occupent d'autres types de pathologies. Ceci vient fortement questionner le caractère spécifique et précoce de tels programmes.

D'une façon générale, l'intervention précoce en France présente plusieurs points faibles. L'absence de réseaux et de recommandations nationales est soulignée par la plupart des personnes interrogées. De plus, la majorité des services sont financés à moyens constants, ce qui les rend particulièrement précaires et se traduit par le manque de moyens humains et matériels.

Une seconde enquête déclarative a été conduite en 2018 par Lecardeur et al., afin d'évaluer l'évolution de l'intervention précoce en France depuis cette première cartographie (in press).

### **3. Présentation des principaux dispositifs français prenant en charge les états mentaux à risque**

Cette présentation ne vise pas à l'exhaustivité, elle se concentre surtout sur les programmes ayant publiés leurs résultats.

#### 3.1 En Île de France

##### 3.1.1 Le Centre d'Évaluation pour Jeunes Adultes et Adolescents C'JAAD

###### Le service

Le projet C'JAAD a été lancé dès 1999 par le Service Hospitalo Universitaire de l'hôpital Sainte Anne, affilié à l'université Paris Descartes V. Le C'JAAD est organisé sur plusieurs sites (en CMP et en centre hospitalier) et est intersectoriel.

Son seuil d'adressage est bas, il est ouvert aux jeunes de 15 à 30 ans en recherche d'aide dans le cadre de détresse psychologique, d'altération de leur fonctionnement social, scolaire ou professionnel (associé ou

non à des antécédents familiaux de troubles psychotiques) ou de troubles de l'usage de substances.

Les objectifs du C'JAAD sont l'accès rapide (dans les 15 jours) à des soins spécialisés, l'évaluation multidisciplinaire des difficultés, la réduction de la DPNT grâce à une détection précoce et le plan de soins personnalisé sur 2 à 3 ans. Le C'JAAD est l'un des membres français recensé par l'IEPA.

L'équipe est multidisciplinaire et se compose de psychiatres, de psychologues et neuropsychologues et d'une infirmière. En 2018, 233 nouveaux patients ont été pris en charge.

L'adressage vers le centre peut se faire directement par les jeunes ou leur famille, ou par des professionnels de santé, médecins généralistes, scolaires, urgentistes, psychiatres, psychologues... etc. À partir de l'adressage, un entretien téléphonique est conduit par une IDE dans la semaine afin de préciser la demande et est suivi d'une réunion hebdomadaire de l'équipe pour évaluer la pertinence de cette demande (Oppetit et al., 2018).

### L'évaluation et les interventions thérapeutiques

L'évaluation se fait en trois temps. Le premier temps est l'entretien clinique dans lequel un psychiatre retrace l'anamnèse et peut recevoir la famille au décours, avec l'accord du patient. Il a lieu dans un délai de 15 à 45 jours. Le deuxième temps est celui de l'évaluation standardisée et multidisciplinaire, avec passation notamment de la version française de la CAARMS et la SPI-A. Un bilan socio-éducatif et des tests neuro-psychologiques sont réalisés (notamment pour l'évaluation de la mémoire et des fonctions exécutives, ainsi que les cognitions sociales). Des examens paracliniques (biologiques, EEG, IRM cérébrale, ECG) sont effectués pour déterminer une éventuelle étiologie, des comorbidités et dans un but préthérapeutique.

Si le patient ne remplit pas les critères de la CAARMS pour un état mental à risque de transition psychotique, il est adressé vers un psychiatre (sur son secteur ou dans le privé), ou orienté vers son généraliste. Toutefois les jeunes sont systématiquement recontactés à 6 mois pour faire le point sur l'évolution clinique.

Dans le cas où le seuil de psychose est atteint, un traitement antipsychotique est prescrit et le patient est dirigé vers un psychiatre de son secteur. Certaines interventions thérapeutiques peuvent toutefois être proposées au C'JAAD.

Si les critères d'état mental à risque sont remplis, le patient se voit proposer un suivi de 12 mois avec un psychiatre du centre. Avec son consentement, il est inclus dans un programme de recherche. Des interventions spécifiques sont proposées en fonction des besoins cliniques. Ceci inclut le case management, les entretiens motivationnels afin de favoriser la participation du patient au projet de soin, les TCC, l'entraînement aux habiletés sociales, la psycho-éducation du sujet et des familles, le soutien à la scolarité. En cas de besoin, une hospitalisation peut être organisée dans l'unité de soins affiliée au C'JAAD.

Le dernier temps consiste en la restitution des résultats, après une réunion de concertation pluri-professionnelle entre les différents acteurs des soins. Un projet de soins est défini en accord avec le patient et sa famille. Une synthèse est transmise aux différents correspondants.

Par la suite, des réévaluations ont lieu à six et à douze mois. Elles comprennent un bilan clinique spécialisé avec le patient et sa famille et une évaluation de la satisfaction de la prise en charge en cours.

### La recherche

#### La cohorte ICAAR

Le centre organise et participe à des programmes de recherche. Parmi ceux-ci, l'étude prospective observationnelle ICAAR (Impact of Cannabis on psychiatric symptoms of Adolescents and young adults presenting an At-Risk mental state) a été lancée en 2009, grâce à des fonds du ministère de la santé. Comme son nom l'indique, elle avait pour objectif d'étudier l'impact du cannabis sur une population de jeunes à risque de transition psychotique. Tous les sujets âgés de 15 à 30 ans adressés au centre se voyaient proposer de participer à l'étude. Les critères d'inclusion étaient donc l'âge et l'existence d'une détresse psychologique ou cognitive, associée à un déclin fonctionnel (SOFAS < 70). Les sujets ayant déjà été traités par antipsychotiques (pendant plus de 12 semaines à une dose supérieure à 100mg d'équivalent Chlorpromazine), ayant des antécédents personnels de troubles du spectre autistique, de schizophrénie ou

de troubles bipolaires, ou souffrant d'une pathologie médicale sévère, d'une déficience intellectuelle (QI<70) et les femmes en cours de grossesse étaient exclus.

Les données collectées étaient socio-démographiques, cliniques (dont passation de la CAARMS, SOFAS et PANSS), neuropsychologiques ainsi qu'une évaluation addictologique à l'aide de questionnaires standardisés et d'exams biologiques. Ces données permettent de dégager les principales caractéristiques des sujets adressés au centre.

#### Les données démographiques et cliniques de la cohorte

Cent cinquante et un patients ont été adressés au CJAAD en deux ans (2010-2011). Près d'un tiers (33,8%) consultaient par eux-mêmes, 22,5% étaient adressés par un psychiatre et 13,3% par un service d'urgence. Seulement 10,6% venaient suite à une consultation avec un médecin généraliste. Il semble en effet que la France ait le plus faible taux d'adressage des généralistes vers les psychiatres en Europe (Kovess-Masfety et al., 2007).

Parmi ces 151 patients, 136 ont pu être évalués par la CAARMS. Soixante-treize (soit 54%) étaient à risque, 35 (25%) étaient non à risque et 28 (21%) avaient déjà développé un PEP. Les auteurs soulignent que près de la moitié des jeunes adressés au centre remplissaient effectivement les critères d'état mental à risque. Ils suggèrent que la communication du centre auprès de ses partenaires du réseau et que la bonne connaissance des critères d'inclusion par ces derniers puissent être à l'origine de ce taux particulièrement élevé.

Concernant les caractéristiques socio-démographiques de ces trois groupes, l'âge moyen était de 21,34 ans et 69,8% des sujets étaient de sexe masculin. Si l'impact du genre est connu dans la schizophrénie, il n'a pas été démontré pour les états mentaux à risque. On peut toutefois penser que, outre un effet direct sur le développement de l'état à risque, les sujets masculins présentent des symptômes plus marqués ou invalidants qui les font orienter plus souvent vers un centre spécialisé. Par ailleurs, alors que la survenue des troubles psychotiques est plus tardive chez les femmes, l'âge de la population féminine de l'échantillon était inférieur à celui des hommes. Cela peut s'expliquer par le fait que les femmes cherchaient de l'aide plus précocement, une tendance déjà observée dans des études précédentes (Fridgen et al., 2013).

L'analyse des données socio-économiques des trois groupes de patients n'avait pas montré de différence statistiquement significative.

Parmi les 73 sujets à risque, 65 présentaient des symptômes psychotiques atténués et les huit autres appartenaient au critère vulnérabilité. Aucun patient ne présentait de syndrome psychotique bref intermittent limité. La grande majorité de ces patients présentaient également des comorbidités, le plus souvent de nature anxio-dépressive (pour 39% des patients). Des troubles de personnalité, de l'usage de substances, troubles obsessionnels compulsifs entre autres ont aussi été relevés. Seulement 16% des jeunes à risque ne présentaient pas d'autres symptômes en dehors de l'EMAR. Le fonctionnement était lui aussi impacté avec un résultat moyen à la SOFAS de 48,9, ce qui indique un handicap sérieux (Oppetit et al., 2018).

#### Les autres projets de recherche

Plusieurs projets sont en cours de développement, dans le cadre de l'initiative Psy CARE (qui sera développé plus loin). Le premier, intitulé START, a pour objectif l'étude de l'efficacité des TCC de groupe ciblées sur la gestion du stress et l'amélioration des symptômes des états mentaux à risque, comparativement à une prise en charge psychothérapique habituelle (thérapie dite de « soutien »). Un autre projet, nommé PACS-JAAD, doit caractériser le parcours de soin en santé mentale chez les sujets jeunes de 12 à 30 ans, consultant pour des troubles psychiques émergents aux urgences générales, aux urgences psychiatriques, au CSAPA ou dans un centre médico psychologique en région Parisienne. Le projet EDIPAJ quant à lui évaluera l'efficacité d'un dispositif de détection-intervention précoce (DIP) pour les adolescents et jeunes adultes présentant une psychose débutante, par rapport à la prise en charge habituelle, sur le pourcentage de patients avec une DPNT inférieure à 6 mois. Le dispositif prévoit la promotion des centres DIP auprès des professionnels en contact avec les jeunes, la structuration de ces centres avec des objectifs fonctionnels (comme les délais d'attente) et la mise en place d'une évaluation standardisée avec prise en charge personnalisée. Quatorze centres participent à cette étude.

Parmi les autres projets de recherche, on peut citer également la participation à l'étude "gène x environnement dans les prodromes", qui fait partie du programme européen interactions gène environnement dans la schizophrénie (European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI) et al., 2014).

### La Formation

Le centre contribue aussi à la formation des professionnels de santé avec le diplôme universitaire DIPPEJAAD (Détection et Intervention Précoce dans les Pathologies Psychiatriques Emergentes du Jeune Adulte et de l'Adolescent), créé en 2015. Il est destiné aux médecins, psychiatres, psychologues et autres professionnels paramédicaux, et a pour objectifs d'accroître les connaissances sur l'intervention précoce dans le milieu médical français et de favoriser le développement d'un réseau de centres spécialisés.

### 3.1.2 Le réseau Prépsy

Il s'agit d'un réseau de santé, opérationnel depuis 2002 et desservant la ville de Paris, soit plus de trois millions d'habitants en 2009. D'une façon générale, la mission des réseaux de santé est la mise en place de prises en charge globales et coordonnées, dont l'utilisateur doit être le centre. L'objectif du réseau PréPsy est le repérage précoce et le suivi des troubles psychiques émergents chez les adolescents et jeunes adultes, à savoir notamment les troubles psychotiques, de l'humeur et de la personnalité.

### Acteurs et partenaires

Les acteurs et partenaires sont multiples, il s'agit entre autres de structures hospitalières publiques (dont un partenariat avec l'hôpital Sainte Anne) et privées, d'acteurs de la médecine de ville, de médecins et infirmières travaillant en milieu scolaire, des services médico-sociaux et associations d'utilisateurs.

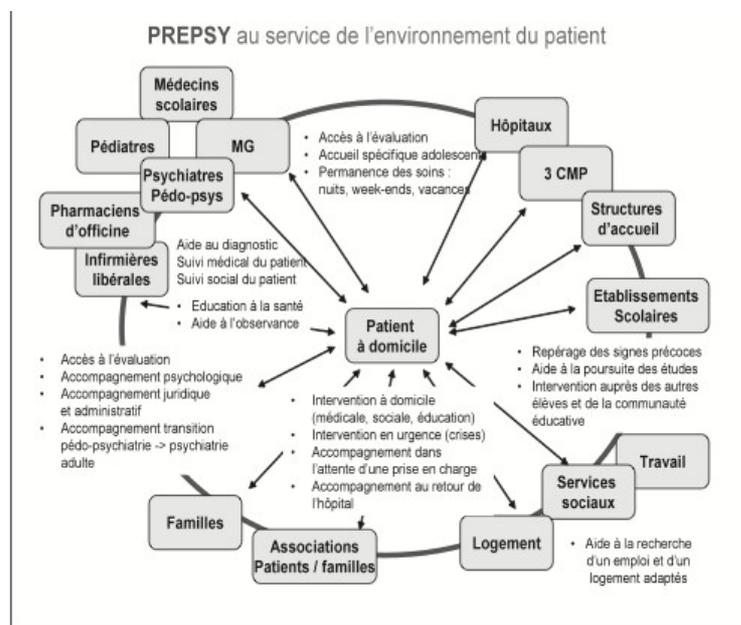


Figure 12 : Les partenaires du réseau PréPsy, d'après Gozlan et al., 2009

### Organisation

Le fonctionnement du réseau repose sur une équipe de coordination spécialisée dans le domaine des réseaux de santé mentale. Elle se compose d'un psychiatre qui assure la direction médicale du réseau, d'une infirmière coordinatrice spécialisée en santé mentale, d'un ingénieur des réseaux de santé, d'un médecin responsable du système d'information et d'une assistante de coordination. Cette équipe a pour mission la régulation de ce système aux portes d'entrées multiples et la fluidification des liens entre les différents services. Pour ce faire, elle assure dans un premier temps une évaluation initiale des besoins du jeune et de ses proches et constitue autour d'eux un réseau d'intervenants compétents du secteur médical et médico-social, qui s'intègrent dans un programme d'accompagnement global. L'équipe de coordination organise également le suivi des patients via des réunions de concertation pluridisciplinaires, et met régulièrement en relation les partenaires de l'équipe médicale constituée autour du patient.

### Actions spécifiques

Par ailleurs, Prépsy contribue à la formation des professionnels de soins primaires, notamment par la diffusion de recommandations professionnelles et la formation médicale continue. D'autres actions ont été mises en œuvre depuis la création du réseau, comme les entretiens conjoints au cabinet du médecin généraliste avec l'infirmière coordinatrice ou le lancement d'une plate-forme web de sensibilisation des jeunes et des professionnels de première ligne, modéré par un pair aidant.

Durant leur évaluation, les patients peuvent bénéficier d'une consultation psychiatrique spécialisée dans la clinique des signes psychotiques précoces, réalisée par des praticiens de l'hôpital Sainte-Anne ou par des psychiatres libéraux qualifiés. En fonction de la symptomatologie, ce premier entretien peut être suivi d'un bilan psychologique psychométrique et projectif. En cas de premier épisode psychotique identifié, le patient était orienté vers un programme de recherche spécialisé du Pr. M.O. Krebs. Dans le cas contraire, le patient passait un bilan approfondi comprenant la CAARMS, des examens biologiques et une IRM cérébrale.

### Résultats du réseau

Dans un article de 2009, les acteurs du réseau Prépsy annoncent avoir pris en charge plus de mille patients depuis 2004, soit environ 300 personnes par an. Le suivi est proposé pour une période de deux ans minimum. Le réseau regroupait en 2009 des centaines d'acteurs dont plus de 500 professionnels et 200 usagers et proches impliqués. Il organise des soirées de formations médicales et des conférences, notamment sur la prévention et la détection précoce des troubles psychiques, la consommation de substances psycho-actives ou encore le travail en réseau. Environ 1500 professionnels ont ainsi été formés, dont plus de 60 % de professionnels libéraux (médecins généralistes, psychiatres, psychologues).

### Financements

Le réseau a bénéficié de financements de la ville et de la région mais aussi de la DDASS, de la CPAM de Paris et de fondations privées. Le renouvellement des subventions est dépendant d'évaluations externes menées par les financeurs qui permettent de valider l'effectivité et la qualité du service (Gozlan et al., 2009; Gozlan & Acef, 2007).

#### 3.1.3 Le SAMSAH Prépsy

Le SAMSAH PrePsy voit le jour en 2012. Il est dédié aux jeunes de 18 à 25 ans atteints de trouble psychotique émergent et entraînant "un dysfonctionnement général dans leurs habiletés personnelles, familiales, relationnelles, scolaires et professionnelles". Il s'agit essentiellement de jeunes ayant développé un premier épisode. Ses locaux sont situés dans le XIII<sup>ème</sup> arrondissement de Paris, mais il s'agit d'une structure intersectorielle. Depuis sa création, il a fait l'objet de plus de 500 demandes et assuré 160 suivis (d'après son site internet). Il est membre de l'IEPA.

### Composition de l'équipe et interventions

Le programme Prepsy Focus repose sur le case management. Le plan personnalisé d'accompagnement permet de guider l'utilisateur dans son parcours, aussi bien dans le domaine des soins (médecin traitant, psychiatre, psychothérapeutes) que dans ses autres besoins (emploi, scolarité, logement, transports,

loisirs). Le programme met l'accent notamment sur l'éducation thérapeutique, la réduction des risques, et la prévention du syndrome métabolique. Il assure également le soutien et l'éducation thérapeutique des proches des usagers.

Pour mener à bien sa mission, le SAMSAH s'appuie sur une équipe multidisciplinaire. Elle se compose de psychiatres, de psychologues (clinicienne et neuropsychologue), d'un nutritionniste (qui agit en particulier pour la prévention du syndrome métabolique), d'infirmiers et aides-soignantes, d'éducateurs spécialisés et d'un éducateur sportif. Les IDE et éducateurs spécialisés assurent le case management. L'équipe comprend aussi un pair aidant numérique, responsable de la communication, un médiateur de santé qui accompagne les usagers vers l'autodétermination ("empowerment" en anglais), une responsable qualité de vie et habitat, une conseillère en insertion professionnelle, qui encadre le retour vers la scolarité ou l'emploi, un directeur adjoint qui gère les partenariats, une cadre et une assistante de coordination.

#### 3.1.4 Le Centre d'Évaluation Précoce et d'Intervention pour Adolescents (CEPIA)

Le CEPIA est situé dans le département de l'Essonne, à Bures sur Yvette. Il dépend du Groupe Hospitalier du Nord Essonne et est dirigé par le Dr Bourgin-Duchesnay.

Il s'adresse aux adolescents de 14 à 17 ans qui rencontrent des difficultés psychiques débutantes, et sont potentiellement concernés par un état mental à risque de transition psychotique ou par un premier épisode. L'adressage peut se faire soit directement par le jeune et/ou son entourage, soit par un médecin référent qui peut adresser une demande d'évaluation ou via une consultation de crise dans le cadre du travail de liaison avec les services d'urgences et de pédiatrie du Centre Hospitalier.

L'évaluation est multidisciplinaire (impliquant psychiatre, psychologue, neuropsychologue, infirmière, éducateur spécialisé, art-thérapeute, psychomotricienne, enseignant spécialisé et assistante de service sociale) et est réalisée en plusieurs temps. Elle comprend la passation de la CAARMS par un psychiatre et un neuropsychologue, des autoquestionnaires réalisés avec un case manager et un bilan neuropsychologique. Celui-ci s'effectue en hôpital de jour (le PEP'IT: Premier Episode Psychotique InTervention Précoce) et évalue le fonctionnement intellectuel, attentionnel, les fonctions exécutives, la mémoire et les cognitions sociales. Le bilan est complété par des examens biologiques et de neuro-imagerie. Une restitution est ensuite organisée et un projet de soins est défini suivant les résultats des évaluations.

Lorsqu'un PEP est avéré, sa prise en charge intensive se fait en HDJ. Elle se base sur le suivi individuel par un case manager, la psychothérapie par TCC, un suivi d'orientation psychodynamique avec médiation par les jeux vidéos, des groupes neurocognitifs spécifiques (entraînements aux habiletés sociales, gestion du stress, entraînement métacognitif et éducation thérapeutique). D'autres supports thérapeutiques sont disponibles, comme la psychomotricité, l'art thérapie ou l'équithérapie. Le centre assure aussi un soutien à la scolarité.

L'offre de soins comprend en plus des consultations familiales, un dispositif de consultations rapprochées dans les phases aiguës et une équipe mobile qui peut être sollicitée dans les cas complexes. Le centre constitue également un lieu ressource pour d'autres équipes s'occupant d'adolescents.

Dans le domaine de la recherche, un projet est en cours sur les conditions d'éligibilité à un traitement précoce par Clozapine dans le cadre d'un PEP.

#### 3.1.5 La Filière d'Intervention Précoce en Psychiatrie (FIPP)

Ce service est affilié à l'établissement public de santé mentale Erasme dans le département des Hauts de Seine. Il est destiné aux habitants des villes de Suresnes et de Puteaux. Les critères d'admission sont l'âge, de 18 à 30 ans, et la survenue d'un état à risque de transition psychotique ou d'un premier épisode psychotique, n'ayant pas été traité par antipsychotiques pendant plus de 6 mois. La file active est d'environ 50 nouveaux patients par an.

L'adressage est possible via les cinq maillons de la FIPP : l'équipe mobile Unité d'Intervention à Domicile et d'Évaluation (Unidé), le Centre Médico Psychologique, l'hôpital de jour spécialisé pour les jeunes adultes, les appartements associatifs et l'Unité Intersectorielle d'Admission (qui accueille les PEP).

L'équipe mobile peut être sollicitée par toute personne agissant dans l'intérêt du jeune. La première intervention par un psychiatre et un infirmier a lieu dans les quinze jours. L'équipe dispense ensuite des

soins intensifs à domicile pour une période de trois mois avant un relai vers la structure ou le professionnel le plus adapté aux besoins des patients, dépendants ou non de l'établissement du FIPP.

La procédure d'admission à l'hôpital de jour se fait en plusieurs temps. Chaque demande d'un psychiatre référent fait l'objet d'une évaluation en équipe. En cas d'approbation, un RDV de pré-admission a lieu, puis un mois d'essai. Au cours de ce mois un bilan pluridisciplinaire complet est réalisé, avec passation des échelles psychométriques (CAARMS, PQ18...), d'une évaluation neuropsychologique, d'un bilan par les IDE, la psychomotricienne, l'éducatrice spécialisée, la musicothérapeute, et enfin par des examens biologiques et une IRM cérébrale.

Les soins à l'hôpital de jour incluent une prise en charge par des infirmiers formés au case management, la remédiation cognitive, la psycho-éducation, la musicothérapie et la thérapie à médiation artistique, la psychomotricité et l'activité sportive et la réinsertion par une éducatrice spécialisée. Les soins somatiques sont intégrés à la prise en charge.

L'équipe constitue autour du patient un réseau de soins, avec des acteurs du système de soins primaire, du système éducatif, social et médico-social. Le relai se fait après deux ans et demi.

### 3.2 Le Centre de Liaison et d'Intervention Précoce (CLIP) à Nancy

#### 3.2.1 Présentation du service

Le CLIP a vu le jour en 2017 et fait partie du pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy. Toutefois il n'est pas situé au sein de l'hôpital. Au contraire, et dans l'esprit des modèles internationaux, il se trouve dans les locaux de la Maison des Adolescents de Meurthe-et-Moselle, pour éviter la stigmatisation qui peut être liée aux structures psychiatriques et faciliter la démarche des jeunes. Dans un article paru en 2018 (Mignot T, 2018), la MDA est décrite comme bénéficiant d'une "configuration intimiste et informelle", avec un "aménagement intérieur coloré, moderne et confortable", ce qui la rend "youthfriendly" et donc tout à fait indiquée pour accueillir un service d'intervention précoce. Le pôle de psychiatrie universitaire couvre une zone comprenant 250 000 à 300 000 habitants, dont une large proportion d'étudiants, c'est à dire une population potentiellement concernée par l'intervention précoce. L'équipe est de petite taille et pluridisciplinaire, avec des psychiatres, des psychologues (dont un neuropsychologue) et des IDE. L'équipe a été conseillée par le Pr Riecher Rossler (Bâle) et formée par le Dr Amal Abdel Baki (Montréal) et le Pr Anita Riecher-Rössler (Suisse).

Le service s'adresse aux jeunes patients de 16 à 25 ans à ultra haut risque de transition psychotique, et à ceux qui vivent un premier épisode psychotique non médicalisé (c'est à dire ayant bénéficié de moins d'un mois de traitement). Le but est de prévenir la transition vers la psychose ou de diminuer la durée de psychose non traitée dans l'éventualité où celle-ci émerge (Laprevote et al., 2016).

Le CLIP est lui aussi membre de l'IEPA.

#### 3.2.2 Prise en charge proposée

La prise en charge repose dans un premier temps sur une évaluation initiale complète grâce aux échelles standardisées, dont la CAARMS et éventuellement la SPI-A dans une traduction française. Elle est complétée par un bilan neuropsychologique, l'IRM cérébrale, l'EEG et l'examen biologique. Chaque situation est ensuite discutée en équipe lors d'une réunion hebdomadaire. Une restitution a ensuite lieu avec le patient, au cours de laquelle un plan de soins lui est proposé.

Le CLIP propose un modèle de soins médico-décentré qui repose sur le case management. Celui-ci peut être assuré par un IDE ou un psychologue. La réactivité est l'une des valeurs essentielles de la prise en charge et l'utilisation du téléphone portable et des SMS facilite beaucoup la communication avec les jeunes. Les interventions comprennent la psycho-éducation sur les notions de psychose et d'état mental à risque, sur le repérage des symptômes, sur les risques liés aux consommations de toxiques, la gestion du stress, ou encore la conduite à tenir dans les situations de crise.

La thérapie s'appuie également sur la remédiation cognitive, les techniques de TCC et la gestion des consommations de substances. La pharmacothérapie se limite aux comorbidités anxieuses et dépressives, ou en cas de présence de symptômes psychotiques invalidants, au traitement par antipsychotiques de seconde génération à dose minimale efficace. L'accompagnement des proches fait également partie du

dispositif. Le service bénéficie aussi des ressources de la MDA, comme la présence d'un médecin généraliste, d'une consultation "jeune consommateur" ou plus largement de son réseau de partenaires. La prise en charge se fait sur une durée de 2 à 5 ans maximum (en moyenne 3 ans), avec au décours un relais vers le secteur ou la psychiatrie de ville si l'évolution le justifie. La file active représente 70 à 90 cas par an, avec les sujets UHR et PEP à peu près à parts égales.

### 3.3 La Consultation d'Évaluation de la Vulnérabilité Psychologique (CEVUP) de Brest

La CEVUP a été créée en 2010. Elle fait partie du service universitaire du CHRU de Brest mais, à l'instar du CLIP, elle est située au sein de la Maison des Adolescents. Ses objectifs sont la détection et la prise en charge précoce des sujets à risque de transition psychotique. La consultation s'adresse donc aux jeunes de 15 à 30 ans en recherche d'aide face à des signes d'alarme. L'adressage peut être fait par des professionnels de santé (médecin généraliste, psychiatre, médecin scolaire, psychologue ou structures de soins) ou par le jeune lui-même ou son entourage.

Le premier contact se fait par téléphone avec l'infirmière coordinatrice, suivi dans les 2 à 3 semaines d'un entretien médical qui valide l'indication. L'évaluation initiale du patient se fait ensuite dans un délai d'un mois et demi. Elle repose sur l'entretien clinique et la passation de la CAARMS et SPI-A, de la MINI, de la SOFAS et du Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). Elle est complétée par un bilan neuropsychologique (Quotient intellectuel via la WAIS et compétences sociales). Des tests projectifs (Rorschach et Thematic Apperception Test) font également partie du bilan. À ces évaluations s'ajoute un bilan paraclinique étendu (biologique, EEG, IRM cérébrale et éventuellement explorations génétiques).

Au terme du bilan, la situation est discutée lors d'un staff pluridisciplinaire, qui permet de proposer un projet de soins. Il s'appuie notamment sur le case management, la remédiation cognitive spécifique centrée sur les compétences sociales et la thérapie médicamenteuse si les symptômes le justifient.

Une étude rétrospective portant sur la période de Juin 2010 à Avril 2014 fait état de l'inclusion de 49 sujets en recherche d'aide et adressés par des psychiatres et des médecins généralistes. Au terme de l'évaluation initiale, seize patients (32,7%) se sont avérés être à risque de transition et 33 (67,3%) non à risque. Parmi ces seize patients à risque, 8 ont transités et 2 parmi les 33 patients non à risque.

Ces patients présentaient des comorbidités, essentiellement dépressives et anxieuses (P. F. Bazziconi et al., 2017). De juin 2010 à septembre 2018, 106 sujets ont été reçus. Parmi les sujets UHR, 24 % ont finalement transité vers la psychose au cours des deux ans de suivi proposé. Ces résultats sont cohérents avec les descriptions internationales. Actuellement, le service prend en charge environ 40 patients par an.

La CEVUP est également impliquée dans la recherche, notamment sur la prédiction de la transition psychotique, grâce aux critères cliniques (psychométrie, neuropsychologique) et paracliniques (imagerie et biologie) (P.-F. Bazziconi et al., 2019). Trois projets sont actuellement développés au centre. Le premier est intitulé Analyse Sémantique Et Syntaxique Informatisée du Discours libre (ASESID) et a pour objectif la mise en évidence de biomarqueurs linguistiques afin de construire un modèle prédictif de l'évolution clinique des patients à risque. Cent trente patients à ultra haut risque ont été inclus par les deux centres participants, le CEVUP et le C'JAAD. Le second, nommé Patienthèque Psychoses débutantes (LONGIPEP), vise à la constitution d'une cohorte longitudinale de 250 patients UHR et PEP. Et le troisième, AlterEGO, étudie les troubles de la reconnaissance de soi et de la distinction soi/autrui chez des patients présentant une psychose débutante.

Le CEVUP fait partie des centres d'excellence thérapeutique de l'institut de psychiatrie (CETIP).

### 3.4 Le Centre d'Intervention Précoce pour Psychoses (CIPP) de Dijon

Le Centre d'Intervention Précoce pour Psychose est situé au centre hospitalier La Chartreuse à Dijon et a vu le jour en 2015 (Martin, 2017). Les troubles ciblés par le service sont les premiers épisodes psychotiques. La prise en charge au CIPP est inspirée notamment par le travail du Pr Mc Gorry en Australie et du Pr Conus en Europe. La formation des professionnels au case management s'est d'ailleurs faite grâce à l'équipe du programme TIPP de Lausanne.

À l'ouverture, le CIPP fonctionnait à moyens constants et seuls les jeunes patients du secteur étaient pris en charge. En 2016, devant les premiers résultats encourageants, le CIPP s'est vu allouer des fonds

supplémentaires et l'offre de soins a pu être étendue à tous les secteurs.

Le service prend en charge des patients de 18 à 35 ans présentant un PEP. Ceux-ci sont adressés au CIPP soit par des professionnels du milieu sanitaire (psychiatre hospitalier ou libéral), médicosocial ou soit par le patient lui-même. Après évaluation, un programme de soins adapté à chaque patient peut être mis en place. Il repose sur le suivi intensif dans le milieu, assuré par les cases managers pour 3 à 5 ans. La réhabilitation psychosociale comprend la psycho-éducation du jeune et de la famille, la remédiation cognitive et la TCC pour l'affirmation de soi et la gestion du stress, avec aussi des techniques comme la mindfulness et la cohérence cardiaque. Une structure d'hébergement thérapeutique, la Maison Matisse est également intégrée au CIPP depuis 2016.

En ce qui concerne la prise en charge des jeunes à risque de transition, le développement d'une consultation spécialisée était à l'étude au moment de la parution de l'article (Martin, 2017).

### 3.5 L'Équipe Mobile de Soins Intensifs (EMSI) de Caen

#### 3.5.1 Présentation du programme

L'équipe mobile de soins intensifs a été créée en 2010 (Lecardeur et al., 2018). Elle fait partie du service hospitalier universitaire de Caen. Le projet est inspiré des expériences australiennes et suisses d'intervention précoce et repose sur trois grands principes qui sont: la rapidité de l'intervention afin de réduire au maximum la DPNT, la mobilité des soignants et l'intensivité de la prise en charge.

À sa création, l'équipe était constituée d'une psychiatre (70 % ETP) et d'un neuropsychologue (50 % ETP). Après un an, 6 infirmières (1 ETP au total) sont venues compléter l'équipe, rejointes au cours du temps par un éducateur spécialisé (80 % ETP), une ergothérapeute (20 % ETP), un interne (100 % ETP) et un cadre de santé (10 % ETP).

L'unité fonctionnait initialement à moyens constants, par redéploiement des soignants qui travaillent d'ailleurs tous à mi-temps. En Juillet 2009, l'ARS a alloué 250 000 euros pour le développement de l'activité sur l'agglomération caennaise. Grâce à ces financements récents, l'équipe comprend à ce jour une neuropsychologue et une psychologue (pratiquant les TCC) à 100%, un éducateur spécialisé à 100%, une psychiatre à 80%. Les infirmiers assurent au total 3,3 ETP.

La population ciblée est celle des jeunes de 16 à 30 ans, présentant un premier épisode psychotique ou un haut risque de transition, et habitant sur le secteur Caen Nord (qui dépend du service hospitalo-universitaire et compte environ 120 000 habitants). L'adressage peut provenir d'une demande médicale lors d'une hospitalisation pour un PEP ou bien à la demande du jeune, de sa famille ou d'un professionnel de santé. Le délai avant une première rencontre avec un membre de l'équipe est de 24 à 72h dans le cas où le patient est hospitalisé et d'une semaine dans le cas d'une demande ambulatoire.

#### 3.5.2 L'évaluation

Dans un premier temps, une évaluation complète et pluridisciplinaire est menée, au moyen de plusieurs échelles évaluant les symptômes et le fonctionnement. Ces outils et les évaluateurs concernés sont détaillés dans le tableau suivant.

Domaine	Échelle	Évaluateur
Risque de psychose	<i>Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State</i>	Psychiatre
Symptômes psychotiques	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>	Psychologue
Symptômes négatifs	<i>Self-evaluation of Negative Symptoms</i>	Psychologue
Dépression	<i>Calgary Depression Scale</i>	Psychiatre ou Psychologue
Manie	<i>Young Mania Rating Scale</i>	Psychiatre ou Psychologue
Qualité de vie	<i>World Health Organization Quality of Life 26</i>	Case manager
Estime de soi	<i>Self-Esteem Rating Scale - Short</i>	Case manager
Insight	<i>Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder</i>	Case manager
Insight	<i>Birchwood Insight Scale</i>	Case manager
Utilisation de substance	<i>DEP-ADO</i>	Case manager
Fonctionnement	<i>Global Assessment of Functioning</i>	Case manager
Dangerosité	<i>Historical, Clinical, and Risk Management - 20</i>	Psychologue
Fonctionnement prémorbide	<i>Premorbid Adjustment Scale</i>	Case manager

Figure 13 : Les échelles d'évaluations utilisées à l'EMSI d'après Lecardeur et al., 2018

Dans le cas où la symptomatologie psychotique est manifeste, l'échelle PANSS est directement utilisée, si le diagnostic est douteux, la CAARMS sera préférée.

Le bilan neuropsychologique fait lui aussi appel à plusieurs tests cognitifs, en accord avec le consensus MATRICS, qui évaluent la mémoire, la vitesse de traitement de l'information, la flexibilité mentale et l'inhibition, la théorie de l'esprit, l'attention et la sélection en mémoire. Ce bilan sera complété par des examens paracliniques (IRM cérébrale, EEG et bilan biologique).

### 3.5.3 Prise en charge proposée

La prise en charge repose sur le case management, la psychothérapie, la remédiation cognitive, l'implication des proches et le traitement médicamenteux.

En ce qui concerne les case managers de l'équipe, ce sont tous des IDE. Ils ont été formés pendant une semaine avec l'équipe du TIPP de Lausanne. Les case managers sont considérés comme les pivots dans un modèle médico décentré. Ils utilisent des techniques de TCC et de psychoéducation pour aider les jeunes à connaître et gérer leurs symptômes au quotidien. Les patients peuvent être vus jusqu'à trois fois par semaine dans leur environnement familial comme l'école, l'université, les transports en commun, le centre-ville.

La psychothérapie repose sur la TCC, qui est systématiquement proposée individuellement et en groupe. L'un de ces groupes est dédié aux PEP et aborde le raisonnement hypothético-déductif, la gestion du stress, l'estime de soi, la consommation de substances. Un autre groupe, intitulé "groupe d'affirmation de soi" s'appuie sur les jeux de rôle pour développer l'assertivité et les compétences en communication. Le fonctionnement social est également travaillé dans le groupe Oxyjeun' lors d'activités sociales dans le milieu une fois par semaine.

La remédiation cognitive assistée par ordinateur est l'outil de choix utilisé dans le traitement des déficits cognitifs. Sa fréquence et son intensité dépendent des résultats du bilan neurocognitif initial.

Dans la mesure du possible, les proches sont impliqués dans les soins. Ils sont vus en entretien une fois par mois par un des membres de l'équipe et bénéficient d'un contact facilité avec le case-manager. Lors de ces entretiens, ils reçoivent une information complète sur le premier épisode psychotique, ses manifestations, ses conséquences fonctionnelles, les soins offerts par l'EMSI et les issues potentielles suite aux PEP. Ils sont aussi formés à des techniques de communication apaisées avec leur proche. Il existe également un groupe de psycho-éducation destiné aux familles et basé sur des modules de TCC, animé par une psychologue. Il s'agit du programme AVEC (Accompagner Valider Echanger Comprendre) développé par l'équipe de Tania Lecomte (Quebec) (Lecomte et al., 2012, 2014, 2018).

Les antipsychotiques de seconde génération à faibles doses sont utilisés en priorité dans les cas des premiers épisodes. Ils ne sont généralement pas indiqués pour les individus à haut risque. Les formes injectables seront rapidement proposées pour maximiser l'observance. Les antidépresseurs ou les

anxiolytiques peuvent être prescrits si l'état clinique le justifie. En cas de trouble de l'usage de substances, les jeunes peuvent être dirigés vers la consultation d'addictologie du CHU.

La durée de la prise en charge est de 2 ans. A ce terme, si le patient a développé un trouble psychiatrique avéré, il poursuivra le suivi psychiatrique seul.

#### 3.5.4 Activités expertales et recherche

Initialement l'EMSI, du fait de ses ressources limitées, se concentrait sur la prise en charge des jeunes du secteur, tout en fournissant des évaluations expertales pour les patients des autres secteurs. Avec l'allocation récente d'un budget par l'ARS, l'équipe va élargir son offre de soins en proposant également des prises en charge intensives sur l'ensemble de l'agglomération caennaise.

Le programme met également en place des projets de recherche. Ainsi, au moment de la rédaction de cette thèse, une étude intitulée CAMAT « impact des fonctions de CAsE Manager de l'infirmier sur l'Alliance Thérapeutique » était en cours. Elle a pour objectif principal la comparaison de l'alliance thérapeutique selon que les patients vivant un PEP reçoivent un suivi par case manager ou bien un suivi traditionnel par une infirmière. Un autre projet en cours, nommé e-APA, vise à étudier les effets cliniques et cérébraux de l'activité physique adapté à distance. L'essai est contrôlé grâce à un appariement avec des sujets témoins sains et multicentrique (CHU de Caen et CH du Rouvray à Rouen).

Au terme de 8 années de fonctionnement, l'EMSI a démontré que l'intervention précoce, organisée autour du case management était faisable et efficace dans un centre français. En effet les taux de réhospitalisation sont faibles (23 patients sur 266) et l'adhésion aux soins est importante (48 perdus de vue sur 266). Cependant les obstacles restent nombreux, notamment pour l'obtention de moyens financiers, humains ou matériels.

A noter que depuis 2019, l'EMSI a été nommé centre d'excellence thérapeutique de l'institut de psychiatrie (CETIP).

### 3.6 L'Équipe d'Intervention Précoce dans les troubles Psychotiques (EIPP) de Clermont-Ferrand

#### 3.6.1 Présentation

Sa création date de Septembre 2015, au centre hospitalier Sainte-Marie de Clermont-Ferrand. L'équipe couvrait initialement un petit secteur de 60 000 habitants, et grâce à des premiers résultats favorables et à la mobilisation des acteurs, elle est devenue intersectorielle en 2017 (pour un bassin de 180 000 habitants). Ses soins s'adressent aux jeunes adultes de 18 à 35 ans présentant un trouble psychotique débutant.

L'équipe se compose de 5 infirmiers qui assurent le rôle de case managers (3,4 ETP), d'un psychiatre (0,3 ETP) et d'un cadre infirmier (0,4 ETP). Elle s'appuie par ailleurs sur les ressources du service de réhabilitation, qui fournit les services de psychologue, neuropsychologue, secrétaire et assistant social. Le suivi par le case manager dure 3 ans.

#### 3.6.2 Résultats

En 2018, la file active comptait 55 patients (avec environ 30 nouveaux cas par an). Le service présente des résultats très encourageants concernant l'adhésion aux soins et l'alliance thérapeutique (2 refus de soins, 5 perdus de vue). Le recours aux hospitalisations sous contrainte a diminué et aucun passage à l'acte auto ni hétéroagressif a été relevé.

L'EIPP a d'ailleurs obtenu une reconnaissance régionale en remportant le prix des Pépites de l'innovation sanitaire 2017 de l'Association hospitalière Sainte-Marie.

Forte de ces débuts, l'EIPP évoquait en 2017 plusieurs perspectives d'avenir. Il s'agit notamment d'élargir la zone d'intervention avec l'installation d'antennes en dehors de Clermont Ferrand, de diminuer l'âge d'inclusion à 15-16 ans, de développer un partenariat avec le service d'urgences psychiatriques du CHU pour réduire le recours à l'hospitalisation et développer le recrutement ambulatoire et d'acquérir des outils adaptés (tablettes numériques et smartphones, outils de psychoéducation...).

Enfin, l'EIPP souhaite développer une prise en charge spécifique pour les jeunes à ultra haut risque de transition psychotique.

L'équipe propose également aux professionnels souhaitant développer ce type de prise en charge un stage

de formation en immersion.

### 3.7 Psy Prem's à Saint Etienne

Le CHU de Saint Etienne dispose également depuis juin 2017 d'une équipe mobile spécialisée dans l'intervention précoce, Psy Prem's. Elle est dédiée à la prise en charge des PEP pour des patients âgés de 16 à 30 ans. Elle s'est donnée pour mission première le repérage le plus précoce possible des premiers épisodes psychotiques, en vue d'un diagnostic et d'une prise en charge la plus rapide possible. Par la suite, un suivi intensif par un case manager est proposé pour une durée de deux ans. Le nombre de patients suivis par Psy Prems après deux ans était de 42 patients, pour 2,5 ETP d'IDE.

### 3.8 Les dispositifs de santé mentale et de psychiatrie pour adolescents et jeunes adultes de Montpellier

Le dispositif dépend du CHU de Montpellier. Il s'inscrit dans le cadre du Plan Régional de Santé de l'ARS Occitanie pour lequel la santé des adolescents et jeunes adultes est un enjeu majeur. Leur parcours a fait l'objet d'une restructuration globale entre 2010 et 2020, avec l'ouverture d'une Maison des Adolescents dans l'Hérault, la création d'une unité de court séjour pour adolescents, la création d'un Centre de Rétablissement et de Réhabilitation et la restructuration de l'Unité Jeunes Adultes.

L'Unité Jeunes Adultes (UJA) s'occupe des jeunes de 15 à 25 ans, qui peuvent être adressés par des sources très diverses (médecins traitants, infirmier ou médecin scolaire, famille ou autoadressage, Aide Sociale à l'Enfance, Urgences, MDA, Consultations en addictologie, CMP ou hospitalisation de secteur...) Selon l'indication, l'accueil peut se faire en hospitalisation complète ou en ambulatoire par une équipe mobile. L'unité d'hospitalisation comprend 10 lits, elle admet les jeunes de 15 à 25 ans quel que soit le diagnostic suspecté, dans une approche "youthfriendly", de courte durée. Il est possible d'y poursuivre une scolarité aménagée et de passer les épreuves du baccalauréat. La suite du parcours de soins comprend une période de 3 mois en hôpital de jour pour favoriser l'alliance.

Le dispositif comprend aussi une Equipe Mobile Jeunes Adultes qui prend en charge les jeunes vivant un PEP ou un état mental à risque de transition psychotique (évalué par La CAARMS).

Des interventions biopsychosociales (non précisées) basées sur la preuve scientifique sont ensuite proposées de façon intensive et pour une durée de 2 à 3 ans (5 ans au maximum selon l'évolution clinique).

### 3.9 Premiers Symptômes (PREM'S) à Nîmes

Le service PREM'S, affilié au CHU de Nîmes, prend en charge des jeunes de 16 à 30 ans, orientés suite à une hospitalisation en unité spécialisée pour un PEP. La file active actuelle du service compte 25 jeunes pour 1 ETP de case manager (0,5 infirmier + 0,5 assistante sociale).

La prise en charge dure 3 ans. Elle s'appuie sur un accompagnement personnalisé par un case manager (selon les principes des programmes EPPIC et TIPP). Des thérapies ciblées sont également dispensées par un centre de réhabilitation psychosociale (REHAPSY) au sein de l'hôpital de jour.

Le service contribue également à la recherche. Une étude interventionnelle randomisée et contrôlée est en cours sur 7 sites différents (CHU Nîmes, CHU Montpellier, CHU St Etienne, CHU Nice, Hôpital Saint Marie Clermont-Ferrand, Hôpital La conception Marseille, CHS Thuir). Elle étudie l'efficacité d'un traitement de la psychose débutante basé sur le case management.

## **4. Initiatives nationales**

Face au constat du relatif retard français dans le domaine de l'intervention précoce, plusieurs de ses acteurs se sont mobilisés pour donner naissance à des projets nationaux, visant à faire avancer la recherche et les pratiques cliniques.

#### 4.1 Le réseau Transition

##### L'institut de psychiatrie

Le réseau Transition fait partie d'un vaste projet tourné vers la recherche, l'Institut de Psychiatrie, fondé en 2012 sous l'impulsion du Pr M.O Krebs. Les missions de l'Institut concernent la prévention de la survenue des troubles, de leur chronicisation et du handicap psychique et l'amélioration des soins délivrés. L'institut bénéficie du label Groupements de Recherche dispensé par le CNRS et du soutien financier de la fondation Pierre Deniker et de l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé (Aviesan). Il regroupe désormais plus d'une trentaine d'équipes de recherche à travers le pays.

Un comité indépendant de l'institut constitué de personnalités internationales décerne le statut de centre d'excellence thérapeutique (CETIP) aux programmes offrant des soins innovants sur un territoire régional, centrés soit sur des populations ciblées soit sur des pathologies résistantes.

L'institut organise aussi la diffusion des connaissances en proposant des journées thématiques, comme les Journée Internationale des Pathologies Émergentes du Jeune Adulte et de l'Adolescent (JIPEJAAD), la journée Regards Croisés qui se tient suite au congrès de l'Encéphale entre les chercheurs et les associations d'usagers, ou les journées annuelles du Centre Ressource de Remédiation cognitive et réhabilitation Psychosociale de l'Ile de France (C3RP). Des formations sous formes de masterclass sont aussi organisées sur des sujets divers comme la remédiation cognitive chez l'enfant, le case management dans la psychose débutante, la formation à la CAARMS, les maladies rares à expression psychiatrique... etc.

##### Le réseau Transition

Le réseau transition quant à lui existe depuis 2007 et regroupe à travers la France des praticiens impliqués ou intéressés par la prise en charge des adolescents et des jeunes adultes.

Ses principaux objectifs sont :

- la mise en place d'outils communs dans les évaluations et dans les modes de prise en charge et la formation à ces outils,
- la promotion de l'information sur les pathologies émergentes et les structures de soins adaptées à ces situations
- le partage d'expériences dans l'organisation et la structuration des réseaux
- la mise en place de projets de recherche pour améliorer la compréhension des processus impliqués dans l'évolution vers les troubles psychotiques, avec un intérêt particulier pour les bio-marqueurs et les critères permettant d'évaluer avec précision le stade d'évolution et pour les thérapeutiques innovantes, médicamenteuses ou non.

Le réseau est également responsable de l'organisation annuelle des JIPEJAAD. Des intervenants français et étrangers sont conviés et les conférences abordent des domaines divers, dont la thérapeutique, physiopathologie, épidémiologie, économie, implémentation des services et les neurosciences. Les dernières journées avaient par exemple pour thème : "Intervention précoce: mode d'emploi" en 2019 ou "Vers le déploiement de l'intervention précoce en France" l'année précédente.

##### Dix propositions pour rattraper le retard français

En 2017 lors la 10e édition des JIPEJAAD de nombreuses personnalités internationales étaient invitées, et une synthèse a pu être réalisée sur les avancées internationales. Une feuille de route, comprenant 10 propositions a été établie dans le but de rattraper le retard français dans l'intervention précoce:

- Établir et diffuser des recommandations pour l'établissement des services et les soins délivrés.
- Favoriser la formation des professionnels en développant des cours en ligne, des formations pratiques, des masterclass, en plus du diplôme universitaire déjà existant.
- Parvenir à un diagnostic des freins et des opportunités de l'intervention précoce sur le territoire en analysant les structures nouvellement créées.
- Mettre en place un réseau national de centres spécialisés en partenariat avec les structures existantes (sanitaires, médicosociales, éducatives.)
- Créer un centre ressource national qui coordonnerait le réseau national, assurerait le recueil de données et les liens avec les réseaux internationaux

- Développer de nouvelles pratiques thérapeutiques (case management, TCC, remédiation cognitive, activité physique...)
- Promouvoir un système d'information centré sur l'utilisateur entre les différents intervenants du parcours de soins
- Informers les parents, les enseignants et les professionnels de première ligne au contact des jeunes, mener des campagnes de déstigmatisation et échanger avec les jeunes notamment aux moyens d'outils connectés.
- Développer la recherche dans le domaine du dépistage et du diagnostic, des facteurs prédictifs de transition et du traitement
- Et enfin, accompagner ces initiatives d'études économiques pour rendre compte du rapport coût/efficacité de telles pratiques.

Pour parvenir à ces objectifs, une "task force" comprenant plusieurs acteurs de l'intervention précoce en France est réunie depuis 2018.

## 4.2 FondaMental

### La Fondation

FondaMental est une fondation dédiée à la recherche contre les maladies mentales considérées comme les plus invalidantes: la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles du spectre de l'autisme sans déficience intellectuelle, les pathologies résistantes (dépression et troubles obsessionnels compulsifs), les conduites suicidaires et le stress post-traumatique. Elle a été créée en 2007 par décret du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et est reconnue d'utilité publique. Elle promeut une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire des troubles et pour cela, travaille selon quatre axes : l'amélioration du diagnostic précoce, des soins et du pronostic, le développement de la recherche, la formation des professionnels et l'information du public et des décideurs.

Pour le premier axe, la Fondation FondaMental a créé des réseaux de consultations spécialisées et de recherche, qui regroupent 43 Centres Experts FondaMental dans le champ de la schizophrénie, des troubles bipolaires, de la dépression résistante et des troubles du spectre de l'autisme sans déficience intellectuelle.

Dans le domaine de la recherche, FondaMental réunit 72 équipes de recherche, 33 services hospitaliers et 2 plateformes technologiques qui collaborent avec des scientifiques étrangers et mènent des travaux dans des domaines variés (Génétique, épidémiologie, immunologie, imagerie cérébrale, économie de la santé, sociologie, psychologie, sciences cognitives... etc).

La Fondation a également une mission de formation, qu'elle assure via des conférences scientifiques et des actions de formation médicale continue.

Elle combat les préjugés liés à la maladie mentale en organisant des débats publics, des campagnes de sensibilisation auprès du grand public ou en produisant des enquêtes. Enfin, elle tâche d'alerter les décideurs politiques grâce à des colloques, des travaux scientifiques ou des rapports d'information. Parmi ceux-ci, elle a produit en 2014 un rapport sur la prévention des maladies psychiatriques (Institut Montaigne, 2014).

### Le rapport « Prévention des maladies psychiatriques : pour en finir avec le retard français » et ses 16 propositions

Il a été rédigé en partenariat avec l'institut Montaigne, un groupe de réflexion consacré de façon générale aux politiques publiques en France. Ses travaux s'adressent aux pouvoirs publics, aux acteurs économiques et politiques ainsi qu'aux citoyens français.

Ce rapport considère que les maladies psychiatriques pourraient devenir la première cause mondiale de handicap. Il a pour but d'identifier les axes d'une possible politique de prévention des maladies psychiatriques et de soutenir les initiatives de recherche et de soins prometteuses.

Au décours d'un travail de description et d'analyse de la prévention en psychiatrie, 16 actions, réparties selon quatre axes, sont proposées pour permettre la mise en place d'une réelle politique de prévention en France.

Le premier axe prévoit de lutter concrètement contre la stigmatisation en :

- chargeant l'INPES d'éclairer le concept de stigmatisation et de soutenir de manière générale les travaux visant à comprendre les causes des stigmatisations.
- chargeant l'INPES de mettre en œuvre une plateforme d'information sur les pathologies mentales.
- développant un programme de sensibilisation aux pathologies mentales, localisées et destinées à des publics ciblés.

Le second axe soutient l'amélioration du dépistage par :

- le développement de dispositifs favorisant l'alerte par les acteurs du milieu scolaire, universitaire et professionnel. Ceci suppose d'informer les enseignants sur les pathologies, les modalités de prévention, de diagnostic et de prise en charge, le parcours de soins adéquat et les référents dans les centres experts.
- le renforcement de la formation initiale et continue des professionnels de santé de soins primaires sur les différentes maladies mentales, leur dépistage, leurs facteurs de risque et leur prise en charge. Il conviendrait entre autres de favoriser les possibilités de formation en psychiatrie au cours de l'internat de médecine générale et de diffuser des recommandations édictées par la HAS et les associations de patients.
- le développement de la coordination entre les soins primaires et la psychiatrie
- la consolidation et l'harmonisation du modèle des Maisons des Adolescents

Le troisième axe incite à mieux organiser l'offre de soins en :

- affectant des moyens à la prise en charge somatique des patients. Plusieurs pistes sont suggérées, dont la formation continue des psychiatres dans le domaine des soins somatiques; la constitution d'équipes mobiles dédiées au repérage et à la prise en charge des pathologies somatiques au sein des établissements de soins spécialisés; ou encore la possibilité de création de places spécifiques, dédiées aux "patients psychiatriques" au sein des services hospitaliers.
- en mettant en place des filières de soins et réseaux de centres de dépistage et de prévention organisés par pathologie (sur le modèle des Centres Experts)
- en familiarisant les psychiatres lors de leur formation à la médecine fondée sur la preuve et à l'utilisation des recommandations professionnelles
- en créant des filières de soins articulant les acteurs sanitaires depuis les soins de premier recours jusqu'aux services de niveau 3, en incluant également le secteur médico-social

Et le quatrième axe promeut la recherche:

- en encourageant la transdisciplinarité entre psychiatrie, neurosciences et sciences humaines et sociales
- en sensibilisant les psychiatres à la recherche
- en facilitant l'accès aux données de santé, notamment celles de l'Assurance Maladie pour " une évaluation précise du coût de prise en charge d'un patient tout au long de sa vie. Les résultats de ces différents travaux de recherche pourraient contribuer aux décisions publiques de soutien d'actions et d'investissements"
- en augmentant les financements de la recherche en psychiatrie
- Enfin le rapport préconise de privilégier dans la recherche la compréhension des causes et des mécanismes, l'identification de biomarqueurs et de facteurs de risque environnementaux modifiables et le développement d'innovations thérapeutiques (Institut Montaigne, 2014).

On constate que ces propositions recourent les recommandations du réseau Transition en de nombreux points. La création d'un réseau national et de centres ressources, la coordination des acteurs du parcours de soins, l'élaboration de recommandations professionnelles et de thérapeutiques innovantes, la mise au point de campagnes de déstigmatisation et d'informations pour des publics ciblés et le soutien de la recherche sont préconisés par les deux organismes à 4 ans d'intervalle.

#### 4.3 Les initiatives d'information et de sensibilisation à destination des jeunes et du public.

##### Psycom

Il s'agit d'un organisme public, qui s'est donné pour missions d'informer le public et de lutter contre la stigmatisation en santé mentale. Il a été créé en 1992 à l'initiative de 5 établissements de santé mentale de la région parisienne, et depuis 2013 ses missions se sont élargies à l'ensemble de la région. Il est géré par une Assemblée Générale composée de représentants de chacun des établissements membres fondateurs,

de la FNAPSY et de l'UNAFAM. Son budget est financé par l'ARS Ile-de-France et des subventions spécifiques (ARS Nouvelle-Aquitaine, ARS Auvergne-Rhône-Alpes, la Fondation de France, Santé Publique France et le Ministère de la Santé).

Ses actions consistent à diffuser des brochures d'informations et à gérer un site internet regroupant des ressources sur la santé mentale ([www.psycom.org](http://www.psycom.org)). Psycom développe aussi des actions de sensibilisation auprès des élus et des actions de lutte contre la stigmatisation sur des publics ciblés, comme par exemple les lycéens.

Les brochures couvrent 6 thématiques :

-Les troubles psychiatriques (troubles dépressifs, anxieux et phobiques, troubles bipolaires, troubles du comportement alimentaire, troubles addictifs, troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent et schizophrénie), leurs origines possibles, leurs manifestations, leurs traitements et les interlocuteurs adaptés.

-L'organisation des soins, les professionnels et les structures de psychiatrie.

-Les psychothérapies, leurs modalités et leurs indications.

-Les différents traitements médicamenteux.

-Le droit des usagers.

-La santé mentale selon différents thèmes (enfance, jeunesse, vieillissement, emploi, numérique), avec les signes d'alerte et les lieux et personnes ressources.

Le Psycom participe aussi aux semaines d'informations sur la santé mentale.

La lutte contre la stigmatisation se fait sous forme d'actions de sensibilisation pour tous types de publics ou de formation courtes destinées aux professionnels de la santé mentale.

Pour tous ses projets, Psycom travaille de manière participative avec des professionnels, des usagers et des proches.

Sur l'année 2018, le site a reçu 516 460 visiteurs et près d'un million de brochures ont été distribuées ou téléchargées.

### Le Psylab

Le PsyLab est une autre plateforme d'information sur les troubles psychiatriques, créée en 2014 par deux psychiatres. Il diffuse des vidéos via une chaîne Youtube et des comptes Facebook et Twitter. De nombreux thèmes sont abordés, des pathologies aux traitements en passant par l'histoire de la psychiatrie ou encore par des questions de société. Leur approche est accessible, inventive et souvent décalée, et s'appuie sur des films, séries ou jeux vidéos pour aborder la représentation de la psychiatrie et des maladies mentales et déconstruire les idées reçues. Preuve de son succès, la chaîne compte désormais près de 140 000 abonnés.

#### 4.4 Le projet PsyCARE

Il s'agit d'un projet de recherche intitulé PsyCARE : « Intervention précoce dans la psychose : vers une psychiatrie préventive et personnalisée ». Il est coordonné par l'Inserm, s'appuie sur le Groupe Hospitalier Universitaire Paris Psychiatrie et Neurosciences et est sous la direction scientifique du Pr. M.O. Krebs. PsyCARE est le premier lauréat dédié à la psychiatrie de l'appel à projet de la Recherche Hospitalo Universitaire en santé (RHU). À ce titre, il bénéficie d'un financement de 8,798 millions d'euros et a commencé en janvier 2020, pour une durée de 5 ans.

PsyCARE a 4 objectifs majeurs : l'identification des marqueurs de progression de la psychose et les cibles thérapeutiques correspondantes, le développement de nouvelles applications permettant un entraînement cognitif et un accompagnement personnalisés, la mise en place d'une plateforme de traitement des données et d'un dispositif d'aide à la décision pour les professionnels de santé et enfin la sensibilisation du public à la santé mentale et la formation des professionnels travaillant avec les adolescents et les jeunes adultes, en offrant des ressources en ligne (<https://idpsy.org/gdr-psychiatrie-et-addiction/projets-en-cours/>).

## Quatrième partie : DISCUSSION

### 1. Les freins au développement de l'intervention précoce

#### 1.1 Facteurs économiques et politiques

L'une des raisons les plus évidentes pour lesquelles l'intervention précoce peine à se développer est d'ordre économique. La psychiatrie et la santé mentale sont rarement considérées comme prioritaires par rapport aux questions de santé en général et font office de "parent pauvre" des soins somatiques. Pourtant le fardeau global qui pèse sur la société du fait des troubles psychiatriques est considérable et souvent en inadéquation avec le budget qui lui est consacré. Au Royaume Uni par exemple, les maladies mentales représentent 23% du fardeau global lié aux maladies mais reçoit seulement 13% des dépenses nationales de santé (Csillag et al., 2016). La santé mentale fait de surcroît face depuis de nombreuses années aux contraintes budgétaires et à la réduction des effectifs médicaux. Le climat économique défavorable pèse sur les budgets de la santé et les soins psychiatriques, souvent considérés comme non vitaux, en font les frais. Même au Royaume Uni, après les investissements et les mesures de grandes envergures du gouvernement Blair les dépenses allouées à la santé mentale diminuent (McDaid, 2016).

Dans un tel contexte, les services d'intervention précoce, parfois encore méconnus dans certains pays, peuvent passer pour une dépense superflue. Les professionnels du secteur eux-mêmes peuvent considérer ces soins comme une forme de "gaspillage" pour des individus moins nécessiteux, quand ils manquent déjà de ressources pour des patients plus "lourds", généralement installés dans la chronicité (P. D. McGorry, 2015). De fait, dans beaucoup de pays européens (Danemark, Allemagne et Espagne par exemple), le financement de l'intervention précoce dépend de sources à court terme, comme des crédits de recherche, ou incertaines, pouvant être redistribuées selon les besoins (Csillag et al., 2016; McDaid, 2016). Ainsi en France en 2018, plus de 60% des services recensés fonctionnaient à moyens constants sans financement dédié, une structure disposait d'un crédit de recherche et deux autres de fonds privés. Seuls quatre services bénéficiaient de budget dédié. Parmi les obstacles rencontrés dans l'implémentation des services, les difficultés financières étaient d'ailleurs les plus fréquemment citées (Guy Gozlan, 2018). A l'inverse de certains pays anglo-saxon ou scandinaves par exemple, la question de la prévention en santé mentale et de l'intervention précoce est globalement absente du discours politique français et donc loin d'un investissement de grande ampleur (Parizot, 2009, 2017). Le rapport rédigé en 2016 par l'équipe de Mc Daid pointe en plus un autre obstacle d'ordre économique: le non remboursement des psychothérapies, qui sont en conséquence moins accessibles qu'elles le devraient dans de telles prises en charge (McDaid, 2016).

#### 1.2. Facteurs liés à l'organisation des soins

En plus des obstacles d'ordres économiques, l'organisation des soins de santé mentale et de psychiatrie présente diverses caractéristiques radicalement opposées aux principes de l'intervention précoce. Ainsi, le système français demeure hospitalo-centré, avec un manque de communication entre soins primaires et secondaires, un cloisonnement avec le secteur médicosocial et un réel clivage entre pédopsychiatrie et services adultes, autant de freins au bon développement de l'intervention précoce sur le territoire.

##### 1.2.1 L'hospitalocentrisme

Comme le souligne le rapport de Mac Daid, malgré le mouvement de désinstitutionalisation que la France a connu après la guerre, le modèle de soins psychiatrique français reste majoritairement centré sur l'hôpital (Verdoux, 2007) et l'essentiel des décisions concernant la prise en charge repose sur l'avis du psychiatre. Il existe relativement peu d'équipes mobiles délivrant des soins à domicile ou dans la communauté, et lorsque c'est le cas, elles concernent généralement les patients les plus lourdement atteints (McDaid, 2016).

### 1.2.2 L'articulation entre les soins primaires et secondaires

Les médecins généralistes sont souvent en première ligne face aux troubles psychiatriques émergents. En cas de besoin, ils seraient les interlocuteurs privilégiés pour la majorité des patients. Les enquêtes épidémiologiques estiment par ailleurs que 25 à 30 % des patients des médecins généralistes souffriraient de troubles psychiatriques ou relatifs à la santé mentale. Pourtant, les difficultés que rencontrent ces praticiens dans le repérage, l'orientation et le suivi des troubles mentaux sont régulièrement mises en avant. Les raisons sont variées: insuffisance des formations théoriques et pratiques, manque de temps pour les consultations, pathologies finalement peu fréquentes (un à deux nouveau cas de transition psychotique par an (Simon et al., 2009)), difficultés à établir une relation de confiance avec les patients, peur de la stigmatisation, méconnaissance des structures adéquates... Le manque de collaboration entre les soins de première et de seconde ligne se traduit aussi par l'un des plus faible taux d'adressage vers la psychiatrie de la part des médecins généralistes (The ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators\* et al., 2004). Ces derniers rapportent de plus des difficultés à communiquer avec leurs confrères psychiatres et un manque de transmission des informations quant à leurs patients communs. La DPNT française est très importante (McDaid, 2016), dans l'étude de l'EPA de 2019, elle était estimée à 100 semaines en moyenne (Maric et al., 2019). Il semble donc judicieux de renforcer les liens entre médecine générale et santé mentale pour faciliter et optimiser la détection et la prise en charge rapide des pathologies émergentes.

### 1.2.3 Le cloisonnement entre secteurs sanitaire et médico-social

La collaboration avec le secteur médico-social n'apparaît pas non plus optimale (Ministère de la Santé, 2011). Elle serait plus souvent le fait de l'engagement et la bonne volonté des acteurs que d'une organisation rationnelle et standardisée. Ceci occasionne des disparités selon les régions et une inégalité de traitement pour les usagers (Laforcade, 2016). Les partenaires sur lesquels une prise en charge d'intervention précoce devrait s'appuyer sont nombreux: secteur sanitaire et médicosocial donc, mais aussi logement, emploi, éducation, justice. Ils relèvent de juridictions et de gestions différentes, ce qui ne facilite pas leur coordination. De plus, les bénéfices des investissements de l'intervention précoce ne se traduisent pas uniquement sur le plan sanitaire mais retentissent aussi sur l'éducation, l'emploi et l'autonomie et leurs impacts peuvent être négligés par les décideurs politiques (Csillag et al., 2016).

### 1.2.4 Le clivage entre pédopsychiatrie et psychiatrie adulte

La France, comme la majorité des pays européens, connaît un clivage entre les soins de santé mentale destinés aux enfants et adolescents et ceux destinés aux adultes. Cette configuration est considérée par beaucoup comme un point particulièrement faible de notre système de soins, "à l'endroit même où il devrait être le plus robuste", d'après Patrick Mc Gorry (P. D. McGorry, 2007). Pour de nombreux adolescents suivis par les services pour enfants et adolescents et nécessitant une poursuite de ce suivi en services adultes la transition est médiocre, quand ils ne sont pas "perdus" entre les structures, avant parfois de s'y représenter plus tard avec des troubles plus sévères.

Le projet européen MILESTONE a pour objectif l'étude du processus de transition entre les Child and Adolescent Mental Health Service (CAMHS) et les Adult Mental Health Service (AMHS) et de ses résultats dans plusieurs pays européens, et à terme le développement d'un modèle de transition éthique ayant fait la preuve de son efficacité clinique et économique (for the MILESTONE consortium et al., 2018).

Entre 2014 et 2015, une enquête a été conduite dans 28 pays européens (dont la France). Il en ressort que 25 à 49% des jeunes suivis en pédopsychiatrie nécessiteraient un transfert vers un service adulte. Pour la France, l'estimation est de 50 à 74%. Dans la majorité des cas c'est l'atteinte de l'âge limite qui détermine cette transition, soit 16 ou 18 ans selon les secteurs en France. Dans 60% des pays interrogés (dont le nôtre), il n'existe aucun plan spécialisé précisant les modalités des relais. Seuls le Royaume Uni, le Danemark, l'Espagne et Chypre en disposent. Les initiatives comme la collaboration entre les services ou l'implication du jeune et de sa famille demeurent minoritaires. Les difficultés les plus souvent citées par les professionnels sont: le manque de collaboration entre les structures (pour 82% des pays); le manque de compétences spécifiques pour soigner les adolescents dans les services adultes (64% des pays); le manque de disponibilité dans les services adultes (36%); l'absence de services spécifiques auxquels adresser les jeunes (21%) et la méconnaissance des structures (14%). Toutes ces items sont valables pour la France

(for the MILESTONE Consortium et al., 2018).

Au niveau national, il existe peu de données sur cette problématique. On peut toutefois citer une étude rétrospective conduite au CHU de Montpellier sur la transition entre CMPEA et CMP en 2008 et 2009. Si les transferts étaient acceptés dans 90% des cas, leurs conditions étaient rarement optimales, sans préparation à la transition ni continuité relationnelle dans 80% des situations. Indépendamment des besoins du patient, c'est le plus souvent l'âge qui justifiait le transfert. Dans près de la moitié des cas, une suspension des soins était relevée, de 3 mois en moyenne; et au moment de l'étude (après un à trois ans de suivi), 55% des patients concernés étaient perdus de vue. Les psychiatres interrogés confirmaient les difficultés à travailler en collaboration (Schandrin et al., 2016).

Il existe de plus des différences de pratiques et de culture entre pédopsychiatrie et psychiatrie adulte. Elles concernent aussi bien les modèles théoriques de psychopathologie, l'accent mis ou non sur le diagnostic, le traitement médicamenteux, l'information et l'implication des familles dans les prises en charges et peuvent être source de difficultés de communication entre les équipes et d'incompréhension de la part des usagers.

Un travail de 2010 (Singh et al., 2010) a déterminé quatre paramètres essentiels pour que la transition entre pédopsychiatrie et services adultes soit réalisée dans de bonnes conditions:

- elle doit être préparée à l'avance et une rencontre entre les équipes et le jeune doit être organisée
- elle doit comprendre une période de "tuilage"
- le dossier médical et les informations doivent être transférés à la nouvelle équipe
- les soins ne doivent pas être discontinus

Pendant ces conditions sont rarement réunies, dans seulement 4 à 13% des cas selon une récente revue de littérature (Appleton et al., 2019). Beaucoup de jeunes sont perdus de vue, et d'éventuels troubles peuvent apparaître ou se majorer faute de continuité dans les soins.

Il apparaît donc que l'actuelle organisation des soins de santé mentale dispensée aux jeunes, qui souffre du manque de coordination entre ses acteurs vient encore compliquer l'implémentation et le bon fonctionnement des services d'intervention précoce.

Ces observations sont confirmées par l'étude de Guy Gozlan: en effet les services de pédopsychiatrie, les maisons des adolescents, et services de médecine scolaires et universitaires, pourtant directement concernés par la santé mentale des jeunes, sont des sources d'adressage minoritaires vers les services spécialisés (Guy Gozlan, 2018). Ceux-ci sont encore peu connus, et souffrent donc d'autant plus de la méconnaissance et du manque de communication avec les services partenaires.

L'organisation est également problématique entre les services d'intervention précoce eux-mêmes, qui déplorent "l'absence d'une réelle communication entre les différents promoteurs de ces initiatives" (Guy Gozlan, 2018). Comme on l'a vu, ces programmes sont essentiellement le fait d'initiatives personnelles et localisées (Parizot, 2017), et contrairement à des pays comme le Canada ou la Suisse par exemple, il n'existe pas encore de réseaux permettant d'homogénéiser les pratiques. Enfin, l'absence de recommandations nationales est un frein majeur au développement et à la reconnaissance de ces services (Guy Gozlan, 2018; McDaid, 2016).

### 1.3 Les résistances culturelles

Outre les raisons pragmatiques, des résistances culturelles à l'adoption du modèle de l'intervention précoce sont à l'œuvre et ont été notées par certains auteurs.

L'intervention précoce suppose l'installation d'équipes aux compétences spécifiques, ne prenant en charge qu'une certaine catégorie de patients. Or la création du secteur reposait sur des principes humanistes, l'universalité des soins et cliniques, à savoir que le secteur permettait la continuité des soins et des soignants, indispensable à l'instauration d'une relation de confiance, particulièrement vis à vis des patients psychotiques (Parizot, 2009). Les acteurs de la psychiatrie peuvent voir dans le développement de ces centres spécialisés une atteinte à des valeurs humanistes auxquelles ils restent attachés.

Les critiques les plus vives du paradigme de l'intervention précoce viennent de deux courants de pensée opposés, avec l'anti-psychiatrie et les réductionnistes psychologiques d'un côté, et la psychiatrie

académique qui défend une prise en charge traditionnelle basée sur la médication et néglige l'aspect psycho-social de l'autre (P. D. McGorry, 2015).

Entre ces deux positions extrêmes, il est probable que cette vision "anglo-saxonne" de la santé mentale demeure difficile à appréhender pour beaucoup. Elle repose sur l'evidence based medicine, les échelles et les protocoles standardisés, dont l'usage est encore peu répandu en France. Certains peuvent craindre que l'unicité de l'individu et la qualité de la rencontre ne soient lésées par ces pratiques trop strictes. D'après le rapport de l'institut Montaigne, près de 57 % des praticiens considèrent que ces « guidelines » correspondent à une pratique médicale anglo-saxonne et donc ne s'appliquent pas à la réalité française et 32 % considèrent qu'elles sont le fruit d'un travail d'experts éloignés de la pratique médicale (Institut Montaigne, 2014).

## **2. Rappel des enjeux de la PEC des UHR**

Bien que la prévention de la transition psychotique soit le principal ou du moins l'objectif " historique" de la prise en charge précoce des sujets à ultra haut risque, elle n'est pas l'unique enjeu. Il s'agit également d'apaiser les symptômes à l'origine de la détresse psychologique, c'est à dire les manifestations psychotiques atténuées positives et négatives, mais aussi les comorbidités associées, le plus souvent des symptômes anxieux ou dépressifs, les idées noires et le mésusage de substances, qui peuvent être au premier plan. La qualité de vie, le bien-être et le fonctionnement des jeunes, surtout à cet âge crucial où l'individu fait ses premiers pas dans la vie adulte sont aussi visés par les traitements. Enfin à plus long terme, l'objectif est la réduction de la DPNT dans la mesure où elle est corrélée au pronostic à long terme.

## **3 Les résultats positifs dans le champ des états mentaux à risque de transition**

Deux décennies de recherche et de pratique clinique ont permis d'accumuler les connaissances et plusieurs études ont mis en évidence un effet positif global des services d'intervention précoce en terme cliniques, économiques et d'acceptabilité.

### 3.1 Les résultats cliniques

Dans le domaine clinique, divers moyens thérapeutiques ont montré une efficacité pour la réduction des symptômes. Sur la symptomatologie d'abord, la TCC a apporté une amélioration constatée dans plusieurs études. On peut citer parmi elles celle de Morrison et al, pour laquelle la TCC avait un effet bénéfique sur les symptômes positifs atténués, maintenu pendant les trois années du suivi (Morrison et al., 2007). Addington et al. ont aussi montré en 2011 une efficacité significative de la TCC et de la thérapie de soutien sur les symptômes positifs, anxieux et dépressifs mais sans différences significatives entre les deux (Addington et al., 2011). De même, la TCC et la thérapie de soutien apportent toutes deux une amélioration des résultats sur le plan du fonctionnement social (Andreas Bechdorf et al., 2007).

En ce qui concerne en revanche la prévention de la transition psychotique, les résultats sont demeurés moins concluants, notamment du fait de la taille réduite des échantillons (McGuire et al., 2011). Les études de Morrison et Addington ont apporté des conclusions contraires. Dans la première, l'effet préventif de la TCC n'était pas maintenu au-delà de 12 mois. Dans la seconde, la différence entre thérapie de soutien et TCC n'était pas significative. Toutefois l'équipe de Bechdorf a mis au point en 2012 une intervention baptisée Intervention Psychologique Intégrée (IPI) reposant sur la TCC, la remédiation cognitive, les entraînements aux habiletés sociales et l'éducation des familles (en groupe multifamilles). Comparée au simple soutien (supportive counselling), elle s'est avérée efficace sur la prévention de la transition à 12 et 24 mois (A. Bechdorf et al., 2012). Les traitements pharmacologiques, antipsychotiques et antidépresseurs, même s'ils ne sont actuellement pas recommandés, ont été régulièrement testés dans le passé. Les antipsychotiques de seconde génération ont pu montrer des effets positifs sur la symptomatologie et la transition, néanmoins associés à des biais de confusion (traitement médicamenteux couplés à des psychothérapies) ou générant des effets secondaires contraignants (prise de poids ou akathisie) (McGlashan et al., 2006; P. D. McGorry et al., 2002; Ruhrmann et al., 2007). Les antidépresseurs quant à eux ont été utilisés en 2007 au cours d'une étude par l'équipe de Cornblatt et al., qui a constaté une réduction de la transition chez les patients traités par antidépresseurs comparativement à ceux traités par antipsychotiques. Un résultat similaire a été rapporté par une autre équipe la même

année. Cela peut s'expliquer par une réponse atténuée au stress et donc une moindre propension à développer un trouble psychotique. Cependant il s'agissait dans ces études de conclusions rétrospectives (Cornblatt et al., 2007; Paolo Fusar-Poli et al., 2007).

Les acides gras oméga 3 comparés aux placebos ont également permis une amélioration des symptômes positifs et négatifs atténués et une moindre transition sur un échantillon de sujets UHR en 2010 (Amminger et al., 2010). Ces résultats prometteurs n'ont malheureusement pas pu être répliqués en 2015 par l'équipe de Mc Gorry car aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe expérimental et le groupe placebo (P. D. McGorry et al., 2017).

Enfin, d'une façon plus générale, l'intervention précoce permet de réduire la DPNT pour les sujets qui développeront ultérieurement un PEP. Par exemple, dans le secteur du centre OASIS à Londres, la DPNT était de 10 jours pour ces derniers contre 12 mois pour les patients n'ayant pas fréquenté le service. Le recours aux soins sous contrainte et à la police étaient également moins fréquents selon une étude de 2009 (L. R. Valmaggia et al., 2009). La DPNT étant associée au pronostic, sa diminution pourrait par conséquent avoir un effet positif sur l'évolution clinique et fonctionnelle des patients.

### 3.2 Les résultats économiques

L'aspect économique de l'intervention précoce a fait l'objet d'investigations particulièrement poussées au Royaume Uni où ces services ont été implantés à l'échelle nationale. L'analyse des coûts et des rapports coût/efficacité s'avère être en faveur des programmes d'intervention précoce, notamment par le biais du retour à l'emploi et de la réduction du nombre d'hospitalisations (McCrone et al., 2010; Radhakrishnan et al., 2018). La prise en charge spécialisée des sujets UHR par le service OASIS permettait ainsi de réaliser des économies après deux ans de suivi (L. R. Valmaggia et al., 2009). Il en va de même au Danemark, où le programme OPUS présente de meilleurs résultats fonctionnels pour un moindre coût par rapport au traitement standard, même sans tenir compte des frais liés à l'emploi, l'éducation ou l'aide au logement (Hastrup et al., 2013). Une récente revue de littérature, étudiant le rapport coût efficacité de l'intervention précoce à travers le monde, a conclu à des résultats positifs comparés au traitement standard. Ces conclusions s'appliquent à la prise en charge des premiers épisodes comme à celle des individus à haut risque. Toutefois les études sont hétérogènes, les résultats statistiques manquent de robustesse et nécessiteraient des réplifications pour pouvoir conclure avec davantage de fermeté (Aceituno et al., 2019). Il est donc important de considérer que l'impact économique positif de l'intervention précoce ne se limite pas au seul système de santé mais bénéficie à d'autres secteurs. L'emploi, l'éducation, le logement sont concernés et devraient être pris en compte quand il s'agit du financement alloué aux services d'intervention précoce (Csillag et al., 2016).

### 3.3 L'acceptabilité par les usagers

Les jeunes concernés par les troubles psychotiques débutants se désengagent facilement des soins (Conus et al., 2010). Après une hospitalisation pour un PEP, près de la moitié ne se rendent pas au RDV de suivi. Les services d'intervention précoce présentent de meilleurs résultats, avec des taux de désengagement généralement compris entre 20 et 25% (25% à 12 mois au service Totara House de Wellington, 23% au programme EPPIC de Melbourne à 18 mois et 18,5% à 12 mois pour le PEPP de Montréal). Le programme OPUS quant à lui a des taux particulièrement bas comparés au traitement standard (3% versus 15%) (Turner et al., 2007).

De fait, les usagers et les aidants rapportent des expériences majoritairement positives des programmes spécialisés. Par exemple, les usagers de la cohorte EDEN, interrogés sur leur vécu, estimaient que l'équipe d'IP était compétente, à l'écoute et très aidante; à l'inverse des services basés sur l'hospitalisation où les soignants changeaient sans arrêt et dans lesquels ils se sentaient infantilisés et n'avaient pas leur mot à dire sur leur prise en charge (Lester et al., 2009).

Une autre étude révélait que les jeunes usagers considéraient les services d'intervention précoce comme le "gold standard", et que les services traditionnels atteignaient difficilement ce niveau de qualité. Ils décrivaient leur case manager comme facilement accessible, fiable et mettaient l'accent sur les avantages de la continuité des soins. Les interventions leur redonnaient de l'espoir quant à leur avenir. Ils appréciaient aussi le fait de pouvoir échanger sur leur vécu avec d'autres jeunes dans la même situation

(Lester et al., 2012).

L'opinion des aidants (en grande majorité les parents) a également été recueillie par quelques études. Elle est globalement très positive. Ils rapportent un soulagement intense après l'entrée de leur proche dans les soins. Ils apprécient beaucoup la vision optimiste des services et les objectifs concrets d'autonomisation, de reprise de la scolarité ou du travail, souvent considérés par l'entourage comme des signes de guérison (Allard et al., 2018).

Mais à ces découvertes enthousiasmantes sont venus s'ajouter des déconvenues et l'espoir suscité au début des recherches semblent depuis s'essouffler. C'est ce que Paolo Fusar Poli nomme le "hype cycle" ou cycle de l'engouement du CHR-P, qui décrit la manière dont évolue l'intérêt pour une nouvelle technologie au cours du temps. Elle suit plusieurs phases: une innovation initiale sert de déclencheur, est suivie d'un pic d'espoir exagéré, qui débouche sur une phase de désillusion proportionnelle aux attentes initiales. Puis, à la faveur de nouvelles découvertes, l'intérêt renaît et atteint un plateau de connaissance (voir figure 14). De telles évolutions ont été constatées dans d'autres domaines de la recherche médicale, comme la prévention en oncologie.

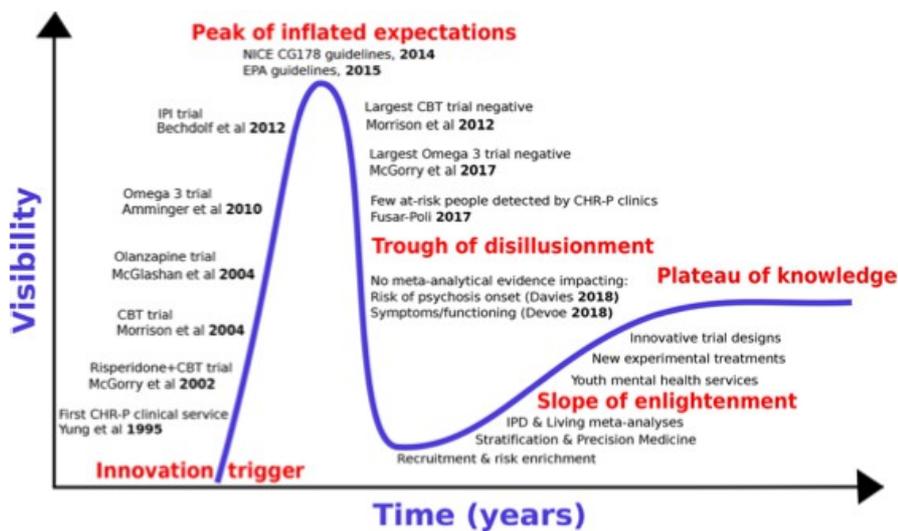


Figure 14 : Le cycle de l'engouement selon Paolo Fusar-Poli, 2018

Les considérations éthiques et les résultats modestes et parfois controversés des recherches ont amené une certaine désillusion parmi les chercheurs, et des positions parfois opposées, entre l'abandon du concept de CHR-P, son remaniement ou le maintien d'un statu quo.

## 4. Les controverses

### 4.1 La stigmatisation et l'annonce diagnostique

Etant donné la forte probabilité que les sujets à risque de transition psychotique ne développent pas de troubles caractérisés, leur dépistage et leur traitement engendrent un certain nombre de questions, voire de dilemmes éthiques.

Parmi ceux-ci, l'un des principaux est le risque de stigmatisation et ses conséquences négatives sur le bien-être de l'individu. Le diagnostic et la prise en charge psychiatrique s'accompagnent souvent d'un changement dans la perception de la personne par son entourage, avec parfois un risque de rejet social et de discriminations dans la scolarité ou le milieu professionnel, ou encore par les compagnies d'assurance (Cassetta & Goghari, 2015). Cette stigmatisation est particulièrement importante dans les cas de maladies psychotiques, souvent associées à une dangerosité accrue.

Une autre conséquence possible est l'auto-stigmatisation par le sujet lui-même. Lorsqu'un individu se voit porter un diagnostic de trouble psychiatrique, il peut l'internaliser et s'appliquer à lui-même les stéréotypes négatifs liés à son état, en ressentir de la honte et en conséquence, s'isoler par anticipation du

rejet social (Yang et al., 2015). Un tel phénomène peut avoir des conséquences délétères pour l'estime de soi et les relations interpersonnelles, d'autant plus qu'elles surviennent au moment de la formation de la personnalité et de l'identité de la personne. Il est par exemple à craindre que le jeune adopte une identité de "malade" aux yeux de ses proches et aux siens, limitant ses objectifs, ambitions et participation à la vie sociale.

Il a été demandé à un échantillon de jeunes de la clinique californienne COPE (diagnostiqués avec un état mental à risque) leur opinion sur certains stéréotypes. Ils adhéraient plus particulièrement à trois items: "les jeunes ayant des difficultés psychologiques ont du mal à prendre soin d'eux-mêmes", "ils sont plus dangereux" et "ils sont moins dignes de confiance". Ces stéréotypes sont associés à un sentiment de honte et à une augmentation de l'anxiété (Yang et al., 2015). Une étude de 2016 retrouvait même une corrélation entre le stress lié à la stigmatisation et les idées suicidaires (Xu et al., 2016).

Cependant, le fait de porter un diagnostic d'état mental à risque peut aussi avoir des conséquences bénéfiques. En effet, de nombreux jeunes et leurs proches se disent soulagés lorsque des professionnels de santé confirment que "quelque chose ne va effectivement pas" et mettent un nom sur leur problème. Après avoir souvent été jugés bizarres, paresseux ou taciturnes, leur expérience s'en trouve validée et ils peuvent rationaliser leurs symptômes et comportements grâce à des explications médicales et renforcer ainsi leurs stratégies de coping. Beaucoup apprécient aussi le fait de pouvoir partager leur expérience avec d'autres jeunes à travers des groupes ou ateliers, ce qui les aide à se sentir moins seuls et à se défendre contre l'auto-stigmatisation. Le diagnostic peut aussi permettre de déculpabiliser les familles et de pacifier les relations intrafamiliales. Globalement les études menées jusqu'alors sur la question de la stigmatisation suggèrent que le soutien apporté par les services de détection précoce réduisent le stigma plus qu'ils ne les exacerbent. (Uttinger et al., 2018).

Toutefois, lorsqu'il s'agit d'annoncer un risque de transition vers la psychose, chaque clinicien est confronté à une question éthique : "dans quelle mesure cette annonce peut-elle être dommageable à mon patient et quelle est alors la meilleure façon de procéder?". Ces questions sont d'autant plus sensibles que les taux de transition sont relativement bas, les faux positifs fréquents, que les mécanismes scientifiques à l'œuvre sont encore peu compris et que le concept demeure mal connu des médecins communautaires eux-mêmes. Les attitudes adoptées par les médecins varient avec la culture du pays et du patient. Pour certains, il convient de privilégier l'autonomie et le libre arbitre du patient, qui doit détenir toutes les informations le concernant et lui permettant de prendre ses décisions en connaissance de cause. Le diagnostic, ses implications et l'incertitude du pronostic doivent lui être délivrés entièrement, dans une optique d'"empowerment". Il est utile s'il est expliqué de manière à augmenter la compréhension de soi de la personne qui le reçoit. Désigner le problème permet en effet à la personne d'expliquer ses différences, de légitimer sa détresse, d'externaliser les problèmes plutôt que de s'en culpabiliser. La connaissance du diagnostic améliore en outre la qualité de la relation thérapeutique et l'observance du traitement, de même que la capacité d'insight, qui est associée à un meilleur pronostic social (Lecardeur, 2019).

D'autres praticiens, à la culture médicale plus "paternaliste", feront plutôt le choix de protéger leur patient et de ne pas lui nuire avec des informations qui peuvent être trop difficiles à comprendre et à accepter. En effet, le stress lié à l'annonce et l'auto-stigmatisation qui en découle risque d'agir comme des facteurs de stress et donc de fragiliser encore plus ces jeunes vulnérables. De plus, les patients sont parfois mineurs, et du fait du processus pathologique lui-même ont souvent des capacités de jugement et d'insight diminuées.

Cependant, il est nécessaire d'établir un diagnostic et une thérapeutique précoce. En effet, le retard de prise en charge constitue un facteur de mauvais pronostic unanimement reconnu. Certains auteurs ont donc proposé une stratégie d'annonce partielle, dans laquelle le clinicien délivrera des informations utiles sur les difficultés présentées, les symptômes et leurs traitements pour permettre au patient de s'autonomiser au maximum sans poser de diagnostic catégorique qui pourrait être préjudiciable à l'identité et l'estime de soi du patient (Mittal et al., 2015).

Finalement, le clinicien doit s'adapter au rythme du patient et lui délivrer les informations à un moment où il est en mesure de les entendre, de préférence à distance d'un épisode aigu. Il semblerait par ailleurs préférable que le diagnostic soit délivré lorsqu'il est demandé par le patient lui-même. Cependant il est

courant que les patients ne formulent pas de demande dans ce sens, entre autre du fait du manque de conscience des troubles dans la psychose, même débutante. L'étude de Castillo et al. (2008) montre que les patients atteints de troubles psychotiques seraient dans une démarche active de recherche d'informations sur leur maladie, même s'ils ne posent pas ouvertement la question de leur diagnostic. De plus, il semblerait que l'information à laquelle un patient accède, individuellement et en dehors de la relation thérapeutique, ne nourrisse pas sa connaissance et sa compréhension des troubles (McGorry et al. 1996). Ainsi, une attitude selon laquelle le psychiatre irait au-devant des questions du patient semble judicieuse.

Dans la psychose débutante, l'annonce diagnostique est fondée sur une hypothèse et doit être ouverte à la révision ou à la « reformulation » si elle s'avère incorrecte ou lorsque de nouvelles informations émergent. Elle doit être exprimée en langage simple et accessible, dès le début de la prise en charge (et répétée à distance) et prendre en compte les facteurs systémiques, sociaux et les aspects culturels. L'objectif principal est d'aboutir à la mise en place du projet thérapeutique et d'aider les équipes dans leur prise en charge (Lecardeur, 2019).

#### 4.2 Un spectre psychotique

Dès 2003, une étude était menée pour tester l'existence d'un continuum psychotique chez un échantillon des patients présentant un diagnostic psychiatrique (troubles anxieux, de l'humeur non psychotiques et psychotiques) comparé à un groupe de patients contrôle. L'instrument utilisé était un auto-questionnaire, le Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE), qui évalue les dimensions positives, négatives et dépressives de l'expérience psychotique en population générale (Stefanis et al., 2002). Les patients qui présentaient un trouble anxieux ou thymique avaient des scores élevés sur la dimension positives des symptômes psychotiques, suggérant ainsi l'existence d'un phénotype psychotique intermédiaire, les différences entre les troubles psychiatriques étant d'ordre essentiellement quantitatives (Hanssen et al., 2003).

Par la suite, plusieurs travaux ont retrouvé des résultats concordants, montrant que l'expérience psychotique était un phénomène transdiagnostique, présent dans de nombreux cas de pathologies non psychotiques et généralement marqueur de la sévérité de la pathologie. Ces expressions psychotiques atténuées se retrouvent également en population générale (prévalence de 7%). Dans 80% des cas, ces expériences sont transitoires, alors que 7% développeront un trouble psychotique, avec une incidence annuelle de moins de 1%. La persistance des expériences psychotiques serait un facteur prédictif de transition (Linscott & van Os, 2013).

Les individus exprimant ce phénotype psychotique peuvent être amenés à consulter et être assimilés à des sujets UHR, dont les taux de transition bien plus élevés. Selon les auteurs, ces différences de taux de transition ne peuvent s'expliquer par des différences dans les critères UHR et les expériences psychotiques évaluées en population générale. En revanche, les sujets UHR sont issus d'une sélection active de personnes en demande d'aide, menée par des chercheurs spécialisés (J. van Os & Linscott, 2012). Toutefois, leur prise en charge peut améliorer leurs symptômes (Jim van Os & Reininghaus, 2016).

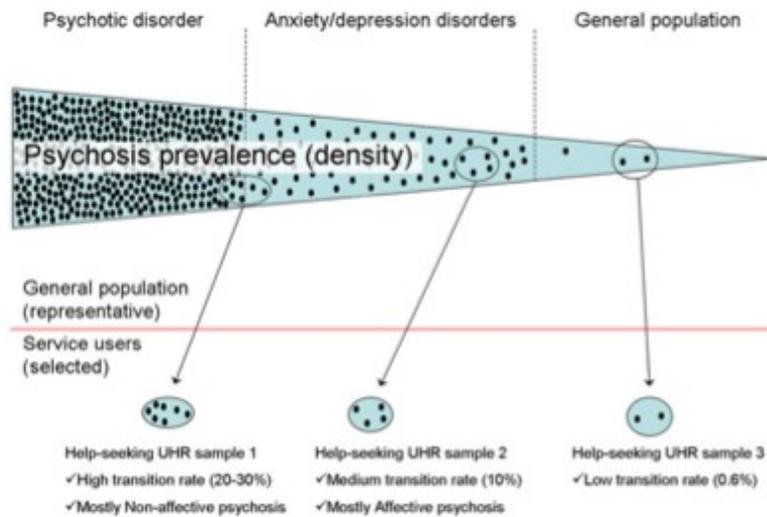


Figure 15 : La relation entre le spectre psychotique (en population générale) et le statut UHR (dans des échantillons sélectionnés parmi des sujets en recherche d'aide). D'après (J. van Os & Linscott, 2012)

A partir de ces constatations, certains chercheurs contestent l'existence même du concept de haut risque et de transition. Selon eux, l'expression de l'expérience psychotique est fréquente, fluctuante et transdiagnostique et seulement une minorité de patients développeront un trouble psychotique avéré. Il serait donc inutile de scruter les jeunes patients exprimant ce phénotype sous le prisme binaire et artificiel du risque et de la transition. Pour les auteurs, ces jeunes dits à ultra haut risque présentent en fait des troubles anxieux, dépressifs, ou des abus de substances, avec en plus des manifestations psychotiques. La transition serait une notion artificielle, résultant plus des fluctuations de l'expression psychotique et de stratégies d'enrichissement des échantillons de patients. Ils prônent en conséquence une approche de santé publique plus large, transdiagnostique et facile d'accès, sur le modèle des centres headspace (Jim van Os & Guloksuz, 2017).

#### 4.3 La validité du concept d'état mental à risque de transition remise en question

En dehors des difficultés liées à la mise en œuvre et aux considérations éthiques propres à l'intervention précoce, la validité scientifique du concept pose en elle-même de nombreuses questions.

##### 4.3.1 Hétérogénéité des UHR

Tout d'abord, il semble que le groupe des états à haut risque de transition psychotique constituerait un ensemble non homogène. Il y aurait ainsi des niveaux de risque de transition psychotique très différents selon les trois catégories GHR, APS et BLIPS, (dans l'ordre de risque croissant) et les interventions devraient être différenciées entre les sous-groupes. Une méta-analyse de 2017 s'est intéressée à cette question précise. Ses résultats indiquent que les sujets APS et BLIPS pourraient constituer deux sous-groupes distincts. De plus, il n'y avait pas de différence de taux transition entre la catégorie risque génétique et les sujets évalués comme étant non à risque après 4 ans de suivi, ce qui questionne la validité de cette catégorie comme critère de risque (Paolo Fusar-Poli, 2017). Cette même équipe a conduit une étude prospective de longue durée visant en particulier le cas des BLIPS, afin d'évaluer sa signification diagnostique par comparaison avec les critères de la CIM 10 et son pouvoir de prédiction de la transition. Les BLIPS correspondent le plus au critère de trouble psychotique aigu et transitoire de la CIM 10, plus particulièrement le sous type avec les symptômes schizophréniques. Environ la moitié des cas de BLIPS développaient un trouble psychotique au cours du suivi de 5 ans. Les auteurs relèvent que les récurrences de BLIPS sont relativement rares, mais conduisent fréquemment à la transition (Hazard ratio=3,98) et plus souvent encore si des comportements dangereux ou très désorganisés sont associés (HR de 89% à 5 ans). La catégorie BLIPS pourrait donc être distinguée des autres, voire considérée comme une fluctuation dans l'évolution d'un trouble psychotique établi (Paolo Fusar-Poli, Cappucciati, et al., 2017).

Cependant, un essai publié en 2018 s'est concentré non pas sur les taux de transition mais sur les autres résultats psychopathologiques sur un suivi de 13 ans. Quatre groupes ont été comparés (APS seul, GHR seul, GHR+APS et tous BLIPS), et aucune différence n'a été retrouvée dans la sévérité des symptômes, le fonctionnement psychosocial ni la prévalence des troubles non psychotiques au cours du suivi. Pour les auteurs, les groupes ont un même profil de risque clinique, au-delà de la transition psychotique, et plaident en faveur du maintien des critères UHR existants (McHugh et al., 2018).

#### 4.3.2 Hétérogénéité des interventions

Un autre problème majeur posé par les essais thérapeutiques est l'hétérogénéité des interventions testées, qui inclues souvent plusieurs composantes. Pour de nombreuses études, le souci d'offrir le meilleur traitement possible a conduit les cliniciens à délivrer les soins sous la forme d'un ensemble des meilleures thérapies disponibles. Dans ces conditions, il est difficile de déterminer avec certitude les effets de chaque composante de l'intervention. Les interventions contrôles souffrent elles aussi d'un manque d'homogénéité. Souvent nommées "treatment as usual" (TAU), elles sont généralement peu standardisées et largement dépendantes des pratiques, des compétences et des moyens disponibles dans les services (Paolo Fusar-Poli, Davies, et al., 2019). Ainsi, d'un point de vue pragmatique, il devient compliqué pour le clinicien de déterminer quel traitement adopter lorsque les études mêlent des interventions psychologiques, pharmacologiques diététiques, comparées de surcroît à des contrôles hétérogènes.

#### 4.3.3 Dilution, biais de recrutement et enrichissement prétest

Les chercheurs constatent une nette diminution des taux de transition depuis les premières études prospectives des années 1990. L'équipe de la PACE clinique rapportait initialement des taux de l'ordre de 34% à 6 mois et près de 40% à un an. Entre 1995 et 2000, le taux a diminué de 20% chaque année (Yung et al., 2007). En 2012, une méta analyse comprenant environ 2500 patients à risque faisait état de taux moyens de 18% à 6 mois, 22% à 12 mois, 29% à 2 ans, 32% à 3 ans, et 36% après 3 ans (Paolo Fusar-Poli, 2012). Quatre ans plus tard, la littérature révélait un risque de transition de 20% à 2 ans et 22% à 3 ans (Paolo Fusar-Poli et al., 2020). Pour expliquer cette diminution, plusieurs hypothèses ont été avancées:

-Le biais de délai. Grâce aux connaissances et aux communications croissantes, les patients sont adressés plus tôt dans la maladie et la survenue des éventuelles transitions requièrent de plus longues périodes d'observation. Les études aux suivis trop courts donneront donc l'impression de taux de transition plus faibles.

-L'intervention précoce. Grâce à une prise en charge plus précoce, les interventions sont plus efficaces et retardent ou préviennent le développement du trouble psychotique. C'est l'hypothèse optimiste, la raison d'être initiale du concept d'UHR.

-Le changement dans les traitements. Il est possible qu'avec le temps les traitements standards soient également devenus plus efficaces.

- Le changement dans les caractéristiques des échantillons. Ceci pourrait être possible par exemple du fait d'une évolution dans les parcours de soins et les modalités de recrutement des patients. Ainsi, les centres d'intervention précoce gagnant en notoriété, plus de patients leur sont adressés, et parmi eux plus de sujets "faux positifs" qui ne sont pas réellement à risque, à l'origine d'une "dilution" du taux de transition (Hartmann et al., 2016; Wiltink et al., 2015).

Une étude par le groupe de la PACE sur plus de 400 sujets (PACE 400) entre 1993 et 2006 ne retrouvait pas de diminution significative de durée de la maladie avant l'entrée dans les soins au cours du temps. Un sous-groupe de patients avec une faible durée de maladie avait également un plus faible taux de transition, qui ne s'accroissait pas au fil des 13 ans de suivi. Ceci suggère donc que le biais de délai ne joue qu'un rôle minime dans le déclin des taux. Une autre interprétation possible serait que les cas détectés comme à risque connaîtraient en fait des symptômes éphémères et spontanément résolutifs avec ou sans intervention (B. Nelson et al., 2016). Le phénomène paraît de toute façon complexe et non réductible à une cause unique.

Les stratégies de recrutement ont un impact majeur sur les taux de transition. En effet, les cohortes de patients à haut risque de transition psychotique ne sont pas représentatives de la population locale. Par

exemple, dans le sud de Londres (secteur géographique du service OASIS), l'incidence de troubles psychotiques cumulée à 3 ans est de 0,43%. Dans les services d'intervention précoce, chez des individus en recherche d'aide, le risque à 3 ans est en moyenne de 15%, avant l'évaluation du statut (risque prétest). Après évaluation, il est de 26% à 3 ans pour les sujets CHR-P (1,7 fois le risque prétest). "L'enrichissement" du risque prétest (supérieur de 35 fois le risque en population générale), se fait par le biais du recrutement. Or celui-ci repose sur le comportement de recherche d'aide et la suspicion du clinicien qui adresse le patient; il n'est donc pas standardisé et peut s'avérer très hétérogène (Paolo Fusar-Poli et al., 2016). Par exemple, il sera maximal si le recrutement se fait au sein des services de santé mentale, intermédiaire dans les soins primaires et minimal depuis la population générale.

Dans la méta-analyse conduite par l'équipe de Fusar Poli, l'hétérogénéité du risque prétest (15% avec un intervalle de confiance à 95% [9-24%]) s'expliquait en grande partie par l'existence de campagnes de sensibilisation à destination du public et par la proportion d'auto-adressement. Ces deux caractéristiques étaient à l'origine d'une dilution du risque prétest, par l'inclusion de davantage de faux positifs, et finalement de la diminution des taux de transition. De tels résultats plaident en faveur de la concentration des efforts de communication auprès des professionnels et des institutions de santé mentale. Cependant, il reste naturellement nécessaire d'informer le public pour permettre aux jeunes d'être plus rapidement en contact avec les soins. Le repérage et le recrutement des patients à risque reste donc une problématique en suspens (Paolo Fusar-Poli et al., 2016).

Une étude a récemment mis en lumière un autre point d'achoppement pour l'intervention précoce. En effet, seule une petite partie des patients vivant un premier épisode psychotique a été auparavant prise en charge par le service spécialisé OASIS, pourtant implanté depuis 2001 et bien repéré localement. Ainsi, sur 338 patients âgés au plus de 37 ans et s'étant présentés pour un PEP entre 2010 et 2012, 14 (soit 4,1%) avaient été vus précédemment par le service OASIS (Ajnakina et al., 2017).

L'étude des caractéristiques socio démographiques de ces derniers avait retrouvé une plus forte proportion de sujets natifs du pays. En effet, il est désormais connu que les jeunes migrants ou issus de minorités ethniques accèdent plus difficilement aux soins (Addington et al., 2012; Ajnakina et al., 2019; Lucia R. Valmaggia et al., 2015). Les jeunes soignés au préalable par OASIS bénéficiaient généralement d'un fort soutien familial et d'un meilleur niveau d'éducation et d'emploi. Ils présentaient plus souvent une entrée insidieuse dans la maladie et étaient plus fréquemment orientés par leur médecin traitant (dans 77% des cas). De plus la prise en charge requiert le plus souvent que les sujets soient en demande de soins et cela suppose généralement des capacités d'insight suffisantes. Les services d'intervention précoce ne détecteraient donc qu'une faible minorité des sujets à risque, qui de surcroît présenterait un profil clinique et socio démographique particulier, pas nécessairement représentatif de l'ensemble des états prodromiques rencontrés en population générale. Les auteurs de l'article concluent que l'objectif d'atteindre suffisamment de jeunes pour faire une réelle différence dans la prévention des troubles psychotiques serait au-delà des capacités des services spécialisés dans la prise en charge des CHR-P (Ajnakina et al., 2019).

#### 4.3.4 Les échelles d'évaluation en question

Les échelles d'évaluation des états à risque de transition montrent dans leur ensemble une bonne performance globale, avec une aire sous la courbe excellente de 0,9; ce qui correspond aux résultats des outils de la médecine somatique (Paolo Fusar-Poli et al., 2015). Si leur sensibilité est élevée (96%), leur spécificité est nettement plus faible (47%), ce qui signifie une bonne capacité à identifier les individus qui développeront effectivement un trouble psychotique mais nettement plus modeste pour identifier ceux qui n'en développeront pas. Par ailleurs, elles ne sont valides que dans le contexte d'un enrichissement du risque prétest, donc inutilisable en population générale (Paolo Fusar-Poli, Davies, et al., 2019).

Cependant ces résultats correspondent à une méta-analyse de plusieurs échelles (CAARMS, SIPS, SPI-A et BSIP). En 2017 Oliver et al. ont réalisé une étude portant exclusivement sur les performances pronostiques de la CAARMS à deux ans. Celles-ci se sont révélées seulement acceptables, avec une aire sous la courbe de 0,79 (IC 95%: 0,75-0,83). Elle s'avère également moins sensible (0,86), et d'une spécificité comparable (0,55). Ceci peut correspondre à des différences dans les critères entre les instruments, notamment dans la définition des BLIPS, du niveau de fonctionnement ou encore dans

l'évaluation des comorbidités. Ces différences ne confèrent toutefois pas de différence significative entre les échelles. Vu le pouvoir pronostic modéré, les auteurs appellent néanmoins à une redéfinition des outils diagnostics (Oliver et al., 2018).

Les échelles ne sont pas non plus pluripotentes, c'est à dire qu'elles n'ont pas le pouvoir d'identifier des sujets à risque de transiter vers des troubles non psychotiques (Paolo Fusar-Poli, 2017).

#### 4.3.5 Les interventions en question

Des résultats encourageants sont parus dans le domaine de l'intervention précoce pour les états mentaux à risque psychotique, notamment en ce qui concerne la TCC. Cependant, de récentes méta-analyses ont conclu que si certaines interventions peuvent être efficaces, aucune n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres, traitements contrôles (comme les thérapies de soutien) inclus.

Le travail de Davies et al. rassemblait les données de 16 études, soit plus de 2000 patients. Les traitements évalués dans ces études sont pharmacologiques (antipsychotiques de seconde génération, oméga 3), interventions psychologiques (TCC selon divers protocoles, IPI), association des deux, interventions familiales... Aucune n'a montré de supériorité en terme de transition à 6 mois et 12 mois, ni d'acceptabilité (évaluée par les taux de perdus de vue) (Davies, Cipriani, et al., 2018). Cela concerne aussi les symptômes positifs et négatifs, le fonctionnement dont le fonctionnement social, la qualité de vie et les comorbidités anxieuses et dépressives (Davies, Radua, et al., 2018; Paolo Fusar-Poli et al., 2020). Cette absence de supériorité identifiée peut s'expliquer par divers facteurs. Comme on l'a vu les traitements et les conditions de contrôle sont très disparates. Les mêmes thérapeutiques sont appliquées aux patients en dépit de l'hétérogénéité clinique des CHR-P. Les conditions de recrutement sont également peu standardisées. Enfin d'une manière plus générale, les mécanismes neurobiologiques et psychopathologiques des états mentaux à risque sont encore peu connus, ce qui limite leur ciblage précis par les interventions (Paolo Fusar-Poli, Davies, et al., 2019).

Toutefois, parmi toutes ces études, l'essai réalisé en 2012 par l'équipe de Bechdolf et al., présentait la taille d'effet la plus importante. Il s'agit d'un essai randomisé, contrôlé et multicentrique, conduit dans 4 centres universitaires allemands. Il testait l'effet d'une intervention psychologique intégrée (IPI) comparée à un suivi classique sur des sujets présentant un état prodromique précoce. Les critères d'inclusion étaient la présence d'au moins un des symptômes de base (parmi les 10 critères COPER), le déclin fonctionnel associé à un risque génétique ou à un antécédent de complication obstétricale. L'IPI comportait quatre composantes essentielles : la TCC individuelle (en 25 sessions), l'entraînement aux habiletés sociales en groupe (15 sessions), la remédiation cognitive pour la vigilance, l'attention, la concentration et la mémoire, assistée par informatique (12 sessions) et la psycho-éducation des familles en groupes (3 sessions). L'intervention contrôle reposait l'évaluation, la psycho-éducation et le soutien basiques à travers un maximum de 30 sessions individuelles. Les deux traitements étaient dispensés par des psychiatres et psychologues chercheurs, formés à la TCC, pour une durée de 12 mois. Le suivi a eu lieu sur une période de 2 ans à partir de l'inclusion. Le critère principal était l'évolution vers la psychose, à savoir la présence à 12 et 24 mois d'APS (évalués d'après l'ERiraos), de BLIPS ou de symptômes psychotiques avérés (d'après la PANSS). Cent vingt-huit patients ont été randomisés (63 dans le groupe IPI et 65 dans le groupe contrôle). Le taux de conversion cumulé à 12 mois était de 3,2% pour le groupe IPI contre 16,9% pour le groupe contrôle. À 24 mois, il s'élevait à 6,3% (IPI) contre 20% (contrôle). Ces différences étaient significatives dans les deux cas. De même, le délai de conversion était significativement plus court dans le groupe contrôle (784 jours contre 887 dans le groupe IPI). L'IPI s'est avérée bien acceptée, bien tolérée et efficace pour prévenir l'évolution des états prodromiques précoces vers des stades psychotiques plus avancés. Ainsi, d'après la méta-analyse de Davies et al., compte tenu de la taille d'effet de l'étude, ce type d'approche intégrée paraît la plus prometteuse et des réplifications seraient opportunes (A. Bechdolf et al., 2012; Davies, Cipriani, et al., 2018).

## **5. Les pistes pour l'avenir**

En dépit des nombreuses difficultés relevées par l'équipe de Fusar Poli, celle-ci rappelle que les résultats négatifs contribuent également à l'avancée du savoir et que "la stagnation des connaissances devrait promouvoir des efforts pour une recherche collaborative et innovante, plutôt que son abandon" (Paolo Fusar-Poli, Davies, et al., 2019). Dans cette dynamique optimiste vers une meilleure prévention des troubles psychotiques, de nouvelles voies continuent de se tracer.

### 5.1 Dans le domaine de la détection

#### 5.1.1 Atteindre plus de jeunes potentiellement à risque

La provenance de l'adressage des jeunes conditionne le risque prétest et est susceptible de "diluer" le taux de transition par les faux positifs. Plusieurs pistes ont été proposées pour permettre le mode de détection le plus adapté dans les soins secondaires, primaires et dans la communauté (Paolo Fusar-Poli, Sullivan, et al., 2019).

Au sein du système de soins secondaires, l'incidence des troubles psychotiques atteint 3% à 6 ans, comparée à 0,62% à 6 ans en population générale. Pour améliorer la détection des patients dans les services de santé mentale, deux méthodes semblent pouvoir être écartées. Le screening généralisé de tous les patients n'apparaît pas faisable en pratique. De même, l'intensification des campagnes de communication auprès du public augmenterait le nombre de faux positifs. Une solution, proposée par Fusar Poli et al., pourrait être la mise en place d'un calculateur de risque individualisé (dont il sera question plus loin). Il a l'avantage d'être transdiagnostique, c'est à dire qu'il peut estimer le risque de psychose même en dehors de la catégorie des CHR-P, il est automatisé et basé sur la clinique, simple d'utilisation et peu onéreux, ce qui en fait un bon outil pour une implantation à grande échelle. Il est actuellement testé.

Au niveau des soins primaires, il est important que les généralistes, qui peuvent agir sur la DUP, repèrent les signes prodromiques pour adresser les jeunes aux centres spécialisés. Cependant ces signes sont très peu spécifiques et les états prodromiques peu fréquents. Il est donc nécessaire de développer des outils de détection spécialement adaptés aux soins primaires. Un tel instrument est en cours de développement. Il est basé sur les données numériques recueillies à partir de 2010 auprès d'une population de patients en recherche d'aide pour un motif psychique, avant qu'un diagnostic de trouble psychotique ne soit établi (Sullivan et al., 2018). Un très grand nombre de sujets ont été inclus, 11690 au total. Un ensemble de symptômes fortement associé à un diagnostic de trouble psychotique ultérieur a été recensé, parmi lesquels les troubles déficitaires de l'attention et hyperactivité et les troubles obsessionnels compulsifs, des symptômes affectifs, fonctionnels comportements bizarres, les troubles du sommeil et la consommation de tabac et de cannabis. La valeur pronostique de ces symptômes et comportements est pondérée par le sexe et l'âge. La fréquence des consultations entre également en jeu dans le calcul du risque. L'outil est en cours de validation par l'équipe de Fusar Poli (Paolo Fusar-Poli, Sullivan, et al., 2019).

Pour améliorer la détection dans la communauté, les technologies numériques semblent devoir jouer un rôle essentiel. Une étude américaine de 2018 a montré que la majorité d'un échantillon de patients de 15 à 35 ans ayant traversé un premier épisode psychotique a cherché sur internet des informations sur la santé mentale et que les trois quarts d'entre eux sont favorables à l'idée d'un soutien en ligne (Birnbaum et al., 2018). Un auto-questionnaire a été mis en ligne sur le site de l'étude britannique Youth Mental Health Risk and Resilience Study (YouR Study) (McDonald et al., 2019; Uhlhaas et al., 2017). Il repose sur les 16 items de la PQ et les 9 items pour l'évaluation des symptômes de base (aberrations cognitives et perceptives: PCA). Deux mille deux cent soixante-dix-neuf sujets issus de la population générale et des services de santé mentale ont complété le questionnaire, après y avoir été invités par mails, flyers et courriers. Plus de la moitié (52,3%) des participants atteignaient le cut off pour le PQ-16 (fixé à 6) et près des trois quarts (73,6%) celui des items PCA. Mille sept cent quatre-vingt-sept personnes ont été conviées pour un entretien clinique avec passation de la CAARMS et de la SPI-A. Sur les 350 entretiens réalisés, 101 ont été diagnostiqués comme étant à risque de transition psychotique (et 8 au stade de premier épisode). A partir de la PQ et de la PCA, 10 des items les plus significatifs ont été sélectionnés et

atteignaient une sensibilité de 81% et une spécificité de 57%. Ces données sont en faveur de la faisabilité de telles modalités de détection en population générale. L'ajout de facteurs de risque connus de troubles psychotiques pourrait améliorer encore ses caractéristiques psychométriques, et ce questionnaire pourrait représenter une première étape d'enrichissement du risque prétest avant une seconde étape diagnostique.

### 5.1.2 La prévention individualisée

De nombreux efforts de recherches sont désormais faits dans le domaine de la prédiction individuelle du risque psychotique. Pour cela, divers paramètres sont pris en compte, en plus des critères de CHR-P. Il s'agit des facteurs de risque socio-démographiques et biographiques (âge, sexe, emploi, antécédents de traumatismes...etc), des biomarqueurs (sanguins, salivaires, neuro-anatomiques, électrophysiologiques), des marqueurs cognitifs et cliniques (la sévérité des symptômes psychotiques positifs et négatifs et le niveau de fonctionnement sont associés à un risque de transition accru). Plusieurs modèles de prédiction individualisée ont ainsi été développés et validés.

Parmi les principaux, on peut citer le modèle de Koutsouleris et al. qui repose sur des données de neuro-anatomie (altérations du volume de la matière grise dans certaines zones cérébrales) et permet de classer chaque sujet selon un risque de transition faible, intermédiaire et fort (de 8 à 88% de transition) avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 85% (Koutsouleris et al., 2015).

Toujours grâce à la neuro-imagerie, l'étude Suisse FePsy a établi un panel de variations cérébrales et cérébelleuses permettant de prédire la transition chez les sujets à risque dans 74% des cas (Zarogianni et al., 2017).

Le modèle de Chan et al. utilise 26 biomarqueurs sanguins. Testé sur des sujets en recherche d'aide et ayant transité vers un trouble psychotique à deux ans, il a révélé de bonnes capacités de prédiction avec une AUC de 0,82, qui s'élève à 0,9 lorsqu'il est associé à la CAARMS (Chan et al., 2015).

En 2016, l'équipe de Cannon et al. élabore un outil de prédiction basé sur des caractéristiques démographiques (âge et antécédents familiaux), cliniques (méfiance et pensées inhabituelles), neurocognitives (vitesse d'exécution, mémoire et apprentissage verbal) et psychosociales (antécédents traumatiques, déclin fonctionnel). Testé sur 596 sujets de la cohorte NAPLS, l'instrument obtient des résultats comparables aux techniques de prédiction des maladies cardiovasculaires ou du risque de récurrence cancéreuse (C-index de 0,71, assimilable à l'aire sous la courbe). Cependant son utilisation n'est validée que pour des patients ayant déjà été reconnus à risque de transition par la SIPS, elle est donc pour le moment limitée aux activités de recherche (Cannon et al., 2016).

De tels modèles de prédiction peuvent aussi être utilisés pour déterminer des résultats fonctionnels. C'est le cas du modèle d'apprentissage automatique mis au point par l'équipe de Koutsouleris en 2018. Utilisé sur un échantillon de 116 patients présentant un état à risque de transition psychotique, il s'appuie sur des données de neuro-imagerie à l'inclusion et des scores de fonctionnement (d'après l'EGF) disponibles à 3 et 12 mois. En combinant ces deux sources, il a prédit correctement les résultats de fonctionnement social à un an dans 83% des cas (Koutsouleris et al., 2018).

Il existe également le modèle proposé récemment par l'équipe de Fusar Poli dans le but d'améliorer la détection transdiagnostique des troubles psychotiques au sein des services de santé mentale. Pour le mettre au point, l'étude s'est appuyée sur un registre de 91000 patients ayant reçu un diagnostic de trouble mental non psychotique et non organique de 2008 à 2015. Parmi les 1001 patients ayant développé un trouble psychotique, seulement 52 avaient reçu le diagnostic d'ARMS (soit 5,19%), ce qui indiquait un besoin d'outils transdiagnostiques pour repérer plus efficacement les sujets à risque. Un tel modèle a donc été développé à partir de données déjà disponibles (âge, sexe, ethnie et diagnostic CIM 10). Il a fait l'objet de validations externes et a montré de bonnes performances (Paolo Fusar-Poli, Rutigliano, et al., 2017). Une étude "dans le monde réel" est en cours pour évaluer sa faisabilité. Le calculateur a été implanté dans les services cliniques du South London and the Maudsley Trust. En pratique, les cliniciens n'ont pas besoin de réaliser d'actes supplémentaires, les données étant déjà disponibles dans le fichier informatisé. Tous les patients, à partir de 14 ans, ayant reçu un diagnostic de trouble psychiatrique non organique et non psychotique sont évalués automatiquement par le calculateur. En cas d'atteinte du seuil de risque, le clinicien responsable du patient reçoit une alerte automatique. Il peut alors répondre à cette alerte, auquel cas le patient sera contacté et s'il accepte, recevra une évaluation complète par l'équipe de chercheurs pour

déterminer son statut CHR. Les résultats sont ensuite communiqués au clinicien référent: en cas d'état à risque, le patient pourra être référé au service local (la clinique OASIS) (Paolo Fusar-Poli, Oliver, et al., 2019).

À partir de modèles déjà validés, une étude a simulé une prédiction individualisée en trois étapes du risque psychotique. La combinaison ayant obtenu la meilleure valeur prédictive positive reposait sur l'utilisation séquentielle d'un modèle combiné (données cliniques et électroencéphalogramme) (Nieman et al., 2014) dans un premier temps, puis d'un test basé sur l'IRM structurelle (Koutsouleris et al., 2015) et enfin de biomarqueurs sanguins (Perkins et al., 2015). La VPP atteignaient 98% pour un individu ayant trois tests positifs, 71 à 82% pour deux tests positifs, 12 à 21% pour un seul et 1% avec tous les tests négatifs. (Schmidt et al., 2017).

Les dépistages à grande échelle ne sont pas réalisables, que ce soit au niveau de la population générale comme au sein des systèmes de soins primaires ou même secondaires. La solution pourrait être la généralisation des tests séquentiels, avec comme première étape de l'évaluation l'utilisation d'un calculateur de risque individuel, simple, peu onéreux et transdiagnostique, qui permettrait de standardiser le mode de recrutement des patients potentiellement à risque; suivi si nécessaire d'une deuxième étape d'évaluation grâce à des outils diagnostiques améliorés.

En effet de nombreux auteurs plaident pour une révision des critères d'état mental à risque, de façon à y inclure une stratification à travers les sous-groupes. Des consortiums internationaux sont d'ores et déjà à l'œuvre pour élaborer et délivrer des outils permettant la prédiction individualisée et la stratification chez les individus à risque.

Parmi eux, le consortium PSYSCAN s'est donné pour mission de traduire les avancées de la recherche de neuro-imagerie en applications cliniques, notamment dans le domaine des troubles psychotiques. L'objectif est de créer un outil d'évaluation basé sur un ensemble standardisé d'exams d'imagerie, complété par des données cliniques, cognitives et génétiques et qui indiquerait automatiquement les résultats attendus. L'outil aurait trois types d'applications: la prédiction individualisée chez les sujets à haut risque, la stratification des patients ayant développé un PEP en fonction du pronostic et le monitoring du trouble au fil du temps.

Le projet PRONIA regroupe depuis 2013 cinq pays européens (Allemagne, Royaume Uni, Suisse, Finlande et Italie) en plus de l'Australie, et a pour but la mise au point d'un outil pronostic individualisé fonctionnant par apprentissage automatique grâce à des algorithmes. Comme Psyscan, il s'appuie sur une approche multimodale combinant clinique, cognition, neuroimagerie et biologie pour atteindre au moins 90% de certitude pronostique.

A partir d'une telle stratification du risque, un nouveau type de staging pourrait être défini pour les états à risque, avec en conséquence des stratégies diagnostiques adaptées. Un tel staging a été proposé par l'équipe de Fusar Poli en 2017 (voir partie 1), il décompose le CHR-P en 4 stades de risque, avec une intensité d'interventions croissant.

Stade 0: asymptomatique, correspondant au risque génétique

Stade 1a Symptômes négatifs et cognitifs

Stade 1b : APS

Stade 1c : BLIPS

## 5.2 Dans le domaine thérapeutique

L'équipe de Nelson et al. a proposé un traitement séquentiel lors d'une étude en cours de réalisation, incluant 500 sujets UHR. Il s'agit d'une étude de type SMART (Sequential Multiple Assignment Randomized Trial). Elle implique donc des interventions qui sont fonction de la réponse au stade précédent. Ici, la première séquence de traitement, proposée à tous les patients, est basée sur la thérapie de soutien et de résolution de problèmes. En cas de non réponse, les patients sont randomisés en deux groupes: case management basé sur la TCC (CBCM) contre le soutien classique et résolution de problèmes (SPS). A la troisième étape, les non répondants sont randomisés en un groupe CBCM +placebo et un groupe CBCM + antidépresseur. L'objectif principal est l'amélioration des résultats fonctionnels, et les objectifs secondaires portent sur l'évaluation des paramètres biologiques et psychologiques potentiellement impliqués dans la réponse au traitement. La durée totale de l'intervention est de 12 mois;

et les patients seront réévaluées à 18 et 24 mois (Barnaby Nelson et al., 2018).

Par ailleurs de nouvelles techniques thérapeutiques sont actuellement à l'essai, avec de nouvelles molécules comme la N-acétylcystéine (acide aminé stimulant la production d'anti-oxydant), l'aspirine, le sulfophorane (un composé naturellement présent dans les brocolis et autres choux-fleurs) la minocycline (une tétracycline de deuxième génération), le pomaglumetad méthionil (agoniste des récepteurs à glutamate). Les essais avec utilisation d'antidépresseurs et oméga 3 se poursuivent. Des méthodes non médicamenteuses sont également testées: support par les jeux vidéos, stimulation transcranienne, neurofeed back ou plus simplement exercice physique (Paolo Fusar-Poli, Davies, et al., 2019).

## **6. L'approche transdiagnostique et les services de santé mentale pour les jeunes**

L'approche des états mentaux à risque a également évolué ces dernières années vers une vision transdiagnostique. A partir des services d'intervention précoce pour les troubles psychotiques émergents, de nouveaux centres dédiés à la santé mentale des jeunes en général ont vu le jour, comme par exemple des centres headspace, ouverts dès 2006 en Australie.

### 6.1 L'état mental à risque comme concept transdiagnostique

#### 6.1.1 Pourquoi élargir le concept

Malgré l'engouement suscité il y a maintenant près d'un quart de siècle, les controverses et les résultats parfois contradictoires ont amené à repenser l'intervention précoce dans une vision plus globale de la santé mentale des jeunes. En effet, les faits sont toujours là: 75% de l'ensemble des pathologies mentales émergent avant l'âge de 25 ans et représentent le fardeau sanitaire le plus important pour cette tranche d'âge, qui continuera hélas souvent à les impacter une bonne partie de leur vie. Pourtant les 12-25 ans pâtissent du plus médiocre accès aux soins, avec des services qui n'ont pas été pensés pour eux, et clivés entre pédopsychiatrie et psychiatrie adulte. Il convient également de reconnaître que les services d'intervention précoce focalisés uniquement sur le risque de transition psychotique sont probablement trop sélectifs pour pouvoir attirer et détecter suffisamment ces jeunes patients (Ajnakina et al., 2017). De plus, aux stades précoces concernés ici, les différentes études réalisées ont montré que les présentations cliniques sont variables, dynamiques et souvent instables, et leurs trajectoires difficilement prédictibles puisque pluripotentes (P. D. McGorry & Mei, 2018).

Ainsi, il est probable que les premiers épisodes psychotiques puissent émerger à partir d'autres tableaux cliniques que le CHR-P. Par exemple, un PEP peut survenir dans les suites d'un diagnostic de trouble dépressif ou bipolaire (Lee et al., 2018). De même, une étude rétrospective de 2017 rapportait au sein de son échantillon de patients ayant développé un PEP, un taux de 32% d'individus n'ayant pas vécu une période prodromique de signes psychotiques atténués, et que la symptomatologie la plus communément retrouvée était d'ordre dépressive et anxieuse (Shah et al., 2017). Les troubles de l'usage de substances et les diagnostics de l'axe II sont également courants (25 et 44% respectivement) (Woods et al., 2009).

Dans la population générale elle-même, l'expression de manifestations aspécifiques et atténuées (dépressives, anxieuses, hypomanes, psychotiques...) est courante et le plus souvent transitoire. C'est lorsque les personnes concernées en ressentent une détresse significative et cherchent de l'aide que ces phénomènes peuvent être considérés comme un premier stade, toujours aspécifique de psychopathologie, qui acquerra éventuellement par la suite un certain degré de sévérité et de spécificité diagnostique. Pour détecter plus d'individus à risque de développer un trouble psychotique, plutôt que focaliser les efforts sur des syndromes de ultra haut risque limités chacun à un diagnostic spécifique, il apparaît au contraire nécessaire d'adopter une approche plus large, qui prendrait en compte aux stades précoces des manifestations psychopathologiques transdiagnostiques.

Si les troubles psychotiques peuvent émerger de tableaux cliniques autres que les EMAR, à l'inverse, de tels symptômes peuvent se rencontrer à la fois chez des individus présentant des troubles psychiatriques non psychotique mais aussi dans une partie non négligeable de la population générale. Selon certains auteurs ces expériences psychotiques constituent un spectre continu dont l'une extrémité serait représentée

par la schizophrénie, et l'autre, par des manifestations bénignes chez des individus sains sans détresse associée (J. van Os & Linscott, 2012). En revanche la présence de caractéristiques psychotiques au sein du tableau clinique, et surtout leur sévérité et leur persistance seraient un facteur de mauvais pronostic.

Une autre leçon des études sur les sujets à haut risque est qu'en plus de l'éventuelle transition psychotique (ou de la persistance des APS), l'évolution se fait aussi fréquemment vers des troubles thymiques, anxieux, addictifs, de personnalité. Une revue de littérature a montré que des sujets à risque pour des troubles non psychotiques présentaient à 3 ans un risque de près de 4% de transition, c'est à dire bien moindre que les UHR mais tout de même significativement supérieur à la population générale (Lee et al., 2018). Ainsi, à ces stades précoces il serait également bénéfique d'étendre le spectre de la prévention au-delà de la seule psychose (P. D. McGorry et al., 2018).

Parmi toutes les multiples évolutions possibles, la "transition" elle-même ne doit pas être la seule préoccupation. Si l'on considère en effet que la psychopathologie s'exprime selon un continuum, la définition de la transition implique une délimitation quantitative, basée sur les symptômes positifs, et donc arbitraire pour certains (sans toutefois oublier qu'elle devait à l'origine correspondre au moment où le traitement antipsychotique paraissait indiqué). Et donc, au-delà de la transition vers un trouble psychotique ou non, "les syndromes précoces" en eux-mêmes impliquent une détresse, une souffrance et une détérioration du fonctionnement qui méritent l'attention des cliniciens.

Toutes ces réflexions ont amené à imaginer de nouvelles stratégies de détection, dépassant le seul diagnostic psychotique. Cette approche repose sur un modèle de staging adapté de celui des UHR, mais qui permet de penser la psychopathologie précoce d'un point de vue transdiagnostique (P. Fusar-Poli et al., 2014)

### 6.1.2 Un nouveau modèle de staging général : le Clinical High At Risk Mental State

Ce nouveau modèle a été nommé Clinical High At Risk Mental State (CHARMS). Il désigne un large syndrome transdiagnostique, qui, bien que d'intensité ou de durée insuffisante pour satisfaire aux critères diagnostiques du DSM ou de la CIM, justifie en lui-même des soins du fait de la souffrance que les symptômes génèrent (P. D. McGorry et al., 2018).

Pour le mettre au point, un ensemble de critères ont été opérationnalisés à partir d'échelles psychométriques existantes pour définir les phénotypes cliniques précoces donnant potentiellement lieu et de façon pluripotentes à des symptômes plus spécifiques. Le CHARMS correspond au stade 1b du staging clinique.

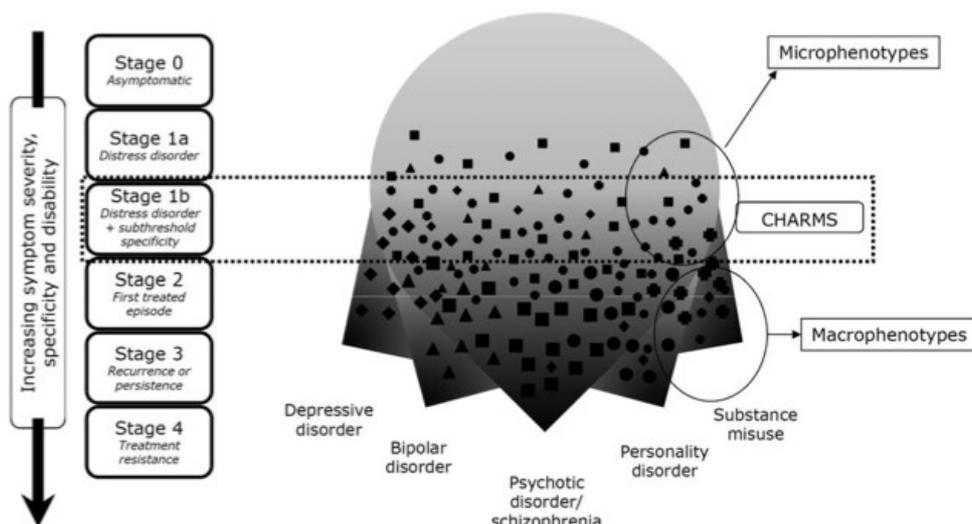


Figure 16 : Le concept de CHARMS dans le contexte du staging clinique. Les différentes formes représentent différents types symptômes. D'après (P. D. McGorry et al., 2018)

A la façon du statut UHR, les phénotypes sélectionnés pour définir le CHARMS correspondent à des versions atténuées de troubles spécifiques, à savoir les troubles psychotiques, dépressifs, bipolaires et troubles de personnalité borderline. Le choix s'est porté sur ces quatre pathologies en particulier dans la mesure où leurs stades précoces nécessitent des soins et où les données épidémiologiques indiquent que la schizophrénie, la dépression et le trouble bipolaire représentent les principales pathologies dont souffrent les 10-24 ans. Le trouble borderline étant également fréquent, source de souffrance et de recherche d'aide, il a également été inclus. Les instruments psychométriques utilisés pour définir les critères CHARMS sont: la CAARMS, la SOFAS, le Family History Index (pour la vulnérabilité psychotique et bipolaire), le Structured clinical Interview for DSM-5 (pour les symptômes maniaques et dépressifs atténués), le Quick Inventory of Depressive Symptomatology (pour les symptômes dépressifs atténués) et le SCID-5-PD (pour les troubles de personnalité borderline atténués).

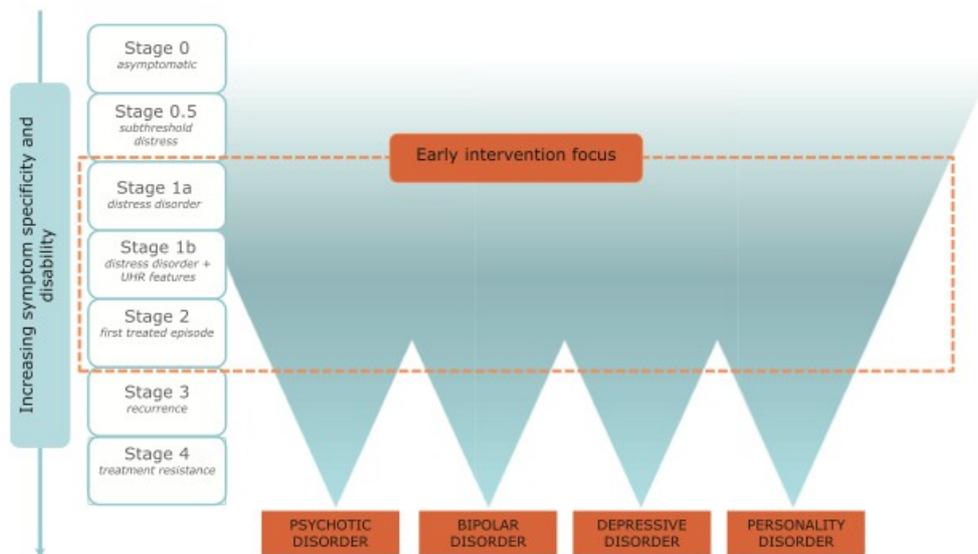


Figure 17 : Le CHARMS d'après Hartmann et al., 2017

Une étude observationnelle longitudinale a été mise au point pour établir la validité des critères CHARMS (Hartmann et al., 2017). Cent soixante participants correspondant aux critères (CHARMS+) et 160 contrôles (CHARMS-) de 12 à 25 ans ont été inclus depuis le centre Orygen ou l'un des centres headspace de Melbourne, et évalués à l'entrée, à 6 et 12 mois. De nombreuses mesures et autoquestionnaires ont été réalisés pour tester la validité du concept. Les premières données suggèrent un taux de transition vers le stade 2 de l'ordre de 30% à 12 mois chez les jeunes concernés par les critères du stade 1b pris en charge dans les services headspace (P. D. McGorry et al., 2018).

Un tel modèle pluripotent résout certaines des difficultés associées aux UHR, dont les faibles taux de transition observés ces dernières années et donc également le manque de puissance statistique des études. Il reconsidère les symptômes psychotiques dans le contexte d'une psychopathologie multidimensionnelle, et non nécessairement synonyme d'une forme de "schizophrénie allégée". Une étude thérapeutique de type SMART, qui convient particulièrement bien aux modèles de staging, doit être conduite sur le groupe CHARMS prochainement (Barnaby Nelson et al., 2018).

## 6.2 Programmes de prise en charge transversaux et globaux des jeunes

### 6.2.1 A l'étranger

Le succès des services d'intervention précoce dans le domaine de la psychose a tracé le chemin pour l'implémentation de modèles de soins ouverts aux autres diagnostics. Dès 2006, les centres headspace ont été créés en Australie. Une revue de littérature effectuée en 2017 apporte une définition des centres de soins intégrés pour les jeunes, dresse la liste de leurs composantes essentielles et recense les initiatives

existantes (Hetrick et al., 2017). Ces centres regroupent donc idéalement en un lieu unique une équipe de professionnels multidisciplinaires cliniciens et non cliniciens. Ils doivent se situer au même niveau que les soins primaires dans le parcours de soins et répondre aux besoins mentaux, physiques et sociaux des jeunes. Cependant ces modèles sont variables dans leur organisation, certains comprenant effectivement un maximum de ressources en un même lieu, d'autres disposant d'arrangement pour collaborer entre partenaires.

Malgré cette diversité, les principes des soins intégrés pour adolescents et jeunes adultes ont été identifiés par l'OMS. Leurs principales caractéristiques sont une approche développementale, dans le but de fournir des soins holistiques et adaptés aux jeunes, l'accès facilité, sans critères d'admission trop restrictifs, permettant toutes formes d'adressage, l'environnement youthfriendly, non stigmatisant, l'existence d'activités de loisirs ou artistiques, des locaux pour favoriser la socialisation et l'intégration avec les services de la communauté. Les services doivent également être dispensés par une équipe accueillante, compétente dans le travail avec les jeunes, délivrant une information adaptée et respectueuse des choix du patients et de la confidentialité. Ils doivent favoriser la participation des jeunes et de leurs proches dans l'élaboration et l'évaluation des programmes. Les soins sont basés sur la preuve scientifique et évalués de façon continue.

En tout, 18 programmes correspondant à ces descriptions ont été identifiés, dont 8 existants sous formes de réseau et 10 comme services uniques. Les pays concernés sont surtout l'Australie et la Nouvelle Zélande, le Canada, l'Irlande et Singapour. Sont également mentionnés le Royaume Uni, les États Unis et Israël. La France y est citée comme disposant du plus imposant réseau (après headspace en Australie), avec les Maisons des Adolescents (Hetrick et al., 2017).

#### 6.2.1.1 Headspace en Australie

##### Histoire d'headspace

Headspace a été créé en 2006. Il s'agit d'un projet de la Fondation nationale australienne pour la santé mentale des jeunes, dont le but était de corriger la disproportion entre les besoins de santé mentale des jeunes adultes et adolescents et le manque de moyens existants. Le financement des centres headspace vient majoritairement de fonds du gouvernement fédéral, mais aussi de dons privés et matériels. Le gouvernement fournit l'essentiel du budget pour chaque centre, qui est utilisé pour les locaux et infrastructures, les salaires du personnel administratif. La plupart des prestations cliniques sont assurées par des praticiens privés (médecins généralistes, psychologues, infirmières psychiatriques, travailleurs sociaux...) qui sont sous contrats et rémunérés via le régime national d'assurance maladie. Les autres prestations, incluant les spécialistes de santé mentale, les addictologues et les services vocationnels sont assurés soit sur place par des collaboration avec ces professionnels soit grâce à un fonctionnement en réseau étroit. En 2006/2007, il existait 10 centres, ils étaient une vingtaine de plus les deux années suivantes (D. J. Rickwood et al., 2014).

##### Les principes

Sur les bases tracées par les programmes d'intervention précoce précédents, headspace fournit un espace adapté et attractif pour les jeunes, le moins stigmatisant possible. Les locaux doivent donc être facilement accessibles et accueillants. Ils sont bâtis sur le modèle des "one stop shop", c'est à dire qu'ils sont considérés comme étant au même plan que les soins primaires, "au-devant" des services de santé mentale, et fournissent au maximum leurs soins multidisciplinaires dans le même lieu.

Les missions d'headspace concernent quatre domaines de santé: la santé mentale bien sûr, la santé physique, la prise en charge des consommations d'alcool et autres substances, et enfin le soutien à l'éducation et à l'emploi.

##### Les 16 composantes du modèle

Le modèle headspace comprend 16 composantes, jugées essentielles à la qualité du service (D. Rickwood, Paraskakis, et al., 2019). Les dix premières portent sur les services fournis et leurs modalités.

1/ La participation des jeunes. Elle est considérée à trois niveaux: le premier étant l'implication du jeune dans les choix liés à sa propre prise en charge. Le second est l'engagement des usagers dans le

développement et l'évaluation au niveau du service, via un groupe constitué spécialement à cet effet, le Groupe Jeune de référence "Youth Reference Group". Les jeunes usagers sont également consultés au niveau de la gouvernance générale des centres headspace.

2/ Le corollaire de l'implication des usagers, est celle des familles et des proches, qui se fait selon le même schéma, pour s'assurer que leurs besoins et leur bien-être est pris en compte au mieux.

3/ L'information et la communication avec la communauté; notamment sur l'existence des centres headspace eux-mêmes. Ceci se fait au niveau local et est encore renforcé par les campagnes nationales.

4/ La facilité d'accès par plusieurs moyens: l'acceptation de tous types d'adressage, la minimisation des délais d'attente, l'élargissement des horaires d'ouverture, la localisation accessible par les transports en commun. Le centre pratique aussi la politique du "no wrong door", c'est à dire que chaque demande doit faire l'objet d'un adressage approprié.

5/ Une des missions capitales d'headspace est également de pouvoir orienter le plus précocement possible les jeunes qui développent des troubles mentaux vers des structures de soins plus spécialisés, comme les programmes EPPIC ou ceux dédiés aux troubles de l'humeur ou de la personnalité pour les jeunes.

6/ La dispensation de soins adaptés à la fois du point de vue du stade développemental du jeune et de sa pathologie et du point de vue socio-culturel, dans un pays où l'accès aux soins en général des peuples aborigènes est particulièrement problématique.

7/ Les soins sont dispensés selon les preuves scientifiques les plus récentes, par des équipes entraînées de façon appropriée et continue.

8/ Les quatre domaines de soins concernés sont la santé mentale, qui représente l'essentiel des services nécessités par cette tranche de la population, la santé physique et sexuelle, la prise en charge des consommations d'alcool et autres substances et le soutien à l'éducation et à l'emploi.

9/ Après identification des besoins spécifiques de chaque jeune dans une approche holistique, les interventions sont proposées à travers un parcours de soins intégré. Ceci suppose de solides partenariats et des schémas d'adressage bien rodés avec les "prestataires" externes.

10/ Dans le même état d'esprit, les transitions entre les services doivent être soutenues de façon à accompagner le jeune jusqu'au bout.

Les six autres composantes concernent la gestion générale des centres headspace.

Il existe des différences locales significatives entre les différents centres, en fonction des besoins de la population locale, de la situation géographique, des ressources humaines et des partenaires disponibles et de la gestion par les agences principales. Les services fournis sont donc susceptibles de varier d'un centre à l'autre (D. J. Rickwood et al., 2015).

#### Les caractéristiques socio-démographiques des jeunes usagers

L'analyse des caractéristiques socio-démographiques de la clientèle des centres headspace reflète celles de la population générale (D. J. Rickwood et al., 2014).

L'âge moyen de présentation est représenté par les 15-17 ans. Au total, 63,7% sont de genre féminin, 35,6% masculins et seulement 0,7% se disent transgenres ou transsexuels. Les jeunes d'origine aborigènes, des îles du détroit de Torres sont surreprésentés (7,7 % d'entre eux s'identifient comme tels, comparé à un recensement de 2011 rapportant un chiffre de 4% pour les 12-25 ans), à l'inverse cependant des jeunes nés hors du territoire australien. 57,1% des jeunes vivent dans des grandes villes, 31,2% en zone péri-urbaine, 9,6% dans des régions plus éloignées et 2,1% dans des régions très reculées, ce qui correspond à une accessibilité très satisfaisante pour un vaste territoire comme l'Australie. Par ailleurs, la plupart des jeunes patients sont scolarisés (46,7%) ou font des études supérieures (21%). Parmi les 18-25 ans, 29% ne sont engagés dans aucune forme d'éducation, emploi ou formation (comparés au 27,3% de la population générale).

#### Les caractéristiques cliniques

Les centres s'adressent à tous les jeunes de 12 à 25 ans présentant un trouble psychique émergent ou un trouble de l'usage de substances. Les motifs de consultation rapportés par les jeunes en 2014 étaient en premier lieu des problèmes émotionnels (à 71,6%); plus précisément, 24,9 % se présentaient tristes ou déprimés et 12,7 % se sentaient anxieux. Venaient ensuite les problèmes relationnels (11,4%) puis les questions d'ordres somatiques (6,6%), les difficultés scolaires ou professionnelles (6,0%). Enfin, les

problèmes de consommation d'alcool et de substances représentent 1,7% des motifs de consultation, les questions de santé sexuelle 1,6% et les problèmes vocationnels 1% (D. J. Rickwood et al., 2014).

Concernant les diagnostics, 14,6 % des jeunes n'avaient pas de critères pour un trouble mental, environ 40% présentaient des symptômes légers à modérés, 17% avec un diagnostic psychiatrique inférieur au seuil, 18,8% avec un diagnostic psychiatrique complet, 6,4% avec un trouble psychiatrique sévère et 3,5% étaient en période de rémission. Les diagnostics les plus souvent posés sont les troubles de l'humeur (28,2%), les troubles anxieux (17,3%), les troubles de l'adaptation (4,3%), les troubles de personnalité (2,7%), les troubles envahissants du développement (TED) (2,3%), les mésusages de substances (1,8%), les troubles psychotiques (1,6%) et les troubles du comportement alimentaire (1,2%) (D. J. Rickwood et al., 2014). Ainsi, plus de la moitié des jeunes consultants à headspace sont dans des stades précoces de la maladie; ils sont justement la population ciblée par le programme. Néanmoins près de 20% ont déjà un trouble installé et 10% un trouble sévère.

Headspace constitue une partie seulement de l'ensemble du système de soins de santé mentale conçu pour les jeunes. Une étude de 2018 estime que près de 40% des usagers d'headspace nécessitent des soins trop complexes ou intenses par rapport aux services offerts par headspace, qui reste un premier niveau de soins. Les autres composantes sont représentées par les services PACE, EPPIC, et autres programmes cliniques du centre Orygen.

Par ailleurs, le programme headspace comprend un service en ligne, eheadspace. En effet, internet est une source d'information croissante pour les jeunes en matière de santé mentale, et des services en ligne accessibles et youth-friendly peuvent permettre de toucher davantage de jeunes (Burns et al., 2010). eheadspace a été créé en 2011 pour répondre à ce besoin. Le service en ligne est essentiellement dédié au soutien et au conseil, visant le même public que les centres headspace. Il fournit un accès gratuit et confidentiel à des professionnels de santé mentale, via le chat, les mails et le téléphone de 9h à 1h du matin, 7/7 jours. Plus d'usagers de eheadsace sont de genre féminin par rapport aux centres headspace (78.1% versus 59.1%) et rapportent de très hauts niveaux de détresse psychologique (86.6% versus 73.2%), mais étaient à des stades plus précoces dans leur présentation clinique (D. Rickwood et al., 2016). Une étude de 2019 rapporte un fort taux de satisfaction des usagers (D. Rickwood, Wallace, et al., 2019).

### Résultats

En 2018, il existait 110 centres headspace, fréquentés par environ 100 000 jeunes chaque année, et 30 000 de plus accédant au service en ligne. Le réseau headspace est actuellement le système de soins primaires le plus largement implanté dans le monde. Les jeunes usagers et leurs proches ont en majorité une vision positive des centres. Ils sont notamment considérés comme très accessibles, y compris par des jeunes fragiles et /ou marginalisés (sans domicile, communauté LGBT, population autochtone...) et globalement efficaces. Ainsi, le score de détresse psychologique auto-évalué s'améliore pour la plupart des usagers; les idées suicidaires et gestes auto agressifs diminuent significativement, ainsi que l'absentéisme scolaire ou professionnel. Les résultats semblent en revanche moins probants du point de vue de l'usage de substances et de l'intégration sociale (University of New South Wales et al., 2015).

#### 6.2.1.2 Access Open Minds au Canada

##### La santé mentale des jeunes canadiens

En 2017, toutes les provinces et territoires canadiens ont signé un accord de santé en faveur de l'amélioration et de l'équité des soins, avec un intérêt particulier sur la santé mentale des jeunes. Un tel renouvellement apparaît en effet indispensable du point de vue scientifique et sociétal.

Au niveau sanitaire, environ 20% des jeunes font l'expérience de symptômes psychiatriques, dont la moitié nécessiterait des soins (Jones, 2013). Les délais avant les premières interventions sont très longs comme on l'a vu pour les troubles psychotiques, et atteignent 6 à 8 ans pour les troubles de l'humeur et de 9 à 23 ans pour les troubles anxieux (Merikangas et al., 2011; Wang et al., 2005). Ces données sont confirmées par une large étude sur la santé mentale des canadiens réalisée en 2013 (Statistics Canada, 2013). Le suicide est la seconde cause de mortalité chez les 15-24 ans; il s'agit du troisième plus fort taux

dans les pays industrialisés et ces chiffres sont 5 à 7 fois plus importants chez les populations natives par rapport à la moyenne canadienne (Navaneelan T, 2012). De plus le pays fait également face à une inquiétante augmentation des décès par overdose de Fentanyl chez les jeunes de moins de 25 ans (Fischer et al., 2013).

D'un point de vue social et économique, il est indispensable de soutenir cette jeune tranche d'âge (seulement 15 à 20% de la population canadienne a moins de 25 ans) qui aura plus tard à assumer les besoins d'une population vieillissante croissante. La proportion de jeunes chez les natifs est plus importante (40 à 50%) et ceux-ci sont plus fréquemment touchés par des difficultés d'ordre psychique. Pour l'avenir des communautés natives, il apparaît donc indispensable de veiller à ce qu'ils puissent accéder aux soins.

Malgré les efforts faits depuis de nombreuses années pour améliorer les soins de santé mentale au Canada, les services actuels souffrent encore de nombreuses limitations, d'après Malla et al. (2018). Les délais d'accès aux soins restent excessifs, de même que le désengagement des patients une fois les services atteints. Les services d'urgences sont trop souvent impliqués. L'approche thérapeutique reste majoritairement tournée vers le biomédical. Les jeunes et leurs familles sont trop rarement impliqués dans les décisions. Enfin et surtout la transition entre pédopsychiatrie et psychiatrie adulte reste un obstacle majeur dans l'accès aux soins au Canada aussi. Le système de soins primaire, qui devrait théoriquement être la porte d'entrée pour les jeunes en difficultés psychiques est en pratique essentiellement conçu pour répondre aux besoins somatiques des jeunes enfants et adultes plus âgés. Les services de santé mentale eux-mêmes seraient trop clivés en fonction des pathologies traitées, ce qui nuit aux soins vu le haut degré de comorbidités chez les jeunes (Malla et al., 2018).

Pour le pays, la solution imaginée ne repose pas sur la création d'un nouveau système de soins mais sur de nouvelles propositions de soins pour la santé mentale des jeunes, intégrées dans le système actuel. De tels services devront prendre en compte les divers besoins de santé des jeunes, à la fois mentale, physique et sexuelle, avec une attention particulière pour les plus vulnérables (sans abris, migrants, natifs, jeunes ARSM...).

#### La création du programme ACCESS Open Minds

Des telles initiatives existent déjà au niveau des provinces avec des programmes comme Youth Can Impact en Ontario, ou Foundry en Colombie Britannique.

Ici cependant, il s'agit d'un projet national, nommé ACCESS (Adolescent/young adult Connections to Community-driven Early Strengths-based and Stigma-free services) Open Minds. L'objectif est de fournir des preuves de la faisabilité et de l'efficacité de ces nouveaux services. Ce programme a été initialement financé à hauteur de 25 millions de dollars, à la fois par le Canadian Institute of Health Research (CIHR) et par une fondation caritative (la fondation Graham Boeckh). Le processus a été annoncé en 2014 et débuté en 2015, avec à terme l'objectif d'étendre le programme à travers tout le pays. Pour le processus d'évaluation, ACCESS OM a été implanté dans 14 sites de cinq provinces différentes et un territoire (Alberta, Saskatchewan, Ontario, Québec, Nouveau Brunswick, Nouvelle Ecosse et territoires du Nord-Ouest), dans le but de représenter la grande diversité géographique, culturelle et socio-économique du pays. Il est en effet peu probable qu'un modèle unique de services puisse répondre à la diversité des besoins, cependant il demeure important de conserver des grands principes directeurs identiques pour tous les services. Ces principes sont la participation des jeunes à tous les niveaux décisionnels, la youthfriendliness et la lutte contre la stigmatisation, la précocité de l'intervention, l'optimisme dans les soins délivrés, l'attention spéciale apportée aux besoins sociaux et vocationnels et la continuité des soins en dépit de l'âge (Malla et al., 2016).

Dans le projet ACCESS OM, les jeunes et leur famille, des représentants des communautés natives, les professionnels fournissant les soins, les chercheurs et autres organisateurs, décisionnaires et d'experts de divers domaines sont impliqués dans la gestion et les décisions concernant le projet.

#### Les objectifs

Cinq objectifs principaux ont été déterminés pour le projet (Malla et al., 2019):

-la détection précoce des troubles mentaux,

- l'accès rapide (dans les 72h) pour une première évaluation,
- l'orientation vers des services spécialisés, au sein ou externes au programme dans les 30 jours
- des soins continus pour les jeunes de 11 à 25 ans sans transition à 18 ans
- et l'implication des jeunes et de la famille, y compris dans les décisions relatives au processus de soins.

### La mise en place du programme

Pour ce faire, les services doivent mettre en place neuf actions:

1-Préparer la transformation en recensant les ressources existantes, incluant les services sociaux, d'addictologie, d'éducation, d'emploi, de loisirs disponibles dans la communauté. Il s'agit également de permettre la collaboration entre les professionnels pour enfants et adolescents et les professionnels pour adultes, pour permettre la continuité des soins.

2-Favoriser l'intervention précoce en développant la communication et la sensibilisation dans la communauté, notamment au sein des établissements scolaires et auprès des représentants des communautés natives.

3- Permettre un premier contact dans les 72h par un clinicien "ACCESS OM ", responsable de l'évaluation initiale et de l'orientation. Cette évaluation repose sur les outils cliniques suivants: l'échelle de détresse psychologique auto-évaluée K10 (Kessler et al., 2002), la SOFAS et l'Echelle Globale d'impression clinique (Busner & Targum, 2007). De tels outils permettent de concentrer l'évaluation sur les problématiques rencontrées par les jeunes et d'éviter les diagnostics précoces. Dans le cas où un trouble modéré à sévère est identifié, le jeune est orienté vers le service adéquat dans les 30 jours maximum. Sinon le clinicien ACCESS OM fournit les informations et conseils nécessaires aux usagers et les connecte si besoin aux services auxiliaires (emploi, éducation, santé physique...).

4-Adresser les patients vers les services adaptés, y compris en hospitalisation si nécessaire. Les cliniciens ACCESS OM sont responsables de l'organisation et de l'accompagnement du transfert, de façon à éviter de perdre de vue les jeunes usagers au cours du processus. Les sites sont également encouragés à développer des programmes de soutien par les pairs, de façon à optimiser l'engagement dans les soins, notamment pendant les périodes d'attente.

5-Les jeunes et leurs proches sont concrètement impliqués à travers un conseil national des jeunes et un autre pour les familles et aidants. Sur chaque site, au moins un usager et sa famille sont impliqués comme représentants.

6-Des espaces jeunes intégrés sont créés. Ces lieux sont situés au sein de la communauté mais directement connectés à des services de santé. Ils sont destinés à favoriser la socialisation et les activités récréatives en dehors des soins.

7-S'organiser de façon à améliorer le passage entre pédopsychiatrie et psychiatrie adulte.

8-Former les cliniciens du service sur les valeurs et les principes du programme, sur leur rôle d'évaluation et d'orientation; il s'agit de renforcer leurs compétences et leur autonomie.

9-Développer la recherche. Chaque site est doté d'une équipe de recherche dédiée chargée de monitorer le processus de transformation des sites, de collecter et d'exploiter les résultats.

Le premier site a été lancé en 2016 et le dernier en 2017. Le projet devrait prendre fin en 2020 et est donc encore en cours d'évaluation (Iyer et al., 2019).

### 6.2.1.3 Community Health Assessment Team à Singapour

#### Contexte de la création du CHAT

Comme dans la plupart des systèmes de santé mentale à travers le monde, il existe à Singapour un clivage dans les soins qui impose une transition à 18 ans. De même, le système singapourien est essentiellement concentré sur les besoins d'adultes plus âgés, souffrant de pathologies déjà diagnostiquées, voir installées.

Une étude épidémiologique sur la santé mentale des jeunes a été menée à Singapour (Vaingankar et al., 2013), et confirme que la plupart des troubles se développent au cours de la vingtaine et que seulement 31,8% de ces jeunes concernés par les troubles mentaux cherchent de l'aide (Chong et al., 2012). La méconnaissance et les préjugés négatifs attachés à la maladie mentale et à la psychiatrie, le manque de service accessibles et adressés aux jeunes sont vraisemblablement en cause.

En réponse aux besoins des jeunes, le ministère de la santé a établi en 2007 un plan national de santé

mentale basé sur la promotion de la santé mentale, le développement de système de soins intégrés, de la recherche et des procédures d'évaluations et l'augmentation des effectifs de professionnels. Concrètement, ce plan s'est traduit par la création du CHAT. Le processus a débuté en 2009, nourri par les retours des divers partenaires ministériels, des services sociaux et de l'enseignement, ainsi que par la consultation des jeunes eux-mêmes. Le CHAT s'adresse aux jeunes, avec pour objectif principal d'améliorer l'accès aux soins de cette catégorie de population.

Les services proposés

Le CHAT fournit gratuitement des informations et des évaluations cliniques à tous les jeunes de 16 à 30 ans présentant une détresse psychologique. Les demandes peuvent se faire par téléphone, internet ou directement au centre. Celui-ci est un service intégré, situé dans un immeuble disposant d'autres services et activités destinés aux jeunes et est facilement accessible par les transports en commun. Il propose ses services y compris le week-end et en dehors des heures de travail. Chaque jeune en demande est évalué sur ses antécédents, les problèmes psychiques présentés et les risques éventuels. En cas de besoin et avec le consentement de la personne, un adressage direct est proposé vers les services appropriés, qu'ils soient cliniques ou sociaux. Des initiatives approuvées par le ministère de la santé ont été prises pour soutenir financièrement les jeunes de façon que les coûts ne soient pas un obstacle dans le parcours de soins.

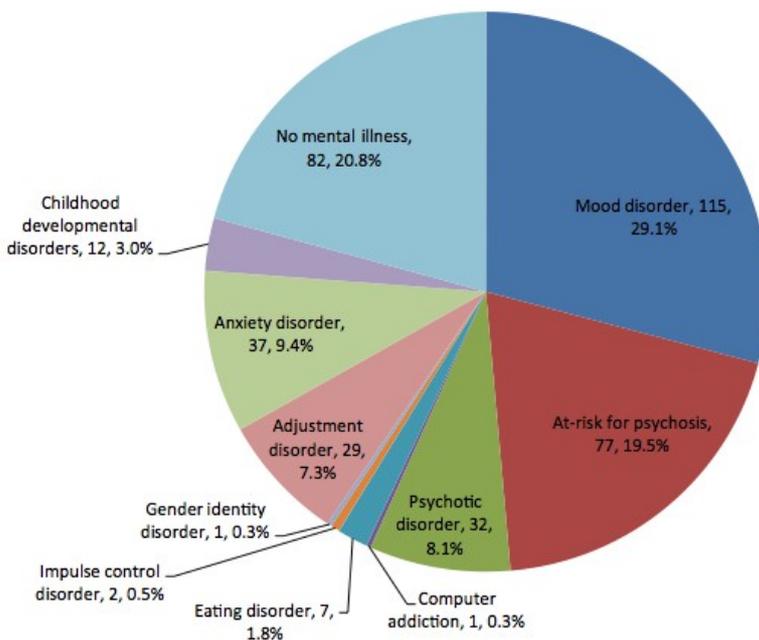
Résultats

Tous les adressages et les résultats des évaluations sont enregistrés par l'équipe dans un but de recherche. De Mai 2009 à Mars 2013, 601 adressages ont été réalisés auprès du CHAT. Parmi eux, 72,5% avaient entre 16 et 22 ans et 54,7% étaient de genre féminin. Quarante pour cent consultaient d'eux-mêmes, et 40,9% étaient adressés par des conseillers de l'enseignement ou d'autres services communautaires.

Sur les 601 jeunes, 395 (65,7%) ont effectivement été évalués. Les autres ne correspondaient pas aux critères d'âge ou nécessitaient des soins spécialisés immédiats (16,8%); d'autres ont refusé l'évaluation proposée par le CHAT (14,5%) ou n'étaient pas joignables (3%).

Parmi les sujets évalués, 29,1% présentaient des troubles de l'humeur, 9,4% des troubles anxieux et 7,3% des troubles de l'adaptation. Huit pour cent ont reçu un diagnostic de trouble psychotique et 19,5% étaient évalués comme étant à risque de trouble psychotique; 20,8% étaient exempts de diagnostics psychiatriques mais suffisamment en souffrance pour chercher de l'aide; et 61,5% des jeunes évalués à cette époque ont nécessité un traitement par un service clinique spécialisé du fait d'un haut niveau de détresse psychologique et de dysfonctionnement associés à leurs troubles. Les autres ont reçu des conseils et des informations et ont éventuellement été dirigés vers des services communautaires.

Ainsi la majorité des jeunes consultants sont effectivement atteints d'un trouble psychique justifiant des soins spécialisés, ce qui montre la pertinence de l'existence d'un tel service et des adressages réalisés.



*Figure 18 :  
Diagnostics  
psychiatriques des  
395 patients évalués  
par le CHAT,  
d'après Poon et al.,  
2016*

### L'avis des jeunes sur le programme

La qualité des services dispensés par le CHAT a été étudiée, selon les critères de "youthfriendliness" définis par l'OMS (World Health Organization, 2012). En résumé, ces critères sont basés sur la localisation, les transports publics disponibles, la gratuité et la facilité du processus d'adressage (accessibilité), sur l'implication des jeunes, la confidentialité, l'attitude des soignants, les informations délivrées et l'infrastructure (acceptabilité) et sur la disponibilité de service multidisciplinaire (pertinence).

De 2014 à 2016, 1613 personnes ont contacté le CHAT, parmi lesquels 978 ont été évalués. Trois cents parmi eux ont accepté de participer à cette étude de qualité, menée grâce à un questionnaire de 27 items portant sur les trois dimensions précédemment mentionnées. Globalement les réponses ont indiqué un excellent taux de satisfaction. Plus précisément, 90% estiment que le service est accessible. Idem pour le critère d'acceptabilité, avec des résultats particulièrement élevés (98,7%) pour la confidentialité et les temps d'attente. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des participants trouvaient les membres de l'équipe accessibles et compréhensifs par rapport à leurs difficultés. Quatre-vingt-huit pour cent se sentaient impliqués dans les décisions et bien informés. Cependant "seulement" 79% ont indiqué ne pas trouver l'évaluation trop longue, ce qui représente le plus mauvais score des critères d'acceptabilité. Quatre-vingt-dix-huit pour cent étaient satisfaits des solutions proposées au terme de l'évaluation et 86,3% trouvaient utile que le RDV vers les services concernés soit pris par le CHAT. Toutefois, près des deux tiers des jeunes disaient devoir se répéter auprès de l'équipe au sujet de leurs préoccupations.

A noter que le CHAT a formé "des ambassadeurs" recrutés parmi les jeunes usagers et impliqués dans le développement et l'amélioration du service.

#### 6.2.1.5 Jigsaw en Irlande

##### Contexte sanitaire et genèse du programme

La santé mentale des jeunes irlandais est préoccupante, marquée par des taux de suicides élevés (quatrième plus fort taux européen) et de comportements auto-agressifs importants (Coughlan et al., 2014). A cela s'ajoutent les situations d'échec scolaire, les actes de délinquance et les abus de substances dont le public et les politiques sont de plus en plus conscients et qui renforcent la vision d'une jeune génération irlandaise en crise (P. McGorry et al., 2013). Cette prise de conscience a suscité un engagement politique d'envergure, associé à des donations d'organisations philanthropiques. Des recherches, notamment épidémiologiques sur la santé mentale des jeunes ont pu être menées, dont les résultats sont venus renforcer les arguments en faveur de nouveaux services pour les jeunes (Malla et al., 2016).

C'est pour répondre à ces besoins qu'a été fondé en 2006 Headstrong, le Centre National pour la Santé Mentale des Jeunes. Il s'agit d'une organisation indépendante, financée à l'origine par les dons d'une association Irlandaise caritative (One Foundation) qui agit en faveur des enfants et des jeunes. Headstrong agit en faveur de la recherche et de la promotion de la santé mentale et l'une de ses missions clés est le développement du réseau Jigsaw. Celui-ci est un programme clinique relativement comparable au modèle australien Headspace. Initialement, cinq localités irlandaises ont été choisies pour tester le dispositif expérimental Jigsaw et devenir par la suite des centres d'excellence.

##### Les objectifs de Jigsaw

L'objectif est d'instaurer dans le pays des services accessibles, attractifs pour les jeunes, non stigmatisants et promouvant une vision optimiste de la santé mentale. Ces centres doivent être intégrés dans la communauté et promouvoir la santé mentale auprès des jeunes. Les centres ont été conçus de façon à compléter et renforcer les services de santé mentale au sein du système de soins primaires. Ils s'adressent aux jeunes de 12 à 25 ans. Pour ce faire, plusieurs mesures sont définies afin de permettre le développement du programme Jigsaw:

- la forte implication des jeunes eux-mêmes dans le projet de façon à ce que leurs voix soient entendues
- l'établissement de points d'entrée facilement identifiables dans les services Jigsaw
- la réorganisation des ressources disponibles pour bâtir un nouveau système
- la formation des professionnels communautaires de première ligne de façon à créer un réseau de

détection précoce

- l'identification précoce des jeunes à risque de troubles mentaux
- la coordination des parcours quels que soient les besoins
- la sensibilisation dans la communauté à la question des troubles de santé mentale
- le respect des processus de planification et d'évaluation rigoureux dans le développement des services.
- l'approche basée sur la preuve pour améliorer les soins

Actuellement 13 centres Jigsaw sont fonctionnels, fournissant un ensemble d'interventions précoces pour les jeunes de 12 à 25 ans, en partenariat avec les services de la communauté. Chacun est doté d'une équipe multidisciplinaire avec par exemple des psychologues, ergothérapeutes, travailleurs sociaux et IDE spécialisés en santé mentale.

### Résultats

Entre l'ouverture du premier centre Jigsaw en 2008 jusqu'à 2016, plus de 10500 jeunes Irlandais ont eu recours aux services du programme (Malla et al., 2016). Plusieurs études ont été conduites grâce aux données recueillies dans les différents centres.

#### Les caractéristiques sociodémographiques des jeunes usagers

Une étude conduite en 2015 et incluant 2420 participants a retrouvé une proportion de 56,5% d'utilisateurs de genre féminin pour 43,5% de genre masculin. Ceci constitue un bon résultat, les jeunes hommes étant notoirement moins enclins à chercher de l'aide. La tranche d'âge la plus représentée est celle des 15-17 ans, souvent la plus nécessitante en terme de santé mentale.

La majorité de ces jeunes étaient scolarisés en collège ou lycée (52,5%), 17% en études supérieures, et environ 7% étaient précocement déscolarisés ou suivaient un programme de scolarisation spécialisé. Onze pour cent étaient employés et 15,9% sans emploi (avec un taux de 30,9% de chômage chez les 21-25 ans). Les sources d'adressage sont variées, elles incluent en priorité les parents (32%), les auto-adressages (20,6%) et les médecins généralistes (10,3%). Viennent ensuite les professionnels de l'éducation (7,2%), les services de psychiatrie adulte (4,5%), les services sociaux (3,2%), les services de pédopsychiatrie (2%), les services judiciaires (1,5%). On peut conclure que les services sont attractifs pour les jeunes et les familles.

#### Problématiques présentées par les usagers

Les jeunes se présentent à Jigsaw pour des motifs de consultation très variés, en fonction de leur genre et leur âge. Pour les filles de 12 à 14 ans, les principales difficultés rapportées sont le harcèlement, les difficultés émotionnelles (anxiété, tension, inquiétude) et les idées auto-agressives. Pour les 15-17 ans, il s'agit de difficultés émotionnelles, de problèmes relationnels et d'isolement ou de difficultés familiales. Pour les plus âgées, les difficultés les plus souvent rapportées sont les symptômes anxieux et dépressifs. Pour les garçons les plus jeunes les difficultés émotionnelles (dont l'anxiété et la colère) et les troubles du comportement sont les motifs les plus fréquents. Pour les 15-17 ans il s'agit également de problèmes émotionnels (dont la colère) et familiaux. Pour les plus âgés, il s'agit essentiellement comme pour les femmes de symptômes anxieux et surtout dépressifs mais aussi de mésusage d'alcool.

Finalement, toutes catégories confondues, les motifs de consultation sont par ordre de fréquence les sentiments d'anxiété, de tension et d'inquiétude (33,8%), de colère (21%) et de problèmes familiaux (20,9%). Les symptômes dépressifs sont également fréquents chez les plus âgés (O'Reilly et al., 2015). Dans l'ensemble, les jeunes usagers rapportent de hauts niveaux de détresse psychologique.

En conséquence, les interventions proposées sont diverses mais avec une insistance particulière sur la gestion des troubles émotionnels et comportementaux, les troubles de l'usage de substances, les difficultés en lien avec l'enseignement et les problèmes interpersonnels et familiaux, l'emploi et l'hébergement. Il est estimé qu'environ 5 à 10% des jeunes ont des besoins plus importants qui nécessitent des soins plus spécialisés (P. McGorry et al., 2013).

Cependant, même si l'Irlande reste l'un des pays à l'avant garde dans la promotion de la santé mentale pour les jeunes, de nombreux efforts restent à faire pour que tous les jeunes puissent accéder aux soins nécessaires, notamment en terme de financements et d'engagement et de coordination des services

partenaires. A noter qu'un groupe national de santé mentale des jeunes a été établi en 2008 dans le but de partager les connaissances et de développer les services de soins dans le pays (Malla et al., 2016).

## 6.2.2 En France : les Maisons Des Adolescents (MDA)

### 6.2.2.1 Historique

Au début des années 2000, les acteurs intervenant auprès des adolescents et des jeunes adultes prennent conscience de l'inadéquation des services qui leur sont dédiés. Si les structures sont nombreuses, elles sont peu lisibles, notamment en ce qui concerne la psychiatrie. Ceci est aggravé par le clivage pédopsychiatrie et psychiatrie adulte, avec de surcroît des limites d'âge variables selon les centres. Les jeunes ont généralement des besoins complexes, sanitaires, sociaux, éducatifs et sont souvent réticents à consulter un "psy". Les Maisons des Adolescents ont donc été pensées pour répondre à ces besoins (Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, 2004). La première a été ouverte dès 1999 au Havre.

Différents groupes de travail ont été missionnés en préparation d'une grande "conférence de la famille" en 2004, dont celui présidé par le Pr Rufo qui préconise la création et l'implémentation à grande échelle de Maisons des Adolescents sur le territoire. Le gouvernement décide alors le lancement d'un programme national de soutien aux MDA (2005-2010), qui prévoit notamment la création d'une MDA par département. Ces structures bénéficient d'une participation financière conséquente de l'État. 5,2 millions d'euros sont alloués annuellement par l'État pour assurer le soutien des projets. Plusieurs types de financement sont prévus : l'un sur le budget de l'État, appelé « aide au démarrage », pour faire face aux frais d'installation et d'agencement des locaux, l'autre sur le budget de l'Assurance maladie, en faveur des établissements de santé partenaires des projets, pour assurer les prises en charge médicales et paramédicales. Le concours financier des différents partenaires des projets, notamment des collectivités locales, est également sollicité.

Un cahier des charges est défini en 2005 et repris dans la circulaire du 5 Novembre 2009. Un nouveau cahier des charges est établi en 2016, faisant suite aux recommandations formulées dans le rapport "Bien être et santé des jeunes" du Pr Moro. Cependant, l'offre de soins des MDA reste hétérogène car elle s'adapte aux contextes locaux (Granier, 2013; Moro, 2012).

### 6.2.2.2 Objectifs des MDA

Ces objectifs sont définis par le cahier des charges de 2016. Il s'agit pour les MDA:

- d'offrir un espace d'accueil neutre, ouvert et non stigmatisant, et une prise en charge multidisciplinaire médico-psychologique et somatique, mais aussi juridique, éducative et sociale, généralement de courte durée,
- d'accueillir, conseiller, orienter les jeunes et leurs familles, de faciliter leur accès aux services dont ils ont besoin,
- de favoriser la mise en réseau des acteurs territoriaux intervenant auprès des adolescents,
- de coordonner en interne à la Maison des Adolescents et avec les partenaires le suivi des prises en charge multidisciplinaires conjointes,
- d'organiser et fournir une expertise pluridisciplinaire sur des situations individuelles,
- de développer des dispositifs innovants et/ou expérimentaux, de nature à adapter l'offre aux évolutions des problématiques de santé des adolescents,
- d'élaborer ou de participer à des actions de promotion de la santé en direction des adolescents eux-mêmes, mais aussi des professionnels en lien avec l'adolescence,
- de participer à des projets de recherche pluridisciplinaires sur l'adolescence.

### 6.2.2.3 Le public visé

Les Maisons des Adolescents sont ouvertes à tous les adolescents, à leur famille et aux professionnels travaillant au contact d'adolescents. L'adolescence est entendue de façon très large, les jeunes accueillis sont âgés de 11 à 21 ans, cette fourchette d'âge pouvant varier jusqu'à 25 ans en fonction du projet de chaque Maison des Adolescents. Elles sont tenues de recevoir sans condition les adolescents qui ne sont pas encore suivis, seuls ou accompagnés de leurs parents, de leurs éducateurs ou de leurs professeurs par

exemple (Moro, 2012).

En outre les Maisons des adolescents s'adressent de manière privilégiée à des adolescents rencontrant de graves difficultés de vie ou vivant dans des situations particulièrement complexes, sanitaires ou dans les champs socio-éducatif et médico-psychologique.

#### 6.2.2.4 Les partenaires

Les Maisons des adolescents travaillent en réseau avec les autres partenaires intervenants auprès des jeunes, parmi lesquels on trouvera selon les territoires, les intervenants dans les domaines suivants :

- le secteur de pédopsychiatrie et de psychiatrie adulte et les autres professionnels de santé mentale, d'addictologie et de soins somatiques,
- l'écoute des jeunes (Points accueil écoute jeunes, Espaces santé jeunes),
- la protection de l'enfance (notamment l'Aide Sociale à l'Enfance),
- l'insertion socioprofessionnelle des jeunes (notamment les missions locales),
- la protection judiciaire de la jeunesse,
- l'éducation nationale.

#### 6.2.2.5 Les équipes de professionnels

Les équipes des Maisons des Adolescents sont pluridisciplinaires, issues des domaines sanitaires, sociaux, éducatifs et juridiques. Doivent toujours être présents les professionnels suivants: coordinateur, psychiatre ou pédopsychiatre, pédiatre ou médecin généraliste, psychologue, infirmier, travailleur social et secrétaire. Ces professionnels peuvent être recrutés en propre par la Maison des Adolescents, intervenir à la vacation ou être mis à disposition par leur administration, collectivité ou institution sur des temps dédiés. Selon les projets et les moyens, l'équipe pourra comporter du temps de gynécologue, de nutritionniste, d'addictologue, de conseiller conjugal, de conseiller juridique, ... etc. La mobilité des équipes est fortement recommandée. En termes d'effectifs, l'Inspection Générale des Affaires Sociales préconise une base minimale de: 1 ETP médecin, 1 ETP psychologue, 0.5 ETP IDE, 0.5 ETP éducateur, 0.5 ETP secrétariat (Rapport IGAS, 2013).

#### 6.2.2.6 Accessibilité des MDA

Les MDA sont des structures ouvertes où les adolescents peuvent se rendre librement et gratuitement sans qu'une autorisation préalable des parents ne soit nécessaire. L'implication des parents sera cependant recherchée. Elles sont localisées de façon à être aisément accessibles pour les populations adolescentes, à proximité des transports en commun et des établissements d'enseignement. Elles sont clairement identifiées afin de faciliter leur repérage par les adolescents et l'ensemble des familles et des professionnels intervenant dans le champ de l'adolescence. Elles offrent des plages horaires d'accueil souples et adaptées. En tant que lieu ressource sur l'adolescence, elles comportent un centre documentaire sur la santé et les problématiques des adolescents.

En plus de l'accueil sur place et en fonction des besoins repérés, les Maisons des adolescents organisent la mobilité de leurs équipes afin d'aller au-devant de certains publics adolescents (par exemple, les jeunes de territoires éloignés ou de quartiers dans lesquels les jeunes et leurs parents sortent rarement pour ce type de démarche personnelle). Elles peuvent notamment mettre en place une équipe mobile.

Pour répondre aux besoins territoriaux non ou insuffisamment couverts, elles peuvent également installer des antennes et des permanences (Circulaire n° 5899-SG du 28 novembre 2016 relative à l'actualisation du cahier des charges des Maisons des adolescents).

#### 6.2.2.7 Les services proposés par les MDA

##### Les services offerts aux adolescents et leur famille

Les actions sont individuelles (accueil, information, entretiens, consultations, accompagnement et suivi dans les domaines médical, psychologique, social, éducatif, scolaire ou judiciaire), mais également collectives (groupes de parole, ateliers thérapeutiques, ateliers de médiation via la musique, radio, *slam*, sport, danse, écriture, cuisine, lecture, mode, esthétique, vêtement, des ateliers philosophiques, théâtre, etc. ). Ils sont proposés dans les locaux de la Maison des Adolescents, dans les locaux des partenaires ou sur les différents lieux d'intervention de la MDA à la rencontre du public adolescent.

Suivant les lieux, des spécificités se sont progressivement développées: il existe notamment des consultations pédiatriques, gynécologiques, diététiques, sociales, psychologiques ou psychiatriques mais aussi transculturelles pour les enfants de migrants, des consultations pour les mineurs étrangers isolés ou des « consultations adoption internationale » pour les enfants adoptés. En fonction des besoins locaux, différentes formes de soins se sont développées. Certaines MDA proposent par exemple la possibilité d'une hospitalisation à temps partiel ou de nuit. Un conventionnement avec des établissements de santé (CH, CHU, CHS) permet de garantir l'orientation des jeunes en cas de besoin d'hospitalisation urgente (Circulaire n° 5899-SG du 28 novembre 2016 relative à l'actualisation du cahier des charges des Maisons des adolescents).

Les Maisons des adolescents remplissent également un rôle d'accueil et de soutien aux parents. Les actions en direction des familles doivent faire l'objet d'une réflexion partagée, notamment sur la place des parents dans l'accompagnement et la prise en charge. Elles peuvent être individuelles ou collectives (groupes de paroles, séances d'information, de sensibilisation, cafés des parents). Il existe aussi des groupes de paroles pour les parents, des groupes de frères et sœurs d'adolescents en souffrance, développés là encore en fonction des besoins.

#### Actions en direction des partenaires

Outre les prises en charge coordonnées avec les partenaires, les MDA constituent des lieux de ressources et de renforcement des compétences auprès des partenaires. Elles peuvent ainsi intervenir à la demande des professionnels au sein des institutions, établissements et services afin de réaliser des actions de sensibilisation ou d'information auprès des jeunes et des professionnels.

Elles ont aussi un rôle d'expertise et peuvent par exemple recevoir des équipes venant présenter la situation d'un adolescent et participer à la définition d'une stratégie d'accompagnement.

Elles peuvent animer des groupes d'analyses des pratiques, des groupes de réflexion interprofessionnels.

#### 6.2.2.8 Organisation et pilotage

Le pilotage du dispositif MDA est confié aux ARS, qui nomment au sein de leurs services un référent Maison des Adolescents. La phase d'élaboration du projet de Maison des adolescents doit s'appuyer sur un comité de pilotage réunissant les principaux services concernés et fait l'objet d'une convention constitutive qui décrit les objectifs, les moyens et les modalités de gouvernance du projet.

Cette convention est signée par l'ensemble des partenaires du projet, dont les financeurs. Ces partenaires sont notamment les établissements de santé et les établissements médico-sociaux prenant en charge des jeunes, l'ARS, le conseil départemental et les autres collectivités territoriales et l'éducation nationale, la protection judiciaire de la jeunesse et les juridictions pour mineurs, les missions locales, et le cas échéant, les caisses d'allocations familiales.

#### 6.2.2.9 L'association nationale

Les MDA ont constitué entre elles un réseau national appelé « Association Nationale des Maisons des Adolescents (ANMDA) ». Ce réseau vise à appuyer le développement, sur l'ensemble du territoire français, de nouvelles maisons des adolescents afin d'assurer un service de qualité homogène. Elle vise en outre à développer les réflexions locales, régionales, nationales et européennes autour des MDA. L'association se veut un interlocuteur privilégié des pouvoirs publics afin de défendre les principes communs aux MDA et d'être si besoin leur porte-parole auprès de leurs interlocuteurs institutionnels. L'adhésion à cette association implique l'acceptation des principes énoncés dans une charte élaborée en 2008.

#### 6.2.2.10 Financements

Le financement de base des Maisons des Adolescents est assuré par l'ARS, le Conseil départemental et de manière complémentaire, par les autres collectivités territoriales (conseil régional, communes et leurs groupements, etc). Des financements additionnels peuvent être apportés par les autres partenaires publics et privés de la Maison des adolescents : établissements de santé, établissements médico-sociaux, missions locales, protection judiciaire de la jeunesse, éducation nationale et mission de promotion de la santé des élèves, fondations, préfecture, CAF... Ces apports peuvent prendre la forme d'une contribution financière

ou de mises à disposition de moyens en personnels ou en matériels (locaux par exemple).

#### 6.2.2.11 Suivi et évaluation

La MDA réalise un rapport d'activité annuel sur la base d'indicateurs élaborés et recueillis à l'aide du «Recueil des données d'activités des Maisons des adolescents» proposé par l'ANMDA, qui permet un recueil de données harmonisé, complet et cohérent de l'activité des MDA sur le territoire national.

Le rapport d'activité est présenté au comité de pilotage de la Maison des Adolescents et transmis à l'ensemble des partenaires, dont systématiquement l'ARS et le Conseil départemental.

Afin de permettre le suivi et l'évaluation de la contribution des Maisons des Adolescents à la politique nationale en faveur de la santé des jeunes, un recueil de données est organisé au niveau national par le Ministère de la santé et des affaires sociales.

## CINQUIÈME PARTIE : Quel modèle pour la France?

Depuis maintenant une trentaine d'années, de nombreuses initiatives internationales ont vu le jour dans le domaine de la prise en charge des sujets à risque de transition psychotique. Le concept d'intervention précoce s'est développé plus tardivement en France, mais il existe aujourd'hui un nombre croissant de programmes spécialisés. À la lumière des données recueillies, nous allons tenter de proposer un modèle de prise en charge adapté à la situation française.

### 1. La mise en place d'un réseau national

Tout d'abord, il nous est apparu au cours de cette revue de littérature que l'existence de réseaux et d'initiatives nationales permettaient de catalyser l'implémentation des programmes d'intervention précoce sur le territoire. De tels réseaux ont par exemple été formés en Suisse, au Canada, aux États Unis et au Japon, afin de mettre en contact les services existants. Ils incluent essentiellement des cliniciens mais peuvent aussi intégrer des chercheurs (comme dans le Consortium Canadien pour l'Intervention Précoce dans la Psychose) ou encore des usagers, des institutions partenaires et des décideurs (comme dans le réseau ontarien EPION ou PEPPNET aux États Unis). L'absence de réseau national était d'ailleurs déplorée par la majorité des acteurs de l'intervention précoce en France (Guy Gozlan, 2018). La création d'un tel réseau, ainsi que celle d'un centre expert fait d'ailleurs partie des propositions émises à l'issue des JIPEJAAD de 2017. Elle permettrait de favoriser l'implémentation et le développement des services en France, et d'améliorer la qualité des soins.

L'élaboration de recommandations joue un rôle capital. La plupart des guidelines étrangers précisent les modalités de diagnostic et de soins dans l'intervention précoce, avec un chapitre dédié aux états à risque. L'Association Européenne de Psychiatrie a émis des recommandations qui leur sont entièrement consacrées. Les recommandations indiquent aussi les modalités d'implémentation et d'organisation des services (comme dans les guidelines australiens, anglais ou québécois). Elles définissent des objectifs et des indicateurs de performance pour permettre l'auto et l'hétéro-évaluation de la qualité des soins. Ainsi l'élaboration de recommandations françaises, précisant les objectifs et les modalités de diagnostic et de soins des états mentaux à risque paraît être une étape indispensable dans le développement de l'intervention précoce dans le pays.

En plus de la production de recommandations, les réseaux nationaux permettent le partage d'expériences et de connaissances à travers des rencontres, conférences, diffusion de news letters... etc. Les réseaux peuvent également coordonner la formation des futurs professionnels de l'intervention précoce, et organiser des campagnes de grande envergure pour lutter contre la stigmatisation. Ils facilitent la coopération entre les structures de soins primaires, médico-sociales et éducatives. Enfin, ils favorisent la recherche grâce à des études de grande ampleur, qui peuvent constituer des arguments de poids pour convaincre les décideurs d'agir en faveur de l'intervention précoce.

### 2. Les modalités de soins

#### 2.1 L'organisation du service

Pour toucher plus d'individus, plusieurs pays précurseurs dans le domaine de l'intervention précoce s'appuient désormais sur une approche transversale de la santé mentale des jeunes, grâce à des services de soins intégrés (headspace, ACCESS Open Mind, Jigsaw...). Ces services se doivent de répondre à plusieurs critères définis par l'OMS parmi lesquels l'approche holistique, l'accessibilité, le caractère adapté aux jeunes, non stigmatisant, l'intégration et la communication avec les services de la communauté.

En France, il existe d'ores et déjà de nombreuses structures compatibles avec ces principes. Les MDA ont vu le jour dès le début des années 2000, et leur nombre était de 111 en 2019, avec un objectif de distribution homogène sur le territoire, c'est à dire au moins une par département. Elles sont globalement bien identifiées au sein de la communauté et des professionnels de soins primaires. Elles bénéficient de réseaux de partenaires dans le domaine sanitaire, social, éducatif et de l'enseignement, et parfois de certains services de soins complémentaires comme les consultations jeunes consommateurs ou des

consultations de médecine générale. Il paraît donc pertinent de s'appuyer sur ces structures, à l'instar de la CEVUP de Brest et du CLIP de Nancy.

Cependant les MDA doivent répondre aux divers besoins des adolescents et n'ont pas vocation à se spécialiser dans certains types de prise en charge. Il ne s'agit donc pas de déléguer aux MDA le diagnostic et le suivi des jeunes à risque de transition psychotique, mais bien d'y apporter des compétences et des moyens supplémentaires. Pour ce faire, plusieurs pistes peuvent être envisagées, comme la cohabitation entre l'équipe pluridisciplinaire de la MDA et celle du service d'intervention précoce au sein de la MDA (comme par exemple pour le CLIP). On peut également imaginer l'organisation de consultations spécialisées au sein de la MDA sur une base régulière ou à la demande de l'équipe. Dans tous les cas, il nous semble important pour les services d'intervention précoce d'instaurer un lien privilégié avec les MDA.

C'est également le cas avec les Bureaux d'Aide Psychologique Universitaires (BAPU) qui prennent en charge les étudiants en demande d'aide psychologique. Pour ces derniers, qui sont dans leur ensemble des jeunes adultes, il peut sembler plus facile de consulter dans les BAPU dans la mesure où ils ne portent pas l'appellation "adolescents" et sont peu stigmatisants. Ils s'inscrivent dans le cadre de l'université et non des soins psychiatriques et disposent généralement de services complémentaires comme des consultations de médecine générale ou de gynécologie.

En ce qui concerne la spécificité du service, il paraît difficile de développer des structures consacrées exclusivement aux sujets à risque de transition psychotique. Les résultats des interventions précoces dans ce domaine sont mitigés puisque les études récentes ne permettent pas de recommander une intervention par rapport à une autre. De plus, les faibles ressources humaines et financières sont des freins majeurs au développement des services spécialisés. Dans ce contexte, il semble plus pertinent d'intégrer la prise en charge des EMAR au sein de services intervenant aussi dans les premiers épisodes constitués, avec lesquels la frontière peut être ténue.

Les programmes devraient idéalement porter un nom non stigmatisant, sans référence à la psychiatrie ni à la psychose, comme la clinique PACE de Melbourne. Ils devraient être facilement accessibles, notamment par les transports en commun. Des horaires souples permettraient aux jeunes de consulter et recevoir des soins sans empiéter sur leur scolarité ou leur emploi. Les coordonnées des services devraient être largement diffusées, auprès des différents partenaires, (dont les établissements scolaires et universitaires), des professionnels de santé et sur internet. Dans la mesure du possible, l'agencement des locaux et la décoration devraient être agréables et attractifs pour les jeunes, et comprendre des espaces facilitant la socialisation.

## 2.2 L'adressage

Tous les types d'adressage devraient être possibles, autant par des professionnels de santé que directement par le jeune ou son entourage familial et amical. Le principe du "no wrong door", en place à Melbourne ou Toronto garantit que chaque demande soit dirigée vers l'interlocuteur adéquat. Il conviendrait aussi de standardiser l'accès au service grâce à une procédure de dépistage conduite au téléphone ou sur place et basée sur des outils comme la PQ 18 par exemple. De même, un délai d'attente maximum avant le premier contact devrait être fixé, dans la mesure du possible aux alentours de 72h.

Afin de faciliter l'accès aux soins des plus isolés, une équipe mobile de détection, comme celle du centre EPPIC, devrait pouvoir intervenir au domicile, au cabinet du médecin généraliste, au sein de l'établissement scolaire, ou dans tout endroit de la communauté adapté et sécurisant pour le jeune. Enfin, comme précisé dans le cadre de soins des PIPEP (au Québec), il faudrait faire systématiquement le lien avec les professionnels qui adressent la personne, avec l'autorisation préalable de celle-ci.

## 2.3 Les critères d'admission

Les limites d'âge sont très variables d'un service à l'autre, allant de 12 à 35 ans, voire plus. La clinique PACE et les recommandations NICE fixent l'âge minimum d'admission à 14 ans. Dans les centres français, il va de 15 à 18 ans. L'âge de quinze ans nous paraît être optimal, permettant de dépister les jeunes suffisamment tôt. De plus jeunes patients tireraient peut-être plus d'avantages d'une prise en charge

spécifiquement pédopsychiatrique. Une limite supérieure de 30 ans semble raisonnable pour conserver une approche spécifique des "jeunes" et des groupes de patients homogènes.

Les critères diagnostiques requis pour l'admission pourraient regrouper les APS, BLIPS et les symptômes de base. Selon les recommandations de l'EPA, l'existence d'un risque génétique seul ne justifie pas le recours aux soins et le déclin fonctionnel n'est pas nécessaire (mais sa présence est cependant considéré comme un marqueur de risque de transition imminente). Enfin, le guide australien de 2016 conseille de ne pas exclure les jeunes souffrant de comorbidités addictives.

Pour permettre un bon fonctionnement des services, avec suffisamment de patients recrutés, il est préconisé d'opérer sur un bassin de population de 300 000 habitants. Ceci suppose donc que les dits service soient intersectoriels.

#### 2.4 Composition de l'équipe

Le principe guidant la composition des équipes est l'interdisciplinarité. Devraient être inclus au minimum un psychiatre, un psychologue formé à la TCC, un neuropsychologue formé à la remédiation cognitive, des professionnels capables d'assurer le soutien à l'emploi et à l'éducation (travailleurs sociaux, éducateurs...), et un ergothérapeute pour les activités occupationnelles et de réhabilitation. La présence d'un pair aidant et de professionnels du numérique comme au SAMSAH Prépsy serait judicieuse.

Les case managers quant à eux peuvent être issus de divers métiers (IDE, aides-soignants, éducateurs, travailleurs sociaux...) et de divers horizons, dont la pédopsychiatrie. En apportant d'autres points de vue et d'autres expériences, ils contribueraient à une diversification des savoirs sur la psychose émergente. Le nombre maximum de patients suivi par un case manager devrait être prédéfini. Le chiffre de quinze est préconisé par les recommandations NICE pour maintenir une activité intensive et efficace.

D'autre part, le cadre de référence des PIPEP conseille un effectif global de 8,4 ETC pour une population de 100 000 jeunes de 12 à 35 ans (médecins et secrétaires non inclus) et un ratio de 1,7 ETC psychiatre ou pédopsychiatre pour la même population.

La constitution de telles équipes nécessite de faciliter l'accès aux formations. Pour les case managers en particulier, une formation et un statut nouveaux devraient être créés et reconnus.

#### 2.5 L'évaluation initiale

Le bilan initial doit couvrir plusieurs aspects. L'évaluation des symptômes se base sur les échelles psychométriques comme la CAARMS (seul outil traduit et validé en français) ou les critères COGDIS pour les symptômes de base, comme c'est le cas au C'JAAD. L'entretien évalue également les comorbidités psychiatriques, addictologiques et le risque suicidaire. Le fonctionnement est étudié le plus souvent via la SOFAS ou l'EGF. Un examen somatique et neurologique devrait aussi être pratiqué.

Le bilan comprend également l'évaluation neuro-psychologique, l'IRM cérébrale, l'EEG (de façon non systématique) et le bilan biologique. Ce dernier se doit d'être complet, sanguin et urinaire et basé sur les recommandations internationales actuelles comme celles du centre Orygen. Les autres examens complémentaires sont décidés en fonction des résultats initiaux.

Au terme du bilan, une restitution est organisée auprès du jeune et de sa famille et un plan de soins est élaboré avec lui.

En fonction de la stabilité clinique, un délai de 14 à 30 jours est conseillé avant cette première évaluation des états mentaux à risque.

#### 2.6 Les interventions thérapeutiques

Selon les recommandations Orygen, le plan de soins doit être axé sur le rétablissement fonctionnel et le mieux-être, et révisé tous les six mois. Le patient doit être activement impliqué dans son projet de soins. Il est indispensable de respecter ses valeurs et de tenir compte du contexte socio-culturel et familial. Lorsque cela s'avère nécessaire, un service de traduction devrait être disponible, ainsi que des consultations d'ethnopsychiatrie. Les interventions doivent être basées sur la preuve et conformes aux données actuelles de la science.

En premier lieu, les jeunes à risque de transition psychotique doivent être suivis et évalués régulièrement, en fonction de la sévérité et de la fréquence des symptômes, du niveau de détresse et de l'implication de la

famille (Recommandations NICE).

Selon Davies et al., 2018, les interventions les plus susceptibles d'être efficaces sur la transition psychotique sont celles menées par l'équipe de Bechdolf en 2012. Il s'agit de la remédiation cognitive et la TCC individuelle, axée sur la gestion du stress, le renforcement des mécanismes de coping et la résolution de problèmes. Des groupes thérapeutiques sont également indiqués, notamment pour développer les habiletés sociales et l'estime de soi, mais aussi dans le cadre de la psycho-éducation, de la lutte contre la stigmatisation, et de la prise en charge des addictions. La psycho-éducation doit s'adresser au jeune et à sa famille, en continu au cours du suivi et en fonction des besoins. Elle doit porter sur la nature de la maladie, l'explication du modèle stress-vulnérabilité, sur les diverses interventions et sur les modalités d'évolution. Les informations sur le niveau de risque de transition devraient être données avec précaution, en tenant compte du contexte social et culturel. La psycho-éducation peut se faire par un travail individuel ou en groupe. Les groupes multi-familles sont indiqués dans le cadre d'un traitement intégré (Bechdolf et al., 2012). Le souhait des patients en matière de confidentialité doit toutefois être respecté.

Le case manager est au cœur de l'intervention précoce. Il agit de façon intensive dans le milieu, en fonction du jeune et de ses besoins, pour l'aider à retrouver une trajectoire de vie satisfaisante et atteindre ses objectifs. Il crée un lien entre le sujet, ses proches et les différents intervenants, avec l'accord du patient. La réactivité des case managers doit être favorisée, ainsi que les modes de communications adaptés aux jeunes. Pour ce faire, les téléphones portables et les messages textes, moins formels que les méthodes habituelles, représentent des outils intéressants. Les applications pour smartphones (comme Robin Z, développée en Suisse) pourraient aussi être utilisées pour le suivi et les conseils lorsque les équipes de soins ne sont pas disponibles.

Il est également capital de soutenir les jeunes dans leurs projets scolaires, universitaires ou professionnels, grâce à des intervenants des champs sociaux et éducatifs. Dans un objectif de réhabilitation psychosociale, des ateliers ou des programmes de jour peuvent être proposés, comme au sein du programmes EPPIC ou du CIPP de Dijon.

Les traitements antipsychotiques de seconde génération doivent être instaurés à doses minimales, et seulement dans les cas où les symptômes sont sévères et évolutifs, dans un but de stabilisation de la symptomatologie et non dans un but de prévention, selon les recommandations de l'EPA. Les acides gras oméga 3 n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Le traitement des comorbidités fait partie intégrante de la prise en charge, avec les soins d'addictologie si nécessaire. Il en va de même pour la santé physique et la surveillance des effets secondaires d'un éventuel traitement psychotrope.

Outre les soins décrits précédemment, il paraît indispensable de pouvoir assurer la gestion des moments de crise, qu'ils aient lieu à l'initiation ou au cours de la prise en charge. Ainsi les services d'intervention précoce devraient disposer de lits d'hospitalisation dédiés, qui seraient idéalement situés dans des unités de soins de petites dimensions réservées aux jeunes patients, comme au TIPP de Lausanne. L'hospitalisation doit être la plus courte possible et permettre aux jeunes de rencontrer avant la sortie les soignants et notamment le case manager qui assurera son suivi au décours. En plus des soins intra-hospitalisation, il serait intéressant de disposer d'une équipe mobile intervenant à domicile en cas de crise ou de difficultés notables d'engagement dans les soins, à l'image de l'unité de Suivi Intensif dans le Milieu du TIPP. Un relais vers les soins "classiques" et le case manager aurait ensuite lieu une fois l'état clinique stabilisé.

### 2.7 Durée de l'intervention et relais

La durée optimale du suivi est de 3 ans selon les recommandations NICE, et de nombreux services proposent de poursuivre les soins jusqu'à 5 ans si nécessaire. L'arrêt de la prise en charge et l'éventuel relais (vers la psychiatrie de secteur, le médecin traitant ou le secteur libéral) doivent être anticipés et préparés avec le jeune. Même en cas de rupture de suivi, il convient de proposer des rendez-vous ultérieurs, d'informer le jeune de la possibilité de reconsulter et de demander à son médecin traitant de poursuivre la surveillance.

## 2.8 Implication des usagers et des aidants

Il paraît judicieux d'intégrer les usagers et leurs proches dans le processus de développement et d'amélioration des services. De nombreux programmes étrangers évaluent ainsi leur satisfaction et leur attribuent un rôle dans les prises de décision en constituant des comités d'usagers ou de familles. Certains développent des programmes de soutien par les pairs ou mettent les jeunes et leurs familles en relation avec eux.

## 2.9 Les partenariats dans la communauté

Enfin, il est indispensable que le programme d'intervention précoce établisse des partenariats avec les acteurs de la communauté susceptibles d'être impliqués dans les prises en charge. Il s'agira par exemple de structures ou de professionnels du secteur sanitaires (psychiatrie de secteur, médecins généralistes, hôpitaux généraux, services d'urgence, protection Maternelle et Infantile (PMI), Planning Familial...). Des liens devraient également être tissés avec les institutions médico-sociales et sociales (Pôle Emploi, missions locales, structures d'hébergements, associations d'usagers, centres de loisirs...).

## 3. Sensibiliser les jeunes, le public et les professionnels

Outre les soins, des actions de communication proactives dirigées vers les partenaires et des missions d'information adaptées doivent être menées auprès des jeunes, du public et des professionnels afin d'atteindre un maximum de jeunes.

Il paraît important de s'adresser directement à eux. En effet, les jeunes concernés par les difficultés psychologiques et notamment les symptômes psychotiques ou sub-psychotiques peuvent se montrer réticents à s'en ouvrir aux adultes de leur entourage (IPSOS-Fondation Deniker, 2016). De plus, une étude allemande a montré que les amis proches représentent une aide fréquente dans les comportements de recours aux soins et que leur implication est associée à de plus faibles délais entre le début de la recherche d'aide et la consultation en service spécialisé, par rapport aux familles et même aux professionnels de santé (Fridgen et al., 2013). La communication pourrait se faire directement auprès d'eux, par des interventions dans les établissements scolaires ou universitaires. Celles-ci auraient à cœur de lutter contre la stigmatisation liée aux maladies mentales et à la psychiatrie et d'apporter des informations adaptées à l'âge sur la santé mentale et les recours possibles.

Il paraît difficile aujourd'hui de vouloir sensibiliser massivement les jeunes et atteindre les plus isolés sans avoir recours à Internet. On peut ainsi imaginer la création d'une plateforme internet conçue pour des adolescents et jeunes adultes, et qui fournirait des informations sur la santé mentale, sur la conduite à tenir en cas d'inquiétude pour soi-même ou un proche et les coordonnées des services disponibles à proximité. Comme c'est le cas de plusieurs sites internet étrangers, une telle plateforme pourrait mettre en ligne un auto-questionnaire, et proposer un contact (le plus souvent par mail) ou les coordonnées de services spécialisés lorsqu'un risque est détecté. La promotion d'une telle plateforme et la diffusion d'autres informations relatives à la santé mentale des jeunes seraient facilitées par l'utilisation des réseaux sociaux fréquentés par les jeunes et le travail de pairs aidants numériques (à l'exemple du SAMSAH Prépsy).

De façon plus classique, des brochures attractives, comme celles élaborées par le programme TIPP de Lausanne, distribuées dans les lieux de soins (médecins généralistes, infirmerie scolaire, centres hospitaliers etc.) ou auprès d'autres professionnels de la communauté (établissements scolaires ou universitaires, centres de loisirs, missions locales...) seraient susceptibles de susciter l'intérêt des jeunes et de délivrer les informations les plus pertinentes sur les signes d'alerte et les recours possibles.

Certains de ces professionnels de la communauté au contact des jeunes pourraient également bénéficier d'interventions de sensibilisation à la santé mentale, par exemple au sein des établissements d'enseignements secondaires et supérieurs, ou des institutions à vocation sociale ou éducative. Il nous semble toutefois important que l'information soit concise et ciblée, pour que ces professionnels puissent orienter au mieux les jeunes en souffrance, sans attendre d'eux qu'ils acquièrent des compétences de soignants.

Les professionnels de santé de première ligne sont également concernés par les missions d'information. Plusieurs études ont été menées auprès des médecins généralistes et révèlent que ceux-ci sont généralement peu formés à la question des troubles psychiatriques émergents chez les jeunes (Le Galudec

et al., 2014; Simon et al., 2005, 2009). Des études, notamment au Royaume Uni, ont testé l'efficacité de programmes de sensibilisation au repérage et à l'orientation des jeunes à risque de transition et ont montré des résultats limités (Lester et al., 2009; Perez et al., 2015; Power et al., 2007). Vu la faible incidence des consultations pour des symptômes psychotiques débutants et la charge de travail des praticiens, ceux-ci préfèrent dans l'ensemble des outils pragmatiques pour les guider dans leurs missions de repérage et d'orientation (par exemple des recommandations sur la conduite à tenir ou des annuaires recensant les coordonnées des services vers lesquels adresser les patients). Les autres professionnels de santé de première ligne, (IDE ou médecins scolaires, planning familial...) pourraient bénéficier des mêmes mesures.

Enfin, la lutte contre la stigmatisation est un objectif essentiel de l'intervention précoce. A cet égard, la Norvège a mis en place à travers le programme TIPS, une campagne de grande ampleur qui s'est révélée très efficace en terme de réduction de la DPNT (Larsen et al., 2011; T.K Larsen, 2009). Des mesures de ce type pourraient être instaurées et coordonnées au niveau national. Elles feraient appel à différents types de médias (télévision, journaux, radio, internet, affiches, flyers...) et communiqueraient de façon à combattre les stéréotypes négatifs sur les troubles psychiatriques (et notamment psychotiques) et sur la psychiatrie.

#### 4. Le développement de la recherche

La participation à la recherche fait également partie des objectifs des services d'intervention précoce. La création d'un réseau national et l'organisation d'un recueil de données systématisé pourraient permettre de constituer une large base de données et ainsi de mener des travaux de grande envergure. Les études sur l'efficacité et notamment l'efficacité économique de l'intervention précoce menées dans différents pays ont été des arguments décisifs pour convaincre les pouvoirs publics de contribuer à leur développement. Il paraît donc indispensable que de telles investigations soient menées dans l'avenir, comme préalable à une implémentation à grande échelle en France.

## Conclusion

Les programmes d'intervention précoce pour les troubles psychotiques émergents se développent depuis les années 1990. Les offres de soins peuvent varier d'un service à l'autre, mais les recommandations internationales préconisent la prise en charge des jeunes à risque de transition psychotique. Même si la plupart de ces jeunes n'évolueront pas vers un trouble psychotique caractérisé, ils nécessitent tout de même des soins, ne serait-ce que par la détresse engendrée par leurs symptômes, leurs difficultés fonctionnelles et cognitives, et les comorbidités auxquelles ils sont exposés. Les services d'intervention précoce sont désormais bien implantés dans les pays occidentaux, notamment anglo-saxons et scandinaves, ainsi qu'en Europe de l'ouest et dans certaines régions asiatiques. Plusieurs états ou provinces disposent de réseaux qui structurent leur implémentation et produisent des recommandations. En France, les tous premiers programmes sont nés il y a une vingtaine d'années à Paris, mais se sont étendus tardivement par rapport aux voisins britanniques, helvètes ou encore italiens. Cependant ces dernières années, leur nombre s'est accru et des initiatives nationales ont vu le jour.

Pourtant, la prévention des troubles psychotiques fait face à de nombreux obstacles. Ils sont essentiellement liés au manque de ressources financières, mais aussi à l'organisation des soins qui cloisonnent les soins primaires et secondaires, sanitaires et médico sociaux et psychiatrie adulte et pédopsychiatrie. Des résistances culturelles à ces pratiques très spécialisées et basées sur la preuve scientifique sont aussi à l'œuvre. Le concept d'état mental à risque et sa prise en charge eux-mêmes sont sujets à débat, malgré des résultats cliniques et économiques positifs. Les controverses portent sur le risque de stigmatiser et de provoquer chez les jeunes l'angoisse de développer un trouble sévère et chronique. La validité même du concept est remise en question, notamment du fait de l'hétérogénéité clinique des états mentaux à risque psychotique et des interventions proposées. La diminution constante des taux de transition constatés représente une difficulté supplémentaire pour les chercheurs. Enfin, il ne serait actuellement pas possible de déterminer formellement les interventions thérapeutiques les plus efficaces pour la pratique clinique.

Heureusement, de nouvelles voies prometteuses s'ouvrent. Elles concernent la détection, notamment via l'essor de la prévention individualisée et les soins, pour lesquels de nouvelles techniques sont à l'essai. D'autre part, l'approche des états mentaux à risque évolue ces dernières années vers une vision transdiagnostique. À partir des services d'intervention précoce pour les troubles psychotiques, de nouveaux centres dédiés à la santé mentale des jeunes en général voient le jour, comme en Australie, au Canada ou en Irlande, globalement comparables aux Maisons des Adolescents qui existent en France depuis maintenant une trentaine d'années.

Le développement de l'intervention précoce pour les sujets à risque de transition psychotique repose sur plusieurs axes. En premier lieu, la création d'un réseau national et la production de recommandations paraissent être des étapes indispensables pour l'implémentation des services et la qualité des soins dispensés. Ces services devraient s'appuyer sur le dispositif Maison des Adolescents, étendu, bien repéré et peu stigmatisant pour toucher un maximum de jeunes. Les interventions qui semblent aujourd'hui être les plus efficaces comprennent le case management, la TCC, la remédiation cognitive et la psycho-éducation des jeunes et de leurs familles. Le développement de la recherche ainsi que les missions d'information et de sensibilisation des jeunes, du public et des professionnels sont également des composantes indispensables de l'intervention précoce.

Les efforts conjoints des différents acteurs de l'intervention précoce doivent se poursuivre pour permettre à une nouvelle vision plus optimiste, humaniste et pragmatique de la santé mentale des jeunes adultes de s'étendre en France.

## **Bibliographie**

- Aceituno, D., Vera, N., Prina, A. M., & McCrone, P. (2019). Cost-effectiveness of early intervention in psychosis: systematic review. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 215(1), 388–394. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.298>
- Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M., Walker, E. F., Woods, S. W., Heinsen, R., & North American Prodrome Longitudinal Study (2007). North American Prodrome Longitudinal Study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. *Schizophrenia bulletin*, 33(3), 665–672. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl075>
- Addington, J., Cornblatt, B. A., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., ... Heinsen, R. (2011). At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *The American Journal of Psychiatry*, 168(8), 800–805. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081191>
- Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Addington, J. A., & Cannon, T. D. (2012). North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): overview and recruitment. *Schizophrenia research*, 142(1-3), 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.09.012>
- Addington, J., Case, N., Saleem, M. M., Auther, A. M., Cornblatt, B. A., & Cadenhead, K. S. (2014). Substance use in clinical high risk for psychosis: a review of the literature: Substance use in clinical high risk for psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 8(2), 104–112. <https://doi.org/10.1111/eip.12100>
- Addington, J., Liu, L., Buchy, L., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Mathalon, D. H., & McGlashan, T. H. (2015). North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): The Prodromal Symptoms. *The Journal of nervous and mental disease*, 203(5), 328–335. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000290>
- Ajnakina, O., Morgan, C., Gayer-Anderson, C., Oduola, S., Bourque, F., Bramley, S., Williamson, J., MacCabe, J. H., Dazzan, P., Murray, R. M., & David, A. S. (2017). Only a small proportion of patients with first episode psychosis come via prodromal services: a retrospective survey of a large UK mental health programme. *BMC psychiatry*, 17(1), 308. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1468-y>
- Ajnakina, O., David, A. S., & Murray, R. M. (2018). 'At risk mental state' clinics for psychosis - an idea whose time has come - and gone!. *Psychological medicine*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003859>
- Albert, N., Glenthøj, L. B., Melau, M., Jensen, H., Hjorthøj, C., & Nordentoft, M. (2017). Course of illness in a sample of patients diagnosed with a schizotypal disorder and treated in a specialized early intervention setting. Findings from the 3.5year follow-up of the OPUS II study. *Schizophrenia research*, 182, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.013>
- Albert, N., Melau, M., Jensen, H., Emborg, C., Jepsen, J. R., Fagerlund, B., Gluud, C., Mors, O., Hjorthøj, C., & Nordentoft, M. (2017). Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). *BMJ (Clinical research ed.)*, 356, i6681. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6681>
- Allard, Jon & Lancaster, Susan & Clayton, Sara & Amos, Tim & Birchwood, Max. (2016). Carers' and service users' experiences of early intervention in psychosis services: Implications for care partnerships. *Early intervention in psychiatry*. 12. 10.1111/eip.12309.
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., de Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Kovess, V., Lépine, J. P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L. J., Vilagut, G., Almansa, J., ... ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (420), 21–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>

- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., Klier, C. M., Cotton, S. M., Harrigan, S. M., Mackinnon, A., McGorry, P. D., & Berger, G. E. (2010). Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of general psychiatry*, *67*(2), 146–154. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.192>
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(3), 441–449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
- Anticevic, A., Haut, K., Murray, J. D., Repovs, G., Yang, G. J., Diehl, C., ... Cannon, T. D. (2015). Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk. *JAMA Psychiatry*, *72*(9), 882–891. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0566>
- Appleton, R., Connell, C., Fairclough, E., Tuomainen, H., & Singh, S. P. (2019). Outcomes of young people who reach the transition boundary of child and adolescent mental health services: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*, *28*(11), 1431–1446. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01307-7>
- Archie, S., Wilson, J. H., Woodward, K., Hobbs, H., Osborne, S., & McNiven, J. (2005). Psychotic disorders clinic and first-episode psychosis: a program evaluation. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *50*(1), 46–51. <https://doi.org/10.1177/070674370505000109>
- Austin, S. F., Mors, O., Secher, R. G., Hjorthøj, C. R., Albert, N., Bertelsen, M., ... Nordentoft, M. (2013). Predictors of recovery in first episode psychosis: The OPUS cohort at 10year follow-up. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.031>
- Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis. (2016).
- Baumann PS, Crespi S, Marion-Veyron R, et al. Treatment and early intervention in psychosis program (TIPP-Lausanne): Implementation of an early intervention programme for psychosis in Switzerland. *Early Interv Psychiatry*. 2013;7(3):322-328. doi:10.1111/eip.12037
- Bazziconi, P., Lemey, C., Bleton, L., & Walter, M. (2017). CEVUP Program: An Analytical Epidemiological Cohort Study. *European Psychiatry*, *41*(S1), S729-S729. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.01.1330
- Bazziconi, P., Bleton, L., Berrouiguet, S., Thierry, A., Walter, M. & Lemey, C. (2019). L'utilisation de marqueurs linguistiques et de méthodes d'apprentissage automatique du discours dans la prédiction de la transition vers la psychose : quels enjeux pour le patient et le psychiatre ? *L'information psychiatrique*, volume 95(2), 89-94. doi:10.1684/ipe.2019.1911.
- Bechdolf, A., Wagner, M., Veith, V., Ruhrmann, S., Pukrop, R., Brockhaus-Dumke, A., Berning, J., Stamm, E., Janssen, B., Decker, P., Bottlender, R., Moller, H. J., Gaebel, W., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2007). Randomized controlled multicentre trial of cognitive behaviour therapy in the early initial prodromal state: effects on social adjustment post treatment. *Early intervention in psychiatry*, *1*(1), 71–78. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2007.00013.x>
- Bechdolf, A., Thompson, A., Nelson, B., Cotton, S., Simmons, M. B., Amminger, G. P., Leicester, S., Francey, S. M., McNab, C., Krstev, H., Sidis, A., McGorry, P. D., & Yung, A. R. (2010). Experience of trauma and conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *121*(5), 377–384. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01542.x>
- Bechdolf, A., Wagner, M., Ruhrmann, S., Harrigan, S., Putzfeld, V., Pukrop, R., Brockhaus-Dumke, A., Berning, J., Janssen, B., Decker, P., Bottlender, R., Maurer, K., Möller, H. J., Gaebel, W., Häfner, H., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2012). Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *200*(1), 22–29. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.066357>
- Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Øhlenschlaeger, J., le Quach, P., ... Nordentoft, M. (2008). Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Archives of General Psychiatry*, *65*(7), 762–771. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.7.762>
- Bertulies-Esposito, B. & Abdel-Baki, A. (2019). Éléments essentiels pour l'implantation à grande échelle de

- programmes d'intervention précoce pour premiers épisodes psychotiques en francophonie : l'exemple du Québec. *L'information psychiatrique*, volume 95(2), 95-101. doi:10.1684/ipe.2019.1912.
- Birchwood, M., & Macmillan, F. (1993). Early intervention in schizophrenia. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 27(3), 374–378. <https://doi.org/10.3109/00048679309075792>
- Birchwood, M., Todd, P., & Jackson, C. (1998). Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 172(33), 53–59.
- Birchwood, M., Lester, H., McCarthy, L., Jones, P., Fowler, D., Amos, T., ... Marshall, M. (2014). The UK national evaluation of the development and impact of Early Intervention Services (the National EDEN studies): study rationale, design and baseline characteristics. *Early Intervention in Psychiatry*, 8(1), 59–67. <https://doi.org/10.1111/eip.12007>
- Birnbaum, M. L., Rizvi, A. F., Faber, K., Addington, J., Correll, C. U., Gerber, C., Lahti, A. C., Loewy, R. L., Mathalon, D. H., Nelson, L. A., Voineskos, A. N., Walker, E. F., Ward, E., & Kane, J. M. (2018). Digital Trajectories to Care in First-Episode Psychosis. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 69(12), 1259–1263. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800180>
- Bloemen, O. J., de Koning, M. B., Schmitz, N., Nieman, D. H., Becker, H. E., de Haan, L., Dingemans, P., Linszen, D. H., & van Amelsvoort, T. A. (2010). White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychological medicine*, 40(8), 1297–1304. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991711>
- Bodatsch, M., Ruhrmann, S., Wagner, M., Müller, R., Schultze-Lutter, F., Frommann, I., Brinkmeyer, J., Gaebel, W., Maier, W., Klosterkötter, J., & Brockhaus-Dumke, A. (2011). Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biological psychiatry*, 69(10), 959–966. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.057>
- Bodatsch, M., Klosterkötter, J., Müller, R., & Ruhrmann, S. (2013). Basic disturbances of information processing in psychosis prediction. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 93. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00093>
- Bodatsch, M., Brockhaus-Dumke, A., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2015). Forecasting psychosis by event-related potentials-systematic review and specific meta-analysis. *Biological psychiatry*, 77(11), 951–958. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.09.025>
- Bora, E., & Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 144(1-3), 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.013>
- Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis?. *Schizophrenia bulletin*, 40(4), 744–755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Bora, E., Lin, A., Wood, S. J., Yung, A. R., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2014). Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 130(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/acps.12261>
- Burns, J. M., Davenport, T. A., Durkin, L. A., Luscombe, G. M., & Hickie, I. B. (2010). The internet as a setting for mental health service utilisation by young people. *The Medical journal of Australia*, 192(S11), S22–S26.
- Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont (Pa.: Township))*, 4(7), 28–37.
- Cadenhead, K. S., Addington, J., Cannon, T., Cornblatt, B., McGlashan, T., Perkins, D., Seidman, L., Tsuang, M., Walker, E., Woods, S., & Heinssen, R. (2010). Treatment history in the psychosis prodrome: characteristics of the North American Prodrome Longitudinal Study Cohort. *Early intervention in psychiatry*, 4(3), 220–226. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2010.00183.x>
- Cadenhead, K. S., Minichino, A., Kelsven, S., Addington, J., Bearden, C., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Mathalon, D., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M., Walker, E. F., Woods, S. W., Yao, J., & North American Prodromal Longitudinal Studies (NAPLS) consortium (2019). Metabolic abnormalities and low dietary Omega 3 are associated with symptom severity and worse functioning prior to the onset of psychosis: Findings from the North American Prodrome Longitudinal Studies Consortium. *Schizophrenia research*, 204, 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.09.022>

- Cameron, D. E. (1938). EARLY SCHIZOPHRENIA. *American Journal of Psychiatry*, 95(3), 567–582. <https://doi.org/10.1176/ajp.95.3.567>
- Cannon, T. D., & Mednick, S. A. (1993). The schizophrenia high-risk project in Copenhagen: three decades of progress. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum*, 370, 33–47.
- Cannon, T. D., Chung, Y., He, G., Sun, D., Jacobson, A., van Erp, T. G. M., ... North American Prodrome Longitudinal Study Consortium. (2015). Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biological Psychiatry*, 77(2), 147–157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.023>
- Cannon, T. D., Yu, C., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Jeffries, C. D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Kattan, M. W. (2016). An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis. *The American journal of psychiatry*, 173(10), 980–988. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070890>
- Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., Venturi, P., Jones, L. A., Lewis, S. W., Sham, P. C., Gottesman, I. I., Farmer, A. E., McGuffin, P., Reveley, A. M., & Murray, R. M. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Archives of general psychiatry*, 56(2), 162–168. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.162>
- Carney, R., Cotter, J., Firth, J., Bradshaw, T., & Yung, A. R. (2017). Cannabis use and symptom severity in individuals at ultra-high risk for psychosis: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(1), 5–15. <https://doi.org/10.1111/acps.12699>
- Carrión, R. E., McLaughlin, D., Goldberg, T. E., Auther, A. M., Olsen, R. H., Olvet, D. M., ... Cornblatt, B. A. (2013). Prediction of Functional Outcome in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *JAMA Psychiatry*, 70(11), 1133. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1909>
- Carrión, R. E., Correll, C. U., Auther, A. M., & Cornblatt, B. A. (2017). A Severity-Based Clinical Staging Model for the Psychosis Prodrome: Longitudinal Findings from the New York Recognition and Prevention Program. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 64–74. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw155>
- Cassetta, Briana & Goghari, Vina. (2014). Ethical Considerations of Screening and Early Intervention for Clinical High Risk Psychosis. *Ethics & Behavior*. 25. 10.1080/10508422.2014.880920.
- Chan, S. K., So, H. C., Hui, C. L., Chang, W. C., Lee, E. H., Chung, D. W., Tso, S., Hung, S. F., Yip, K. C., Dunn, E., & Chen, E. Y. (2015). 10-year outcome study of an early intervention program for psychosis compared with standard care service. *Psychological medicine*, 45(6), 1181–1193. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002220>
- Chan, M. K., Krebs, M. O., Cox, D., Guest, P. C., Yolken, R. H., Rahmoune, H., Rothermundt, M., Steiner, J., Leweke, F. M., van Beveren, N. J., Niebuhr, D. W., Weber, N. S., Cowan, D. N., Suarez-Pinilla, P., Crespo-Facorro, B., Mam-Lam-Fook, C., Bourgin, J., Wenstrup, R. J., Kaldate, R. R., Cooper, J. D., ... Bahn, S. (2015). Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Translational psychiatry*, 5(7), e601. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.91>
- Chan, C. T., Abidin, E., Subramaniam, M., Tay, S. A., Lim, L. K., & Verma, S. (2019). Two-Year Clinical and Functional Outcomes of an Asian Cohort at Ultra-High Risk of Psychosis. *Frontiers in psychiatry*, 9, 758. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00758>
- Chapman, J. (1966). The early symptoms of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 112(484), 225–251.
- Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B. P., Plaze, M., Gaillard, R., Jay, T. M., & Krebs, M. O. (2016). Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.007>
- Choi, J.-S., Chon, M.-W., Kang, D.-H., Jung, M. H., & Kwon, J. S. (2009). Gender difference in the prodromal symptoms of first-episode schizophrenia. *Journal of Korean Medical Science*, 24(6), 1083–1088. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.6.1083>

- Chong, S. A., Mythily, S., & Verma, S. (2005). Reducing the duration of untreated psychosis and changing help-seeking behaviour in Singapore. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 40(8), 619–621. <https://doi.org/10.1007/s00127-005-0948-4>
- Chong, S. A., Mythily, Lum, A., Chan, Y. H., & McGorry, P. (2005). Determinants of duration of untreated psychosis and the pathway to care in Singapore. *The International journal of social psychiatry*, 51(1), 55–62. <https://doi.org/10.1177/0020764005053278>
- Chong, S. A., Abdin, E., Vaingankar, J. A., Kwok, K. W., & Subramaniam, M. (2012). Where do people with mental disorders in Singapore go to for help? *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 41(4), 154–160.
- Chung, Y., Jacobson, A., He, G., van Erp, T. G., McEwen, S., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Mathalon, D. H., McGlashan, T., Perkins, D., Seidman, L. J., Tsuang, M., Walker, E., Woods, S. W., Heinssen, R., & Cannon, T. D. (2015). Prodromal Symptom Severity Predicts Accelerated Gray Matter Reduction and Third Ventricle Expansion Among Clinically High Risk Youth Developing Psychotic Disorders. *Molecular neuropsychiatry*, 1(1), 13–22. <https://doi.org/10.1159/000371887>
- Cocchi, A., Meneghelli, A., & Preti, A. (2008). Programma 2000: celebrating 10 years of activity of an Italian pilot programme on early intervention in psychosis. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(12), 1003–1012. <https://doi.org/10.1080/00048670802512032>
- Cocchi, A., Mapelli, V., Meneghelli, A., & Preti, A. (2011). Cost-effectiveness of treating first-episode psychosis: five-year follow-up results from an Italian early intervention programme. *Early Intervention in Psychiatry*, 5(3), 203–211. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2011.00261.x>
- Cocchi, A., Meneghelli, A., Erlicher, A., Pisano, A., Cascio, M. T., & Preti, A. (2013). Patterns of referral in first-episode schizophrenia and ultra-high-risk individuals: results from an early intervention program in Italy. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 48(12), 1905–1916. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0736-5>
- Cocchi, A., Balbi, A., Corlito, G., Ditta, G., Di Munzio, W., Nicotera, M., ... Preti, A. (2015). Early intervention in psychosis: a feasibility study financed by the Italian Center on Control of Maladies. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(2), 163–171. <https://doi.org/10.1111/eip.12135>
- Cocchi, A., Cavicchini, A., Collavo, M., Ghio, L., Macchi, S., Meneghelli, A., & Preti, A. (2015). Implementation and development of early intervention in psychosis services in Italy: a national survey promoted by the Associazione Italiana Interventi Precoci nelle Psicosi. *Early Intervention in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1111/eip.12277>
- Comité Stratégique de la Santé Mentale et de la Psychiatrie (2018). Feuille de route psychiatrie et santé mentale
- Compton, M. T., Goulding, S. M., Ramsay, C. E., Addington, J., Corcoran, C., & Walker, E. F. (2008). Early detection and intervention for psychosis: perspectives from North America. *Clinical Neuropsychiatry*, 5(6), 263–272.
- Conus, P., Polari, A., & Bonsack, C. (2010). Intervention dans la phase précoce des troubles psychotiques : objectifs et organisation du programme TIPP (Traitement et intervention dans la phase précoce des troubles psychotiques) à Lausanne. *L'information psychiatrique*, 86(2), 145. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8602.0145>
- Conus, P., & Bonsack, C. (2004). Intervention précoce dans la phase initiale des troubles psychotiques à Lausanne: quels problèmes et quelles solutions? [Early intervention for the initial phase of psychotic disorders in Lausanne: what problems and what solutions?]. *Revue médicale de la Suisse romande*, 124(4), 221–224.
- Conus, P. (2013). Treatment and early intervention in psychosis program (TIPP-Lausanne): Implementation of an early intervention programme for psychosis in Switzerland. *Early Intervention in Psychiatry*, 7(3), 322–328. <https://doi.org/10.1111/eip.12037>
- Conus, P., Baki, A., Krebs, M., Armando, M., Bourgin, J., Haesebaert, F. .. & Solida, A. (2019). Mieux diffuser le savoir et l'expérience relative à l'intervention précoce dans les troubles psychiatriques : création d'une branche francophone de l'IEPA. *L'information psychiatrique*, volume 95(3), 155-158. [doi:10.1684/ipe.2019.1924](https://doi.org/10.1684/ipe.2019.1924).

- Copolov, D. L., McGorry, P. D., Keks, N., Minas, I. H., Herrman, H. E., & Singh, B. S. (1989). Origins and establishment of the schizophrenia research programme at Royal Park Psychiatric Hospital. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 23(4), 443–451. <https://doi.org/10.3109/00048678909062611>
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Schnur, D., & O'Brien, J. D. (1998). Hillside study of risk and early detection in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 172(33), 26–32.
- Cornblatt, B.A. (2002). The New York high risk project to the Hillside recognition and prevention (RAP) program. *Am. J. Med. Genet.*, 114: 956-966. doi:10.1002/ajmg.b.10520
- Cornblatt, B. A., Lencz, T., Smith, C. W., Correll, C. U., Auther, A. M., & Nakayama, E. (2003). The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophrenia bulletin*, 29(4), 633–651. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007036>
- Cornblatt, B. A., Lencz, T., Smith, C. W., Olsen, R., Auther, A. M., Nakayama, E., Lesser, M. L., Tai, J. Y., Shah, M. R., Foley, C. A., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2007). Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(4), 546–557. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0410>
- Cornblatt, B. A., Carrión, R. E., Auther, A., McLaughlin, D., Olsen, R. H., John, M., & Correll, C. U. (2015). Psychosis Prevention: A Modified Clinical High Risk Perspective from the Recognition and Prevention (RAP) Program. *The American journal of psychiatry*, 172(10), 986–994. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.13121686>
- Cotton, S. M., Filia, K. M., Ratheesh, A., Pennell, K., Goldstone, S., & McGorry, P. D. (2016). Early psychosis research at Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1140-0>
- Coughlan, H., Tiedt, L., Clarke, M., Kelleher, I., Tabish, J., Molloy, C., Harley, M., & Cannon, M. (2014). Prevalence of DSM-IV mental disorders, deliberate self-harm and suicidal ideation in early adolescence: an Irish population-based study. *Journal of adolescence*, 37(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2013.10.004>
- Csillag, C., Nordentoft, M., Mizuno, M., Jones, P. B., Killackey, E., Taylor, M., Chen, E., Kane, J., & McDaid, D. (2016). Early intervention services in psychosis: from evidence to wide implementation. *Early intervention in psychiatry*, 10(6), 540–546. <https://doi.org/10.1111/eip.12279>
- Davies, C., Radua, J., Cipriani, A., Stahl, D., Provenzani, U., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2018). Efficacy and Acceptability of Interventions for Attenuated Positive Psychotic Symptoms in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*, 9, 187. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00187>
- Davies, C., Cipriani, A., Ioannidis, J., Radua, J., Stahl, D., Provenzani, U., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2018). Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(2), 196–209. <https://doi.org/10.1002/wps.20526>
- de Girolamo, G., & Cozza, M. (2000). The Italian Psychiatric Reform. A 20-year perspective. *International journal of law and psychiatry*, 23(3-4), 197–214. [https://doi.org/10.1016/s0160-2527\(00\)00030-3](https://doi.org/10.1016/s0160-2527(00)00030-3)
- De la Fuente-Sandoval, C., León-Ortiz, P., Azcárraga, M., Favila, R., Stephano, S., & Graff-Guerrero, A. (2013). Striatal glutamate and the conversion to psychosis: a prospective 1H-MRS imaging study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(2), 471–475. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000314>
- de la Fuente-Sandoval, C., Reyes-Madriral, F., Mao, X., León-Ortiz, P., Rodríguez-Mayoral, O., Solís-Vivanco, R., Favila, R., Graff-Guerrero, A., & Shungu, D. C. (2015). Cortico-Striatal GABAergic and Glutamatergic Dysregulations in Subjects at Ultra-High Risk for Psychosis Investigated with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 19(3), pyv105. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv105>
- De Masi, S., Sampaolo, L., Mele, A., Morciano, C., Cappello, S., Meneghelli, A., & De Girolamo, G. (2008). The Italian guidelines for early intervention in schizophrenia: development and conclusions. *Early intervention*

- de Wit, S., Schothorst, P. F., Oranje, B., Ziermans, T. B., Durston, S., & Kahn, R. S. (2014). Adolescents at ultra-high risk for psychosis: long-term outcome of individuals who recover from their at-risk state. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(6), 865–873. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.02.008>
- Early Psychosis Intervention Ontario Network EPION (2012). Implementation of Early Psychosis Intervention Program Standards in Ontario: Results of a Provincial Survey.
- Early Psychosis Intervention Ontario Network EPION (2014). After Release of the Ontario Early Psychosis Intervention (EPI) Program Standards.
- Early Psychosis Intervention Ontario Network EPION (2016). Implementation of Early Psychosis Intervention Program Standards in Ontario: Results of a Provincial Survey.
- Early Assessment And Support Alliance EASA (2013). Practice Guidelines for Oregon Early Assessment And Support Alliance.
- Ellersgaard, D., Jessica Plessen, K., Richardt Jepsen, J., Soeborg Spang, K., Hemager, N., Klee Burton, B., Jerlang Christiani, C., Gregersen, M., Søndergaard, A., Uddin, M. J., Poulsen, G., Greve, A., Gantriis, D., Mors, O., Nordentoft, M., & Elgaard Thorup, A. A. (2018). Psychopathology in 7-year-old children with familial high risk of developing schizophrenia spectrum psychosis or bipolar disorder - The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7, a population-based cohort study. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(2), 210–219. <https://doi.org/10.1002/wps.20527>
- Erlenmeyer-Kimling, L., Squires-Wheeler, E., Adamo, U. H., Bassett, A. S., Cornblatt, B. A., Kestenbaum, C. J., ... Gottesman, I. I. (1995). The New York High-Risk Project. Psychoses and cluster a personality disorders in offspring of schizophrenic parents at 23 years of follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 52(10), 857–865.
- European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), van Os, J., Rutten, B. P., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Viechtbauer, W., van Zelst, C., Bruggeman, R., Reininghaus, U., Morgan, C., Murray, R. M., Di Forti, M., McGuire, P., Valmaggia, L. R., Kempton, M. J., Gayer-Anderson, C., Hubbard, K., Beards, S., Stilo, S. A., Onyejiaka, A., ... Mirjanic, T. (2014). Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophrenia bulletin*, 40(4), 729–736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu069>
- Falloon, I. & Kydd, Rob & Coverdale, John & Laidlaw, Tannis. (1996). Early Detection and Intervention for Initial Episodes of Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 22. 271-82. [10.1093/schbul/22.2.271](https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.271).
- Falloon, I., Coverdale, J., Laidlaw, T., Merry, S., Kydd, R., & Morosini, P. (1998). Early intervention for schizophrenic disorders: Implementing optimal treatment strategies in routine clinical services. *British Journal of Psychiatry*, 172(S33), 33-38. [doi:10.1192/S0007125000297638](https://doi.org/10.1192/S0007125000297638)
- Falloon, I. R. H. (2000). General Practice Recruitment for People at Risk of Schizophrenia: The Buckingham Experience. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(2\_suppl), S131–S136. <https://doi.org/10.1080/000486700233>
- Fish, F. (1960). Die Beginnende Schizophrenie. By K. Conrad Georg Thieme, Stuttgart, 1958. *Journal of Mental Science*, 106(445), 1595–1598. <https://doi.org/10.1192/bjp.106.445.1595>
- Fischer, B., Ialomiteanu, A., Boak, A., Adlaf, E., Rehm, J., & Mann, R. E. (2013). Prevalence and key covariates of non-medical prescription opioid use among the general secondary student and adult populations in Ontario, Canada. *Drug and alcohol review*, 32(3), 276–287. <https://doi.org/10.1111/dar.12025>
- Fonseca-Pedrero, E., Ortuño-Sierra, J., Chocarro, E., Inchausti, F., Debbané, M., & Bobes, J. (2017). Psychosis risk screening: Validation of the youth psychosis at-risk questionnaire - brief in a community-derived sample of adolescents: Validation of the Y-PARQ-B. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 26(4), e1543. <https://doi.org/10.1002/mpr.1543>
- Fridgen, G. J., Aston, J., Gschwandtner, U., Pflueger, M., Zimmermann, R., Studerus, E., ... Riecher-Rössler, A. (2013). Help-seeking and pathways to care in the early stages of psychosis. *Social Psychiatry and*

- Fusar-Poli, P., Valmaggia, L., & McGuire, P. (2007). Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet (London, England)*, 370(9601), 1746–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61732-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61732-2)
- Fusar-Poli, P., Broome, M. R., Matthiasson, P., Woolley, J. B., Mechelli, A., Johns, L. C., ... McGuire, P. (2011). Prefrontal function at presentation directly related to clinical outcome in people at ultrahigh risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 189–198. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp074>
- Fusar-Poli, P., McGuire, P., & Borgwardt, S. (2012). Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(3), 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.06.006>
- Fusar-Poli, P., & Yung, A. R. (2012). Should attenuated psychosis syndrome be included in DSM-5? *Lancet (London, England)*, 379(9816), 591–592. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61507-9)
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., ... McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 220–229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472>
- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O., ... Borgwardt, S. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 562–571. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592>
- Fusar-Poli, P., Byrne, M., Badger, S., Valmaggia, L. R., & McGuire, P. K. (2013). Outreach and support in south London (OASIS), 2001-2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 28(5), 315–326. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.08.002>
- Fusar-Poli, P., Bechdolf, A., Taylor, M. J., Bonoldi, I., Carpenter, W. T., Yung, A. R., & McGuire, P. (2013). At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophrenia Bulletin*, 39(4), 923–932. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs060>
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., ... Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107–120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Fusar-Poli, P., Nelson, B., Valmaggia, L., Yung, A. R., & McGuire, P. K. (2014). Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 120–131. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs136>
- Fusar-Poli, P., Yung, A. R., McGorry, P., & van Os, J. (2014). Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychological Medicine*, 44(1), 17–24. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000184>
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Rutigliano, G., Schultze-Lutter, F., Bonoldi, I., Borgwardt, S., ... McGuire, P. (2015). At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 14(3), 322–332. <https://doi.org/10.1002/wps.20250>
- Fusar-Poli, P., Rocchetti, M., Sardella, A., Avila, A., Brandizzi, M., Caverzasi, E., ... McGuire, P. (2015). Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 207(3), 198–206. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.157115>
- Fusar-Poli, P., Frascarelli, M., Valmaggia, L., Byrne, M., Stahl, D., Rocchetti, M., ... McGuire, P. (2015). Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychological Medicine*, 45(6), 1327–1339. <https://doi.org/10.1017/S003329171400244X>
- Fusar-Poli, P., Schultze-Lutter, F., & Addington, J. (2016). Intensive community outreach for those at ultra-high risk of psychosis: dilution, not solution. *The Lancet. Psychiatry*, 3(1), 18. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00491-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00491-5)

- Fusar-Poli, P., Schultze-Lutter, F., Cappucciati, M., Rutigliano, G., Bonoldi, I., Stahl, D., ... McGuire, P. (2016). The Dark Side of the Moon: Meta-analytical Impact of Recruitment Strategies on Risk Enrichment in the Clinical High Risk State for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 732–743. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv162>
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Borgwardt, S., Woods, S. W., Addington, J., Nelson, B., ... McGuire, P. K. (2016). Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA Psychiatry*, 73(2), 113–120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
- Fusar-Poli, P., Díaz-Caneja, C. M., Patel, R., Valmaggia, L., Byrne, M., Garety, P., ... McGuire, P. (2016). Services for people at high risk improve outcomes in patients with first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(1), 76–85. <https://doi.org/10.1111/acps.12480>
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., De Micheli, A., Rutigliano, G., Bonoldi, I., Tognin, S., Ramella-Cravaro, V., Castagnini, A., & McGuire, P. (2017). Diagnostic and Prognostic Significance of Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) in Individuals at Ultra High Risk. *Schizophrenia bulletin*, 43(1), 48–56. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw151>
- Fusar-Poli, P., Rutigliano, G., Stahl, D., Davies, C., Bonoldi, I., Reilly, T., & McGuire, P. (2017). Development and Validation of a Clinically Based Risk Calculator for the Transdiagnostic Prediction of Psychosis. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 493–500. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0284>
- Fusar-Poli, P., Rutigliano, G., Stahl, D., Davies, C., De Micheli, A., Ramella-Cravaro, V., ... McGuire, P. (2017). Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. *European Psychiatry*, 42, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.11.010>
- Fusar-Poli, P. (2017). The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 44–47. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158>
- Fusar-Poli, P. (2018). The Hype Cycle of the Clinical High Risk State for Psychosis: The Need of a Refined Approach. *Schizophrenia Bulletin*, 44(2), 250–253. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx181>
- Fusar-Poli, P., Sullivan, S. A., Shah, J. L., & Uhlhaas, P. J. (2019). Improving the Detection of Individuals at Clinical Risk for Psychosis in the Community, Primary and Secondary Care: An Integrated Evidence-Based Approach. *Frontiers in psychiatry*, 10, 774. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00774>
- Fusar-Poli, P., Oliver, D., Spada, G., Patel, R., Stewart, R., Dobson, R., & McGuire, P. (2019). Real World Implementation of a Transdiagnostic Risk Calculator for the Automatic Detection of Individuals at Risk of Psychosis in Clinical Routine: Study Protocol. *Frontiers in psychiatry*, 10, 109. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00109>
- Fusar-Poli, P., Davies, C., Solmi, M., Brondino, N., De Micheli, A., Kotlicka-Antczak, M., Shin, J. I., & Radua, J. (2019). Preventive Treatments for Psychosis: Umbrella Review (Just the Evidence). *Frontiers in psychiatry*, 10, 764. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00764>
- Fusar-Poli, P., Salazar de Pablo, G., Correll, C. U., Meyer-Lindenberg, A., Millan, M. J., Borgwardt, S., Galderisi, S., Bechdolf, A., Pfennig, A., Kessing, L. V., van Amelsvoort, T., Nieman, D. H., Domschke, K., Krebs, M. O., Koutsouleris, N., McGuire, P., Do, K. Q., & Arango, C. (2020). Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA psychiatry*, 10.1001/jamapsychiatry.2019.4779. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4779>
- Fux, L., Walger, P., Schimmelmann, B. G., & Schultze-Lutter, F. (2013). The Schizophrenia Proneness Instrument, Child and Youth version (SPI-CY): Practicability and discriminative validity. *Schizophrenia Research*, 146(1–3), 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.014>
- Gaebel, W., & Baumann, A. E. (2003). Interventions to reduce the stigma associated with severe mental illness: experiences from the open the doors program in Germany. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 48(10), 657–662. <https://doi.org/10.1177/070674370304801003>
- Gaebel, Wolfgang & Zäske, Harald & Baumann, Anja & Klosterkötter, Joachim & Maier, Wolfgang & Decker, Petra & Möller, Hans-Jürgen. (2008). Evaluation of the German WPA “Program against stigma and discrimination because of schizophrenia — Open the Doors”: Results from representative telephone surveys before and after three years of antistigma interventions. *Schizophrenia research*. 98. 184-93.

- Gater, R., de Almeida e Sousa, B., Barrientos, G., Caraveo, J., Chandrashekar, C. R., Dhadphale, M., ... Silhan, K. (1991). The pathways to psychiatric care: a cross-cultural study. *Psychological Medicine*, 21(3), 761–774.
- Ghio, L., Natta, W., Peruzzo, L., Gotelli, S., Tibaldi, G., & Ferrannini, L. (2012). Process of implementation and development of early psychosis clinical services in Italy: a survey. *Early Intervention in Psychiatry*, 6(3), 341–346. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2012.00340.x>
- Gifford, G., Crossley, N., Fusar-Poli, P., Schnack, H. G., Kahn, R. S., Koutsouleris, N., Cannon, T. D., & McGuire, P. (2017). Using neuroimaging to help predict the onset of psychosis. *NeuroImage*, 145(Pt B), 209–217. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.075>
- Goldman, H. H., Skodol, A. E., & Lave, T. R. (1992). Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *The American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1148–1156. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1148>
- Gouvernement du Quebec (2019). Programmes d'interventions pour premiers épisodes psychotiques (PIPEP)
- Gozlan, Guy & Acef, Saïd. (2007). Stratégie d'intégration clinique des professionnels de l'action sociale dans le cadre du réseau de santé mentale PREPSY. *Vie sociale*. 1. 49. 10.3917/vsoc.071.0049.
- Gozlan, G., Acef, S., & Petitqueux-Glaser, C. (2009). Vers des soins intégrés en santé mentale : l'expérience du réseau Prépsy [Toward integrated care in mental health: experience in the area of Prépsy]. *Sante mentale au Quebec*, 34(1), 221–238. <https://doi.org/10.7202/029770ar>
- Guy Gozlan. (2018). Prise en charge précoce des premiers épisodes psychotiques en France : cartographie des programmes spécialisés en 2017.
- Granier, E. (2013). Les Maisons des adolescents : du solide ? *VST - Vie sociale et traitements*, 119(3), 68-74. doi:10.3917/vst.119.0068.
- Gross, G., Huber, G., Klosterkötter, J., & Linz, M. (1987). *BSABS*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Retrieved from <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-71776-5>
- Gudlowski, Y., Hauser, M., & Lautenschlager, M. (2008). Dépistage et traitement des psychoses débutantes au Früherkennungs - und Therapiezentrum für beginnende Psychosen Berlin/Brandebourg (FeTZ) [Assessment and treatment of early psychosis at the Früherkennungs - und Therapiezentrum für beginnende Psychosen Berlin/Brandebourg (FeTZ)]. *L'Encephale*, 34 Suppl 5, S179–S182. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(08\)75507-6](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(08)75507-6)
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., an der Heiden, W., Munk-Jørgensen, P., Hambrecht, M., & Riecher-Rössler, A. (1998). The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33(8), 380–386.
- Hammouche, Fiat, Wonner (2019). Rapport d'information relatif à la santé mentale.
- Hanssen, M., Peeters, F., Krabbendam, L., Radstake, S., Verdoux, H., & van Os, J. (2003). How psychotic are individuals with non-psychotic disorders? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38(3), 149–154. <https://doi.org/10.1007/s00127-003-0622-7>
- Haro, J. M., Novick, D., Bertsch, J., Karagianis, J., Dossenbach, M., & Jones, P. B. (2011). Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 199(3), 194–201. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.082065>
- Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., Dube, K. C., Ganey, K., Giel, R., an der Heiden, W., Holmberg, S. K., Janca, A., Lee, P. W., León, C. A., Malhotra, S., Marsella, A. J., Nakane, Y., Sartorius, N., Shen, Y., Skoda, C., ... Wiersma, D. (2001). Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 178, 506–517. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.6.506>
- Härter, Martin & Brandes, Andreas & Hillebrandt, Bernd & Lambert, Martin. (2015). [psychnet - The Hamburg Network for Mental Health]. *Psychiatrische Praxis*. 42. S4-S8. 10.1055/s-0034-1387656.

- Hartmann, J. A., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Yung, A. R., Lin, A., Wood, S. J., Lavoie, S., & Nelson, B. (2016). Declining transition rates to psychotic disorder in "ultra-high risk" clients: Investigation of a dilution effect. *Schizophrenia research*, *170*(1), 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.026>
- Hartmann, J. A., Nelson, B., Spooner, R., Paul Amminger, G., Chanen, A., Davey, C. G., ... McGorry, P. D. (2017). Broad clinical high-risk mental state (CHARMS): Methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early Intervention in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1111/eip.12483>
- Hastrup, L. H., Kronborg, C., Bertelsen, M., Jeppesen, P., Jorgensen, P., Petersen, L., ... Nordentoft, M. (2013). Cost-effectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *202*(1), 35–41. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.112300>
- Haut Conseil de la Santé Publique (2016). Évaluation du plan psychiatrie et santé mentale 2011 - 2015.
- Haute Autorité de Santé (2018). Programme pluriannuel psychiatrie et santé mentale 2018-2023.
- Hegelstad, W. ten V., Larsen, T. K., Auestad, B., Evensen, J., Haahr, U., Joa, I., ... McGlashan, T. (2012). Long-Term Follow-Up of the TIPS Early Detection in Psychosis Study: Effects on 10-Year Outcome. *American Journal of Psychiatry*, *169*(4), 374–380. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030459>
- Hengartner, M. P., Heekeren, K., Dvorsky, D., Walitza, S., Rössler, W., & Theodoridou, A. (2017). Checking the predictive accuracy of basic symptoms against ultra high-risk criteria and testing of a multivariable prediction model: Evidence from a prospective three-year observational study of persons at clinical high-risk for psychosis. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, *45*, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.05.026>
- Hengartner, M. P., Heekeren, K., Dvorsky, D., Walitza, S., Rössler, W., & Theodoridou, A. (2017). Course of psychotic symptoms, depression and global functioning in persons at clinical high risk of psychosis: Results of a longitudinal observation study over three years focusing on both converters and non-converters. *Schizophrenia research*, *189*, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.040>
- Hetrick, S. E., Bailey, A. P., Smith, K. E., Malla, A., Mathias, S., Singh, S. P., ... McGorry, P. D. (2017). Integrated (one-stop shop) youth health care: best available evidence and future directions. *The Medical Journal of Australia*, *207*(10), S5–S18.
- Howes, O. D., & McCutcheon, R. (2017). Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Translational psychiatry*, *7*(2), e1024. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>
- Huber, G. (1995). Prodrome der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, *63*(4), 131–138. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996611>
- Institut Montaigne (2014). Prévention des Maladies Psychiatriques : pour en finir avec le retard français.
- IPSOS-Fondation Deniker. (2016). La santé mentale des jeunes.
- IRIS Guidelines Update (2012).
- Ising, H. K., Veling, W., Loewy, R. L., Rietveld, M. W., Rietdijk, J., Dragt, S., ... van der Gaag, M. (2012). The Validity of the 16-Item Version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to Screen for Ultra High Risk of Developing Psychosis in the General Help-Seeking Population. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(6), 1288–1296. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs068>
- Iyer, S. N., Mangala, R., Thara, R., & Malla, A. K. (2010). Preliminary findings from a study of first-episode psychosis in Montreal, Canada and Chennai, India: comparison of outcomes. *Schizophrenia research*, *121*(1-3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.032>
- Iyer, S. N., Shah, J., Boksa, P., Lal, S., Joobor, R., Andersson, N., Fuhrer, R., Abdel-Baki, A., Beaton, A. M., Reaume-Zimmer, P., Hutt-MacLeod, D., Lévassieur, M. A., Chandrasena, R., Rousseau, C., Torrie, J., Etter, M., Vallianatos, H., Abba-Aji, A., Bighead, S., MacKinnon, A., ... Malla, A. K. (2019). A minimum evaluation protocol and stepped-wedge cluster randomized trial of ACCESS Open Minds, a large Canadian youth mental health services transformation project. *BMC psychiatry*, *19*(1), 273. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2232-2>

- Joa, I., Johannessen, J. O., Auestad, B., Friis, S., McGlashan, T., Melle, I., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., & Larsen, T. K. (2008). The key to reducing duration of untreated first psychosis: information campaigns. *Schizophrenia bulletin*, 34(3), 466–472. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm095>
- Joa, I., Gisselgård, J., Brønnick, K., McGlashan, T., & Johannessen, J. O. (2015). Primary prevention of psychosis through interventions in the symptomatic prodromal phase, a pragmatic Norwegian Ultra High Risk study. *BMC psychiatry*, 15, 89. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0470-5>
- Johannessen, J. O., McGlashan, T. H., Larsen, T. K., Horneland, M., Joa, I., Mardal, S., ... Vaglum, P. (2001). Early detection strategies for untreated first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 51(1), 39–46.
- Johnstone, E. C., Russell, K. D., Harrison, L. K., & Lawrie, S. M. (2003). The Edinburgh High Risk Study: current status and future prospects. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 2(1), 45–49.
- Jones P. B. (2013). Adult mental health disorders and their age at onset. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 54, s5–s10. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.119164>
- Jung, W. H., Kim, J. S., Jang, J. H., Choi, J. S., Jung, M. H., Park, J. Y., Han, J. Y., Choi, C. H., Kang, D. H., Chung, C. K., & Kwon, J. S. (2011). Cortical thickness reduction in individuals at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 37(4), 839–849. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp151>
- Kanata, Tomoko. (2016). Japanese mental health care in historical context: Why did Japan become a country with so many psychiatric care beds? *Social Work/Maatskaplike Werk*. 52. 471-489. 10.15270/52-2-526.
- Kane, J. M., Schooler, N. R., Marcy, P., Correll, C. U., Brunette, M. F., Mueser, K. T., Rosenheck, R. A., Addington, J., Estroff, S. E., Robinson, J., Penn, D. L., & Robinson, D. G. (2015). The RAISE early treatment program for first-episode psychosis: background, rationale, and study design. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(3), 240–246. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09289>
- Kane, J. M., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Mueser, K. T., Penn, D. L., Rosenheck, R. A., Addington, J., Brunette, M. F., Correll, C. U., Estroff, S. E., Marcy, P., Robinson, J., Meyer-Kalos, P. S., Gottlieb, J. D., Glynn, S. M., Lynde, D. W., Pipes, R., Kurian, B. T., Miller, A. L., Azrin, S. T., ... Heinssen, R. K. (2016). Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. *The American journal of psychiatry*, 173(4), 362–372. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050632>
- Kanehara, A., Umeda, M., Kawakami, N., & World Mental Health Japan Survey Group (2015). Barriers to mental health care in Japan: Results from the World Mental Health Japan Survey. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(9), 523–533. <https://doi.org/10.1111/pcn.12267>
- Kartha, Muralikrishnan & McCrone, Paul & Lafortune, Louise & Everard, Linda & Amos, Tim & Freemantle, Nick & Singh, Swaran & Marshall, Max & Sharma, Vimal & Lavis, Anna & Jones, Peter & Birchwood, Max. (2017). Cost-effectiveness of early intervention services for psychosis and fidelity to national policy implementation guidance.. 10.17863/CAM.11522.
- Katsura, M., Ohmuro, N., Obara, C., Kikuchi, T., Ito, F., Miyakoshi, T., Matsuoka, H., & Matsumoto, K. (2014). A naturalistic longitudinal study of at-risk mental state with a 2.4 year follow-up at a specialized clinic setting in Japan. *Schizophrenia Research*, 158(1-3), 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.013>
- Kebir, Oussama & Chaumette, Boris & Rivollier, Fabrice & Miozzo, Federico & Perreault, L & Barhdadi, Amina & Provost, S & Plaze, Marion & Bourgin, Julie & Gaillard, Raphaël & Mezger, V & Dubé, Marie-Pierre & Krebs, M-O. (2016). Methyloomic changes during conversion to psychosis. *Molecular psychiatry*. 22. 10.1038/mp.2016.53.
- Kessler, R. C., Andrews, G., Colpe, L. J., Hiripi, E., Mroczek, D. K., Normand, S. L., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2002). Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychological medicine*, 32(6), 959–976. <https://doi.org/10.1017/s0033291702006074>
- Kim, S. W., Lee, B. J., Kim, J. J., Yu, J. C., Lee, K. Y., Won, S. H., Lee, S. H., Kim, S. H., Kang, S. H., & Chung, Y. C. (2017). Design and Methodology of the Korean Early Psychosis Cohort Study. *Psychiatry investigation*, 14(1), 93–99. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.1.93>

- Kirkbride, J. B., Fearon, P., Morgan, C., Dazzan, P., Morgan, K., Tarrant, J., Lloyd, T., Holloway, J., Hutchinson, G., Leff, J. P., Mallett, R. M., Harrison, G. L., Murray, R. M., & Jones, P. B. (2006). Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Archives of general psychiatry*, *63*(3), 250–258. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.250>
- Kirkbride, J. B., Hameed, Y., Ankireddypalli, G., Ioannidis, K., Crane, C. M., Nasir, M., Kabacs, N., Metastasio, A., Jenkins, O., Espandian, A., Spyridi, S., Ralevic, D., Siddabattuni, S., Walden, B., Adeoye, A., Perez, J., & Jones, P. B. (2017). The Epidemiology of First-Episode Psychosis in Early Intervention in Psychosis Services: Findings from the Social Epidemiology of Psychoses in East Anglia [SEPEA] Study. *The American journal of psychiatry*, *174*(2), 143–153. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010103>
- Khoury, Rita & Nasrallah, Henry. (2018). Inflammatory biomarkers in individuals at clinical high risk for psychosis (CHR-P): State or trait? *Schizophrenia Research*. 199. 10.1016/j.schres.2018.04.017.
- Kline, E., & Schiffman, J. (2014). Psychosis risk screening: a systematic review. *Schizophrenia Research*, *158*(1–3), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.036>
- Kline, E., Thompson, E., Demro, C., Bussell, K., Reeves, G., & Schiffman, J. (2015). Longitudinal validation of psychosis risk screening tools. *Schizophrenia Research*, *165*(2–3), 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.026>
- Kline, E. R., Seidman, L. J., Cornblatt, B. A., Woodberry, K. A., Bryant, C., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Addington, J. (2018). Depression and clinical high-risk states: Baseline presentation of depressed vs. non-depressed participants in the NAPLS-2 cohort. *Schizophrenia research*, *192*, 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.032>
- Klosterkötter, J., Ebel, H., Schultze-Lutter, F., & Steinmeyer, E. M. (1996). Diagnostic validity of basic symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *246*(3), 147–154. <https://doi.org/10.1007/BF02189116>
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of general psychiatry*, *58*(2), 158–164. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.158>
- Klosterkötter, J., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K., Linszen, D., Birchwood, M., Juckel, G., Morrison, A., Vázquez-Barquero, J. L., Hambrecht, M., & VON Reventlow, H. (2005). The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *4*(3), 161–167.
- Kober-Smith, A. (2010). Le National Health Service : une institution phare en pleine transformation. *Informations sociales*, *159*(3), 70-79. doi:10.3917/inso.159.0070.
- Kotlicka-Antczak, M, Podgórski, M, Oliver, D, Maric, NP, Valmaggia, L, Fusar-Poli, P. (2020). Worldwide implementation of clinical services for the prevention of psychosis: The IEPA early intervention in mental health survey. *Early Intervention in Psychiatry*. 1– 10. <https://doi.org/10.1111/eip.12950>
- Koutsouleris, N., Schmitt, G. J. E., Gaser, C., Bottlender, R., Scheuerecker, J., McGuire, P., ... Meisenzahl, E. M. (2009). Neuroanatomical correlates of different vulnerability states for psychosis and their clinical outcomes. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *195*(3), 218–226. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.052068>
- Koutsouleris, N., Riecher-Rössler, A., Meisenzahl, E. M., Smieskova, R., Studerus, E., Kambeitz-Illankovic, L., ... Borgwardt, S. (2015). Detecting the psychosis prodrome across high-risk populations using neuroanatomical biomarkers. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(2), 471–482. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu078>
- Koutsouleris, N., Kambeitz-Illankovic, L., Ruhrmann, S., Rosen, M., Ruef, A., Dwyer, D. B., Paolini, M., Chisholm, K., Kambeitz, J., Haidl, T., Schmidt, A., Gillam, J., Schultze-Lutter, F., Falkai, P., Reiser, M., Riecher-Rössler, A., Uptegrove, R., Hietala, J., Salokangas, R., Pantelis, C., ... PRONIA Consortium (2018). Prediction Models of Functional Outcomes for Individuals in the Clinical High-Risk State for Psychosis or With Recent-Onset Depression: A Multimodal, Multisite Machine Learning Analysis. *JAMA psychiatry*, *75*(11), 1156–1172. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2165>

- Kovess-Masfety, V., Alonso, J., Brugha, T. S., Angermeyer, M. C., Haro, J. M., Sevilla-Dedieu, C., & ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators (2007). Differences in lifetime use of services for mental health problems in six European countries. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, *58*(2), 213–220. <https://doi.org/10.1176/ps.2007.58.2.213>
- Krebs, M.-O., & Canceil, O. (2004). Détection précoce des troubles psychotiques : enjeux de la mise en place d'un réseau de soins. *Revue française des affaires sociales*, (1), 91–102.
- Krebs, M.-O. (2011). Les symptômes non spécifiques de la transition psychotique. *L'Encéphale*. *37*. H10–H14. [10.1016/S0013-7006\(11\)70027-6](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(11)70027-6).
- Krebs, M.-O., Magaud, E., Willard, D., Elkhazen, C., Chauchot, F., Gut, A., ... Kazes, M. (2014). [Assessment of mental states at risk of psychotic transition: validation of the version of the CAARMS]. *L'Encephale*, *40*(6), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.12.003>
- Kwon, J. S., Byun, M. S., Lee, T. Y., & An, S. K. (2012). Early intervention in psychosis: Insights from Korea. *Asian journal of psychiatry*, *5*(1), 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.02.007>
- Labad, J., Stojanovic-Pérez, A., Montalvo, I., Solé, M., Cabezas, Á., Ortega, L., Moreno, I., Vilella, E., Martorell, L., Reynolds, R. M., & Gutiérrez-Zotes, A. (2015). Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. *Journal of psychiatric research*, *60*, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.011>
- Laforcade, M. (2016). Rapport relatif à la santé mentale. Ministère des affaires sociales et de la santé.
- Lam, M. M., Hung, S. F., & Chen, E. Y. (2006). Transition to psychosis: 6-month follow-up of a Chinese high-risk group in Hong Kong. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, *40*(5), 414–420. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01817.x>
- Laprevote, V., Heitz, U., Di Patrizio, P., Studerus, E., Ligier, F., Schwitzer, T., ... Riecher-Rössler, A. (2016). [Why and how to treat psychosis earlier?]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, *45*(11), 992–1000. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.011>
- Larsen, T. K., McGlashan, T. H., Johannessen, J. O., Friis, S., Guldborg, C., Haahr, U., ... Vaglum, P. (2001). Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(11), 1917–1919. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1917>
- Larsen, T. K., Melle, I., Auestad, B., Friis, S., Haahr, U., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S., Rund, B. R., Simonsen, E., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2006). Early detection of first-episode psychosis: the effect on 1-year outcome. *Schizophrenia bulletin*, *32*(4), 758–764. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl005>
- Larsen, T. K., Joa, I., Langeveld, J., & Johannessen, J. O. (2009). Optimizing health-care systems to promote early detection of psychosis. *Early intervention in psychiatry*, *3 Suppl 1*, S13–S16. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2009.00125.x>
- Larsen, T. K., Melle, I., Auestad, B., Haahr, U., Joa, I., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S., Rund, B. R., Rossberg, J. I., Simonsen, E., Vaglum, P., Friis, S., & McGlashan, T. (2011). Early detection of psychosis: positive effects on 5-year outcome. *Psychological medicine*, *41*(7), 1461–1469. <https://doi.org/10.1017/S0033291710002023>
- Le Galudec, M., Cornily, G., Garlantézec, R., Stéphan, F., Alavi, Z., & Walter, M. (2014). Evaluation of GPs diagnostic knowledge and treatment practice in detection and treatment of early schizophrenia: a French postal survey in Brittany. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *49*(1), 69–77. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0686-y>
- Leboyer, M., Berk, M., Yolken, R. H., Tamouza, R., Kupfer, D., & Groc, L. (2016). Immuno-psychiatry: an agenda for clinical practice and innovative research. *BMC medicine*, *14*(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0712-5>
- Lecardeur, L., Meunier-Cussac, S., & Dollfus, S. (2013). Troubles cognitifs des sujets présentant un premier épisode psychotique et à haut risque de transition vers la psychose : du repérage à la prise en charge. *L'Encéphale*, *39*, S64–S71. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.10.011>
- Lecardeur, L., Meunier-Cussac, S., & Dollfus, S. (2018). Mobile Intensive Care Unit: A case management team

- dedicated to early psychosis in France. *Early Intervention in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1111/eip.12674>
- Lecomte, T., Leclerc, C., & Wykes, T. (2012). Group CBT for early psychosis--are there still benefits one year later? *International journal of group psychotherapy*, *62*(2), 309–321. <https://doi.org/10.1521/ijgp.2012.62.2.309>
- Lecomte, T., Corbière, M., & Leclerc, C. (2014). Les interventions basées sur les résultats probants en réadaptation psychiatrique : auxquelles accorder la priorité et pourquoi? [Evidence-based interventions in psychiatric rehabilitation: which ones should we prioritized and why?]. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *59*(4), 196–202. <https://doi.org/10.1177/070674371405900404>
- Lecomte, T., Leclerc, C., & Wykes, T. (2018). Symptom fluctuations, self-esteem, and cohesion during group cognitive behaviour therapy for early psychosis. *Psychology and psychotherapy*, *91*(1), 15–26. <https://doi.org/10.1111/papt.12139>
- Lecomte, T., Samson, C., Naeem, F., Schachte, L., & Farhall, J. (2018). Implementing cognitive behavioral therapy for psychosis: An international survey of clinicians' attitudes and obstacles. *Psychiatric rehabilitation journal*, *41*(2), 141–148. <https://doi.org/10.1037/prj0000292>
- Lee, M. S., Ahn, S. R., Park, J. I., & Chung, Y. C. (2012). Development of an early psychosis intervention system in Korea: focus on the continuing care system for first-episode psychosis treatment in Seoul. *East Asian archives of psychiatry: official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi : Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*, *22*(3), 105–109.
- Lee, J., Rekhi, G., Mitter, N., Bong, Y. L., Kraus, M. S., Lam, M., Rapisarda, A., Lee, T. S., Subramaniam, M., Chong, S. A., & Keefe, R. S. (2013). The Longitudinal Youth at Risk Study (LYRIKS)--an Asian UHR perspective. *Schizophrenia research*, *151*(1-3), 279–283. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.025>
- Lee, T. Y., Lee, J., Kim, M., Choe, E., & Kwon, J. S. (2018). Can We Predict Psychosis Outside the Clinical High-Risk State? A Systematic Review of Non-Psychotic Risk Syndromes for Mental Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(2), 276–285. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx173>
- Lencz, T., Smith, C. W., Auther, A., Correll, C. U., & Cornblatt, B. (2004). Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *68*(1), 37–48. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00214-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00214-7)
- Leopold, K., Nikolaidis, A., Bauer, M. *et al.* (2015). Offres pour la détection précoce des psychoses et des troubles bipolaires en Allemagne. *Nervenarzt* **86**, 352-358. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4119-2>
- Lester, H., Birchwood, M., Freemantle, N., Michail, M., & Tait, L. (2009). REDIRECT: cluster randomised controlled trial of GP training in first-episode psychosis. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, *59*(563), e183–e190. <https://doi.org/10.3399/bjgp09X420851>
- Lester, H., Khan, N., Jones, P., Marshall, M., Fowler, D., Amos, T., & Birchwood, M. (2012). Service users' views of moving on from early intervention services for psychosis: a longitudinal qualitative study in primary care. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*, *62*(596), e183–e190. <https://doi.org/10.3399/bjgp12X630070>
- Lincoln, C., Harrigan, S., & McGorry, P. D. (1998). Understanding the topography of the early psychosis pathways. An opportunity to reduce delays in treatment. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *172*(33), 21–25.
- Linscott, R. J., & van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine*, *43*(6), 1133–1149. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001626>
- Loebel, A. D., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D. I., Geisler, S. H., & Szymanski, S. R. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *149*(9), 1183–1188. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1183>
- Loewy, R. L., Bearden, C. E., Johnson, J. K., Raine, A., & Cannon, T. D. (2005). The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes.

- Loewy, R. L., Pearson, R., Vinogradov, S., Bearden, C. E., & Cannon, T. D. (2011). Psychosis risk screening with the Prodromal Questionnaire — Brief Version (PQ-B). *Schizophrenia Research*, 129(1), 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.029>
- Malla, A., Norman, R., McLean, T., Scholten, D., & Townsend, L. (2003). A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 37(4), 407–413. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2003.01194.x>
- Malla, A., Iyer, S., McGorry, P., Cannon, M., Coughlan, H., Singh, S., ... Jooper, R. (2016). From early intervention in psychosis to youth mental health reform: a review of the evolution and transformation of mental health services for young people. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(3), 319–326. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1165-4>
- Malla, A., Shah, J., Iyer, S., Boksa, P., Jooper, R., Andersson, N., Lal, S., & Fuhrer, R. (2018). Youth Mental Health Should Be a Top Priority for Health Care in Canada. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 63(4), 216–222. <https://doi.org/10.1177/0706743718758968>
- Malla, A., & McGorry, P. (2019). Early Intervention in Psychosis in Young People: A Population and Public Health Perspective. *American journal of public health*, 109(S 3), S 1 8 1 – S 1 8 4 . <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305018>
- Malla, A., Iyer, S., Shah, J., Jooper, R., Boksa, P., Lal, S., Fuhrer, R., Andersson, N., Abdel-Baki, A., Hutt-MacLeod, D., Beaton, A., Reaume-Zimmer, P., Chisholm-Nelson, J., Rousseau, C., Chandrasena, R., Bourque, J., Aubin, D., Levasseur, M. A., Winkelmann, I., Etter, M., ... ACCESS Open Minds Youth Mental Health Network (2019). Canadian response to need for transformation of youth mental health services: ACCESS Open Minds (Esprits ouverts). *Early intervention in psychiatry*, 13(3), 697–706. <https://doi.org/10.1111/eip.12772>
- Mam-Lam-Fook, C., Danset-Alexandre, C., Pedron, L., Amado, I., Gaillard, R., & Krebs, M.-O. (2017). Neuropsychology of subjects with ultra-high risk (UHR) of psychosis: A critical analysis of the literature. *L'Encephale*, 43(3), 241–253. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.02.001>
- Maric, N. P., Raballo, A., Rojnic Kuzman, M., Andric Petrovic, S., Klosterkötter, J., & Riecher-Rössler, A. (2017). European status and perspectives on early detection and intervention in at-risk mental state and first episode psychosis: Viewpoint from the EPA section for prevention of mental disorders. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 46, 48–50. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.08.003>
- Maric, N. P., Petrovic, S. A., Raballo, A., Rojnic-Kuzman, M., Klosterkötter, J., & Riecher-Rössler, A. (2019). Survey of the European Psychiatric Association on the European status and perspectives in early detection and intervention in at-risk mental state and first-episode psychosis. *Early intervention in psychiatry*, 13(4), 853–858. <https://doi.org/10.1111/eip.12682>
- Maric, N. P., Andric Petrovic, S., Rojnic-Kuzman, M., & Riecher-Rössler, A. (2019). Implementation of early detection and intervention services for psychosis in Central and Eastern Europe: Current status. *Early intervention in psychiatry*, 13(5), 1283–1288. <https://doi.org/10.1111/eip.12805>
- Marshall, M., Husain, N., Bork, N., Chaudhry, I. B., Lester, H., Everard, L., Singh, S. P., Freemantle, N., Sharma, V., Jones, P. B., Fowler, D., Amos, T., Tomenson, B., & Birchwood, M. (2014). Impact of early intervention services on duration of untreated psychosis: data from the National EDEN prospective cohort study. *Schizophrenia research*, 159(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.005>
- Martin, J. (2017). Mise en place d'un centre d'intervention précoce dédié à la prise en soins des troubles psychotiques débutants. *L'information psychiatrique*, volume 93(10), 865-870. doi:10.1684/ipe.2017.1727.
- Mason, O., Startup, M., Halpin, S., Schall, U., Conrad, A., & Carr, V. (2004). Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with “at-risk mental states.” *Schizophrenia Research*, 71(2–3), 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.04.006>
- Matsumoto, K., Katsura, M., Tsujino, N., Nishiyama, S., Nemoto, T., Katagiri, N., Takahashi, T., Higuchi, Y., Ohmuro, N., Matsuoka, H., Suzuki, M., & Mizuno, M. (2019). Federated multi-site longitudinal study of

- at-risk mental state for psychosis in Japan. *Schizophrenia research*, 204, 343–352. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.09.001>
- Matsumoto, K., Ohmuro, N., Tsujino, N., Nishiyama, S., Abe, K., Hamaie, Y., Katsura, M., Inoue, N., Matsuoka, H., Kawasaki, Y., Kishimoto, T., Suzuki, M., & Mizuno, M. (2019). Open-label study of cognitive behavioural therapy for individuals with at-risk mental state: Feasibility in the Japanese clinical setting. *Early intervention in psychiatry*, 13(1), 137–141. <https://doi.org/10.1111/eip.12541>
- McCrone, P., Craig, T. K. J., Power, P., & Garety, P. A. (2010). Cost-effectiveness of an early intervention service for people with psychosis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 196(5), 377–382. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.065896>
- McDaid. (2016). Growth in the use of early intervention for psychosis services: McDaid, D., & Park, A.-L. (2014). Counting All the Costs: The Economic Impact of Comorbidity. In N. Sartorius, R. I. G. Holt, & M. Maj (Eds.), *Key Issues in Mental Health* (Vol. 179, pp. 23–32). Basel: S. KARGER AG. Retrieved from <https://www.karger.com/Article/FullText/365941>
- McDonald, M., Christoforidou, E., Van Rijsbergen, N., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A. I., Lawrie, S. M., Schwannauer, M., Schultze-Lutter, F., & Uhlhaas, P. J. (2019). Using Online Screening in the General Population to Detect Participants at Clinical High-Risk for Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 45(3), 600–609. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby069>
- McGeorge A. P. (2008). Mental health in New Zealand. *International psychiatry: bulletin of the Board of International Affairs of the Royal College of Psychiatrists*, 5(1), 12–14.
- McGlashan, T. H., & Johannessen, J. O. (1996). Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenia bulletin*, 22(2), 201–222. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.201>
- McGlashan, T. H. (1999). Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biological Psychiatry*, 46(7), 899–907.
- McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D., Addington, J., Miller, T. J., Woods, S. W., Hawkins, K. A., Hoffman, R., Lindborg, S., Tohen, M., & Breier, A. (2003). The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. I. Study rationale and design. *Schizophrenia research*, 61(1), 7–18. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00439-5](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00439-5)
- Mcglashan, Thomas & Zipursky, R.B. & Perkins, Diana & Addington, J. & Miller, T. & Woods, Scott & Hawkins, K.A. & Hoffman, R.E. & Preda, A. & Epstein, Irvin & Addington, D. & Lindborg, Stacy & Trzaskoma, Q. & Tohen, M. & Breier, A.. (2006). Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *American Journal of Psychiatry*. 163. 790-799. [10.1176/ajp.2006.163.5.790](https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.5.790).
- Mcglashan, Thomas & Miller, Tandy & Woods, Scott & Hoffman, Ralph & Davidson, Larry. (2011). Instrument for the Assessment of Prodromal Symptoms and States. [10.1007/978-94-010-0892-1\\_7](https://doi.org/10.1007/978-94-010-0892-1_7).
- McGorry, P. (1993). Early Psychosis Prevention and Intervention Centre. *Australasian Psychiatry*, 1(1), 32–34. <https://doi.org/10.3109/10398569309081303>
- McGorry, P. D. (1994). The influence of illness duration on syndrome clarity and stability in functional psychosis: does the diagnosis emerge and stabilise with time? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 28(4), 607–619. <https://doi.org/10.1080/00048679409080784>
- McGorry, P. D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S. M., & Jackson, H. J. (1996). EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 305–326.
- McGorry, P. D., Yung, A., & Phillips, L. (2001). Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophrenia Research*, 51(1), 17–29.
- McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., & Jackson, H. J. (2006). Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(8), 616–622. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01860.x>
- McGorry, P. D. (2007). The specialist youth mental health model: strengthening the weakest link in the public

- mental health system. *The Medical Journal of Australia*, 187(7 Suppl), S53–S56.
- McGorry, P. D., Tanti, C., Stokes, R., Hickie, I. B., Carnell, K., Littlefield, L. K., & Moran, J. (2007). Headspace: Australia's National Youth Mental Health Foundation--where young minds come first. *The Medical Journal of Australia*, 187(7 Suppl), S68–S70.
- McGorry, P. D., Nelson, B., Goldstone, S., & Yung, A. R. (2010). Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 55(8), 486–497. <https://doi.org/10.1177/070674371005500803>
- McGorry, P., Bates, T., & Birchwood, M. (2013). Designing youth mental health services for the 21st century: examples from Australia, Ireland and the UK. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 54, s30–s35. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.119214>
- McGorry, P. D. (2015). Early intervention in psychosis: obvious, effective, overdue. . *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 203(5), 310–318. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000284>
- McGorry, P. D., Nelson, B., Markulev, C., Yuen, H. P., Schäfer, M. R., Mossaheb, N., ... Amminger, G. P. (2017). Effect of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 74(1), 19–27. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2902>
- McGorry, P. D., Hartmann, J. A., Spooner, R., & Nelson, B. (2018). Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(2), 133–142. <https://doi.org/10.1002/wps.20514>
- McGorry, Patrick & Mei, Cristina. (2018). Ultra-high-risk paradigm: Lessons learnt and new directions. Evidence Based Mental Health. 21. ebmental-2018. 10.1136/ebmental-2018-300061.
- McGorry, Patrick & Mei, Cristina. (2018). Early intervention in youth mental health: Progress and future directions. Evidence Based Mental Health. 21. ebmental-2018. 10.1136/ebmental-2018-300060.
- McGuire, P., Selvaraj, S., & Howes, O. (2011). Is clinical intervention in the ultra high risk phase effective? *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 33 Suppl 2, s161–s174.
- McHugh, M. J., McGorry, P. D., Yuen, H. P., Hickie, I. B., Thompson, A., de Haan, L., ... Nelson, B. (2018). The Ultra-High-Risk for psychosis groups: Evidence to maintain the status quo. *Schizophrenia Research*, 195, 543–548. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.003>
- Mednick, S. A., Parnas, J., & Schulsinger, F. (1987). The Copenhagen High-Risk Project, 1962-86. *Schizophrenia Bulletin*, 13(3), 485–495. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.3.485>
- Melau, Marianne & Jeppesen, Pia & Thorup, Anne & Bertelsen, Mette & Petersen, Lone & Gluud, Christian & Krarup, Gertrud & Nordentoft, Merete. (2011). The effect of five years versus two years of specialised assertive intervention for first episode psychosis - OPUS II: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 12. 72. 10.1186/1745-6215-12-72.
- Melau, M., Albert, N., & Nordentoft, M. (2019). Development of a fidelity scale for Danish specialized early interventions service. *Early intervention in psychiatry*, 13(3), 568–573. <https://doi.org/10.1111/eip.12523>
- Melau, M., Albert, N., & Nordentoft, M. (2019). Programme fidelity of specialized early intervention in Denmark. *Early intervention in psychiatry*, 13(3), 627–632. <https://doi.org/10.1111/eip.12549>
- Meneghelli, A., Cocchi, A., & Preti, A. (2010). “Programma2000”: a multi-modal pilot programme on early intervention in psychosis underway in Italy since 1999. *Early Intervention in Psychiatry*, 4(1), 97–103. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2009.00158.x>
- Mental Health Commission (1999a). Early Intervention in Psychosis: guidance note.
- Merikangas, K. R., He, J. P., Burstein, M., Swendsen, J., Avenevoli, S., Case, B., Georgiades, K., Heaton, L., Swanson, S., & Olfson, M. (2011). Service utilization for lifetime mental disorders in U.S. adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(1), 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.10.006>

- Michel, C., Toffel, E., Schmidt, S. J., Eliez, S., Armando, M., Solida-Tozzi, A., ... Debbané, M. (2017). [Detection and early treatment of subjects at high risk of clinical psychosis: Definitions and recommendations]. *L'Encephale*, 43(3), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.01.005>
- Mignot, T., Bazille, M., Bernardin, F., Schwan, R. & Laprevote, V. (2018). Le Centre de liaison et d'intervention précoce (CLIP) : l'exemple nancéien d'un partenariat avec la Maison des adolescents dans la prise en charge précoce des psychoses émergentes. *L'information psychiatrique*, volume 94(6), 520-526. doi:10.1684/ipe.2018.1833.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Woods, S. W., Stein, K., Driesen, N., Corcoran, C. M., Hoffman, R., & Davidson, L. (1999). Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *The Psychiatric quarterly*, 70(4), 273–287. <https://doi.org/10.1023/a:1022034115078>
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Somjee, L., Markovich, P. J., Stein, K., & Woods, S. W. (2002). Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *The American Journal of Psychiatry*, 159(5), 863–865. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.863>
- Miller, T. J., Cicchetti, D., Markovich, P. J., & Woods, S. (2004). *The SIPS Screen: a brief self-report screen to detect the schizophrenia prodrome* (Vol. 70).
- Mills, J. G., Fusar-Poli, P., Morgan, C., Azis, M., & McGuire, P. (2017). People meeting ultra high risk for psychosis criteria in the community. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(3), 322–323. <https://doi.org/10.1002/wps.20463>
- Ministère de la Santé (2011). Plan Psychiatrie et Santé Mentale 2011-2015.
- Ministry of Health Services Province of British Columbia (2010). Standards and Guidelines for Early Psychosis Intervention (EPI) Programs.
- Mittal, V. A., Dean, D. J., Mittal, J., & Saks, E. R. (2015). Ethical, Legal, and Clinical Considerations when Disclosing a High-Risk Syndrome for Psychosis. *Bioethics*, 29(8), 543–556. <https://doi.org/10.1111/bioe.12155>
- Mitter, N., Nah, G. Q., Bong, Y. L., Lee, J., & Chong, S. A. (2014). Longitudinal Youth-At-Risk Study (LYRIKS): outreach strategies based on a community-engaged framework. *Early intervention in psychiatry*, 8(3), 298–303. <https://doi.org/10.1111/eip.12049>
- Mizuno, M., Sakuma, K., Ryu, Y., Munakata, S., Takebayashi, T., Murakami, M., Falloon, I. R., & Kashima, H. (2005). The Sasagawa project: a model for deinstitutionalisation in Japan. *The Keio journal of medicine*, 54(2), 95–101. <https://doi.org/10.2302/kjm.54.95>
- Mizuno, M., Suzuki, M., Matsumoto, K., Murakami, M., Takeshi, K., Miyakoshi, T., Ito, F., Yamazawa, R., Kobayashi, H., Nemoto, T., & Kurachi, M. (2009). Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centres. *Early intervention in psychiatry*, 3(1), 5–9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2008.00104.x>
- Mizuno, M., Nemoto, T., Tsujino, N., Funatogawa, T., & Takeshi, K. (2012). Early psychosis in Asia: Insights from Japan. *Asian journal of psychiatry*, 5(1), 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.02.004>
- Moro, M. (2012). Les maisons des adolescents, un nouveau concept ? *Adolescence*, t. 30 2(2), 287-295. doi:10.3917/ado.080.0287.
- Morrison, A. P., French, P., Parker, S., Roberts, M., Stevens, H., Bentall, R. P., & Lewis, S. W. (2007). Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophrenia bulletin*, 33(3), 682–687. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl042>
- Müller, A. D., Gjøde, I., Eigil, M. S., Busck, H., Bonne, M., Nordentoft, M., & Thorup, A. (2019). VIA Family-a family-based early intervention versus treatment as usual for familial high-risk children: a study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*, 20(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3191-0>
- Na, E. J., Kang, N. I., Kim, M. Y., Cui, Y., Choi, H. E., Jung, A. J., & Chung, Y. C. (2016). Effects of Community Mental Health Service in Subjects with Early Psychosis: One-Year Prospective Follow Up. *Community mental health journal*, 52(6), 724–730. <https://doi.org/10.1007/s10597-015-9966-1>

- Navaneelan, T. (2012). Suicide rates: an overview. *Statistics Canada Catalogue* 82-624-X
- Nelson, B., Yuen, K., & Yung, A. R. (2011). Ultra-high risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophrenia research*, *125*(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.017>
- Nelson, B., Yuen, H. P., Wood, S. J., Lin, A., Spiliotacopoulos, D., Bruxner, A., ... Yung, A. R. (2013). Long-term follow-up of a group at ultra-high risk (“prodromal”) for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry*, *70*(8), 793–802. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1270>
- Nelson, Barnaby & Yuen, Hok Pan & Lin, Ashleigh & Wood, Stephen & McGorry, Patrick & Hartmann, Jessica & Yung, Alison. (2016). Further examination of the reducing transition rate in ultra-high risk for psychosis samples: The possible role of earlier intervention. *Schizophrenia Research*. 174. 10.1016/j.schres.2016.04.040.
- Nelson, B., Amminger, G. P., Yuen, H. P., Wallis, N., J Kerr, M., Dixon, L., Carter, C., Loewy, R., Niendam, T. A., Shumway, M., Morris, S., Blasioli, J., & McGorry, P. D. (2018). Staged Treatment in Early Psychosis: A sequential multiple assignment randomised trial of interventions for ultra-high risk of psychosis patients. *Early intervention in psychiatry*, *12*(3), 292–306. <https://doi.org/10.1111/eip.12459>
- Nemoto, T., Funatogawa, T., Takeshi, K., Tobe, M., Yamaguchi, T., Morita, K., Katagiri, N., Tsujino, N., & Mizuno, M. (2012). Clinical practice at a multi-dimensional treatment centre for individuals with early psychosis in Japan. *East Asian archives of psychiatry: official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi : Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*, *22*(3), 110–113.
- New Zealand Mental Health Commission (1998). Blueprint for mental health services in New Zealand: how things need to be.
- New Zealand Mental Health Commission (2012). Blueprint II: improving mental health and wellbeing for all New Zealanders
- Nguyen, Ha. (2015). Is headspace making a difference to young people's lives? Final report of the independent evaluation of the headspace program.
- NICE (2013). Achieving Better Access to Mental Health Services by 2020.
- NICE (2016). Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management.
- Nieman, D. H., Ruhrmann, S., Dragt, S., Soen, F., van Tricht, M. J., Koelman, J. H., Bour, L. J., Velthorst, E., Becker, H. E., Weiser, M., Linszen, D. H., & de Haan, L. (2014). Psychosis prediction: stratification of risk estimation with information-processing and premorbid functioning variables. *Schizophrenia bulletin*, *40*(6), 1482–1490. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt145>
- Nordentoft, M., Thorup, A., Petersen, L., Ohlenschlaeger, J., Melau, M., Christensen, T. Ø., Krarup, G., Jørgensen, P., & Jeppesen, P. (2006). Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophrenia research*, *83*(1), 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.01.002>
- Nordentoft, M., Wahlbeck, K., Hällgren, J., Westman, J., Ösby, U., Alinaghizadeh, H., ... Laursen, T. M. (2013). Excess Mortality, Causes of Death and Life Expectancy in 270,770 Patients with Recent Onset of Mental Disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS ONE*, *8*(1), e55176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055176>
- Nordentoft, M., Melau, M., Iversen, T., Petersen, L., Jeppesen, P., Thorup, A., ... Jørgensen, P. (2015). From research to practice: how OPUS treatment was accepted and implemented throughout Denmark. *Early Intervention in Psychiatry*, *9*(2), 156–162. <https://doi.org/10.1111/eip.12108>
- O'Reilly, A., Illback, R., Peiper, N., O'Keeffe, L., & Clayton, R. (2015). Youth engagement with an emerging Irish mental health early intervention programme (Jigsaw): participant characteristics and implications for service delivery. *Journal of mental health (Abingdon, England)*, *24*(5), 283–288. <https://doi.org/10.3109/09638237.2015.1019050>
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., Jönsson, B., CDBE2010 study group, & European Brain Council (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European journal of neurology*, *19*(1),

- Oliver, D., Kotlicka-Antczak, M., Minichino, A., Spada, G., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2018). Meta-analytical prognostic accuracy of the Comprehensive Assessment of at Risk Mental States (CAARMS): The need for refined prediction. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, *49*, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.10.001>
- Ord, L. M., Myles-Worsley, M., Blailes, F., & Ngiralmu, H. (2004). Screening for prodromal adolescents in an isolated high-risk population. *Schizophrenia Research*, *71*(2–3), 507–508. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.014>
- Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health (2016). Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis
- Owoso, A., Ndeti, D. M., Mbuyo, A. W., Mutiso, V. N., Khasakhala, L. I., & Mamah, D. (2014). Validation of a modified version of the PRIME screen for psychosis-risk symptoms in a non-clinical Kenyan youth sample. *Comprehensive Psychiatry*, *55*(2), 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2013.10.004>
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P., & McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet (London, England)*, *361*(9354), 281–288. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12323-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12323-9)
- Parizot, S. (2009). Les « psychoses émergentes » : pari, promesse, projet... *L'information psychiatrique*, volume 85(5), 401-404. doi:10.3917/inpsy.8505.0401.
- Parizot, S. (2017). Les psychoses émergentes. *L'information psychiatrique*, volume 93(5), 367-369. doi:10.1684/ipe.2017.1653.
- Parnas, J., Møller, P., Kircher, T., Thalbitzer, J., Jansson, L., Handest, P., & Zahavi, D. (2005). EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology*, *38*(5), 236–258. <https://doi.org/10.1159/000088441>
- Parnas, J., Raballo, A., Handest, P., Jansson, L., Vollmer-Larsen, A., & Saebye, D. (2011). Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *10*(3), 200–204. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00057.x>
- Perez, V. B., Woods, S. W., Roach, B. J., Ford, J. M., McGlashan, T. H., Srihari, V. H., & Mathalon, D. H. (2014). Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity. *Biological psychiatry*, *75*(6), 459–469. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.038>
- Perez, J., Jin, H., Russo, D. A., Stochl, J., Painter, M., Shelley, G., ... Jones, P. B. (2015). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tailored intensive liaison between primary and secondary care to identify individuals at risk of a first psychotic illness (the LEGs study): a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet. Psychiatry*, *2*(11), 984–993. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00157-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00157-1)
- Perez, J., Russo, D. A., Stochl, J., Shelley, G. F., Crane, C. M., Painter, M., Kirkbride, J. B., Croudace, T. J., & Jones, P. B. (2016). *Understanding causes of and developing effective interventions for schizophrenia and other psychoses*. NIHR Journals Library.
- Perkins, D. O., Jeffries, C. D., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Heinssen, R. (2015). Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: preliminary results from the NAPLS project. *Schizophrenia bulletin*, *41*(2), 419–428. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu099>
- Petersen, L., Jeppesen, P., Thorup, A., Abel, M. B., Øhlenschlaeger, J., Christensen, T. Ø., Krarup, G., Jørgensen, P., & Nordentoft, M. (2005). A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ (Clinical research ed.)*, *331*(7517), 602. <https://doi.org/10.1136/bmj.38565.415000.E01>
- Phillips, L. J., Leicester, S. B., O'Dwyer, L. E., Francey, S. M., Koutsogiannis, J., Abdel-Baki, A., ... McGorry, P. D.

- (2002). The PACE Clinic: identification and management of young people at “ultra” high risk of psychosis. *Journal of Psychiatric Practice*, 8(5), 255–269.
- Phillips, L. J., Cotton, S., Mihalopoulos, C., Shih, S., Yung, A. R., Carter, R., & McGorry, P. D. (2009). Cost implications of specific and non-specific treatment for young persons at ultra-high risk of developing a first episode of psychosis. *Early intervention in psychiatry*, 3(1), 28–34. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2008.00106.x>
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., Buck, B., Healey, K., & Harvey, P. D. (2014). The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. *Schizophrenia bulletin*, 40(4), 813–823. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt081>
- Piskulic, D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., ... McGlashan, T. H. (2012). Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Research*, 196(2–3), 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.018>
- Plan Psychiatrie et Santé Mentale 2011-2015.
- Polari, A., Lavoie, S., Yuen, H.-P., Amminger, P., Berger, G., Chen, E., ... Nelson, B. (2018). Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.022>
- Power, P., Iacoponi, E., Reynolds, N., Fisher, H., Russell, M., Garety, P., ... Craig, T. (2007). The Lambeth Early Onset Crisis Assessment Team Study: general practitioner education and access to an early detection team in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 51, s133–s139. <https://doi.org/10.1192/bjp.191.51.s133>
- Pruessner, M., Faridi, K., Shah, J., Rabinovitch, M., Iyer, S., Abadi, S., Pawliuk, N., Joober, R., & Malla, A. K. (2017). The Clinic for Assessment of Youth at Risk (CAYR): 10 years of service delivery and research targeting the prevention of psychosis in Montreal, Canada. *Early intervention in psychiatry*, 11(2), 177–184. <https://doi.org/10.1111/eip.12300>
- Ramyead, A., Kometer, M., Studerus, E., Koranyi, S., Ittig, S., Gschwandtner, U., Fuhr, P., & Riecher-Rössler, A. (2015). Aberrant Current Source-Density and Lagged Phase Synchronization of Neural Oscillations as Markers for Emerging Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 41(4), 919–929. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu134>
- Ramyead, A., Studerus, E., Kometer, M., Uttinger, M., Gschwandtner, U., Fuhr, P., & Riecher-Rössler, A. (2016). Prediction of psychosis using neural oscillations and machine learning in neuroleptic-naïve at-risk patients. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 17(4), 285–295. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1083614>
- Rapport IGAS (2013). Évaluation de la mise en place du dispositif "Maisons des Adolescents".
- Reilly, T. J., Nottage, J. F., Studerus, E., Rutigliano, G., Micheli, A. I., Fusar-Poli, P., & McGuire, P. (2018). Gamma band oscillations in the early phase of psychosis: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 90, 381–399. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.006>
- Rickwood, D. J., Deane, F. P., & Wilson, C. J. (2007). When and how do young people seek professional help for mental health problems? *The Medical journal of Australia*, 187(S7), S35–S39.
- Rickwood, D. J., Telford, N. R., Parker, A. G., Tanti, C. J., & McGorry, P. D. (2014). Headspace - Australia's innovation in youth mental health: who are the clients and why are they presenting? *The Medical Journal of Australia*, 200(2), 108–111.
- Rickwood, D. J., Telford, N. R., Mazzer, K. R., Parker, A. G., Tanti, C. J., & McGorry, P. D. (2015). The services provided to young people through the headspace centres across Australia. *The Medical Journal of Australia*, 202(10), 533–536. <https://doi.org/10.5694/mja14.01695>
- Rickwood, D., Van Dyke, N., & Telford, N. (2015). Innovation in youth mental health services in Australia: common characteristics across the first headspace centres. *Early intervention in psychiatry*, 9(1), 29–37. <https://doi.org/10.1111/eip.12071>
- Rickwood, D., Paraskakis, M., Quin, D., Hobbs, N., Ryall, V., Trethowan, J., & McGorry, P. (2019). Australia's

- innovation in youth mental health care: The headspace centre model. *Early intervention in psychiatry*, 13(1), 159–166. <https://doi.org/10.1111/eip.12740>
- Riecher-Rössler. (2007). Früherkennung schizophrener Psychosen bei Männern und Frauen. *Therapeutische Umschau*, 64(6), 337–343. <https://doi.org/10.1024/0040-5930.64.6.337>
- Riecher-Rössler, A., Gschwandtner, U., Aston, J., Borgwardt, S., Drewe, M., Fuhr, P., Pflüger, M., Radü, W., Schindler, C. h., & Stieglitz, R. D. (2007). The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study--design and preliminary results. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 115(2), 114–125. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00854.x>
- Riecher-Rössler, A., Ackermann, T., Uttinger, M., Ittig, S., Koranyi, S., Rapp, C., ... Studerus, E. (2015). [The Basel Interview for Psychosis (BIP): structure, reliability and validity]. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 83(2), 99–108. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398999>
- Rietdijk, J., Klaassen, R., Ising, H., Dragt, S., Nieman, D. H., van de Kamp, J., ... van der Gaag, M. (2012). Detection of people at risk of developing a first psychosis: comparison of two recruitment strategies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(1), 21–30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01839.x>
- Rivollier, F., Lotersztajn, L., Chaumette, B., Krebs, M. O., & Kebir, O. (2014). Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature [Epigenetics of schizophrenia: a review]. *L'Encephale*, 40(5), 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.06.005>
- Royal College of Psychiatrists EIPN (2018). Standards for Early Intervention in Psychosis Services - 1 st Edition.
- Ruggeri, M., Bonetto, C., Lasalvia, A., De Girolamo, G., Fioritti, A., Rucci, P., Santonastaso, P., Neri, G., Pileggi, F., Ghigi, D., Miceli, M., Scarone, S., Cocchi, A., Torresani, S., Faravelli, C., Zimmermann, C., Meneghelli, A., Cremonese, C., Scocco, P., Leuci, E., ... Soares, J. C. (2012). A multi-element psychosocial intervention for early psychosis (GET UP PIANO TRIAL) conducted in a catchment area of 10 million inhabitants: study protocol for a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Trials*, 13, 73. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-73>
- Ruggeri, M., Bonetto, C., Lasalvia, A., Fioritti, A., de Girolamo, G., Santonastaso, P., Pileggi, F., Neri, G., Ghigi, D., Giubilini, F., Miceli, M., Scarone, S., Cocchi, A., Torresani, S., Faravelli, C., Cremonese, C., Scocco, P., Leuci, E., Mazzi, F., Pratelli, M., ... GET UP Group (2015). Feasibility and Effectiveness of a Multi-Element Psychosocial Intervention for First-Episode Psychosis: Results from the Cluster-Randomized Controlled GET UP PIANO Trial in a Catchment Area of 10 Million Inhabitants. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1192–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv058>
- Rufo, M., Joyeux, H. (2004). Rapport préparatoire conférence de la famille 2004. Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées; FRANCE.
- Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Kühn, K. U., Wagner, M., Schultze-Lutter, F., Janssen, B., Maurer, K., Häfner, H., Gaebel, W., Möller, H. J., Maier, W., Klosterkötter, J., & LIPS study group (2007). Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 51, s88–s95. <https://doi.org/10.1192/bjp.191.51.s88>
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K., Heinimaa, M., Linszen, D., Dingemans, P., Birchwood, M., Patterson, P., Juckel, G., Heinz, A., Morrison, A., Lewis, S., von Reventlow, H. G., & Klosterkötter, J. (2010). Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.206>
- Rüsch, Nicolas & Heekeren, Karsten & Theodoridou, Anastasia & Müller, Mario & Corrigan, Patrick & Mayer, Benjamin & Metzler, Sibylle & Dvorsky, Diane & Walitza, Susanne & Rössler, Wulf. (2015). Stigma as a stressor and transition to schizophrenia after one year among young people at risk of psychosis. *Schizophrenia Research*. 166. 10.1016/j.schres.2015.05.027.
- Sale, T., Fetzer, P., Humensky, J., Baker, M., Hardy, K., Noordsy, D., & Adelsheim, S. (2018). The Integration of Early Psychosis Services in a System of Care Framework: Opportunities, Issues, and Recommendations. *Research and Training Center for Pathways to Positive Futures*.
- Salokangas, R.K.R. & Heinimaa, Markus & From, T. & Löytyniemi, Eliisa & Ilonen, Tuula & Luutonen, S. &

- Hietala, Jarmo & Svirskis, Tanja & Graf von Reventlow, Heinrich & Juckel, G. & Linszen, Don & Dingemans, P. & Birchwood, M. & Patterson, Paul & Schultze-Lutter, Frauke & Ruhrmann, Stephan & Klosterkötter, Joachim. (2013). Short-term functional outcome and premorbid adjustment in clinical high-risk patients. Results of the EPOS project. *European Psychiatry*, 29. 10.1016/j.eurpsy.2013.10.003.
- Savill, M., D'Ambrosio, J., Cannon, T. D., & Loewy, R. L. (2018). Psychosis risk screening in different populations using the Prodromal Questionnaire: A systematic review. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(1), 3–14. <https://doi.org/10.1111/eip.12446>
- Schandrin, A., Norton, J., Raffard, S., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., Chereau-Boudet, I., D'Amato, T., Denizot, H., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Fond, G., Gabayet, F., Llorca, P. M., Mallet, J., Misdrahi, D., Passerieux, C., Rey, R., Schurhoff, F., ... FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group (2019). A multi-dimensional approach to the relationship between insight and aggressiveness in schizophrenia: Findings from the FACE-SZ cohort. *Schizophrenia research*, 204, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.029>
- Schmidt, S. J., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., Riecher-Rössler, A., ... Ruhrmann, S. (2015). EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 30(3), 388–404. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013>
- Schmidt, A., Cappucciati, M., Radua, J., Rutigliano, G., Rocchetti, M., Dell'Osso, L., Politi, P., Borgwardt, S., Reilly, T., Valmaggia, L., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2017). Improving Prognostic Accuracy in Subjects at Clinical High Risk for Psychosis: Systematic Review of Predictive Models and Meta-analytical Sequential Testing Simulation. *Schizophrenia bulletin*, 43(2), 375–388. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw098>
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Picker, H., & Klosterkötter, J. (2006). WC1C Development and evaluation of the Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A). *Schizophrenia Research*, 86, S4–S5. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(06\)70014-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(06)70014-7)
- Schultze-Lutter, F. (2009). Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 5–8. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn139>
- Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., & Ruhrmann, S. (2011). The near Babylonian speech confusion in early detection of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 653–655. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr039>
- Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2014). Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophrenia Research*, 154(1–3), 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.02.010>
- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., ... Klosterkötter, J. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 30(3), 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>
- Secher, R. G., Hjorthøj, C. R., Austin, S. F., Thorup, A., Jeppesen, P., Mors, O., & Nordentoft, M. (2015). Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 41(3), 617–626. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu155>
- Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Meyer, E. C., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Christensen, B. K., Hawkins, K., Heaton, R., Keefe, R. S., Heinssen, R., Cornblatt, B. A., & North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Archives of general psychiatry*, 67(6), 578–588. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.66>
- Seidman, L. J., Shapiro, D. I., Stone, W. S., Woodberry, K. A., Ronzio, A., Cornblatt, B. A., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Tsuang, M. T., Walker, E. F., & Woods, S. W. (2016). Association of Neurocognition with Transition to Psychosis: Baseline Functioning in the Second Phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *JAMA psychiatry*, 73(12), 1239–1248. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2479>

- Shah, J. L., Crawford, A., Mustafa, S. S., Iyer, S. N., Joobar, R., & Malla, A. K. (2017). Is the Clinical High-Risk State a Valid Concept? Retrospective Examination in a First-Episode Psychosis Sample. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, *68*(10), 1046–1052. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201600304>
- Shin, Y. S., Kim, S.-Y., Lee, T. Y., Hur, J.-W., Shin, N. Y., Kim, S. N., ... Kwon, J. S. (2016). Longitudinal change in neurocognition and its relation to symptomatic and functional changes over 2 years in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *174*(1-3), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.024>
- Simon, A. E., Lauber, C., Ludewig, K., Braun-Scharm, H., Umbricht, D. S., & Swiss Early Psychosis Project. (2005). General practitioners and schizophrenia: results from a Swiss survey. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *187*, 274–281. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.3.274>
- Simon, A. E., Roth, B., Zmilacher, S., Isler, E., & Umbricht, D. (2007). Developing services for the early detection of psychosis: a critical consideration of the current state of the art. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *16*(2), 96–103. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-0579-7>
- Simon, A. E., Lester, H., Tait, L., Stip, E., Roy, P., Conrad, G., ... Umbricht, D. (2009a). The International Study on General Practitioners and Early Psychosis (IGPS). *Schizophrenia Research*, *108*(1-3), 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.004>
- Simon, A. E., Lester, H., Tait, L., Stip, E., Roy, P., Conrad, G., ... Umbricht, D. (2009b). The International Study on General Practitioners and Early Psychosis (IGPS). *Schizophrenia Research*, *108*(1-3), 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.004>
- Simon, A. E., Velthorst, E., Nieman, D. H., Linszen, D., Umbricht, D., & de Haan, L. (2011). Ultra-high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. *Schizophrenia Research*, *132*(1), 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.002>
- Simon, A. E., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Velthorst, E., de Haan, L., & Fusar-Poli, P. (2013). Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Research*, *209*(3), 266–272. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.004>
- Singh, S. P., Paul, M., Ford, T., Kramer, T., Weaver, T., McLaren, S., Hovish, K., Islam, Z., Belling, R., & White, S. (2010). Process, outcome and experience of transition from child to adult mental healthcare: multiperspective study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *197*(4), 305–312. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.075135>
- Souaiby, L., Gaillard, R., & Krebs, M.-O. (2016). Durée de psychose non traitée : état des lieux et analyse critique. *L'Encéphale*, *42*(4), 361–366. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.09.007>
- Stanford, A. D., Messinger, J., Malaspina, D., & Corcoran, C. M. (2011). Theory of Mind in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *131*(1-3), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.005>
- Stefanis, N. C., Hanssen, M., Smirnis, N. K., Avramopoulos, D. A., Evdokimidis, I. K., Stefanis, C. N., Verdoux, H., & Van Os, J. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological medicine*, *32*(2), 347–358. <https://doi.org/10.1017/s0033291701005141>
- Stojanovic, A., Martorell, L., Montalvo, I., Ortega, L., Monseny, R., Vilella, E., & Labad, J. (2014). Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, *41*, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.005>
- Stowkowy, J., Liu, L., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Matheron, D. H., & Addington, J. (2016). Early traumatic experiences, perceived discrimination and conversion to psychosis in those at clinical high risk for psychosis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *51*(4), 497–503. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1182-y>
- Strauss, J. S. (1969). Hallucinations and delusions as points on continua function. Rating scale evidence. *Archives of general psychiatry*, *21*(5), 581–586. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1969.01740230069010>
- Sullivan, H. S. (1994). The onset of schizophrenia. 1927. *The American Journal of Psychiatry*, *151*(6 Suppl), 134–

- Sullivan, S. A., Hamilton, W., Tilling, K., Redaniel, T., Moran, P., & Lewis, G. (2018). Association of Primary Care Consultation Patterns with Early Signs and Symptoms of Psychosis. *JAMA network open*, *1*(7), e185174. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5174>
- Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D., Yung, A., McGorry, P. D., Wood, S. J., van Erp, T. G., Thompson, P. M., Toga, A. W., Cannon, T. D., & Pantelis, C. (2009). Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophrenia research*, *108*(1-3), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.026>
- Suzuki, Kouta & Niimura, Hidehito & Yamazawa, Ryoko & Nemoto, Takahiro & Murakami, Masaaki & Mimura, Masaru & Mizuno, Masafumi. (2018). Is it possible to implement community care based on mental health in Japan? A comparison between decade ago and present on Duration of Untreated Psychosis (DUP). *Asian Journal of Psychiatry*. 33. [10.1016/j.ajp.2018.03.013](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.03.013).
- Takahashi, T., Wood, S. J., Yung, A. R., Soulsby, B., McGorry, P. D., Suzuki, M., ... Pantelis, C. (2009). Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *66*(4), 366-376. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.12>
- Tang, J. Y., Wong, G. H., Hui, C. L., Lam, M. M., Chiu, C. P., Chan, S. K., Chung, D. W., Tso, S., Chan, K. P., Yip, K. C., Hung, S. F., & Chen, E. Y. (2010). Early intervention for psychosis in Hong Kong--the EASY programme. *Early intervention in psychiatry*, *4*(3), 214-219. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2010.00193.x>
- Tay, S. A., Yuen, S., Lim, L. K., Pariyasami, S., Rao, S., Poon, L. Y., & Verma, S. (2015). Support for Wellness Achievement Programme (SWAP): clinical and demographic characteristics of young people with at-risk mental state in Singapore. *Early intervention in psychiatry*, *9*(6), 516-522. <https://doi.org/10.1111/eip.12176>
- Tee, K., Ehmann, T. S., & MacEwan, G. W. (2003). Early psychosis identification and intervention. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, *54*(4), 573. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.4.573>
- Theodoridou, A., Heekeren, K., Dvorsky, D., Metzler, S., Franscini, M., Haker, H., Kawohl, W., Rüschi, N., Walitza, S., & Rössler, W. (2014). Early Recognition of High Risk of Bipolar Disorder and Psychosis: An Overview of the ZInEP "Early Recognition" Study. *Frontiers in public health*, *2*, 166. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00166>
- M, Theuma & Read, John & Moskowitz, Andrew & Stewart, Alistair. (2007). Evaluation of a New Zealand early intervention service for psychosis. *New Zealand Journal of Psychology*. 36. 119-128.
- Thompson, A. D., Bartholomeusz, C., & Yung, A. R. (2011). Social cognition deficits and the "ultra-high-risk" for psychosis population: a review of literature. *Early Intervention in Psychiatry*, *5*(3), 192-202. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2011.00275.x>
- Thompson, A. D., Nelson, B., Yuen, H. P., Lin, A., Amminger, G. P., McGorry, P. D., Wood, S. J., & Yung, A. R. (2014). Sexual trauma increases the risk of developing psychosis in an ultra-high-risk "prodromal" population. *Schizophrenia bulletin*, *40*(3), 697-706. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt032>
- Thorup, A. A., Jepsen, J. R., Ellersgaard, D. V., Burton, B. K., Christiani, C. J., Hemager, N., Skjærbæk, M., Ranning, A., Spang, K. S., Gantriis, D. L., Greve, A. N., Zahle, K. K., Mors, O., Plessen, K. J., & Nordentoft, M. (2015). The Danish High Risk and Resilience Study--VIA 7--a cohort study of 520 7-year-old children born of parents diagnosed with either schizophrenia, bipolar disorder or neither of these two mental disorders. *BMC psychiatry*, *15*, 233. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0616-5>
- Treen, D., Batlle, S., Mollà, L., Forcadell, E., Chamorro, J., Bulbena, A., & Perez, V. (2016). Are there glutamate abnormalities in subjects at high risk mental state for psychosis? A review of the evidence. *Schizophrenia Research*, *171*(1-3), 166-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.005>
- Turner, M. (2002). Evaluation of Early Intervention for Psychosis Services in New Zealand: what works? Health Research Council of New Zealand, 978-0-908700-12-7.
- Turner, M., Turner, M., Smith-Hamel, C., & Mulder, R. (2006). Pathways to Care in a New Zealand First episode of

- Psychosis Cohort. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(5), 421–428. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01818.x>
- Turner, Mark & Smith-Hamel, Cecilia & Mulder, Roger. (2007). Prediction of twelve-month service disengagement from an early intervention in psychosis service. *Early Intervention in Psychiatry*. 1. 276 - 281. [10.1111/j.1751-7893.2007.00039.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2007.00039.x).
- Tuomainen, H., Schulze, U., Warwick, J., Paul, M., Dieleman, G. C., Franić, T., Madan, J., Maras, A., McNicholas, F., Purper-Ouakil, D., Santosh, P., Signorini, G., Street, C., Tremmery, S., Verhulst, F. C., Wolke, D., Singh, S. P., & MILESTONE consortium (2018). Managing the link and strengthening transition from child to adult mental health Care in Europe (MILESTONE): background, rationale and methodology. *BMC psychiatry*, 18(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1758-z>
- Uhlhaas, Peter & Gajwani, Ruchika & Gross, Joachim & Gumley, Andrew & Lawrie, Stephen & Schwannauer, Matthias. (2017). The Youth Mental Health Risk and Resilience Study (YouR-Study). *BMC Psychiatry*. 17. 43. [10.1186/s12888-017-1206-5](https://doi.org/10.1186/s12888-017-1206-5).
- Uttinger, M., Koranyi, S., Pappmeyer, M., Fend, F., Ittig, S., Studerus, E., ... Riecher-Rössler, A. (2018). Early detection of psychosis: helpful or stigmatizing experience? A qualitative study. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(1), 66–73. <https://doi.org/10.1111/eip.12273>
- Vaingankar, J. A., Rekhi, G., Subramaniam, M., Abdin, E., & Chong, S. A. (2013). Age of onset of life-time mental disorders and treatment contact. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 48(5), 835–843. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0601-y>
- Valmaggia, L. R., McCrone, P., Knapp, M., Woolley, J. B., Broome, M. R., Tabraham, P., ... McGuire, P. K. (2009). Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychological Medicine*, 39(10), 1617–1626. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005613>
- Valmaggia, L. R., Byrne, M., Day, F., Broome, M. R., Johns, L., Howes, O., Power, P., Badger, S., Fusar-Poli, P., & McGuire, P. K. (2015). Duration of untreated psychosis and need for admission in patients who engage with mental health services in the prodromal phase. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 207(2), 130–134. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.150623>
- Van der Gaag, M., Smit, F., Bechdolf, A., French, P., Linszen, D. H., Yung, A. R., McGorry, P., & Cuijpers, P. (2013). Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophrenia research*, 149(1-3), 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.004>
- Van Donkersgoed, R. J. M., Wunderink, L., Nieboer, R., Aleman, A., & Pijnenborg, G. H. M. (2015). Social Cognition in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis: A Meta-Analysis. *PloS One*, 10(10), e0141075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141075>
- van Os, J., Bijl, R., & Ravelli, A. (2000). Strauss (1969) revisited: A psychosis continuum in the general population? *Schizophrenia Research*, 41(1), 8. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)90323-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)90323-2)
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39(2), 179–195. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003814>
- Van Os, J., & Linscott, R. J. (2012). Introduction: The Extended Psychosis Phenotype--Relationship with Schizophrenia and With Ultrahigh Risk Status for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 227–230. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr188>
- Van Os, J., & Reininghaus, U. (2016). Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 15(2), 118–124. <https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- Van Os, J., & Guloksuz, S. (2017). A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(2), 200–206. <https://doi.org/10.1002/wps.20423>

- Velthorst, E., Meyer, E. C., Giuliano, A. J., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., ... Seidman, L. J. (2019). Neurocognitive profiles in the prodrome to psychosis in NAPLS-1. *Schizophrenia Research*, 204, 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.038>
- Verdoux H. (2007). The current state of adult mental health care in France. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257(2), 64–70. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0693-z>
- Verma, S., Poon, L. Y., Subramaniam, M., Abdin, E., & Chong, S. A. (2012). The Singapore Early Psychosis Intervention Programme (EPIP): A programme evaluation. *Asian journal of psychiatry*, 5(1), 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.02.001>
- Verma, S., Poon, L. Y., Lee, H., Rao, S., & Chong, S. A. (2012). Evolution of early psychosis intervention services in Singapore. *East Asian archives of psychiatry: official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi : Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*, 22(3), 114–117.
- Von Reventlow, H. G., Krüger-Özgürdal, S., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Heinz, A., Patterson, P., ... Juckel, G. (2014). Pathways to care in subjects at high risk for psychotic disorders -a European perspective. *Schizophrenia Research*, 152(2-3), 400–407. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.031>
- Walker, E. F., Cornblatt, B. A., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Woods, S. W., & Heinssen, R. (2009). The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression: a naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophrenia research*, 115( 1 ), 5 0 – 5 7 . <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.023>
- Walker, E. F., Trotman, H. D., Pearce, B. D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Mathalon, D. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., & Woods, S. W. (2013). Cortisol levels and risk for psychosis: initial findings from the North American prodrome longitudinal study. *Biological psychiatry*, 74( 6 ), 4 1 0 – 4 1 7 . <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.016>
- Walterfang, M., McGuire, P., Yung, A., Phillips, L., Velakoulis, D., Wood, S., . . . Pantelis, C. (2008). White matter volume changes in people who develop psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 193(3), 210-215. doi:10.1192/bjp.bp.107.043463
- Wang, P. S., Berglund, P., Olfson, M., Pincus, H. A., Wells, K. B., & Kessler, R. C. (2005). Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 603–613. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.603>
- Wilson, J. (2000). Mental health services in New Zealand. *International Journal of Law and Psychiatry*. 215-228. doi:10.1016/s0160-2527(00)00032-7
- Wiltink, S., Velthorst, E., Nelson, B., McGorry, P. M., & Yung, A. R. (2015). Declining transition rates to psychosis: the contribution of potential changes in referral pathways to an ultra-high-risk service. *Early intervention in psychiatry*, 9(3), 200–206. <https://doi.org/10.1111/eip.12105>
- Winkler, P., Krupchanka, D., Roberts, T., Kondratova, L., Machů, V., Höschl, C., Sartorius, N., Van Voren, R., Aizberg, O., Bitter, I., Cerga-Pashoja, A., Deljkovic, A., Fanaj, N., Germanavicius, A., Hinkov, H., Hovsepyan, A., Ismayilov, F. N., Ivezic, S. S., Jarema, M., Jordanova, V., ... Thornicroft, G. (2017). A blind spot on the global mental health map: a scoping review of 25 years' development of mental health care for people with severe mental illnesses in central and eastern Europe. *The lancet. Psychiatry*, 4(8), 634–642. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30135-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30135-9)
- Wong, Gloria & Chiu, Cindy & Lam, May & Chung, Wai & Tso, Steve & Chan, Kathy & Yip, K & Hung, S & Chen, Eric & Wong, Gloria HY & Hui, Christy & Chiu, Cindy & Chung, Dicky & Yip, Kc & Hung, Sf & Chen, yh. (2008). Early detection and intervention of psychosis in Hong Kong: experience of a population-based intervention programme. 286 *Clinical Neuropsychiatry*. 5.
- Wong, G. H., Hui, C. L., Tang, J. Y., Chang, W. C., Chan, S. K., Xu, J. Q., Lin, J. J., Lai, D. C., Tam, W., Kok, J., Chung, D., Hung, S. F., & Chen, E. Y. (2012). Early intervention for psychotic disorders: Real-life implementation in Hong Kong. *Asian journal of psychiatry*, 5( 1 ), 6 8 – 7 2 . <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.01.001>

- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 165(5), 579–587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>
- Woods, S. W., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinsen, R., ... McGlashan, T. H. (2009). Validity of the Prodromal Risk Syndrome for First Psychosis: Findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 894–908. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp027>
- Woodward, N. D., Karbasforoushan, H., & Heckers, S. (2012). Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 169(10), 1092–1099. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010056>
- World Health Organization (2012). Making health services adolescent friendly: developing national quality standards for adolescent-friendly health services. ISBN: 978-92-4-069105-6
- Xu, Z., Mayer, B., Müller, M., Heekeren, K., Theodoridou, A., Dvorsky, D., Metzler, S., Oexle, N., Walitza, S., Rössler, W., & Rüsç, N. (2016). Stigma and suicidal ideation among young people at risk of psychosis after one year. *Psychiatry research*, 243, 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.041>
- Yang, L. H., Link, B. G., Ben-David, S., Gill, K. E., Girgis, R. R., Brucato, G., ... Corcoran, C. M. (2015). Stigma related to labels and symptoms in individuals at clinical high-risk for psychosis. ; *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.004>
- Yung, A. R., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Jackson, H. J., Patton, G. C., & Rakkar, A. (1996). Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 283–303.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 353–370.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 30(5), 587–599. <https://doi.org/10.3109/00048679609062654>
- Yung, A. R. (2003). Commentary: The schizophrenia prodrome: a high-risk concept. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 859–865.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003a). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophrenia Research*, 60(1), 21–32.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003b). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophrenia Research*, 60(1), 21–32.
- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell’Olio, M., ... Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(11-12), 964–971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>
- Yung, Alison & MCGorry, Patrick & Francey, Shona & Nelson, Barnaby & Baker, Kathryn & Phillips, Lisa & Berger, Gregor & Amminger, G. (2007). PACE: A specialised service for young people at risk of psychotic disorders. *The Medical journal of Australia*. 187. S43-6. 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01336.x.
- Yung, A. R., Yuen, H. P., Berger, G., Francey, S., Hung, T.-C., Nelson, B., ... McGorry, P. (2007). Declining transition rate in ultra-high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 673–681. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm015>
- Yung, A. R., Nelson, B., Thompson, A., & Wood, S. J. (2010). The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophrenia Research*, 120(1–3), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.014>
- Yung, A. R., Nelson, B., Thompson, A. D., & Wood, S. J. (2010). Should a "Risk Syndrome for Psychosis" be included in the DSM V? *Schizophrenia research*, 120(1–3), 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.017>

- Yung, A. R., & Nelson, B. (2011). Young people at ultra-high risk for psychosis: research from the PACE clinic. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 33 Suppl 2, s143–s160. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462011000600003>
- Zarogianni, E., Storkey, A. J., Borgwardt, S., Smieskova, R., Studerus, E., Riecher-Rössler, A., & Lawrie, S. M. (2017). Individualized prediction of psychosis in subjects with an at-risk mental state. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.061>
- Zäske, H., Freimüller, L., Wölwer, W., & Gaebel, W. (2014). Antistigma-Kompetenz in der psychiatrischen Versorgung: Ergebnisse der Pilotierung einer berufsgruppenübergreifenden Weiterbildung [Anti-stigma competence for mental health professionals: results of a pilot study of a further education programme for people working in psychiatric and psychosocial settings]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 82(10), 586–592. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385130>
- Zeni-Graiff, M., Rizzo, L. B., Mansur, R. B., Maurya, P. K., Sethi, S., Cunha, G. R., Asevedo, E., Pan, P., Zugman, A., Yamagata, A. S., Higuchi, C., Bressan, R. A., Gadelha, A., & Brietzke, E. (2016). Peripheral inflammatory abnormalities in ultra-high risk of developing psychosis. *Schizophrenia research*, 176(2-3), 191–195. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.031>
- Ziermans, T., de Wit, S., Schothorst, P., Sprong, M., van Engeland, H., Kahn, R., & Durston, S. (2014). Neurocognitive and clinical predictors of long-term outcome in adolescents at ultra-high risk for psychosis: a 6-year follow-up. *PloS one*, 9(4), e93994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093994>

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Louise SIMONNEAU

## **ÉTATS MENTAUX À RISQUE DE TRANSITION PSYCHOTIQUE: REVUE DE LA LITTÉRATURE EN FRANCE ET À L'ÉTRANGER**

### RESUME :

Depuis les années 1990, la prise en charge des troubles psychotiques émergents, et notamment des premiers épisodes psychotiques, s'est largement répandue à travers le monde. En ce qui concerne les états mentaux à risque de transition psychotique, leur prise en charge est moins bien codifiée. Notre travail consistait en une revue de la littérature, dont l'objectif était de dresser un état des lieux le plus exhaustif possible de l'offre de soins dans le domaine des états mentaux à risque, à l'international et en France.

Nous avons montré que les services d'intervention précoce étaient désormais bien implantés dans les pays occidentaux, notamment anglo-saxons et scandinaves, ainsi qu'en Europe de l'ouest et dans certaines régions asiatiques. Il existe plusieurs réseaux nationaux ou régionaux qui coordonnent leurs implémentations et produisent des recommandations. En France, les premiers programmes sont nés il y a une vingtaine d'années à Paris, mais se sont étendus tardivement sur le territoire. Cependant, leur nombre s'est rapidement accru ces dernières années, malgré l'existence de nombreuses barrières économiques, organisationnelles et scientifiques. D'autre part, l'approche des états mentaux à risque est en cours d'évolution grâce au développement de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques, avec par exemple la création dans plusieurs pays de centres dédiés à la santé mentale des jeunes, à l'instar du dispositif Maisons des Adolescents en France. Au terme de cette revue, il nous paraît faisable de développer largement en France des programmes de soins dédiés aux jeunes à risque de transition, efficaces et acceptables.

MOTS CLES : Psychose émergente; États mentaux à risque de transition; Santé publique; Prévention en psychiatrie, Détection précoce des troubles psychiatriques; Services d'intervention précoce pour psychose

## **AT RISK MENTAL STATE FOR PSYCHOSIS: LITERATURE REVIEW IN FRANCE AND ABROAD**

### ABSTRACT:

Since the 1990's, early intervention in psychosis, especially in first episode, has been widely developed in the world. The interventions are not as well codified regarding the at risk mental state for psychosis. Our work was a literature review, which aimed to describe the current state of affairs about early intervention in at risk mental state, at international level and in France.

We showed that early intervention services for psychosis were now well established in the western world, particularly in Anglo-Saxon and Scandinavian countries, as well as in Western Europe and in some Asian areas. Several national or regional networks have been created; they coordinate the implementation of clinical services and edit guidelines. In France, the very first programs were born approximately twenty years ago, but they extended belatedly in the country. However, their number are now growing quickly since the last years, despite many obstacles at economical, organisational and scientific levels. Furthermore, the at risk mental state approach is evolving thanks to new diagnostic and therapeutic strategies, for example the establishment of youth mental health services (like the Maisons des Adolescents system) in several countries. At the end of this work, it seems manageable to implement widely early intervention programs for at risk mental state in France, in an effective and acceptable way.

KEY WORDS: Early psychosis; At risk mental state for psychosis; Public health; Prevention in psychiatry; Early detection of psychiatric disorders, Early intervention services for psychosis