



**HAL**  
open science

# Antécédents de traits autistiques dans la schizophrénie : une moins bonne tolérance neurologique aux Antipsychotiques Atypiques

Léa Connen de Kerillis

## ► To cite this version:

Léa Connen de Kerillis. Antécédents de traits autistiques dans la schizophrénie : une moins bonne tolérance neurologique aux Antipsychotiques Atypiques. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03464229

**HAL Id: dumas-03464229**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03464229v1>**

Submitted on 3 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

Faculté de Santé

**UFR de Médecine**

**Année 2020**

**N° 36**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 04 septembre 2020

Par

**Léa CONNEN DE KERILLIS**

**Antécédents de traits autistiques dans la schizophrénie : une moins  
bonne tolérance neurologique aux Antipsychotiques Atypiques**

Dirigée par M. le Docteur Gilles Martinez

JURY

Mme la Professeure Marie Odile Krebs, PU-PH

Présidente

M. le Docteur Gilles Martinez, PH

Directeur

M. le Professeur Josselin Houenou, PU-PH

Membre du jury

Mme la Professeure Pauline Chaste, PU-PH

Membre du jury

## Remerciements

*A Madame le Professeur Marie-Odile KREBS,*

De me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, de m'avoir reçue pour discuter de ce travail, de m'avoir ouvert les portes du pôle PEPIT et de votre confiance. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

*A Monsieur le Professeur Josselin HOUENOU,*

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de prendre part à ce jury de thèse, de votre disponibilité, votre bienveillance et votre enthousiasme pour la recherche.

*A Madame le Professeur Pauline CHASTE,*

De me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

*Au Docteur Gilles MARTINEZ,*

De me faire le grand honneur de diriger ce travail de thèse, et bien avant cela de m'avoir transmis la vocation de la psychiatrie lors de mon passage au SHU en tant qu'externe. Merci de m'avoir accompagnée par la suite en tant que jeune interne lors de ce semestre au secteur 28 de Maison Blanche, merci pour ton sens clinique, ta pédagogie et ton humanité auprès des patients et pour ces réflexions stimulantes qui ont vu naître des sujets de mini-mémoire et ce sujet de thèse.

Enfin, je te remercie pour ta grande disponibilité, ta bienveillance, ta bonne humeur, ta réassurance dans mes moments de doute, qui ont rendu ce travail plus léger.

*Aux professionnels qui m'ont formée et accompagnée tout au long de mon internat,*

A l'équipe du CAC de Bondy, pour leur bienveillance et leur professionnalisme dans l'accompagnement de mes premiers pas d'interne.

A la si formidable équipe du secteur 14 de l'hôpital de Jossigny pour votre accueil chaleureux et la confiance que vous m'avez accordé. Au Dr Frémont pour son érudition et son sens de la transmission, et au Dr Gravier pour sa justesse clinique, son implication, son humanité, son accompagnement si précieux.

A l'équipe de l'unité 72 heures du Centre Hospitalier André Mignot, et en particulier au Dr Larquet pour ses entretiens supervisés d'une grande richesse, au Dr Aubineau, et au Dr

Dumas, pour leur implication et leur humanité, ainsi qu'au Dr Lin, au Dr Maignan et au Dr Lardinois.

A l'équipe du secteur 28 de Maison Blanche, tout particulièrement à Elfie, Stéphane et Amélie qui m'ont si bien accueillie et soutenue.

A l'équipe de la PUL au CHU Sud Réunion, tout particulièrement au Dr Maurel-Jego pour sa sympathie et son aide lors de mes premiers pas en pédopsychiatrie, au Dr Lagard pour sa disponibilité pour répondre à mes nombreuses questions, ainsi qu'à Thomas, Virginie, Laurence et Stéphanie pour votre gentillesse et votre patience.

A l'équipe de gérontopsychiatrie de l'hôpital Charles Foix, tout spécialement au Dr Bouché pour ses enseignements au lit du malade mais aussi au Dr Delmaire pour son humour à toute épreuve.

A toute l'équipe du centre de réhabilitation et de remédiation cognitive du CH Albert Chenevier, ainsi qu'à l'équipe des centres experts, tout particulièrement au Pr Schurhoff, au Dr Pignon, au Dr Le Juste et au Dr Pelletier.

A toute l'équipe de Pédopsychiatrie Périnatale 93I03 pour votre accueil bienveillant.

Aux patients et à leurs familles pour leur confiance et leurs précieux enseignements de chaque jour.

A ma famille, en particulier mes parents, mes sœurs et mon frère, ma tribu, pour votre soutien sans faille tout au long de ces 11 années, merci de votre patience à toute épreuve, de votre amour inconditionnel et d'avoir toujours cru en moi. A mes grands-parents pour votre affection et votre présence, à mon grand-père parti trop tôt, j'ai tenté de garder un peu de ta rigueur et j'aurais aimé pouvoir te rendre fier.

A tous mes amis, de la danse, du lycée, à ceux rencontrés sur les bancs de la fac, aux cours Pasteur, en stage d'externat, à Montréal et aux autres, qui se reconnaîtront tous, pour votre patience, votre écoute, votre présence et tous ces moments de partage pendant toutes ces années et je l'espère encore de nombreuses autres.

A mes co-internes et au joyeux petit groupe du « café-littéraire » qui pour certains sont devenus de précieux amis, merci pour votre soutien, nos échanges stimulants et ressourçants et ces liens créés au fil des années.

Enfin à Jérémy, pour ton soutien dans la réalisation de ce travail, ton aide patiente à la mise en page, mais surtout pour ta présence essentielle, ce quotidien partagé et tous nos projets qui me portent.

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>REMERCIEMENTS</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>TABLE DES FIGURES</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>INTRODUCTION</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....   | <b>12</b> |
| I    SCHIZOPHRENIE ET AUTISME : EVOLUTION DES CONCEPTS.....                            | 13        |
| A. <i>Emergence des concepts et évolution nosographique à travers l'histoire</i> ..... | 13        |
| 1)    De la démence précoce à la schizophrénie .....                                   | 13        |
| 2)    De l'autisme schizophrénique à la pathologie autistique.....                     | 14        |
| 3)    L'évolution des classifications .....  | 16        |
| B. <i>Les concepts actuels</i> .....   | 18        |
| 1)    Le spectre de la schizophrénie .....   | 18        |
| a)    Epidémiologie.....   | 18        |
| b)    Un diagnostic clinique .....   | 19        |
| c)    Les modes d'entrée dans la maladie .....   | 21        |
| 2)    Le TSA.....  | 25        |
| a)    Epidémiologie.....   | 25        |
| b)    Un diagnostic clinique .....   | 25        |
| c)    Comorbidités psychiatriques du TSA.....  | 26        |
| II    SCHIZOPHRENIE ET TSA : DES TROUBLES DU NEURO-DEVELOPPEMENT.....                  | 27        |
| A. <i>Le modèle neuro-développemental de la schizophrénie</i> .....                    | 27        |
| 1)    Les données de l'imagerie cérébrale.....   | 28        |
| 2)    Les facteurs génétiques.....   | 29        |
| 3)    Les facteurs environnementaux.....   | 31        |
| 4)    La théorie de la double atteinte.....  | 32        |
| B. <i>Neuro-développement et formes précoces de schizophrénie</i> .....                | 34        |
| C. <i>Arguments pour un lien entre schizophrénie et TSA</i> .....                      | 38        |
| 1)    Arguments épidémiologiques .....   | 38        |
| 2)    Arguments cliniques.....   | 39        |
| 3)    Arguments génétiques .....   | 40        |
| 4)    Arguments environnementaux .....   | 41        |
| 5)    Arguments en imagerie.....   | 42        |
| III    LA TOLERANCE DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES.....                                | 43        |
| A. <i>Généralités</i> .....  | 43        |
| 1)    La naissance des Antipsychotiques Atypiques .....                                | 43        |
| 2)    L'efficacité des Antipsychotiques Atypiques .....                                | 44        |
| 3)    La tolérance des Antipsychotiques Atypiques.....                                 | 47        |
| B. <i>Liens entre la tolérance, l'observance et le pronostic</i> .....                 | 50        |
| C. <i>La tolérance neurologique des APA</i> .....                                      | 51        |
| 1)    Dans la schizophrénie.....   | 51        |
| 2)    Dans les formes de schizophrénie précoce .....                                   | 54        |
| 3)    Chez les sujets avec un mauvais développement prémorbide .....                   | 56        |
| 4)    Dans l'autisme .....   | 57        |
| 5)    Dans la schizophrénie avec un TSA comorbide .....                                | 59        |
| <b>ETUDE CLINIQUE</b> .....  | <b>62</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b> .....   | <b>63</b> |
| <b>MATERIELS ET METHODES</b> .....  | <b>64</b> |
| I    PARTICIPANTS .....   | 64        |
| II   EVALUATION COGNITIVE ET PSYCHOPATHOLOGIQUE .....   | 65        |
| III  EVALUATION DES TRAITS AUTISTIQUES DANS LA TRAJECTOIRE PRECOCE .....  | 65        |
| IV   EVALUATION DE LA TOLERANCE NEUROLOGIQUE.....   | 66        |
| V    ANALYSE STATISTIQUE.....   | 67        |
| <b>RÉSULTATS</b> .....  | <b>68</b> |
| I    CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES .....   | 68        |
| II   EVALUATION DE LA TOLERANCE NEUROLOGIQUE.....   | 70        |
| III  CONTROLE SUR LA DOSE D’APA .....   | 74        |
| IV   CONTROLE SUR LE SCORE BPRS .....   | 74        |
| V    CONTROLE SUR LA PANSS TOTALE .....   | 74        |
| VI   CONTROLE SUR LA PANSS NEGATIVE.....  | 74        |
| VII  CONTROLE SUR LA PANSS GENERALE.....  | 75        |
| <b>DISCUSSION</b> .....   | <b>76</b> |
| I    CONTEXTE ET PRINCIPAUX RESULTATS.....  | 76        |
| II   COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE .....   | 77        |
| A. <i>Une moins bonne tolérance neurologique non influencée par la dose d’APA reçue</i> .....                             | 77        |
| B. <i>Comparaison avec les résultats aux échelles de tolérance neurologique</i> .....                                     | 78        |
| C. <i>Un sous-groupe de patients homogène</i> .....   | 80        |
| D. <i>Les traits autistiques et la tolérance neurologique comme indicateurs de la charge neuro-développementale</i> ..... | 82        |
| E. <i>Implications sur le plan thérapeutique</i> .....  | 84        |
| F. <i>Implications en recherche clinique</i> .....  | 85        |
| III  LES LIMITES.....   | 86        |
| <b>CONCLUSION</b> .....   | <b>87</b> |
| <b>CONCLUSION GENERALE</b> .....  | <b>88</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | <b>90</b> |

## Liste des abréviations

|          |   |
|----------|---|
| ADI-R:   | Autism Diagnostic Interview–revised   |
| ADOS:    | Autism Diagnostic Observation Schedule  |
| AIMS:    | Abnormal Involuntary Movement Scale   |
| ALE:     | Anatomical Likelihood Estimation  |
| APA:     | AntiPsychotiques Atypiques  |
| BLIPS:   | Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms                                 |
| BPRS:    | Brief Psychiatric Rating Scale  |
| BSABS:   | Bonn Scale for the Assessment for Basic Symptoms                              |
| CAARMS:  | Comprehensive Assessment of At Risk Mental State                              |
| CCTIRS:  | Comité Consultatif sur le Traitement de l’Information en matière de Recherche |
| CDC:     | Center for Disease Control and Prevention                                     |
| CIM:     | Classification Internationale des Maladies                                    |
| CNIL:    | Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés                        |
| CNV:     | Copy Number Variant   |
| CPP:     | Comité de Protection des Personnes  |
| CPZEQ:   | Equivalent Chlorpromazine   |
| DSM:     | Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders                         |
| DTD:     | Dépistage des Troubles Développementaux                                       |
| FDA:     | Food and Drug Administration  |
| GWAS:    | Genome Wide Association Study   |
| PANSS:   | Positive And Negative Syndrome Scale  |
| PAS:     | Premorbid Adjustment Scale  |
| QI:      | Quotient Intellectuel   |
| SDP:     | Schizophrénie à Début Précoce   |
| SDTP:    | Schizophrénie à Début Très Précoce  |
| TED:     | Trouble Envahissant du Développement  |
| TEDNos : | Trouble Envahissant du Développement Non spécifié                             |
| SAS:     | Simpson Angus Scale   |
| SNM:     | Signes Neurologiques Mineurs  |
| TCA:     | Trouble du Comportement alimentaire   |
| TDAH:    | Trouble du Déficit de l’Attention avec Hyperactivité                          |
| TOC:     | Trouble Obsessionnel Compulsif  |
| TOP:     | Trouble Oppositionnel avec Provocation  |
| TSA:     | Trouble du Spectre de l’Autisme   |
| UHR:     | Ultra High Risk   |
| VBM:     | Voxel-Based Morphometry   |
| WAIS:    | Wechsler Adult Intelligence Scale   |



## Table des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1: Pourcentage de traits autistiques ou de TSA au sein d'une population présentant un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie (d'après Chisholm et al, 2015 ; Kincaid et al, 2017 ; et adapté de la thèse de doctorat de Martinez G., 2017). ..... | 39 |
| Tableau 2: Caractéristiques socio-démographiques des groupes .....  | 68 |
| Tableau 3 : Caractéristiques psychopathologiques et thérapeutiques des groupes .....  | 70 |
| Tableau 4: Evaluation de la tolérance neurologique chez des patients avec schizophrénie en fonction des traits autistiques .....  | 71 |
| Tableau 5: Résultats détaillés des scores aux items de l'échelle de Simpson Angus chez des patients avec schizophrénie selon la présence ou non de traits autistiques.....  | 73 |

## Table des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1: Le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie (d'après Insel et al, 2010).....  | 33 |
| Figure 2: Début et progression de la schizophrénie en fonction des facteurs de risque et des processus neurodéveloppementaux altérés (d'après Millan et al, 2016)..... | 34 |
| Figure 3: Régions communes et distinctes de déficits en matière grise dans la schizophrénie et le TSA (d'après Cheung et al. 2010) .....                               | 42 |
| Figure 4: Représentation graphique des scores de tolérance neurologique de patients avec schizophrénie, selon la présence ou non des traits autistiques .....          | 71 |
| Figure 5: Représentation graphique des résultats à l'échelle de Simpson Angus selon la présence ou non de traits autistiques.....                                      | 73 |

## Introduction

Les concepts de schizophrénie et d'autisme sont étroitement liés, depuis l'introduction initiale du terme d'autisme pour décrire un des symptômes de la schizophrénie. En 1970, l'hypothèse de deux troubles distincts se développe peu à peu et évolue au fil des différentes classifications jusqu'à mener au concept de trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble du spectre de l'autisme (TSA) que nous connaissons désormais dans la cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-V). Par la suite le modèle neuro-développemental de la schizophrénie va questionner de nouveau les rapports entre ces deux troubles, notamment par la découverte de caractéristiques communes cliniquement, en imagerie cérébrale, mais aussi de facteurs de risque génétiques et environnementaux similaires. La comorbidité élevée entre schizophrénie et TSA suggère également un lien développemental entre ces deux pathologies. Sur le plan thérapeutique, la tolérance des traitements de référence de la schizophrénie que sont les Antipsychotiques Atypiques (APA) conditionne l'observance thérapeutique et a donc un impact majeur sur le pronostic. Les patients avec schizophrénie et un mauvais fonctionnement prémorbide ont été décrits dans la littérature comme présentant une moins bonne tolérance, notamment neurologique, des APA. De la même façon les patients avec un trouble du spectre de l'autisme tolèrent mal les neuroleptiques avec des effets secondaires neurologiques prédominants avec les neuroleptiques conventionnels, mais également des symptômes extrapyramidaux variables d'une molécule à l'autre avec les APA. Notre hypothèse est que la présence de traits autistiques dans la trajectoire précoce des patients souffrant de schizophrénie est associée à une moins bonne tolérance neurologique des APA. Néanmoins, il n'existe à notre connaissance aucune étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement à la tolérance neurologique des APA chez les sujets avec schizophrénie présentant des traits autistiques dans leur trajectoire précoce.

Dans un premier temps nous nous intéresserons donc à l'évolution des concepts de schizophrénie et d'autisme à travers l'histoire et à l'évolution des classifications jusqu'aux concepts actuels. Puis nous nous pencherons sur le modèle neuro-développemental de la schizophrénie, notamment au travers des spécificités des formes précoces de schizophrénie, et reviendrons sur les liens développementaux entre schizophrénie et TSA. Enfin nous nous intéresserons aux APA et à leur tolérance, en particulier neurologique par l'intermédiaire des effets indésirables extrapyramidaux dans la schizophrénie et l'autisme.

Dans un second temps nous présenterons une étude clinique dont l'objectif principal est de comparer la tolérance neurologique des APA chez des patients atteints de schizophrénie selon qu'ils présentent ou non des traits autistiques dans leur trajectoire neuro-développementale précoce.

## **REVUE DE LA LITTÉRATURE**

## **I Schizophrénie et autisme : évolution des concepts**

### **A. Emergence des concepts et évolution nosographique à travers l'histoire**

#### **1) *De la démence précoce à la schizophrénie***

Le concept de la maladie qui deviendra par la suite la schizophrénie n'est apparu que tardivement dans l'histoire de la psychiatrie, il y a un peu plus d'un siècle et demi, sous le vocable de démence précoce dans le *Traité des maladies mentales* (1860) de l'aliéniste français Bénédicte Augustin Morel (1809-1973). Par la suite les descriptions cliniques et nosographiques sont nombreuses, de la "psychose unitaire" (1861) de l'aliéniste allemand Wilhem Griesinger, à l'hébéphrénie d'Ewald Hecker (1871) (1), en passant par la "folie typique" (1863) et la première description clinique de la catatonie de Karl Ludwig Kahlbaum.

Néanmoins c'est le psychiatre allemand Emil Kraepelin qui définit pour la première fois le concept de démence précoce en 1893 dans son 4ème *Traité de la Psychiatrie*, comme un processus évolutif dégénératif, débutant à un âge précoce (chez l'adolescent ou le jeune adulte) et conduisant à un affaiblissement mental irrémédiable ("abêtissement"). Par la suite il en décrit avec précision quatre formes dans les 5ème (1896) et 6ème (1899) éditions de son traité. La forme hébéphrénique est caractérisée par les aspects déficitaires intellectuels et une inhibition psychomotrice, la forme catatonique comprend la catatonie et la catalepsie, la forme délirante paranoïde se caractérise par un délire flou, imprécis, sans construction logique, et la forme paranoïde atténuée par un délire plus diffus et une désagrégation de la personnalité plus lente qui deviendra plus tard le groupe des paraphrénies. Sur le plan étiologique, cette maladie est considérée comme endogène, avec une évolution chronique inéluctable.

Dès le 24 avril 1908, lors du congrès de l'association allemande de psychiatrie, le psychiatre suisse Eugen Bleuler remet en question la notion de démence précoce, le pronostic n'évoluant pas inéluctablement vers la détérioration, à l'opposé des démences, et l'âge d'apparition n'étant pas toujours si précoce. Il introduit alors le terme de schizophrénie (du grec "skhizein" qui signifie scission et "phren" qui signifie esprit). Ce néologisme provient de ses conclusions sur le mécanisme de cette maladie, la "Spaltung" (dissociation), à savoir un dysfonctionnement des fonctions associatives aboutissant à une scission des fonctions psychiques. Il conceptualise ses conclusions dans son ouvrage paru en 1911: *Dementia praecox ou groupe des schizophrénies* (2). Il y définit quatre symptômes fondamentaux, présents dans tous les cas de schizophrénie, que sont le désordre du processus d'association, la détérioration des affects, l'ambivalence et un type particulier de comportement marqué par un détachement de la réalité avec la prédominance de la vie intérieure du sujet qu'il nomme "autisme". Les symptômes accessoires sont constitués des délires, des hallucinations, de la catatonie et sont inconstants. Sa conception de la maladie est double, à la fois organique en ce qui concerne les symptômes fondamentaux, et inspirée de son parcours psychanalytique concernant les symptômes accessoires qui sont selon lui analysables comme l'expression d'une adaptation de l'esprit du malade au processus morbide.

## ***2) De l'autisme schizophrénique à la pathologie autistique***

Le terme "autisme" (du grec "autos", soi-même) créé par Bleuler pour décrire un symptôme de la schizophrénie renvoie à un "défaut de rapport affectif" du sujet, rendant compte de l'isolement social de la personne atteinte de schizophrénie, au point qu'il semble uniquement centré sur lui-même.

Le psychiatre américain Léo Kanner reprend ce terme en 1943 dans un article intitulé “Autistic disturbance of affective contact” (“Perturbations autistiques du contact affectif”) pour qualifier un groupe de onze sujets de moins de onze ans qui avaient précédemment reçu un diagnostic de schizophrénie infantile et qui se caractérisaient par les symptômes cardinaux de solitude (aloneness) et d’immuabilité (sameness). Il fera la distinction avec la schizophrénie : « alors que le schizophrène essaye de résoudre son problème en quittant un monde dont il faisait partie et avec lequel il était en contact, nos enfants arrivent progressivement au compromis qui consiste à tâter prudemment un monde auquel ils ont été étranger dès le début » (Kanner, 1943). Plus tard il nommera ce trouble “autisme infantile précoce”, en faisant un trouble primaire dont les caractéristiques sont l’isolement autistique, le désir d’immuabilité et les îlots d’aptitude.

Un an après, le psychiatre autrichien Hans Asperger décrit une “psychopathologie autistique” après l’observation de plus de deux cent enfants, suivis sur une période de 10 ans. Il met en avant une “perturbation du contact”, et tout comme Léo Kanner décrit l’apparition avant l’âge de 3 ans chez ces enfants d’une altération de la communication verbale et non verbale, une tendance à la solitude et à la limitation des relations sociales, une immuabilité, des comportements répétitifs et stéréotypés et un attachement aux objets plus qu’à l’entourage. Il rapporte cependant un possible développement normal du point de vue de l’intelligence et du langage, voire un langage très vite maîtrisé, s’appuyant sur l’observation de quatre de ces enfants. Il observe également des intérêts restreints chez certains de ces enfants, qui les mènent à des carrières brillantes telles celle de Fritz V., devenu professeur d’astronomie. Néanmoins ses travaux resteront peu connus jusqu’à leur redécouverte en 1981 par Lorna Wing et sa publication en 1944 pour définir un Syndrome d’Asperger sur la base de l’observation de trente-deux cas cliniques.



Dès lors, dans les classifications qui émergent, autisme et schizophrénie seront confondus au sein du groupe des psychoses infantiles, l'autisme infantile étant considéré comme le stade précoce de la schizophrénie.

Il faudra attendre les années 1970 pour que l'hypothèse de deux troubles mentaux distincts soit avancée. Le psychiatre Rutter suggère ainsi une nouvelle classification pour la "schizophrénie infantile", constituée selon lui d'au moins trois pathologies distinctes de par leur âge de début: l'autisme, la schizophrénie et la psychose désintégrative (3). De la même façon les travaux de Kolvin relèvent des différences en terme d'âge de début mais aussi d'épidémiologie, de symptomatologie et d'évolution pour étayer l'hypothèse de deux troubles à part entière (4).

### **3) *L'évolution des classifications***

Les classifications nosographiques vont prendre peu à peu en compte l'évolution des rapports entre ces deux troubles.

En 1975, dans la 9eme édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-9), la catégorie des psychoses de l'enfant comprend en son sein l'autisme infantile et la schizophrénie de l'enfant.

Quelques années plus tard, en 1980, la catégorie des Troubles globaux du développement apparaît dans l'axe I de la 3<sup>ème</sup> édition du *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM), regroupant en son sein "l'autisme infantile", "le trouble global du développement débutant dans l'enfance", et "le trouble global atypique du développement".

La présence d'hallucinations, d'idées délirantes et le relâchement des associations renvoient alors exclusivement à la schizophrénie, actant ainsi le caractère exclusif de ces deux

diagnostics. Dans la version révisée du DSM-III, le Trouble Envahissant du Développement (TED) remplace la catégorie des Troubles globaux du développement, et ne comprend plus que le trouble autistique et le TED non spécifié (TED-Nos). Le TED est alors rattaché à l'axe II, et le critère d'âge de début inférieur à 30 mois disparaît.

En 1993 la CIM-10 voit disparaître le diagnostic de schizophrénie infantile. Un an plus tard, le DSM-IV reclasse à nouveau le TED dans les troubles de l'axe I et y ajoute les troubles désintégratifs et le syndrome de Rett. Le critère de début des troubles précoce est également réintroduit (avant 3 ans). Par ailleurs il y est stipulé que le diagnostic de schizophrénie peut se surajouter chez un sujet souffrant au préalable de trouble autistique si « des idées délirantes ou des hallucinations sont présentes pendant au moins un mois, ou moins quand elles répondent favorablement au traitement ».

Ces éditions de la CIM et du DSM intègrent également dans les classifications les travaux de Lorna Wing qui a défini le syndrome d'Asperger sur la base des travaux d'Asperger, enrichis de l'observation de trente-deux cas cliniques (5). Il s'agit d'une forme d'autisme caractérisée entre autres par l'absence de retard du langage et cognitif. Elle est à l'origine de la célèbre "triade de Wing" comprenant des troubles de la relation sociale, des troubles de la communication sociale et des comportements répétitifs et stéréotypés. Wing a également introduit l'idée d'un continuum quantitatif d'altérations sociales et de la communication entre le Syndrome d'Asperger et l'autisme, suggérant l'idée d'un spectre autistique.

Dans le DSM-IV révisé (DSM-IV-TR) le trouble autistique est défini par la présence d'une triade : altération qualitative des interactions sociales, altération qualitative de la communication, et le caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités.

Enfin, en 2013 la 5<sup>ème</sup> édition du DSM propose une approche plus dimensionnelle et remplace le groupe des TED par le diagnostic unique de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), qu'il rattache à la catégorie des troubles neuro-développementaux. Dans cette classification le syndrome de Rett et le trouble désintégratif de l'enfance sont exclus. Par ailleurs, le syndrome d'Asperger n'apparaît plus dans cette classification. La triade symptomatique disparaît au profit d'une dyade, se rapprochant ainsi du concept initial de Kanner.

La schizophrénie est également considérée dans le DSM-V comme appartenant à un spectre de troubles, le "spectre de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques", comprenant la schizotypie, le trouble délirant, le trouble psychotique bref, le trouble schizophréniforme, la schizophrénie, le trouble schizoaffectif, les troubles psychotiques liés à un abus de substance, les troubles psychotiques liés à une maladie autre, la catatonie, et les autres troubles psychotiques spécifiés ou non spécifiés.

## **B. Les concepts actuels**

### ***1) Le spectre de la schizophrénie***

#### **a) Epidémiologie**

La schizophrénie est un trouble psychiatrique fréquent et ubiquitaire, pouvant être à l'origine d'un retentissement fonctionnel majeur, et pouvant entraîner de ce fait un lourd handicap, puisqu'elle figure parmi les vingt premières causes d'invalidité (6). Plus de 23 millions de personnes dans le monde en sont atteintes (7). Néanmoins, contrairement aux données antérieures suggérant une incidence similaire entre les différentes régions du monde (8), les données actuelles sont en faveur d'importantes variations d'incidence entre les lieux. L'incidence médiane est de 15,2/100 000 personnes, avec 80% des estimations variant entre 7,7 et 43/100 000. La sex-ratio est de 1,4 homme pour une femme. Il existe deux pics pour

l'âge de début des troubles: entre 15 et 24 ans avec un sex-ratio légèrement en faveur des hommes, et entre 55 et 64 ans, avec un sex-ratio en faveur des femmes (9).

Comparativement aux natifs d'un pays, les migrants ont un taux d'incidence et de prévalence augmenté. L'urbanicité, le statut économique et la latitude sont également associés à des variations épidémiologiques (10).

Les patients avec schizophrénie ont un risque de décès multiplié par deux à trois en comparaison avec la population générale, sans distinction selon le sexe (taux médian de mortalité toutes causes confondues=2,6) (10). Parmi les causes de décès on retrouve le suicide, mais aussi les affections cardiovasculaires, métaboliques ou infectieuses (7).

#### **b) Un diagnostic clinique**

La symptomatologie de la schizophrénie se caractérise par une grande hétérogénéité, si bien qu'il paraît plus légitime de parler des schizophrénies ou du spectre de la schizophrénie plutôt que d'une seule maladie. L'approche dimensionnelle permet de décrire quatre dimensions symptomatiques principales. La dimension positive se caractérise par un excès de fonctions, qui peut se manifester par des hallucinations ou des idées délirantes principalement. Les hallucinations peuvent être de tout type (auditive, olfactive, cénesthésique, visuelle, gustative) mais les hallucinations auditives sont les plus fréquentes (70% des cas). Les idées délirantes peuvent avoir un contenu varié avec différentes thématiques possibles bien que les thèmes de persécution, de mégalomanie, d'influence ou mystique soient les plus fréquents. Il s'agit d'un délire de type "paranoïde" c'est à dire "flou" et peu structuré.

La dimension négative se caractérise par des déficits de fonction. On retrouve principalement l'anhédonie, le retrait social, l'éroussement affectif, l'avolition, l'alogie.

La dimension de désorganisation est une dimension qui peut avoir trait au comportement ou au cours de la pensée et aux affects, qui sont alors marqués par le trouble des associations, mécanisme pathogénique bien décrit par Bleuler au début du XXe siècle.

Les signes cognitifs constituent la quatrième dimension symptomatique. Ils ne contribuent pas au diagnostic selon le DSM-V du fait de leur manque de spécificité, néanmoins ils constituent un domaine important à explorer car ils sont invalidants et fréquents. Dans une méta-analyse sur les aspects neuropsychologiques de la schizophrénie, les auteurs font la conclusion d'une hétérogénéité de fonctionnement cognitif entre les différents patients mais relèvent en moyenne un déficit cognitif léger à modéré d'approximativement une déviation standard en dessous de la moyenne, d'une stabilité cognitive notable au cours de l'évolution de la maladie. Par ailleurs la sévérité des déficits cognitifs semble être le premier déterminant de l'altération des capacités de fonctionnement (11).

D'après le DSM-V le diagnostic de schizophrénie repose sur en premier lieu (critère A) sur la présence de deux symptômes (ou plus) parmi les idées délirantes, les hallucinations, un discours désorganisé, un comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, des symptômes négatifs. Un symptôme au minimum doit être présent parmi les idées délirantes, les hallucinations et la désorganisation du discours.

Le critère B du DSM-V concerne le niveau de fonctionnement qui doit être altéré durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, et ce dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles, l'hygiène corporelle.

Le critère C concerne la notion de durée pour poser le diagnostic de schizophrénie des signes continus du trouble doivent persister pendant au moins six mois, dont au moins un mois pour

les symptômes de la phase active vus ci-dessus. Le reste du temps il peut s'agir de symptômes négatifs ou de minimum deux symptômes de la phase active atténués.

Le critère D est un critère d'exclusion des troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques et du trouble schizo-affectif. Un trouble de l'humeur durant la phase active de la maladie ne doit pas excéder une courte période de temps.

Par ailleurs les effets des toxiques ou d'une pathologie médicale doivent être exclus.

Les sous-types de schizophrénie (paranoïde, désorganisée, catatonique, indifférenciée et résiduelle) ont été supprimés du DSM-V.

Il est spécifié que le diagnostic de schizophrénie peut être comorbide d'un diagnostic de TSA si les symptômes hallucinatoires et délirants, en plus des autres symptômes nécessaires au diagnostic de schizophrénie, sont importants pendant une durée de temps d'au moins un mois.

Il faut préciser, à partir d'une durée d'un an du trouble, le type de l'épisode (premier épisode, épisodes multiples, trouble continu), et son stade d'évolution (phase aiguë, en rémission partielle, en rémission complète).

Par ailleurs, la sévérité des symptômes psychotiques primaires peut être spécifiée en prenant en compte l'intensité la plus sévère au cours des sept derniers jours, sur une échelle de cinq points allant de 0 (absent), à 4 (présent et grave).

### **c) Les modes d'entrée dans la maladie**

La phase prémorbide est la phase qui s'étend de la naissance du sujet à l'apparition des premiers signes de la maladie. Un grand nombre d'études rétrospectives puis prospectives a été réalisé sur ces anomalies prémorbides à partir des années 1950, notamment sur des populations à haut-risque (HR) génétique. Les études HR portaient notamment sur les enfants

de sujets avec schizophrénie comme dans l'étude débutée en 1952 à New York (12). Chez ces sujets des retards ou des anomalies du développement moteur, émotionnel, cognitif, et/ou social précoces apparaissent associées à la survenue d'une schizophrénie à l'âge adulte (13).

Ainsi ont été retrouvés durant cette phase prémorbide chez des individus développant par la suite une schizophrénie :

- des anomalies motrices avec des altérations du développement psychomoteur, notamment des acquisitions précoces (position assise, marche, propreté) (14), et la présence de signes neurologiques mineurs (SNM) repérables dès l'enfance (15). Il s'agit d'anomalies neurologiques subtiles et diffuses et regroupant des troubles de la coordination motrice, de l'équilibre, de l'intégration sensorielle ou encore de la latéralisation, ainsi que des mouvements anormaux (16).
- des anomalies comportementales à type d'isolement, de préférence pour les jeux solitaires, de passivité, d'introversion ou d'agressivité (17). Une fréquence accrue des pensées magiques et d'anomalies de perceptions ont également été retrouvées ainsi que des traits de personnalité schizotypique (18),
- des troubles psychiatriques de l'axe I plus fréquents tels que le Trouble avec Déficit de l'Attention et Hyperactivité (TDAH), la dépression, le Trouble Oppositionnel avec Provocation (TOP), les troubles anxieux et le trouble des conduites (18),
- des difficultés cognitives touchant les fonctions attentionnelles, exécutives, mnésiques et de vitesse de traitement ayant pour conséquence une altération des performances scolaires (19). On retrouve également des anomalies de la fluence verbale (18) et des atteintes de la cognition sociale chez des apparentés de patients avec schizophrénie

notamment sur des tâches de reconnaissance des émotions faciales et de théorie de l'esprit (20).

La phase prodromique couvre la période allant des premiers signes annonciateurs de la maladie, qualifiés de prodromes (du grec prodromos, “avant-coureur”), à l'apparition des premiers symptômes franchement psychotiques quelques mois ou années plus tard. En 1932 Mayer-Gross décrit ces symptômes précurseurs spécifiques et aspécifiques et anticipe le concept de prodromes initiaux qui sera développé par la suite (21). La période des prodromes initiaux, par opposition aux prodromes de rechute marque le début de la maladie et est un concept issu des études rétrospectives menées chez des sujets avec schizophrénie (22).

L'étude ABC (pour Age, Beginning and Course) réalisée entre 1985 et 1998 a permis de définir plus précisément ces prodromes. Les auteurs ont retrouvé une phase prodromique d'une durée moyenne de cinq ans, présente chez près de 75 % des 276 patients. Les premiers prodromes surviennent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Six catégories de signes ont ainsi été recensées, à savoir des signes névrotiques (anxiété 18 %, inquiétude 17 %), des signes thymiques (humeur dépressive 16 %, manque d'énergie 9%), des troubles cognitifs (troubles de la concentration 13 %), des signes physiques (troubles de l'appétit et du sommeil 13 %), des symptômes positifs (suspicion 10 %, idées de référence 7%), et des symptômes négatifs (retrait social 10%, problèmes professionnels 7%, isolement 6%) (23). Deux périodes se dégagent au sein de cette phase prodromique : une phase précoce caractérisée par des symptômes non spécifiques et des anomalies cognitives et perceptives, et la phase tardive, avec des symptômes psychotiques atténués ou transitoires, avec la présence possible d'épisodes psychotiques brefs spontanément résolutifs.



Découlant de ces études prospectives ayant montré que seule une certaine proportion de sujets avec prodromes développent finalement une schizophrénie, le concept d'état mental à risque (Ultra High Risk ou UHR) a été introduit en Australie. Le modèle UHR est un modèle prospectif permettant de pouvoir envisager une intervention précoce sur ces sujets (24), ce qui n'est pas le cas avec le modèle rétrospectif de prodromes, suggérant une évolution inéluctable vers la psychose. Ainsi l'équipe de McGorry a construit un entretien semi-structuré afin de préciser les critères UHR ainsi que leur intensité, leur fréquence, la durée des symptômes émergents ainsi que leur retentissement fonctionnel: la Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS) (25), traduite et validée en français (16). Un sujet est considéré UHR s'il présente une vulnérabilité comme le trouble de personnalité schizotypique, un antécédent de trouble psychotique chez un apparenté de premier degré, une psychose atténuée caractérisée par des symptômes de sévérité de durée ou de fréquence infraliminaire, ou encore des symptômes psychotiques brefs intermittents (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms ou BLIPS), associés à une détérioration significative du fonctionnement d'au moins un mois sur la dernière année.

En parallèle des études UHR, un mouvement phénoménologique allemand a privilégié une approche basée sur la recherche des symptômes prédictifs de développement d'une schizophrénie, identifiés par les patients dans la période précédant le premier épisode psychotique, et nommés "symptômes de base" (26). Ces symptômes concernent les sphères affectives, cognitives, sociales, et n'ont pas nécessairement de caractéristique psychotique. Ils seraient encore plus précoces que les signes des critères UHR. La Bonn Scale for the Assessment for Basic Symptoms (BSABS) est une échelle d'évaluation de cent soixante-dix-huit items basée sur ces symptômes de base.

## 2) *Le TSA*

### a) **Epidémiologie**

En 1979 au Royaume-Uni, Wing et Gould (27) identifiaient un groupe d'enfants présentant une "triade de déficiences", et estimaient la prévalence de ce trouble à 20 pour 10 000, dont seulement 4 à 5 cas d'autisme caractérisé pour 10 000 enfants. A partir des années 1990, un certain nombre d'études suggère une sous-évaluation de cette prévalence (28),(29),(30), avec une nouvelle prévalence estimée à 60 pour 10 000 (31). L'augmentation et les variations de cette prévalence pourrait être due à une meilleure connaissance de la maladie tant du grand public que chez les professionnels, à un élargissement des critères diagnostiques, à l'âge des enfants au moment de l'évaluation, au pays étudié, à la localisation rurale ou urbaine (32),(33) aux méthodes utilisées dans les études (34). Les données actuelles ne permettent donc pas de conclure formellement à une augmentation réelle des cas incidents de TSA et à une « épidémie autistique » (31),(35) comme pourrait le laisser à penser certaines études ou les derniers chiffres du Center for Disease Control and Prevention (CDC), avec une prévalence estimées de 1,68 % pour les enfants américains de 8 ans (36).

Le sex-ratio serait de l'ordre de 4 hommes pour 1 femme (37), avec néanmoins un risque de sous-diagnostic induit par l'expression atypique du TSA chez les femmes, invitant à reconsidérer ce sex ratio pour des valeurs de l'ordre de 2:1 à 3:1 (38).

### b) **Un diagnostic clinique**

Le diagnostic de TSA selon le DSM-V repose sur une dyade clinique dont le premier critère est la présence de "déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés", qui peuvent se manifester par des déficits de la réciprocité sociale ou émotionnelle, par des déficits des comportements de communication non verbaux, ou par des déficits du développement, du maintien et de la compréhension des

relations. L'autre pilier diagnostique est le "caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités", avec un caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, l'utilisation des objets ou du langage, une intolérance au changement, une adhésion inflexible à des routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non verbaux ritualisés, des intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité soit dans leur but, une hyper ou hypo-réactivité aux stimulations sensorielles ou un intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement.

Les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement, sans que l'âge de 3 ans ne soit désormais une condition requise. Ils doivent occasionner un retentissement cliniquement significatif en termes de fonctionnement actuel social, scolaire/professionnel ou dans d'autres domaines importants. Ces troubles ne doivent pas être mieux expliqués par un handicap intellectuel ou un retard global du développement.

Il faut également spécifier l'association ou l'absence d'un déficit intellectuel, d'une altération du langage, d'une pathologie médicale ou génétique connue, d'un autre trouble développemental, mental ou comportemental, ou d'une éventuelle catatonie.

Le niveau de sévérité doit être spécifié selon le niveau d'aide requis pour chacun des deux domaines de psychopathologie, de 1 "nécessitant de l'aide", à 3 "nécessitant une aide très importante".

#### **c) Comorbidités psychiatriques du TSA**

Soixante-dix pourcent des personnes souffrant de TSA auraient au moins une pathologie psychiatrique associée, et 41 % en auraient deux ou plus (39).

Les comorbidités les plus fréquentes toutes classes d'âge confondues sont l'anxiété (42 à 56%), le TDAH (28 à 44%), le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) (7 à 24 %), le TOP

(16 à 28 %) et les Troubles du Comportement Alimentaire (TCA) (4 à 5 %) (39). Les troubles psychotiques (12 à 17 %), les troubles de l'humeur (12 à 70 %) et les troubles d'abus de substance (< 16%) sont des comorbidités retrouvées principalement chez les sujets adultes (40), (41).

Cette fréquence élevée de double diagnostic pourrait être le reflet d'une comorbidité qui résulterait d'une physiopathologie commune ou qui serait la conséquence du développement d'un enfant avec un TSA, ou bien être causée par l'expression des symptômes autistiques de manière analogue à ceux d'autres troubles psychiatriques, ou encore être la conséquence d'un chevauchement des critères diagnostiques entre les troubles (40).

Par ailleurs, tout comme dans la population générale, les différences entre les individus comme l'âge, le sexe, le fonctionnement intellectuel, peuvent influencer ce risque de co-occurrence et la présentation symptomatique (42). Une étude a par exemple montré que des sujets souffrant de TSA plus âgés présentaient moins de risque de trouble psychiatrique associé que de jeunes adultes avec TSA (43).

Sur le plan comportemental on retrouve une fréquence élevée de comportements agressifs, notamment auto-agressifs chez 50 % des sujets (40), associés à l'impulsivité et à l'hyperactivité, aux affects négatifs et à une altération des capacités langagières (44).

## **II Schizophrénie et TSA : des troubles du neuro-développement**

### **A. Le modèle neuro-développemental de la schizophrénie**

Le modèle neuro-développemental de la schizophrénie a été développé dans les années 1980 par Weinberger (45) et par Murray et Lewis (46).

Ils ont formulé l'hypothèse qu'une atteinte cérébrale "statique" c'est à dire non évolutive, apparue précocement durant le développement du système nerveux central (ante ou périnatal), ne se révèle que bien plus tard lors des phénomènes de maturation neurologique en jeu à l'adolescence. Des anomalies cérébrales structurelles en imagerie cérébrale ainsi que des anomalies histo-pathologiques non spécifiques observées post mortem avaient en effet été retrouvées dans le système limbique, le diencephale, et le cortex préfrontal, suggérant que la pathologie apparaissait tôt dans le développement, et qu'il ne s'agissait pas d'un processus métabolique, post-traumatique ou neurodégénératif mais plutôt d'une atteinte neuro-développementale précoce.

Une méta-analyse publiée en 2012 a notamment appuyé cette hypothèse en démontrant que des déficits cognitifs et moteurs préexistaient au premier épisode psychotique et à la phase prodromique (47). Un faible fonctionnement social et des traits du spectre de la schizophrénie prémorbides sont également des facteurs associés au développement ultérieur d'une schizophrénie (48).

### **1) *Les données de l'imagerie cérébrale***

Une augmentation significative de la taille des ventricules cérébraux a été rapportée en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dès le premier épisode chez des patients souffrant de schizophrénie, comparativement à des sujets contrôles du même âge, cette particularité anatomique ne semblant pas être liée avec la durée d'évolution de la maladie ou avec le traitement pharmacologique reçu (45).

Par ailleurs les études en imagerie sur les patients souffrant de schizophrénie à début très précoce ont permis d'étudier les modifications cérébrales avec une influence moindre de la

maladie ou des traitements. La perte de substance grise chez ces patients à l'adolescence est localisée dans le cortex préfrontal et temporal avant l'âge de 20 ans, ce qui a été retrouvé dans la plupart des études concernant des adultes, suggérant une continuité entre les formes de schizophrénie à début très précoce et les formes débutant à l'âge adulte (49).

Des études prospectives de fratries de patients souffrant de schizophrénie à début très précoce ont montré un pattern de déficits en substance grise en préfrontal et en temporal dans l'enfance, qui se normalisent quand les sujets atteignent la fin de l'adolescence. Ces données suggèrent un phénotype "résilient" dans lequel les altérations précoces de la substance grise sont dûes à des vulnérabilités génétiques (première atteinte), mais avec une seconde atteinte vers la fin de l'adolescence qui pourrait être absente ou surmontée par la plasticité cérébrale de par la normalisation de ces anomalies développementales cérébrales précoces (50).

Une méta-analyse a été réalisée sur 41 études en VBM (Voxel-Based Morphometry) à différents stades de la maladie schizophrénique : 8 chez des sujets UHR, 14 chez des premiers épisodes psychotiques et 19 à la phase chronique. Les résultats montrent une diminution de la substance grise chez les sujets UHR dans les régions cingulaires antérieures, l'amygdale gauche et l'insula droite. Pour les patients à la phase chronique la diminution de la substance grise est plus étendue (gyrus temporal supérieur, thalamus, aire cingulaire postérieure et gyrus parahippocampique). Ces résultats suggèrent que ces anomalies de la substance grise seraient expansives, au travers d'une atteinte progressive de la boucle cortico-striato-thalamique (51).

## **2) *Les facteurs génétiques***

Le modèle neuro-développemental postule que les facteurs de risque génétiques et épigénétiques convergent sur le développement cérébral précoce pour en perturber la

trajectoire neuro-développementale. Les études post-mortem cérébrales suggèrent que les variations génétiques et épigénétiques qui laissent des traces sur le cerveau adulte ont lieu principalement durant les phases précoces du développement cérébral plutôt qu'à l'adolescence ou chez le jeune adulte, période où le diagnostic est posé (52)

Les études familiales ont permis d'étudier les facteurs génétiques impliqués dans le développement d'une schizophrénie, avec une héritabilité estimée de 80 % (53). L'agrégation familiale est forte, avec un risque pour un sujet apparenté au premier degré de développer une schizophrénie multiplié par 10 (54).

Les études par GWAS (genome-wide association study) ont permis d'identifier des variants génomiques fréquents à effet mineur mais cumulatif, et à l'inverse des variants rares (Copy Number Variation, CNV) à effet majeur (52). Ces CNV sont retrouvés au niveau de huit loci : 1q21.1, 2p16.3, 3q29, 7q11.2, 15q13.3, 16p11.2 et 22q11.2. Ils ont été retrouvés chez 15 % des sujets avec schizophrénie, 20% des sujets avec schizophrénie à début précoce contre 5 % des sujets contrôles (55).

Les gènes perturbés par ces variants sont impliqués dans le neuro-développement comme la voie de signalisation de la neuréguline qui est impliquée dans la croissance du système nerveux central, la voie du glutamate, la potentialisation synaptique à long terme ou la voie du guidage axonal (55).

Ces CNVs ne sont cependant pas spécifiques de la schizophrénie, mais sont également associés au TSA, aux déficiences intellectuelles, au TDAH et à l'épilepsie, avec des taux de pénétrance plus élevés que dans la schizophrénie en ce qui concerne les déficiences intellectuelles et le TSA.

Néanmoins l'agrégation familiale n'est pas universelle et les études de jumeaux monozygotes

retrouvant un taux de concordance d'environ 50 % (56) pour la schizophrénie suggèrent la présence de facteurs de risque environnementaux participant au développement d'une schizophrénie.

### **3) *Les facteurs environnementaux***

La période pré et périnatale constitue une période critique pour le développement ultérieur de schizophrénie. Une méta-analyse de 2002 a mis en évidence trois groupes de complications obstétricales associées de manière significative à la schizophrénie: les complications de la grossesse, un développement et une croissance fœtale anormaux et les complications de l'accouchement (57). Les infections virales prénatales pourraient constituer un autre facteur de risque, avec comme mécanisme physiopathologique sous-jacent la réaction immunitaire maternelle (58).

Néanmoins la phase prémorbide est également concernée. On peut citer l'urbanicité durant l'enfance et l'adolescence, avec un risque relatif de développer une schizophrénie multiplié par 2 selon une méta-analyse parue en 2005 (59), avec une corrélation dose dépendante. L'influence de l'urbanicité serait sous-tendue par d'autres facteurs de risque psycho-sociaux connus comme la pauvreté, un faible capital social, la densité ethnique, et des facteurs de risque physiques tels que la pollution, l'exposition au bruit, aux radiofréquences, qui constituent autant de facteurs de stress chronique.

La migration constitue un facteur de risque environnemental pour la première génération, mais ce risque est encore plus élevé pour la deuxième génération de migrants, avec un rôle important de l'adversité psychosociale dans cette augmentation de risque (60). Les événements de vie stressants comme les abus sexuels ou les violences physiques et



émotionnelles dans l'enfance constituent aussi un facteur de risque de schizophrénie (61).

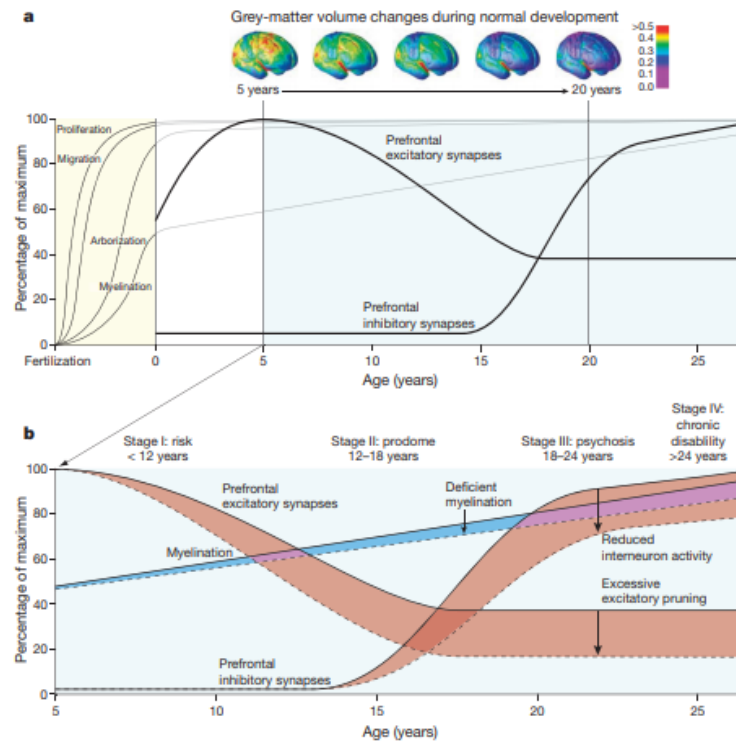
Le cannabis est également lié à une augmentation du risque relatif de schizophrénie de manière dose dépendante (62) et ce de manière encore plus marquée chez les sujets présentant une vulnérabilité génétique à la schizophrénie comme l'a montré l'étude de Caspi et al. en 2005 sur le génotype val-val 158 du gène codant pour la Catéchol-O-Methyl-Transferase (COMT) retrouvant un risque de schizophrénie multiplié par 10 en comparaison aux sujets porteurs du génotype Met-Met (63) illustrant la théorie du modèle d'interaction entre les gènes et l'environnement.

#### **4) *La théorie de la double atteinte***

Pour faire la synthèse de l'interaction de ces facteurs génétiques et non-génétiques, Bayer a repris en 1999 le modèle de la tumorigenèse de Knudson pour formuler l'hypothèse d'une "double atteinte" ("two-hit hypothesis") (64). La première atteinte correspond à une vulnérabilité génétique rendant le sujet plus sensible aux facteurs de risque environnementaux responsables de la seconde atteinte. Les gènes associés à la schizophrénie sont donc impliqués dans des étapes-clé du développement cérébral et la fonction de ces gènes peut être modulée par l'environnement.

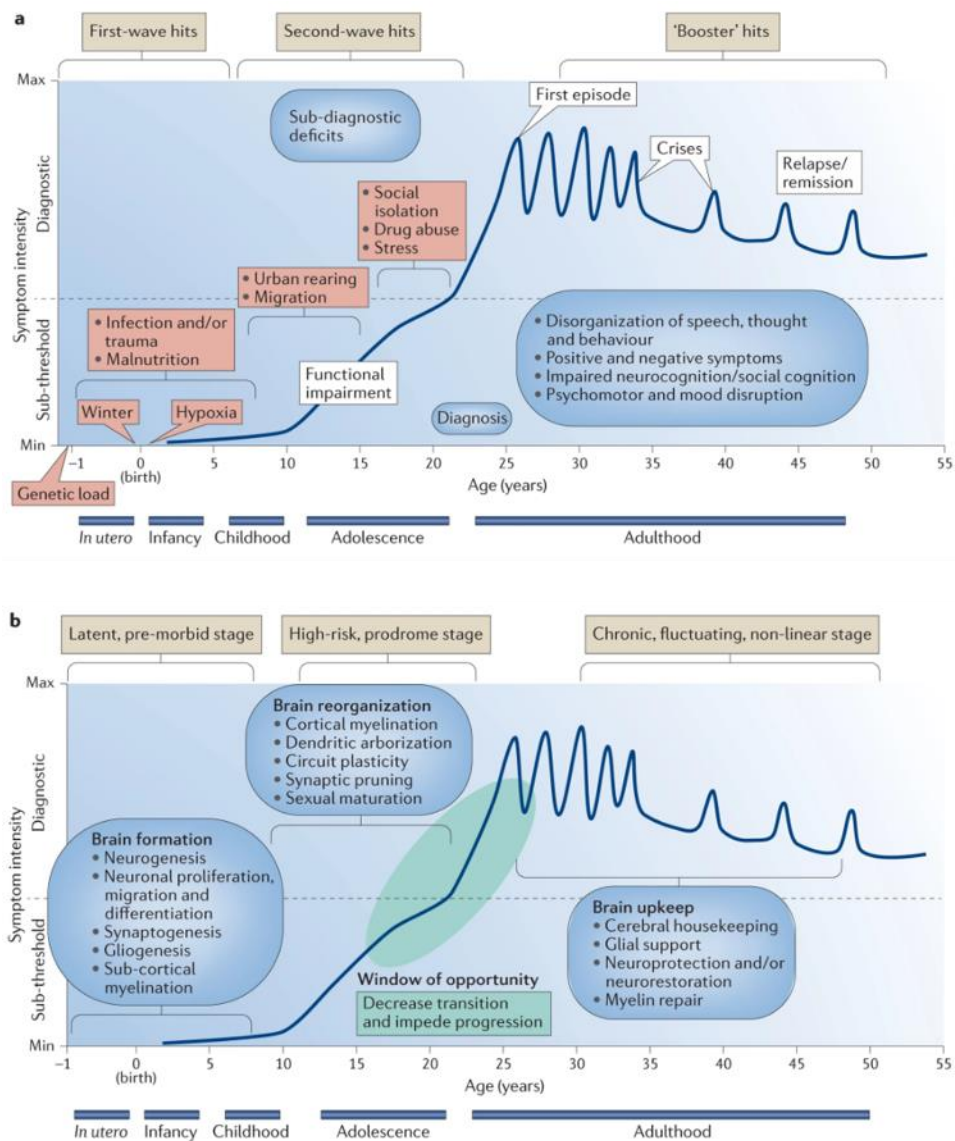
Cette théorie de la double atteinte a été reprise par la suite dans le modèle neuro-développemental (Figure 1) pour caractériser la combinaison d'atteintes dans deux phases clés du développement cérébral, à savoir le développement précoce pré et péri-natal, et la maturation cérébrale à l'adolescence sous-tendue par de multiples mécanismes comme la myélinisation et l'élimination synaptique entraînant un déséquilibre de la balance excitation-inhibition dans le cortex préfrontal (65), ou les modifications hormonales induites par la

maturation pubertaire .



**Figure 1: Le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie (d'après Insel et al, 2010)**

Millan et al. en 2016 identifient une troisième phase d'altération de l'entretien du cerveau, une fois la maladie déclarée, et qui se poursuivrait jusqu'à la fin de la vie (66) (Figure 2). En effet les neurones des sujets atteints de schizophrénie seraient plus sensibles aux processus de plasticité cérébrale comme l'apoptose (67). Cette phase serait par ailleurs marquée par l'influence de facteurs environnementaux négatifs qui peuvent déclencher des crises.



**Figure 2: Début et progression de la schizophrénie en fonction des facteurs de risque et des processus neurodéveloppementaux altérés (d'après Millan et al, 2016)**

## **B. Neuro-développement et formes précoces de schizophrénie**

La schizophrénie à début précoce (SDP) est caractérisée par une forme de la maladie débutant avant 18 ans, et la schizophrénie à début très précoce (SDTP) par une forme apparaissant

avant 13 ans. Les formes avant 18 ans concernent environ 20 % des patients, 4 % avant 10 ans et 1 % avant 10 ans (68).

La phase prémorbide de ces formes de schizophrénie est marquée par une fréquence plus élevée et des formes plus sévères de troubles du développement (4), dans 87 % des formes très précoces et dans 20 % des formes précoces (contre 10 % dans les formes survenant à l'âge adulte). On retrouve en particulier des troubles du langage, des troubles moteurs, des troubles du comportement et des interactions sociales. Ainsi seuls 15 % des enfants présentant une schizophrénie avant l'âge de 14 ans n'ont pas de retard du développement moteur ou du langage (69). Au-delà de ces aspects symptomatiques, 27 % des enfants avec une forme de SDTP réuniraient les critères d'un TSA avant le début des symptômes psychotiques (70). Les signes neurologiques mineurs (ou NSS pour Neurological Soft Signs), marqueur de vulnérabilité neuro-développementale, sont également plus fréquents dans les SDP et SDTP et associés à une diminution de la gyrification pré frontale et temporale (71), (72).

L'évolution et le pronostic de ces formes précoces de schizophrénie ont été corrélées positivement avec la présence et la sévérité des anomalies neuro-développementales (73). Ainsi Diaz-Caneja CM et al. a proposé en 2015 une revue systématique de la littérature des études observationnelles longitudinales publiées entre 1980 et 2014 recherchant les prédicteurs du devenir clinique, fonctionnel, cognitif et biologique chez des patients présentant une schizophrénie à début précoce (74). Les prédicteurs les plus répliqués d'un mauvais pronostic sont les difficultés pré-morbides à savoir un mauvais ajustement prémorbide et un antécédent de trouble neuro-développemental ainsi que la sévérité des symptômes (surtout négatifs) à l'état initial.

L'ajustement prémorbide est un concept rétrospectif incluant quatre domaines du développement que sont la sociabilité et le retrait, les relations avec les pairs, l'habilité à

fonctionner à l'extérieur du noyau familial (performances scolaires et adaptation à l'école) et la capacité à former des liens intimes socio-sexuels. Cet ajustement peut être évalué au moyen d'une échelle rétrospective, la Premorbid Adjustment Scale (PAS), conçue par Cannon-Spoor et al (75), et évaluant ces quatre domaines du développement à chacun des quatre stades du développement que sont l'enfance (jusqu'à 11 ans), le début de l'adolescence (de 12 à 15 ans), la fin de l'adolescence (de 16 à 18 ans), et l'âge adulte (à partir de 19 ans). La PAS inclue également une échelle générale qui évalue des facteurs comme le meilleur niveau de fonctionnement obtenu par le patient, le niveau d'éducation, l'indépendance, le niveau d'énergie. La période prémorbide prend fin 6 mois avant la première admission à l'hôpital ou le début des symptômes psychotiques florides selon Cannon-Spoor et al., par conséquent l'ajustement prémorbide est évalué uniquement pour les périodes développementales correspondant à cette période temporelle (76).

Une étude parue en 2003 a comparé le neuro-développement (au moyen du Developmental Scale Score), l'ajustement prémorbide (en utilisant la PAS et la Premorbid Schizoid and Schizotypal Trait Scale (PSST)) de patients souffrant de SDP à celui de sujets contrôles. Les sujets avec SDP présentaient une acquisition retardée des jalons du langage, des difficultés à la lecture et à épeler et une plus grande déviation développementale globale, un ajustement prémorbide plus faible dans l'enfance, qui devient encore plus déviant à l'adolescence particulièrement chez les garçons, et plus de traits du spectre de la schizophrénie. L'ajustement prémorbide et les traits de personnalité sont plus anormaux chez les patients avec une déviance développementale plus grande. Par ailleurs, les auteurs ont retrouvé que les patients avec SDP ont un ajustement prémorbide plus impacté dans l'adolescence, et plus de traits du spectre de la schizophrénie comparés aux sujets avec une schizophrénie à l'âge adulte. Dans cette étude l'âge de début des troubles est relié à la déviance développementale,

aux traits du spectre de la schizophrénie prémorbides et à l'ajustement dans l'enfance chez les patients avec SDP seulement (77)

En imagerie, les sujets avec schizophrénie à début précoce présentent dès l'enfance une diminution du volume de matière grise au niveau cortical mais également de l'hippocampe et de l'amygdale (78). Cette perte de matière grise se poursuivrait pendant l'adolescence puis ralentirait autour de l'âge de 20 ans comme dans la forme adulte de schizophrénie. On retrouve également chez ces sujets une croissance de la matière blanche retardée et un déclin progressif du volume cérébelleux, certaines similitudes étant partagées par leurs apparentés sains mais se normalisant à l'âge adulte chez ces derniers (50).

Sur le plan génétique les patients souffrants de SDP présentent davantage de CNVs rares en comparaison aux sujets présentant une schizophrénie à début plus tardif (55).

Kumra S. et al font l'hypothèse que la schizophrénie précoce pourrait refléter une forme plus sévère de la maladie associée à une plus grande prédisposition génétique (79).

Une étude française multicentrique réalisée sur 727 patients présentant une schizophrénie stabilisée a retrouvé une DUP plus longue pour la SDP et encore plus longue pour la SDTP, ainsi qu'une symptomatologie plus sévère et un niveau éducationnel plus faible que dans le groupe de schizophrénie ayant débuté à l'âge adulte. Cette étude suggère l'existence d'un gradient de sévérité clinique de la SDP à la SDTP et la nécessité de rechercher les manifestations prodromiques de la maladie afin d'en améliorer le pronostic et d'en réduire la DUP (80).

Le modèle neuro-développemental de la schizophrénie, encore plus perceptible dans l'étude des formes précoces de la maladie, soulève la question d'un lien entre la schizophrénie et d'autres troubles neuro-développementaux, en particulier les TSA.

### **C. Arguments pour un lien entre schizophrénie et TSA**

#### **1) Arguments épidémiologiques**

Le diagnostic de schizophrénie semble présent à des fréquences plus élevées chez les sujets avec TSA que celles attendues en population générale: de 12 % si on ne considère que les études de plus de 100 participants (81);(82), à 34,8 % (83).

A l'inverse, une étude de cohortes de patients souffrant d'une schizophrénie à début précoce a mis en évidence que ces formes sont précédées par ou comorbides d'un TSA de façon encore plus importante avec un taux de co-occurrence estimé de 30 à 50 % (84). Une seule étude a utilisé l'outil diagnostique de référence qu'est l'Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R): sur 123 patients adultes avec schizophrénie hospitalisés, près de 10% présentaient les critères du diagnostic de TSA, alors même qu'aucun d'eux n'avait auparavant reçu ce diagnostic (85). Néanmoins, les taux de co-morbidité rapportés sont très variables, selon les profils de sujets inclus, et les outils diagnostiques utilisés comme représenté dans le Tableau 1. En outre, au vu de l'incidence de chacun de ces deux troubles, des tailles d'échantillon de patients importants seraient nécessaires pour avoir un résultat fiable.

| Nom                    | Population |              | Evaluation   | % de co-occurrence TSA |            |
|------------------------|------------|--------------|--------------|------------------------|------------|
|                        | Taile      | Age (ans)    |              | Traits                 | Diagnostic |
| Barlatti et al, 2018   | 75         | 42,2 ± 12    | ADI-R        | 12%                    |            |
| Matsuo et al, 2015     | 44         | 25-59        | SRS-A        | 61%                    |            |
| Davidson et al, 2014   | 197        | 14-35        | ASDAQ        | 10,7%                  | 3,6%       |
| Waris et al, 2013      | 18         | 13-17        | DISCO-11     | 56%                    | 11,1%      |
| Mandell et al, 2012    | 123        | 26-82        | ADI-R        |                        | 9,8%       |
| Hallerback et al, 2012 | 42         | 28,3 ± 4,7   | DISCO-11/ AQ |                        | 52%        |
| Fraser et al, 2012     | 292        | 15-25        | DSM-IV       |                        | 3,4%       |
| Solomon et al, 2011    | 16         | 17,06 ± 1,81 | SRS          | 31%                    |            |

*AQ: Autism Quotient; ASDAQ: Autism Spectrum Disorder in Adults Screening Questionnaire; DISCO-11: Diagnostic Interview for Social and Communication disorders, 11eme version; SRS: Social Responsivness Scale.*

**Tableau 1: Pourcentage de traits autistiques ou de TSA au sein d'une population présentant un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie (d'après Chisholm et al, 2015 ; Kincaid et al, 2017 ; et adapté de la thèse de doctorat de Martinez G., 2017).**

## 2) Arguments cliniques

Il existe des arguments cliniques en faveur d'un lien développemental entre TSA et schizophrénie. Ainsi certains symptômes du registre de la schizophrénie sont sur-représentés dans le TSA comme les symptômes psychotiques positifs : jusqu'à 35 % d'un échantillon de



quatorze patients souffrant de TSA a déjà présenté au moins un symptôme psychotique positif (86). A l'inverse, les symptômes clés du TSA comme les intérêts restreints, la résistance au changement, et les réponses anormales aux stimuli sont souvent retrouvés chez les patients avec trouble de la personnalité schizotypique, ce trouble appartenant au spectre de la schizophrénie (87).

Par ailleurs certains symptômes, sans être communs, se ressemblent et peuvent être confondants. Ainsi le déficit en réciprocité sociale émotionnelle dans le TSA peut être confondu avec l'émoussement affectif de la schizophrénie, tout comme l'usage stéréotypé du langage, le manque de variété et de spontanéité du jeu ou le maniérisme moteur stéréotypé chez les sujets souffrant de TSA peuvent être confondus avec la désorganisation du discours ou du comportement des sujets avec schizophrénie. Les préoccupations anormales ou les intérêts restreints de l'autisme peuvent être pris pour des idées délirantes et l'altération globale de la communication sociale dans l'autisme peut être confondue avec des symptômes négatifs évoquant le diagnostic de schizophrénie (88). Ainsi l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-G), qui est pourtant un instrument standardisé pour le diagnostic des TSA se révèle peu efficace pour discriminer les sujets avec TSA de ceux avec schizophrénie même si certains items sont plus discriminants : les sujets avec TSA semblent développer un langage plus stéréotypé et des habiletés sociales et communicationnelles moins bonnes (89).

### **3) Arguments génétiques**

Le taux d'héritabilité est de l'ordre de 50 à 80 % dans l'autisme et la schizophrénie (90) ;(91). Une méta-analyse de 2017 met en évidence un recouvrement entre des régions génomiques associées à l'autisme et celles connues pour être associées à la schizophrénie, avec une

corrélation forte entre les deux troubles (92). Le syndrome vélo-cardio-facial, causé par la délétion de la région chromosomique 22q11, est fréquemment associé à un TSA (50 %) ou à des symptômes psychotiques (26,7% des cas) (93).

Par ailleurs la pléiotropie des CNVs impliqués dans la schizophrénie avec un taux de pénétrance plus élevée dans le TSA ou les déficiences intellectuelles que dans la schizophrénie pourrait renforcer l'idée d'un continuum développemental entre ces troubles.

Néanmoins il existe des arguments controversés sur la nature des liens génétiques entre l'autisme et la schizophrénie : plusieurs Copy Number Variants (CNV) communs ont été identifiés mais dans certains cas l'effet de la délétion ou de la duplication génique favorise respectivement la schizophrénie ou l'autisme, suggérant que ces deux troubles sont diamétralement reliés (94).

#### **4) *Arguments environnementaux***

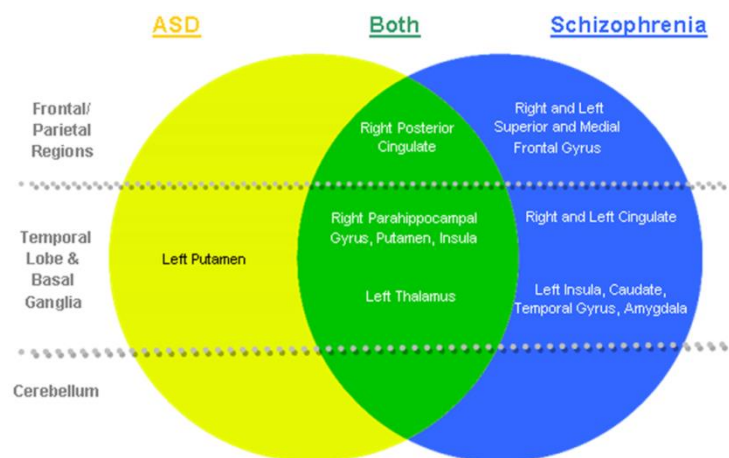
Les deux troubles partagent par ailleurs un grand nombre de facteurs de risques environnementaux, tels ceux en rapport avec des complications obstétricales, comme des saignements pendant la grossesse ou le diabète gestationnel (95);(57). L'âge paternel élevé serait aussi identifié comme facteur de risque dans les deux troubles selon deux méta-analyses (96);(97). Ainsi les enfants d'hommes âgés de 50 ans et plus auraient 2,2 fois plus de risqué d'avoir un TSA que les enfants d'hommes âgés de 29 ans ou moins, après contrôle sur l'âge maternel et les facteurs de risque documentés d'autisme (96). Pour la schizophrénie, il y aurait une augmentation significative du risque chez les enfants des pères de 30 ans et plus, compare à ceux des pères âgés de 25 à 29 ans. Le risque relatif pour les pères de 50 ans et plus est de 1,66 (97).

## 5) Arguments en imagerie

Sur le plan neuro-anatomique, une méta-analyse de 2010 utilisant la méthode ALE (Anatomical Likelihood Estimation) a permis de comparer 302 sujets avec TSA et 352 sujets présentant un premier épisode psychotique. Cette étude a montré que les individus souffrant de schizophrénie et ceux souffrant d'un TSA ont des volumes de matière grise réduits au niveau des mêmes structures neuro-anatomiques, les réseaux striato-limbico-thalamiques (98).

Des caractéristiques uniques à chaque pathologie sont également retrouvées, à savoir un déficit de substance grise dans l'amygdale, le noyau caudé, le gyrus frontal et médial pour la schizophrénie, et le putamen pour l'autisme (98) (Figure 3).

En imagerie fonctionnelle une méta-analyse a montré une hypo-activation à la fois dans les TSA et dans la schizophrénie des régions du cerveau supposées être impliquées dans la cognition sociale, en réponse à un stimulus social, et ce de manière prédominante dans le cortex pré-frontal médial et le sillon temporal supérieur (99).



**Figure 3: Régions communes et distinctes de déficits en matière grise dans la schizophrénie et le TSA (d'après Cheung et al. 2010)**

Il existe donc des arguments épidémiologiques, cliniques, génétiques, environnementaux et neuro-anatomiques supportant l'hypothèse d'un lien développemental entre schizophrénie et TSA, ce qui est encore plus manifeste dans les formes de schizophrénie à début précoce. Il pourrait ainsi y avoir différentes voies d'entrée dans la maladie schizophrénique, avec des formes particulières présentant une plus forte charge neuro- développementale, pour lesquels des difficultés prémorbides, et en particulier des symptômes et signes autistiques précoces pourraient être des marqueurs. Repérer et étudier des sous-groupes homogènes de patients au sein d'une pathologie hétérogène qu'est la schizophrénie constitue un enjeu majeur de la recherche clinique, afin de pouvoir mieux en étudier les processus étiopathogéniques d'une part, mais également d'en permettre une meilleure prise en charge notamment médicamenteuse.

### **III La tolérance des Antipsychotiques Atypiques**

#### **A. Généralités**

##### **1) *La naissance des Antipsychotiques Atypiques***

A partir des années 1950, la découverte de la chlorpromazine (100) puis l'utilisation des antipsychotiques conventionnels ou de première génération ont révolutionné la prise en charge des schizophrénies. En améliorant le pronostic évolutif, ces traitements ont permis la désinstitutionalisation des patients dans la seconde moitié du XXe siècle. L'efficacité antipsychotique de ces molécules repose principalement sur leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques D2, particulièrement au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique, supposée être la cause des symptômes positifs de la schizophrénie. Néanmoins, il s'agit également du mécanisme responsable des principaux effets indésirables. En effet pour bloquer un nombre suffisant de récepteurs D2 au niveau de cette voie, les

posologies utilisées bloquent simultanément le même nombre de récepteurs D2 à travers le cerveau, ce qui est à l'origine par exemple au niveau du striatum dorsal de l'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux (voie nigro-striée), et au niveau de l'hypophyse d'une hyperprolactinémie (voie tubéro-infundibulaire).

La clozapine est le premier antipsychotique à rendre caduque, à la fin des années 1960, la théorie selon laquelle les effets indésirables extrapyramidaux, causés par une perte de la dopamine dans la partie extrapyramidale du système nerveux central, accompagnent obligatoirement et signent l'efficacité antipsychotique des traitements neuroleptiques. Dans le même temps, son profil de tolérance hématologique avec le risque d'agranulocytose potentiellement létal a conduit les autorités à le retirer du marché avant de le réintroduire en 1989 avec des règles de prescription strictes (101). Cela a motivé par la suite le développement d'antipsychotiques qui auraient un profil de tolérance neurologique similaire à la clozapine et dénué de cet effet secondaire hématologique: les antipsychotiques atypiques, combinant un antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2 avec un antagonisme sérotoninergique des récepteurs 5HT-2A (102). La fréquence abaissée des effets indésirables "typiques" des antipsychotiques conventionnels que sont les symptômes extrapyramidaux et l'hyperprolactinémie permet donc de distinguer les antipsychotiques conventionnels (ou de première génération), des antipsychotiques atypiques (APA) (ou de deuxième génération).

## ***2) L'efficacité des Antipsychotiques Atypiques***

Une méta-analyse de 150 essais randomisés contrôlés (soit 21 533 patients) a comparé l'efficacité de neuf APA à celle des antipsychotiques conventionnels (halopéridol et chlorpromazine principalement). La clozapine, l'olanzapine, l'amisulpride, et la rispéridone

ont montré une efficacité supérieure à celle des antipsychotiques conventionnels sur la symptomatologie générale, les symptômes positifs et négatifs. L'aripiprazole, la ziprasidone et la quétiapine ont montré une efficacité comparable sur la symptomatologie générale et négative. La quétiapine a été montrée moins efficace sur les symptômes positifs mais avec un seuil posologique retenu de 250 mg seulement (103).

La phase 1 de l'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) a comparé l'efficacité de l'antipsychotique conventionnel qu'est la perphenazine avec plusieurs APA (olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone) chez 1493 patients souffrant de schizophrénie chronique sur 18 mois de traitement (104). Les résultats montrent que l'olanzapine présente un avantage significatif en ce qui concerne l'arrêt de traitement toutes causes confondues (critère de jugement principal de l'étude). La durée jusqu'à l'arrêt du traitement pour manque d'efficacité était significativement plus longue dans le groupe olanzapine par rapport au groupe perphenazine, au groupe quétiapine, au groupe rispéridone ou ziprasidone. Les autres APA ne diffèrent pas de la perphenazine sur le critère de jugement principal. Tous les traitements présentaient des modifications similaires des scores de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

La phase 2 de l'étude CATIE a permis de comparer l'efficacité de plusieurs APA dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. Les patients qui avaient interrompu leur phase 1 du fait d'un manque d'efficacité ont été randomisés soit dans un bras avec un traitement par clozapine, soit dans un bras avec un autre APA. L'étude n'a pas retrouvé de différence significative pour le sous-score des symptômes négatifs de la PANSS ni entre ni au sein des groupes à l'état initial, à 3 et 6 mois. Cependant à 6 mois la clozapine a montré une tendance vers une meilleure réduction des scores de symptômes négatifs en comparaison aux autres APAs. Les patients qui avaient arrêté la phase 1 du fait d'effets indésirables étaient

randomisés dans un bras avec un traitement par olanzapine, quétiapine, rispéridone ou ziprasidone. De la même façon ils ne présentaient pas de différence significative dans le sous-score des symptômes négatifs de la PANSS à 12 mois.

En ce qui concerne les symptômes thymiques, une méta-analyse a démontré que cinq APA (amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine et quétiapine) sont plus efficaces que les antipsychotiques conventionnels pour le traitement des symptômes dépressifs, mais que ce n'est pas le cas de la rispéridone (103). Néanmoins il faut noter que la plupart des études incluses dans cette méta-analyse n'ont pas été réalisées pour évaluer les symptômes dépressifs.

Concernant les facteurs prédictifs d'une bonne efficacité thérapeutique, une étude rétrospective parue en 1997 sur 93 adolescents avec un premier épisode psychotique a montré que ceux présentant une rémission complète des symptômes positifs après huit semaines de traitement présentaient un meilleur ajustement prémorbide pendant l'enfance et l'adolescence, évalué par l'échelle PAS (105). Une étude parue en 1995 a identifié au moyen d'échelles de symptômes négatifs un sous-groupe de patients avec schizophrénie qui présentaient une mauvaise réponse aux neuroleptiques et un mauvais pronostic, associés à un trouble de la personnalité prémorbide schizoïde ou schizotypique et à un faible ajustement social/sexuel prémorbide (106). Une étude publiée en 2004 sur 111 patients présentant un premier épisode de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif a montré une corrélation entre les items "sociabilité" et "retrait" de l'échelle Premorbid Adjustment Scale évalués au début de l'adolescence et la réponse au traitement (107).

Enfin, selon une étude de 2006, la non réponse au traitement est largement influencée par un score BPRS élevé, la précocité de l'âge de début des troubles et l'intensité des difficultés d'ajustement prémorbide à l'adolescence (108).

Les études sur la clozapine dans le traitement des schizophrénies précoces résistantes ont démontré la supériorité de la clozapine sur l'halopéridol et sur l'olanzapine à dose standard et à dose élevée, en termes de réduction des symptômes négatifs mais également sur la réponse globale au traitement (109).

### **3) *La tolérance des Antipsychotiques Atypiques***

En ce qui concerne la tolérance, chaque APA a un profil propre d'effets indésirables.

#### Effets indésirables métaboliques :

Les APA présentant des effets indésirables métaboliques avec une prise de poids fréquente favorisant le diabète de type 2 et les dyslipidémies. Ainsi, après 10 semaines de traitement, la clozapine entraîne une prise de poids de 4,45 kg en moyenne, contre 4,15 kg pour l'olanzapine, 3 kg pour la quétiapine, 2,1 kg pour la rispéridone et moins de 1kg pour l'aripiprazole (110). Une méta-analyse réalisée par Leucht et al. en 2009 a démontré qu'à l'exception de l'aripiprazole et de la ziprasidone, les APA induisent une prise de poids plus importante que l'Haldol (103). Dans une autre méta-analyse récente de 48 études, la clozapine et l'olanzapine ont été retrouvées comme induisant la plus grande prise de poids, et la plus forte augmentation du cholestérol et du glucose, suivis par la quétiapine, la rispéridone et la sertindole avec des élévations modérées. L'amisulpride et l'aripiprazole montraient de faibles élévations, et la ziprasidone les plus faibles (111).

#### Effets indésirables neurologiques :

Les effets secondaires neuromoteurs des APA seront abordés ultérieurement (chapitre III.C.1).



Des anomalies à l'électroencéphalogramme (EEG) ont été rapportées avec l'utilisation des APA. La clozapine est la molécule abaissant le plus le seuil épileptogène (112).

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un effet indésirable rare (0,01 à 0,02% des patients traités), mais un des seuls à pouvoir altérer le pronostic vital du patient. Bien que les APA soient associés avec un risque moins important de développer un SNM, les cliniciens doivent être capables d'en repérer les premiers signes précocement. Ce syndrome se caractérise par l'apparition d'une fièvre, d'une rigidité musculaire importante, et d'altérations du système autonome et de l'état de conscience. Une rhabdomyolyse est fréquemment associée. D'une manière générale, toute hyperthermie non expliquée doit amener à interrompre la prise d'antipsychotique (113).

#### Effets indésirables endocriniens :

Les APA ont également des effets indésirables endocriniens notamment sur la prolactine : l'amisulpride, la palipéridone et la rispéridone augmentent la prolactinémie de manière comparable aux antipsychotiques conventionnels. En revanche la quétiapine et la clozapine n'augmentent pas la prolactinémie, tandis que l'aripiprazole supprimerait la production de prolactine. L'olanzapine quant à elle ne cause une hyperprolactinémie qu'à de fortes doses (114).

La diminution de l'intérêt sexuel ou le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique sont d'autres effets secondaires endocriniens possibles.

#### Effets indésirables cardiovasculaires :

Il existe un risque d'allongement de l'intervalle QT corrigé dose-dépendant pouvant induire des arythmies fatales (115). Le risque relatif comparé à un placebo varie de 0,1 pour la

lurasidone à 0,9 pour la sertindole en passant par un odd ratio à 0,25 pour la rispéridone ou 0,66 pour l'amisulpride.

L'influence des APA sur la sphère cardiaque passe aussi par des interactions avec les systèmes sympathiques et parasympathiques.

#### Effets indésirables neuro-végétatifs :

Du fait de leur action anticholinergique, par le blocage des récepteurs muscariniques, les APA peuvent induire un ralentissement du transit intestinal. La clozapine est l'APA le plus pourvoyeur de constipation. La sécheresse buccale est un autre effet indésirable anticholinergique, plus fréquent avec la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine. L'hypersialorrhée est un effet indésirable fréquent et paradoxal de la clozapine. Une rétention aiguë d'urine peut aussi apparaître sous APA à fortes propriétés anticholinergiques, impliquant une utilisation prudente en particulier chez la personne âgée (116).

Par ailleurs, l'activité anti alpha-1-adrénergique peut entraîner des problèmes d'hypotension orthostatique.

#### Effets indésirables cognitifs :

Les performances cognitives sont influencées négativement par de fortes doses d'APA à fortes propriétés anticholinergiques et avec un blocage des récepteurs dopaminergique D2 fort (116).

#### Effets indésirables hématologiques :

La clozapine peut causer une neutropénie et une agranulocytose potentiellement fatale, nécessitant une surveillance rapprochée de la numération sanguine. Des cas de neutropénie ont également été retrouvés avec la prise de rispéridone, d'olanzapine et de quétiapine (117).

### Sédation :

La sédation est également un effet indésirable fréquent des APA, lié au blocage des récepteurs histaminiques, avec un risque relatif comparé à un placebo de 1,84 pour l'aripiprazole, 2,45 pour la rispéridone, 3,34 pour l'olanzapine, 3,76 pour la quétiapine et 8,82 pour la clozapine (118).

### **B. Liens entre la tolérance, l'observance et le pronostic**

Les APA sont désormais les traitements de référence de la schizophrénie, particulièrement en première ligne. La Haute Autorité de Santé (HAS) dans son guide ALD23 « Schizophrénies » de juin 2007 recommande de maintenir le traitement pendant au moins deux ans après la résolution symptomatique d'un épisode unique, et pendant au moins cinq ans en cas d'épisodes ultérieurs. Or 75 à 95 % des patients souffrant de schizophrénie deviendraient non adhérents au traitement avant les deux ans de traitement recommandés (119).

L'efficacité de la prise en charge précoce et spécifique du premier épisode psychotique, en particulier schizophrénique, est un déterminant majeur du pronostic évolutif. En effet une durée de psychose non traitée (Duration of Untreated Psychosis ou DUP en anglais) plus longue prédit un plus mauvais pronostic clinique, fonctionnel et cognitif (120). La DUP est en moyenne de 14,8 mois, mais a tendance à être plus courte dans les pays occidentaux, surtout pour ceux ayant développé des programmes d'intervention précoce (121). Les facteurs les plus importants associés à la non-adhérence identifiés par une étude multicentrique française réalisée en 2008 sur 291 patients sont la DUP, la prescription d'antipsychotiques conventionnels, ainsi qu'une alliance thérapeutique et un insight des patients moindres (122).

Dans une méta-analyse de 212 essais cliniques comparant l'arrêt de traitement toutes causes confondues de quinze APA après 6 semaines de traitement d'un épisode aigu le risque relatif d'arrêt du traitement par rapport au placebo allait de 0,43 pour l'amisulpride à 0,80 pour l'halopéridol, ce dernier médicament ayant entraîné le plus fort taux d'arrêt. La clozapine et l'olanzapine avaient un risque relatif d'arrêt de 0,46, la rispéridone de 0,53, l'aripiprazole et la quétiapine de 0,61 (118).

Une étude réalisée en double aveugle en 2010 pour étudier la tolérance et l'efficacité de 3 antipsychotiques dans la schizophrénie à début précoce a montré que seuls 12 % des jeunes patients ont réalisé les 52 semaines de traitement (8 semaines de traitement initial puis 44 semaines de traitement de maintenance). L'apparition d'effets indésirables était la principale raison d'arrêt invoquée, devant le manque d'efficacité ou la non-adhérence à l'étude (123).

La tolérance des antipsychotiques conditionne donc l'observance au traitement, et de ce fait a un impact majeur sur le pronostic par l'intermédiaire de la réduction de la DUP notamment.

### **C. La tolérance neurologique des APA**

#### **1) *Dans la schizophrénie***

Bien que les APA aient été développés et promus par rapport aux antipsychotiques conventionnels pour leur absence d'effet indésirable extrapyramidal, ils n'en sont en réalité pas dépourvus. Ainsi la principale cause d'arrêt de traitement par APA chez les patients avec un diagnostic de schizophrénie est l'apparition d'effets indésirables, notamment neuro-moteurs tels que des symptômes extrapyramidaux (124). Ces symptômes extra-pyramidaux incluent :

- Les dystonies aiguës qui se caractérisent par l'apparition de spasmes et de contractures

brutales et prolongées essentiellement au niveau du visage où l'on peut retrouver un trismus ou une ouverture irréductible de la bouche, une protrusion de la langue, un plafonnement oculaire. Au niveau du corps ces dystonies peuvent se manifester par un torticolis, un opisthotonos. Elles apparaissent généralement peu de temps après l'introduction d'un nouveau traitement ou lors des changements de posologie. Les sujets qui reçoivent un traitement neuroleptique pour la première fois sont tout particulièrement à risque de développer ce type de symptômes.

- L'akathisie qui se définit à la fois par une plainte subjective d'impossibilité à rester immobile en position debout, assis ou allongé même pour une courte durée, et par un critère objectif sous forme de mouvements moteurs, typiquement des mouvements des jambes (125). Il existe des formes mineures se traduisant surtout par des impatiences, et des formes allant jusqu'à un besoin de déambuler irrépressible. Ce symptôme peut survenir rapidement après l'instauration du traitement ou de manière plus tardive. La mise en évidence d'une akathisie et d'une pseudo akathisie est réalisée avec la Barnes Akathisia Rating Scale (BAS) (126).
- Le parkinsonisme, qui évoque la maladie de Parkinson car il regroupe des tremblements de repos, une rigidité musculosquelettique une bradykinésie et une instabilité posturale. La rigidité des membres s'observant au repos et résistante à la mobilisation passive, dite "en tuyau de plomb", et cédant par à coup (phénomène de la "roue dentée"), en est un des caractéristiques les plus évidentes et facile à mettre en évidence. L'échelle Simpson Angus Scale (SAS) est la plus utilisée pour évaluer le parkinsonisme (127).
- Les dyskinésies tardives qui sont des manifestations hyperkinétiques principalement oro-faciales et plus particulièrement au niveau bucco-lingual avec une triade de

mouvements choréiques de la face, des lèvres, de la langue et de la mâchoire. Il peut aussi s'y associer des mouvements sans but du tronc et des membres. Il s'agit d'une complication neuro-motrice potentiellement invalidante et irréversible. La mise en évidence d'une dyskinésie tardive est réalisée avec l'échelle Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) (128).

Dans ce travail, nous faisons le choix d'approximer la tolérance neurologique des APA par ces symptômes neuro-moteurs, en mettant de côté les autres effets indésirables neurologiques possibles. Notre argument principal est épidémiologique, devant la faible prévalence des anomalies à l'EEG provoquées par les APA et l'extrême rareté du syndrome malin des neuroleptiques.

Une revue de la littérature de 2012 classe les APA du risque le plus faible au plus élevé d'induire des symptômes extrapyramidaux aigus ou tardifs : la clozapine est en première position, suivie par la quétiapine puis par l'olanzapine et la ziprasidone qui ont un risque similaire, et enfin la rispéridone. L'étude souligne qu'il est difficile d'établir le risque induit par la rispéridone, étant donné que ce risque est plus bas à des doses faibles (129).

Une méta-analyse de 2014 à partir de 212 essais cliniques retrouve un risque relatif d'effets secondaires extrapyramidaux par rapport à un traitement placebo de 0,3 pour la clozapine, 1 pour l'olanzapine, 1,2 pour l'aripiprazole, 1,6 pour l'amisulpride à 2.09 pour la rispéridone (130).

Une méta-analyse parue en 2012 a comparé entre elles les différents APA sur leurs effets indésirables extrapyramidaux à partir de 54 essais contrôlés randomisés et a retrouvé des différences significatives entre les différentes molécules en termes d'induction de ces effets secondaires neurologiques. Ainsi cette méta-analyse retrouve que la rispéridone est associée à

une utilisation plus importante de correcteur antiparkinsonien que la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la ziprasidone, avec un effet dose-dépendant. La ziprasidone a montré une utilisation de traitement antiparkinsonien supérieure comparativement à l'olanzapine ou à la quétiapine. Il n'a pas été montré de différence significative quant au recours à un traitement antiparkinsonien pour l'amisulpride et la clozapine (en comparaison à l'olanzapine, la rispéridone ou la ziprasidone). La quétiapine a montré une utilisation moindre des traitements antiparkinsoniens par rapport à l'olanzapine, la rispéridone et la ziprasidone (111).

Les critères de jugement secondaires de cette méta-analyse sont la présence d'une akathisie mesurée par l'échelle de Barnes (BAS), et la présence d'un parkinsonisme, mesurée par l'échelle de Simpson Angus (Simpson Angus Scale ou SAS). Selon ces échelles l'aripiprazole produit plus d'akathisie que l'olanzapine, et la clozapine plus que la ziprasidone. De la même façon la rispéridone est associée à plus d'akathisie que le sertindole et la ziprasidone. Enfin, la rispéridone produit plus de parkinsonisme que la quétiapine et la ziprasidone.

Une méta-analyse chinoise sur 60 essais contrôlés randomisés avec 6418 patients a comparé l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance de 8 APA et a permis d'identifier la clozapine comme la moins pourvoyeuse d'effets secondaires extra-pyramidaux, tandis que l'amisulpride est identifiée comme la molécule étant la moins bien tolérée sur le plan neurologique (131).

## ***2) Dans les formes de schizophrénie précoce***

Une revue de la littérature a été réalisée de 1980 à 2007 par Kumra et al. à partir d'études en double aveugle d'une durée de quatre semaines minimums et incluant au moins quinze patients souffrant de SDP. Ils ont ainsi identifié dix études suggérant que les patients jeunes seraient plus à risque que les adultes de développer des effets secondaires aux traitements

neuroleptiques, à savoir principalement des symptômes extrapyramidaux, une sédation, une hyperprolactinémie et une prise de poids (132).

Gentile et al. dans une revue de la littérature ont inclus dix-huit essais contrôlés randomisés qui ont étudié l'utilité clinique des APA dans le traitement de la SDP et du trouble bipolaire chez l'enfant. Le résultat de cette revue de la littérature suggère l'efficacité de trois APA (aripiprazole, olanzapine et rispéridone) sur le traitement à court terme de la SDP, malgré des profils de tolérance différents, avec un avantage sur le plan de la tolérance métabolique pour l'aripiprazole (133).

Dans une étude pilote réalisée en double-aveugle pendant huit semaines sur cinquante patients de 8 à 19 ans, les patients jeunes traités par halopéridol, rispéridone et olanzapine présentaient une prévalence plus élevée de prise de poids et d'effets secondaires extrapyramidaux que les prévalences rapportées chez les adultes (134). Ainsi plus de la moitié des sujets présentaient des symptômes parkinsoniens légers à modérés, et deux des dix-neuf sujets traités par rispéridone avaient des symptômes extrapyramidaux sévères. Par ailleurs, plus de la moitié des sujets nécessitait un traitement anticholinergique pour contrôler ces effets indésirables neurologiques. Néanmoins le score moyen à l'échelle des symptômes extrapyramidaux (Simpson Angus) ne changeait significativement que dans le groupe traité par halopéridol.

Une étude randomisée multicentrique en double-aveugle a étudié l'efficacité et la tolérance de deux posologies de rispéridone sur 257 adolescents avec schizophrénie. Les patients ayant reçus un dosage élevé (entre 1,5 et 6 mg par jour) présentaient pour 32,8 % d'entre eux des effets secondaires extrapyramidaux, contre 9,8 % pour les dosages les plus faibles (entre 0,15 et 0,6 mg par jour) (135).

De la même façon Findling et al. ont réalisé une étude randomisée, contre placebo, incluant 294 adolescents avec schizophrénie et recevant selon le bras de randomisation 10 mg



d'aripiprazole par jour, 30 mg d'aripiprazole par jour ou un placebo. Vingt-cinq sujets ont présenté des effets secondaires extrapyramidaux, majoritairement dans le groupe recevant la plus forte posologie (3 dans le groupe avec 10 mg d'aripiprazole et 22 dans le groupe à 30 mg) (123).

Enfin les études sur la clozapine dans le traitement des schizophrénies précoces résistantes n'ont pas retrouvé d'effets secondaires extrapyramidaux, néanmoins ils rapportent une prise de poids et des marqueurs de mauvaise tolérance sur le plan métabolique (136). Par ailleurs la clozapine induirait moins de dyskinésies tardives en comparaison aux neuroleptiques classiques, voire aurait un effet bénéfique contre la dyskinésie tardive induite par les neuroleptiques (137).

### ***3) Chez les sujets avec un mauvais développement prémorbide***

Comme nous l'avons vu dans la schizophrénie, les patients souffrant de schizophrénie peuvent présenter des difficultés prémorbides qui s'étendent de la naissance à la phase prodromale de la maladie et incluent des anomalies du développement émotionnel, cognitif, moteur et social précoce, dont certains peuvent s'apparenter à des signes et symptômes d'autisme.

Une large étude en double aveugle parue en 2008 sur des patients souffrant de schizophrénie d'apparition récente traités avec une dose flexible de rispéridone ou d'halopéridol a permis d'établir une association entre un bon fonctionnement prémorbide et une meilleure réponse au traitement ainsi qu'une meilleure tolérance (108). En effet les patients avec un bon fonctionnement prémorbide recevaient les doses les plus faibles d'antipsychotiques et présentaient moins de symptômes extrapyramidaux. Selon les auteurs, les sujets au moins bon

fonctionnement prémorbide apparaissent donc plus susceptibles de présenter une moins bonne réponse au traitement par antipsychotiques et donc de recevoir des posologies plus élevées induisant une tolérance neurologique moins bonne.

Une étude publiée en 2004 sur 111 patients présentant un premier épisode de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif a montré une corrélation entre l'apparition d'un parkinsonisme pendant les 16 premières semaines de traitement et une moins bonne sociabilité et à davantage de retrait à l'échelle PAS durant l'enfance. Le développement d'une dystonie ou d'une akathisie durant ces 16 semaines n'est corrélé avec aucun item de la PAS. En revanche de moins bons scores moyens à la PAS dans l'enfance sont associés à un plus grand risque d'apparition de dyskinésies tardives (107).

De la même façon une étude parue en 2005 et réalisée sur 535 patients présentant un premier épisode psychotique compare ceux ayant déjà été exposés à la prise d'antipsychotiques pendant moins de 12 semaines et ceux ne l'ayant jamais été. Les auteurs concluent que bien que l'exposition aux antipsychotiques soit associée aux signes extrapyramidaux, beaucoup de patients n'ayant jamais été exposés à ces traitements ont également présenté des symptômes extrapyramidaux évalués par l'échelle Extrapyramidal Rating Scale (ESRS). Chez ces patients les facteurs de risque de ces troubles neurologiques sont des antécédents familiaux de trouble mental sévère, et un mauvais fonctionnement prémorbide (138).

#### **4) *Dans l'autisme***

Les études réalisées aux Etats-Unis suggèrent qu'entre 20 à 30 % des enfants avec TSA recevraient un traitement antipsychotique (139). En Europe, les taux de prescription sont plus bas, entre 7 et 11 % (140), mais demeurent élevés alors qu'aucun traitement pharmacologique

n'a démontré son efficacité sur les symptômes majeurs de l'autisme que sont les altérations de la communication et les comportements restreints et stéréotypés. Actuellement seule la rispéridone et l'aripiprazole ont été approuvées par la Food and Drug Administration (FDA), avec comme indication validée l'irritabilité associée au TSA dans une population pédiatrique, à partir de l'âge de cinq ans pour la rispéridone (141), et de six ans pour l'aripiprazole (142). Dans certaines études un bénéfice a été retrouvé à l'utilisation de ces deux APA pour traiter l'agressivité, les crises de colère et l'auto-agressivité (141);(142).

Les patients avec un TSA tolèrent mal les neuroleptiques avec des effets secondaires notamment neurologiques prédominants pour les neuroleptiques conventionnels comme l'Haldol (143), mais également des effets indésirables variables d'une molécule à l'autre pour les APA comme le montre une revue de la littérature de 2014 (144).

L'efficacité et la tolérance de la rispéridone et de l'aripiprazole pour le traitement de l'irritabilité dans l'autisme ont été établies avec des études multi-sites, randomisées et contrôlées.

En effet, deux études randomisées, en double aveugle, contre placebo ont étudié la tolérance de la rispéridone chez les patients avec un TSA (145);(146). Ces études ont retrouvé une prise de poids comme effet indésirable fréquent avec une moyenne de 2,7 kg en 8 semaines. L'arrêt de l'étude du fait d'effet indésirable a eu lieu pour une minorité de patients, néanmoins la prise de poids est une raison d'arrêt fréquemment citée. Les effets indésirables extrapyramidaux semblent relativement rares, et bien que la sédation initiale soit fréquente, elle cède au bout de 8 semaines de traitement avec une réduction de dose, un changement d'horaire de la prise ou pas d'intervention. Par ailleurs le traitement par rispéridone est associé avec une élévation significative des taux de prolactine sérique.

Une étude réalisée sur 96 patients entre 5 et 17 ans a étudié la tolérance de la rispéridone

selon la posologie administrée selon deux groupes (faibles et fortes doses) et a retrouvé des effets indésirables extrapyramidaux plus fréquents dans le groupe recevant de fortes doses, avec principalement une akathisie (147).

Concernant l'aripiprazole, deux études randomisées contrôlées contre placebo ont retrouvé des effets indésirables qui seraient moins importants qu'avec la rispéridone, avec notamment une sédation moins problématique et globalement résolutive dans les deux premiers mois de traitements (148);(149). La prise de poids est également moins importante (1,3 à 1,5 kg) et les taux de prolactine tendent plutôt à diminuer sous aripiprazole. En revanche les effets indésirables extrapyramidaux seraient plus importants qu'avec la rispéridone, avec un taux de prévalence de 23 % à la phase aiguë du traitement selon une étude multi-site, en double aveugle, contre placebo, incluant 21 jeunes de 6 à 17 ans avec un TSA et une irritabilité significative (148).

Les études sur l'utilisation d'autres APA sont limitées en termes de portée car moins robustes, bien que de nouvelles molécules comme la ziprasidone et la palipéridone semblent prometteuses. Néanmoins Politte et MacDougle soulignent la nécessité de développer de nouveaux médicaments ciblés avec moins d'effets secondaires à long terme (144).

### ***5) Dans la schizophrénie avec un TSA comorbide***

Une étude de cohorte de 2017 a évalué l'impact d'un TSA comorbide (selon les critères de la CIM10, et confirmé par l'ADOS lorsque le diagnostic n'était pas clair) sur la résistance au traitement neuroleptique chez des patients présentant un premier épisode psychotique. La résistance au traitement était définie par l'initiation d'une troisième ligne de traitement antipsychotique du fait d'une non-adhérence, d'effets indésirables ou d'une réponse

insuffisante. Les données des dossiers médicaux électroniques de 638 enfants entre 10 et 17 ans ont été recueillies. Il y avait 124 cas de résistance avant l'âge de 18 ans soit 19,3 % de l'échantillon. La présence d'un TSA comorbide était significativement associée avec cette résistance au traitement. Ainsi cette étude suggère que les patients présentant un double diagnostic de schizophrénie et de TSA répondent de manière moins satisfaisante au traitement que les patients sans TSA, en premier lieu à cause des effets secondaires comme on peut le voir sur un des résultats secondaires de l'étude exposant les motifs de switch thérapeutique. Ainsi 44,7 % des switches d'un premier à un deuxième antipsychotique sont réalisés pour mauvaise tolérance et 14,6 % pour non-adhérence, contre seulement 21,1% pour réponse insuffisante. Toutefois, c'est l'efficacité qui était le critère de jugement principal de cette étude et non la tolérance (150).

Dans cette revue de la littérature nous nous sommes donc intéressés aux diagnostics de schizophrénie et de TSA et à leurs évolutions à travers l'histoire de la psychiatrie. Puis nous avons évoqué le modèle neuro-développemental de la schizophrénie, les particularités des formes précoces de schizophrénie et les arguments cliniques, épidémiologiques, génétiques, environnementaux et en imagerie suggérant un lien neuro-développemental entre schizophrénie et TSA. Enfin nous avons évoqué la tolérance des APA, notamment sur le plan neurologique au travers des symptômes neuro-moteurs, de la schizophrénie à l'autisme, en passant par les formes de schizophrénies précoces et celles avec un mauvais fonctionnement prémorbide.

Il émerge de la littérature existante que d'une part, la charge neuro-développementale diffère d'un sujet souffrant de schizophrénie à un autre et que la tolérance neurologique aux APA est corrélée au fonctionnement prémorbide des patients atteints de schizophrénie et d'autre part

que ce fonctionnement prémorbide est marqué entre autres par une fréquence élevée (bien que variable selon les études) de traits autistiques.

Notre hypothèse est donc que les sujets souffrant de schizophrénie et présentant des traits autistiques dans leur trajectoire neuro-développementale précoce tolèrent moins bien les APA sur le plan neurologique. L'objectif de l'étude clinique présentée dans la deuxième partie de ce travail est de mettre en évidence ce lien. En effet il est crucial de repérer des indices de la tolérance ultérieure au traitement, afin d'adapter les thérapies médicamenteuses en vue d'en améliorer l'observance, favorisant ainsi un meilleur pronostic à long terme. Par ailleurs, aborder la schizophrénie non pas comme une maladie homogène mais comme un spectre comportant en son sein des sous-groupes avec des caractéristiques propres, permettrait de mieux en comprendre les aspects psychopathologiques.

## **ETUDE CLINIQUE**

## INTRODUCTION

La tolérance, en particulier neurologique, au traitement par Antipsychotiques Atypiques (APA) chez les patients atteints de schizophrénie est un élément clé du pronostic en ce sens qu'elle conditionne l'observance thérapeutique (123). Par conséquent, déterminer les facteurs prédictifs d'une mauvaise tolérance apparaît être une piste de recherche essentielle pour cette maladie chronique et potentiellement invalidante. Dans la littérature, la tolérance neurologique aux antipsychotiques atypiques est corrélée au fonctionnement prémorbide des patients atteints de schizophrénie (108), ce que corrobore le modèle neuro-développemental de cette pathologie développé à partir des années 1980 (45);(46). Or le fonctionnement prémorbide chez ces patients est marqué entre autre par une fréquence élevée de traits autistiques (70).

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à la tolérance neurologique des APA chez les sujets avec schizophrénie selon la présence de traits autistiques dans leur trajectoire précoce.

Notre hypothèse est que la présence de traits autistiques dans la trajectoire précoce des patients souffrant de schizophrénie est associée à une moins bonne tolérance neurologique aux APA, ce qui impliquerait la nécessité d'un dépistage des symptômes d'autisme de manière systématique chez les sujets avec schizophrénie afin d'adapter les traitements instaurés. L'objectif principal de cette étude est de comparer la tolérance neurologique aux APA via les symptômes neuro-moteurs, chez des patients atteints de schizophrénie selon qu'ils présentent ou non des traits autistiques dans leur trajectoire neuro-développementale précoce.



# MATERIELS ET METHODES

## I Participants

Soixante-six sujets avec schizophrénie ont été inclus de façon rétrospective dans cette étude. Ils ont tous participé à l'étude descriptive transversale AUSZ, qui s'est déroulée de 2012 à 2018 à Paris. Les participants avaient été recrutés parmi les personnes reçues en ambulatoire ou en hospitalisation dans le service hospitalo-universitaire du Centre Hospitalier Sainte-Anne. L'ensemble des explorations se sont déroulées au Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique (CERC, SHU-CHSA). Les sujets répondant aux critères de schizophrénie définis par le DSM-IV-TR, sans antécédent de TSA selon l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) ou l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) et pour lesquels une évaluation de la tolérance neurologique du traitement (cf. infra) était disponible ont été sélectionnés. Les principaux critères de non-inclusion dans l'étude AUSZ étaient : une déficience intellectuelle ( $QI < 70$ ), un abus ou une dépendance à des substances (sauf la nicotine) ou à un toxique de plus de cinq ans, un trouble bipolaire surajouté, une dépression sévère actuelle ou récente, un risque suicidaire, une pathologie neurologique centrale, un traitement par neuroleptiques conventionnels ou par neuroleptiques atypiques si les doses étaient supérieures à 600 mg d'équivalent chlorpromazine (CPZEQ) (doses calculées selon les résultats de l'étude d'Andreasen et al. 2010) (151), des antidépresseurs débutés depuis moins de trois semaines. Cette étude fait partie d'un plus vaste protocole intitulé AUSZ-Eucan dont l'investigateur principal est le Pr Marie-Odile KREBS (Centre Hospitalier Sainte Anne), ayant reçu les autorisations légales (CPP, CCTIRS, CNIL) requises pour sa réalisation. Tous les participants ont donné par écrit leur consentement éclairé.

## **II Evaluation cognitive et psychopathologique**

Tous les sujets ont bénéficié de la même évaluation cognitive et psychopathologique. L'efficacité intellectuelle a été évaluée par une épreuve comportant neuf subtests de la WAIS III (Wechsler, 1997, 3e édition), permettant le calcul d'un QI verbal, d'un QI performance et d'un QI total (QIT). La psychopathologie générale a été évaluée au moyen de la BriefPsychiatric Rating Scale (BPRS) (152) et les symptômes psychotiques (dimensions négative, positive, cognitive, de dépression/anxiété et d'hostilité/agressivité) au moyen de la Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) (153).

## **III Evaluation des traits autistiques dans la trajectoire précoce**

Les signes et symptômes d'autisme dans la trajectoire précoce des patients inclus ont été caractérisés au moyen de l'Autism Diagnostic Interview-revised (ADI-R). Il s'agit d'un entretien semi-structuré, standardisé, mené avec les parents des sujets (154) qui a été validée en population adulte (155). Cet entretien explore trois domaines pour chacun desquels un score peut être calculé : les Interactions sociales (score A), les Troubles de la communication verbale et non verbale (score B) et les Comportements restreints, répétitifs et stéréotypés (score C). Des notes allant de 0 à 3 sont attribuées pour chaque item. Elles correspondent au degré de déviation par rapport au comportement normal. Des seuils diagnostiques existent pour chacun des domaines codant dans l'algorithme (10 pour les interactions sociales, 8 pour la communication chez les sujets verbaux et 7 chez les sujets non verbaux, 3 pour les comportements restreints et répétitifs).

Les soixante-six sujets ont été classés en deux sous- groupes en fonction des scores de l'ADI-R, témoignant de la présence considérée comme significative ou non de traits autistiques

précoces : (1) le premier groupe nommé SCZ<sub>au</sub> est constitué des patients avec un score ADI-R supérieur ou égal à 1 dans au moins deux domaines de l'ADI-R ; (2) le second groupe nommé SCZ<sub>n</sub> regroupe les autres patients.

#### **IV Evaluation de la tolérance neurologique**

La tolérance neurologique, approximée par la tolérance neuro-motrice au travers des symptômes neuro-moteurs a été évaluée au moyen de plusieurs échelles.

L'échelle de Simpson Angus (ou SAS pour Simpson Angus Scale) est un examen neurologique standardisé en dix items pour évaluer spécifiquement le parkinsonisme induit par les neuroleptiques (127);(156). Chaque item est coté sur une échelle de 0 à 4, la définition de chaque point de l'échelle étant précisée. Les domaines évalués comportent la démarche, la chute des bras, les tremblements, la rigidité des coudes, la rigidité des poignets, le mouvement pendulaire des jambes, le tonus axial, le réflexe glabellaire, les mouvements passifs des épaules et la sialorrhée. La validité interne et le coefficient d'objectivité inter-observateur de cet outil sont démontrés chez les patients avec schizophrénie (157).

L'échelle d'akathisie de Barnes (ou BAS pour Barnes Akathisia Scale) est une échelle d'évaluation en quatre questions visant à évaluer l'akathisie (125). Chaque item est coté sur une échelle de quatre points (de 0 à 3). Un item concerne les signes objectivés par l'évaluateur, deux questions subjectives évaluent la prise de conscience et la détresse liées à l'agitation et le dernier item correspond à l'évaluation clinique globale. Les définitions de chaque évaluation de gravité sont fournies.

L'échelle de mouvements involontaires anormaux (ou AIMS pour Abnormal Involuntary Movement Scale) est un outil de classement clinique pour évaluer une dyskinésie tardive

(128). La version originale contient dix questions cotées sur une échelle de cinq points (de 0 à 4, 0 représentant « aucun » et 4 « grave »). Quatre questions portent sur les mouvements faciaux et oraux, deux sur les mouvements des membres, une sur les mouvements du tronc et trois sont des jugements globaux.

## **V Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS 20.0. Les résultats moyens à la Simpson Angus dans les deux groupes indépendants SCZn et SCZau ont été comparés par de tests non paramétriques de Wilcoxon-Mann-Whitney. Un test ANCOVA a ensuite été réalisé pour contrôler statistiquement les effets possibles de la dose d'APA exprimée en équivalent chlorpromazine reçue, du score à l'échelle BPRS et des scores à la PANSS.

## RÉSULTATS

### I Caractéristiques démographiques et cliniques

Les caractéristiques socio-démographiques sont présentées dans le Tableau 2. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes SCZn et SCZau pour l'âge, le genre et le niveau d'éducation.

| Variables    | SCZn (N= 46)            | SCZau (N=20) | p  |
|--------------|-------------------------|--------------|----|
|              | Moyenne±DS              | Moyenne ± DS |    |
| Âge (années) | 22,8 ± 3,4              | 24 ± 4,2     | NS |
| Genre (H/F)  | 36/10                   | 15/5         | NS |
| Education    | 12,4 ± 2,1 <sup>1</sup> | 12,3 ± 2,6   | NS |

*DS : Deviation Standard (Ecart type) ; p : p value ; NS : Non Significatif ; H/F : Hommes/Femmes ; Education : nombre d'années depuis le Cours Préparatoire.*

<sup>1</sup> : Donnée manquante (n=1)

#### Tableau 2: Caractéristiques socio-démographiques des groupes

Les caractéristiques psychopathologiques et thérapeutiques sont présentées dans le Tableau 3. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour le QI Verbal, le QI Performance, le QI Total, la PANSS Positive, l'âge de début de traitement par neuroleptique et la durée de traitement.

En revanche le score PANSS est significativement plus élevé dans le groupe SCZau en comparaison avec le groupe SCZn, avec des scores moyens de respectivement  $77,3 \pm 15,4$  et  $66,6 \pm 18,1$ , ( $p= 0,006$ ). Le score à la PANSS Négative est lui aussi significativement plus élevé dans le groupe SCZau en comparaison avec le groupe SCZn (respectivement  $24,2 \pm 6,5$  et  $19,5 \pm 6,9$ ,  $p= 0,006$ ). Le score à la PANSS générale est également significativement plus élevé dans le groupe SCZau en comparaison avec le groupe SCZn ( $37,8 \pm 8,1$  et  $32,9 \pm 9,1$ ,  $p= 0,015$ ). De la même façon le score à la BPRS est significativement plus élevé dans le groupe SCZau en comparaison avec le groupe SCZn (respectivement  $53,7 \pm 10,5$  et  $44,3 \pm 11,5$ ,  $p= 0,001$ ). Enfin, la dose d'équivalent chlorpromazine administrée est significativement plus élevée dans le groupe SCZau en comparaison avec le groupe SCZn, (respectivement  $380,5 \pm 159,9$  contre  $275,3 \pm 133,9$ ,  $p=0,013$ ).

| Variables | SCZn (N= 46)      | SCZau (N=20)      | <i>p</i>      |
|-----------|-------------------|-------------------|---------------|
|           | Moyenne $\pm$ DS  | Moyenne $\pm$ DS  |               |
| QIV       | $99,4 \pm 14,5$   | $91,9 \pm 18$     | NS            |
| QIP       | $93,8 \pm 13,4$   | $93,6 \pm 17,6$   | NS            |
| QIT       | $96,9 \pm 14,6^1$ | $92,6 \pm 17,4^2$ | NS            |
| PANSS     | $66,6 \pm 18,1$   | $77,3 \pm 15,4$   | <b>0,006*</b> |
| PANSS-Pos | $14,1 \pm 4,9$    | $15,2 \pm 3,6$    | NS            |
| PANSS-Neg | $19,5 \pm 6,9$    | $24,2 \pm 6,5$    | <b>0,006*</b> |
| PANSS-G   | $32,9 \pm 9,1$    | $37,8 \pm 8,1$    | <b>0,015*</b> |
| BPRS      | $44,3 \pm 11,5$   | $53,7 \pm 10,5$   | <b>0,001*</b> |

|                |                            |                          |               |
|----------------|----------------------------|--------------------------|---------------|
| AgeNL (années) | 19,6 ± 2,8 <sup>3</sup>    | 20,8 ± 4,6               | NS            |
| DuréeN(mois)   | 34,1 ± 34,7 <sup>4</sup>   | 31,7 ± 29,4 <sup>5</sup> | NS            |
| CPZEQ (mg)     | 275,3 ± 133,9 <sup>6</sup> | 380,5 ± 159,9            | <b>0,013*</b> |

*DS : Deviation Standard (Ecart type) ; p : p value ; NS : Non Significatif ; QIV : QI Verbal ; QIP: QI Performance; QIT : Quotient Intellectuel Total; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS-Pos: PANSS Positive; PANSS-Neg: PANSS Negative; PANSS-G: PANSS Générale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; AgeNL: âge de la première prise de neuroleptiques ; DuréeNL : durée totale d'exposition aux neuroleptiques ; CPZEQ : dose d'équivalent chlorpromazine reçue*

*<sup>1</sup> : donnée manquante (n=9) ; <sup>2</sup> : donnée manquante (n=5) ; <sup>3</sup> : donnée manquante (n=1) ; <sup>4</sup> : donnée manquante (n=3) ; <sup>5</sup> donnée manquante (n=1) ; <sup>6</sup> : donnée manquante (n=1).*

**Tableau 3 : Caractéristiques psychopathologiques et thérapeutiques des groupes**

## II Evaluation de la tolérance neurologique

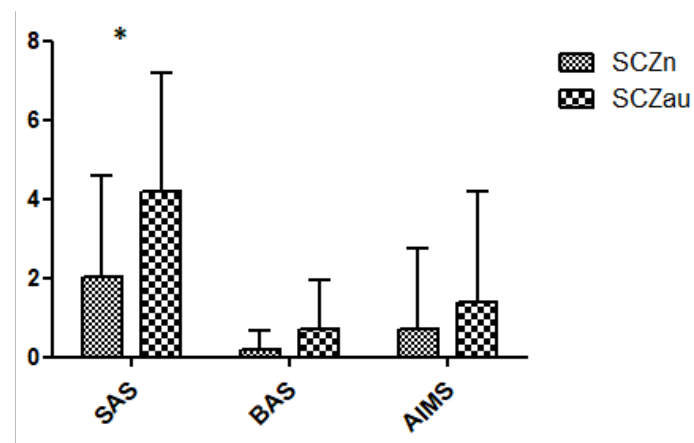
Les résultats de l'évaluation de la tolérance neurologique sur le plan extrapyramidal sont présentés dans le Tableau 4 et représentés graphiquement sur la Figure 4. Le score moyen à la Simpson Angus est significativement plus élevé dans le groupe SCZau en comparaison avec le groupe SCZn avec des scores moyens de respectivement  $4,20 \pm 2,98$  et  $2,02 \pm 2,58$  ( $p=0,003$ ). En revanche on n'observe pas de différence significative pour les scores BAS et AIMS entre les deux groupes SCZn et SCZau.

| Variables | SCZn (N= 46)             | SCZau (N=20)             | p             |
|-----------|--------------------------|--------------------------|---------------|
|           | Moyenne ± DS             | Moyenne ± DS             |               |
| SAS       | 2,02 ± 2,58              | 4,20 ± 2,98              | <b>0,003*</b> |
| BAS       | 0,18 ± 0,49 <sup>1</sup> | 0,69 ± 1,25 <sup>2</sup> | 0,092         |
| AIMS      | 0,7 ± 2,05 <sup>3</sup>  | 1,39 ± 2,81 <sup>4</sup> | 0,175         |

DS : Deviation Standard; p : p value; SAS : Simpson Angus Scale; BAS : Barnes Akathisia Scale; AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale.

<sup>1</sup> : Donnée manquante (n=2); <sup>2</sup> : Donnée manquante (n=4); <sup>3</sup> : Donnée manquante (n=2); <sup>4</sup> : Donnée manquante (n=2).

**Tableau 4: Evaluation de la tolérance neurologique chez des patients avec schizophrénie en fonction des traits autistiques**



\*: p < 0,05; SAS: Simpson Angus Scale; BAS: Barnes Akathisia Scale; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale

**Figure 4: Représentation graphique des scores de tolérance neurologique de patients avec schizophrénie, selon la présence ou non des traits autistiques**



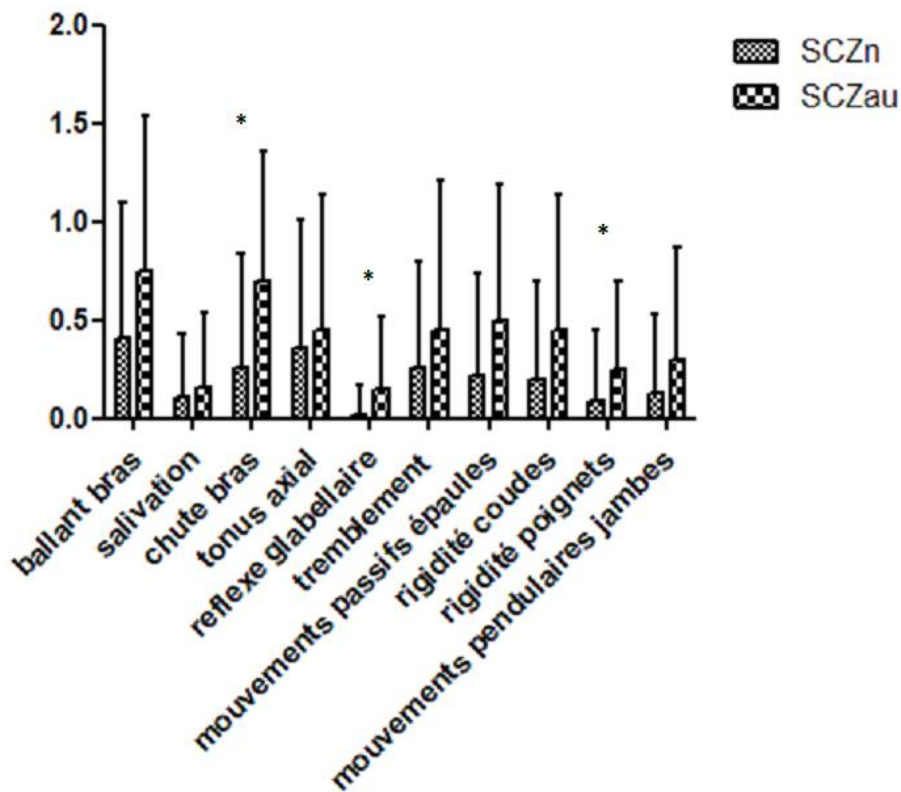
Dans le Tableau 5 et la Figure 5 sont présentés les résultats détaillés par item à l'échelle de Simpson Angus pour les deux groupes. Le score pour l'item "chute du bras" est significativement plus élevé dans le groupe SCZau ( $p=0,003$ ) avec un score moyen de  $0,7 \pm 0,66$  contre  $0,26 \pm 0,58$  dans le groupe SCZn. Le score pour l'item "réflexe glabellaire" est significativement plus élevé dans le groupe SCZau ( $p=0,05$ ) avec un score moyen de  $0,15 \pm 0,37$  contre  $0,02 \pm 0,15$  dans le groupe SCZn. Le score pour l'item "rigidité du poignet" de la Simpson Angus est significativement plus élevé dans le groupe SCZau ( $p= 0,042$ ) avec un score moyen de  $0,25 \pm 0,44$  contre  $0,09 \pm 0,35$  dans le groupe SCZn. Pour les autres items de la Simpson-Angus il n'y a pas de différence significative entre les scores pour les deux groupes SCZau et SCZn.

| Variables                  | SCZn (N= 46)     | SCZau (N=20)     | <i>p</i>      |
|----------------------------|------------------|------------------|---------------|
|                            | Moyenne $\pm$ DS | Moyenne $\pm$ DS |               |
| ballant des bras           | 0,41 $\pm$ 0,69  | 0,75 $\pm$ 0,79  | 0,066         |
| salivation                 | 0,11 $\pm$ 0,32  | 0,16 $\pm$ 0,38  | 0,597         |
| chute des bras             | 0,26 $\pm$ 0,58  | 0,7 $\pm$ 0,66   | <b>0,003*</b> |
| tonus axial                | 0,36 $\pm$ 0,65  | 0,45 $\pm$ 0,69  | 0,568         |
| réflexe glabellaire        | 0,02 $\pm$ 0,15  | 0,15 $\pm$ 0,37  | <b>0,05*</b>  |
| tremblement                | 0,26 $\pm$ 0,54  | 0,45 $\pm$ 0,76  | 0,272         |
| mouvements passifs épaules | 0,22 $\pm$ 0,51  | 0,5 $\pm$ 0,69   | 0,052         |

|                               |            |            |               |
|-------------------------------|------------|------------|---------------|
| rigidité coudes               | 0,2 ±0,5   | 0,45 ±0,69 | 0,075         |
| rigidité poignets             | 0,09 ±0,35 | 0,25 ±0,44 | <b>0,042*</b> |
| mouvements pendulaires jambes | 0,13 ±0,4  | 0,3 ±0,57  | 0,145         |

DS : Deviation Standard ; p : p value

**Tableau 5: Résultats détaillés des scores aux items de l'échelle de Simpson Angus chez des patients avec schizophrénie selon la présence ou non de traits autistiques**



\*:  $p < 0,05$

**Figure 5: Représentation graphique des résultats à l'échelle de Simpson Angus selon la présence ou non de traits autistiques**

### **III Contrôle sur la dose d'APA**

Il n'y a pas d'effet de la dose d'APA reçue (exprimée en équivalent chlorpromazine) sur le parkinsonisme évalué avec la Simpson Angus ( $p= 0,408$ ). La différence à la SAS entre les deux groupes SCZn et SCZau reste ainsi significative ( $p= 0,03$ ) après contrôle de l'effet de la dose d'APA reçue. Il demeure donc un effet significatif de la catégorie d'ADI sur la SAS.

### **IV Contrôle sur le score BPRS**

Il y a un effet du score BPRS sur la tolérance extra-pyramidale évaluée avec la Simpson Angus ( $p= 0,043$ ). La différence à la SAS entre les deux groupes SCZn et SCZau reste significative ( $p= 0,039$ ) après contrôle de l'effet du score BPRS. Il demeure donc un effet significatif de la catégorie d'ADI sur la SAS.

### **V Contrôle sur la PANSS totale**

Il y a un effet de la PANSS totale sur la tolérance extrapyramidale évaluée avec la Simpson Angus ( $p=0,006$ ). La différence à la SAS entre les deux groupes reste, significative ( $p=0,028$ ) après contrôle de l'effet du score à la PANSS totale. Il demeure donc un effet significatif de la catégorie d'ADI sur la SAS.

### **VI Contrôle sur la PANSS négative**

Il n'y a pas d'effet du score à la PANSS négative sur la tolérance extrapyramidale évaluée avec la Simpson Angus ( $p= 0,071$ ). La différence à la SAS entre les deux groupes reste ainsi significative ( $p=0,021$ ) après contrôle de l'effet de la PANSS négative. Il demeure donc un effet de la catégorie d'ADI sur la SAS.

## **VII Contrôle sur la PANSS Générale**

Il y a un effet du score à la PANSS générale sur la tolérance extrapyramidale évaluée avec la Simpson Angus ( $p= 0,004$ ). La différence à la SAS entre les deux groupes reste significative ( $p=0,023$ ) après contrôle de l'effet de la PANSS Générale. Il demeure donc un effet de la catégorie d'ADI sur la SAS.

# DISCUSSION

## I Contexte et principaux résultats

L'objectif principal de cette étude rétrospective était de comparer la tolérance neurologique aux APA au travers des symptômes neuro-moteurs chez des sujets atteints de schizophrénie selon qu'ils présentent ou non des signes et symptômes d'autisme significatifs dans leur trajectoire neuro-développementale précoce. Notre hypothèse était que la présence de traits autistiques dans la trajectoire précoce des patients souffrant de schizophrénie est associée à une moins bonne tolérance neurologique aux APA. Dans notre étude les deux groupes de patients sont comparables en ce qui concerne l'âge, le niveau d'étude, le niveau intellectuel, l'âge de la première prise de neuroleptiques et la durée de cette prise. Nos résultats mettent néanmoins en évidence une psychopathologie plus sévère dans le groupe des sujets avec traits autistiques, ce qui se manifeste par des scores à la BPRS et à la PANSS plus élevés avec notamment des symptômes psychotiques négatifs plus marqués. Par ailleurs, ces mêmes sujets reçoivent des posologies d'APA plus importantes. Enfin et surtout, on retrouve chez ces sujets avec traits autistiques une moins bonne tolérance neurologique se manifestant par un parkinsonisme plus important à l'échelle de Simpson Angus en comparaison avec les sujets souffrant de schizophrénie ne présentant pas ces antécédents. Cette moins bonne tolérance n'est pas influencée par la posologie d'APA reçue (jusqu'à 600 mg dans cette étude, soit des doses de traitement moyennes), ni par la sévérité de leur psychopathologie évaluée à l'aide de la BPRS et de la PANSS. Les items de la Simpson Angus pour lesquels les scores sont plus élevés chez les sujets avec traits autistiques sont les items "chute du bras", "réflexe glabellaire" et "rigidité du poignet". Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les sujets avec des signes ou symptômes d'autisme et ceux n'en présentant pas pour l'akathisie et les mouvements anormaux sous APA.

## **II Comparaison avec les données de la littérature**

### **A. Une moins bonne tolérance neurologique non influencée par la dose d'APA reçue**

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude spécifique de la tolérance aux neuroleptiques chez des patients avec schizophrénie en fonction de la présence ou non de signes et symptômes d'autisme. L'étude de Downs JM et al. chez des enfants et adolescents présentant un premier épisode psychotique conclut que le risque d'un échec thérapeutique multiple (défini comme l'instauration d'une troisième ligne d'un traitement anti-psychotique en raison d'une non-adhésion, d'effets secondaires intolérables ou d'une réponse insuffisante) est double en présence d'un TSA comorbide (150). Néanmoins le critère de jugement principal de cette étude est l'efficacité thérapeutique au moyen d'un score composite, et non la tolérance seule. Cependant un consensus se dégage dans la littérature : les patients avec un moins bon fonctionnement prémorbide répondraient moins bien au traitement (158), recevraient des doses plus élevées d'antipsychotiques et développeraient plus de symptômes extrapyramidaux comparativement aux sujets avec un bon fonctionnement prémorbide (108). Les résultats de notre étude sont donc en partie cohérents avec la littérature en ce qui concerne la posologie plus élevée d'APA reçue par ces sujets et la mauvaise tolérance sur le plan extra-pyramidal (parkinsonisme) des APA en cas de comorbidité prémorbide, en l'occurrence ici la présence de traits autistiques. Néanmoins nous ne retrouvons pas d'effet de la dose d'APA reçue sur la présence de ces effets indésirables neurologiques. Ceci pourrait s'expliquer par le seuil de posologie choisi au moment de l'inclusion des patients (fixé à 600 mg eq. chlorpromazine), qui correspond à des doses de traitement modérées contrairement aux doses élevées retrouvées dans certaines études. Ainsi notre étude permet de conclure que dès l'instauration de doses moyennes d'APA, les patients présentant une schizophrénie avec des traits autistiques comorbides tolèrent moins bien ces traitements sur le plan extrapyramidal.

## **B. Comparaison avec les résultats aux échelles de tolérance neurologique**

Il est intéressant de comparer les scores obtenus à l'échelle de Simpson Angus dans notre étude avec ceux retrouvés dans la littérature. La validité et la fiabilité de cette échelle a été testée dans une étude princeps en double aveugle sur quatorze patients avec deux doses différentes de traitement (à savoir 1 et 5 mg d'halopéridol) et un placebo. Le score total, obtenu en divisant par 10 le total des scores aux dix items, a été considéré comme normal jusqu'à 0,3. Les scores moyens à la SAS sont plus élevés de manière significative ( $p < 0,01$ ) dans le groupe traité par 1 mg avec une moyenne à 0,55, versus les scores moyens à la SAS dans le groupe ayant reçu un placebo avec une moyenne à 0,05 à 15 jours du début de l'étude. La différence entre le groupe à 1 mg et celui à 5 mg d'halopéridol n'était pas significative, les auteurs suggérant que la prise d'un médicament correcteur anticholinergique pour trois patients dans le groupe avec 5 mg d'Haldol ait pu diminuer la différence entre les deux groupes. Par ailleurs cette étude sépare les items en quatre catégories comptant pour 68% de la variance: (1) la rigidité qui compte pour 34 % de la variance du score et qui contient les items mouvements passifs des épaules, chute des bras, rigidité du coude, rigidité du poignet, tonus axial, ballant des bras à la marche et mouvements pendulaires des jambes, (2) la salivation, (3) le tremblement (9% de la variance), et (4) le réflexe glabellaire (10% de la variance) (127). Dans notre étude, nous retrouvons un score moyen à la SAS de 0,2 dans le groupe sans traits autistiques et de 0,42 dans le groupe de patients avec traits autistiques. Pour les patients avec traits autistiques le score est donc supérieur au seuil de normalité défini par Simpson-Angus et al. suggérant l'apparition d'un parkinsonisme sous APA chez ces patients. Néanmoins une étude de 2005 visant à évaluer le score à la SAS en comparaison avec les critères diagnostics du parkinsonisme du DSM-IV et l'actimétrie chez 99 sujets avec schizophrénie conclut que la SAS semble être un outil fiable et valide, mais que le score seuil

de 0,3 est trop faible, induisant une faible spécificité, et suggère un nouveau seuil à 0,65 permettant de doubler la spécificité sans perdre la sensibilité de cette échelle (159). En se basant sur ce seuil, les scores moyens à la SAS obtenus dans notre étude seraient inférieurs au seuil diagnostique pour définir un parkinsonisme. Néanmoins, dans cette étude, les traitements prescrits sont des antipsychotiques conventionnels dans 80 % des cas.

Par ailleurs les items pour lesquels cette différence entre les deux groupes est significative dans notre étude sont deux items appartenant à la catégorie « rigidité », ainsi que le réflexe glabellaire. Pour les autres items appartenant à la catégorie rigidité tels que le ballant des bras, les mouvements passifs des épaules ou encore la rigidité des coudes, seule une tendance à des scores supérieurs chez les sujets avec traits autistiques est observée, (respectivement  $p=0,066$ ;  $p=0,052$ ;  $p=0,075$ ). Ainsi il semblerait que le parkinsonisme induit par les neuroleptiques dans le groupe de sujets avec des traits autistiques soit dominé par des symptômes de rigidité et par un réflexe glabellaire persistant.

L'akathisie est définie dans la littérature par un score supérieur ou égal à 2 à la BAS (125). Dans notre étude, les scores moyens dans les deux groupes sont inférieurs à ce seuil diagnostique (respectivement  $0,18 \pm 0,495$  dans le groupe sans traits autistiques et  $0,69 \pm 1,25$  dans le groupe avec des traits autistiques). On pourrait faire l'hypothèse que ce résultat est dû aux posologies modérées d'APA reçues par les sujets de notre étude et à la prédominance d'un traitement en monothérapie. En effet la polythérapie par APA multiplierait le risque d'akathisie par 3 (160). Par ailleurs, nous observons une tendance ( $p=0,092$ ) à un score plus élevé dans le groupe avec traits autistiques. L'absence de significativité peut s'expliquer par l'importance des données manquantes, limitant la puissance statistique de nos analyses.

Concernant les dyskinésies tardives, elle sont définies par les critères de Glazer-Morgenstern soit un score total AIMS supérieur ou égal à 3 et au moins un item de l'AIMS supérieur ou



égal à 2 (161), ou par les critères de Schooler-Kane avec un seuil plus élevé (au moins un item de l'AIMS avec un score supérieur ou égal à 3, ou au moins deux items de l'AIMS supérieurs ou égaux à 2) (162). Nos résultats sont donc inférieurs au seuil diagnostique dans les deux groupes, avec respectivement un score AIMS total de  $0,7 \pm 2,053$  dans le groupe sans trait autistique, et de  $1,39 \pm 2,81$  avec traits autistiques, sans différence significative mise en évidence entre les deux groupes. On peut supposer que l'âge jeune des sujets dans notre étude contribue à ce résultat négatif. En effet, l'âge serait un des facteurs de risque principal de dyskinésie tardive (161).

### **C. Un sous-groupe de patients homogène**

Dans la littérature une continuité a été mise en évidence entre les traits autistiques et le TSA, particulièrement sur le plan génétique avec une susceptibilité génétique commune (163). Néanmoins, la question se pose du seuil d'intensité des traits autistiques à retenir.

Dans notre étude les sujets du groupe sans trait autistique ont tous un score nul dans chacun des 3 domaines, signant l'absence totale de signe et symptômes d'autisme dans la trajectoire précoce, à l'exception d'un sujet avec un score de 1 pour le domaine C de l'ADI. Les sujets avec traits autistiques ont quant à eux des scores non négatifs dans plusieurs domaines de l'ADI, au-delà du seuil de 1 point que nous avons défini, puis supérieurs ou égal à 2 dans chaque domaine pour la vaste majorité d'entre eux. Deux sujets sur les soixante-six patients atteignent des scores ADI-R supérieurs au seuil diagnostique dans les trois domaines explorés, qui confrontés à la clinique pourraient faire évoquer un diagnostic d'autisme alors qu'il s'agissait d'un critère d'exclusion de l'étude. Pour ces deux sujets, le diagnostic de TSA avait été exclu après passation de l'ADOS au moment de l'inclusion. Le premier de ces deux sujets

reçoit un traitement injectable par Xeplion et a un score moyen à la SAS de 4. Le second est traité par Aripiprazole et Haldol 5 mg et a un score moyen à la SAS de 2. Cette différence entre le résultat à l'outil rétrospectif qu'est l'ADI-R, et au test observationnel qu'est l'ADOS peut s'expliquer par une évolution très positive de la symptomatologie autistique. En effet, environ 20 % des sujets souffrant d'un autisme de type Asperger dans l'enfance ne réuniraient plus les critères diagnostiques de TSA à l'âge adulte même s'il persistent des difficultés marquées dans leur vie quotidienne (164).

Ainsi, bien que l'ADI-R ne soit pas considérée comme un outil quantitatif et que le critère que nous avons choisi pour distinguer les deux groupes n'ait pas été validé dans la littérature, ce dernier nous apparaît donc a posteriori pertinent quand on considère les individus de chaque sous-groupe.

Sur le plan psychopathologique, le sous-groupe de patients avec traits autistiques présente des scores plus élevés aux échelles de la BPRS et de la PANSS, en particulier plus de symptômes psychotiques négatifs que les sujets sans traits autistiques. Ce résultat suggère que ces sujets sont atteints d'une forme plus sévère de schizophrénie, avec une symptomatologie négative plus marquée ce qui est cohérent avec les données de la littérature démontrant une convergence entre la symptomatologie négative de la schizophrénie et les caractéristiques autistiques (165).

Enfin dans notre étude aucun patient n'est traité par antipsychotique conventionnel seul en première intention, néanmoins dans le groupe avec traits autistiques cinq patients sur vingt reçoivent un antipsychotique conventionnel (Loxapac, Largactil, Haldol) en sus d'un traitement par antipsychotique atypique, contre deux sujets sur quarante-six dans le groupe sans trait autistique. On pourrait s'interroger sur cette co-prescription prédominante dans le groupe avec traits autistiques, ainsi que sur les posologies d'APA plus élevées et faire

l'hypothèse d'une résistance thérapeutique plus importante dans ce sous-groupe de patients entraînant l'adjonction d'un second neuroleptique de première génération ou l'augmentation des posologies.

Ces données suggèrent donc l'existence de deux trajectoires précoces clairement distinctes, dont une plus sévère caractérisée par des traits autistiques présents au cours du développement, davantage de symptômes négatifs et une moins bonne tolérance neurologique des APA.

Nos résultats rejoignent ainsi en partie ceux de Barlati et al. (166), qui ont évalué les traits autistiques chez des sujets avec schizophrénie au moyen de l'ADI-R ou de l'ADOS et ont identifié un sous-groupe de sujets avec traits autistiques également caractérisé par une durée de maladie plus longue, une psychopathologie plus sévère avec notamment une symptomatologie négative plus importante, et un profil cognitif particulier avec des atteintes spécifiques dans la mémoire de travail et la vitesse de traitement. La tolérance neurologique au traitement n'a pas été analysée au sein de ce sous-groupe.

Dickinson et al (167), ont quant à eux étudié différents sous-groupes de sujets avec schizophrénie au travers de leur profil à la PANSS. Ils ont identifié un sous-groupe « déficit », avec davantage de symptômes négatifs et un émoussement affectif plus important. Ces sujets étaient aussi ceux présentant le plus de difficultés sur le plan académique et cognitif, suggérant un neuro-développement plus altéré dans ce sous-groupe. Néanmoins la présence de symptômes autistiques n'a pas été évaluée dans cette population.

#### **D. Les traits autistiques et la tolérance neurologique comme indicateurs de la charge neuro-développementale**

On pourrait se demander dans quelle mesure les traits autistiques et la tolérance neurologique aux APA pourraient être considérés comme des signes de vulnérabilité neuro-développementale chez les sujets avec schizophrénie. L'hypothèse physiopathologique sous-jacente est que la schizophrénie avec signes et symptômes d'autisme prémorbides serait une forme de schizophrénie survenant sur un terrain de vulnérabilité neuro-développementale plus important et que par conséquent ces patients toléreraient moins bien les neuroleptiques. Une des suppositions pour expliquer la moins bonne tolérance neurologique des APA chez les sujets souffrant de schizophrénie à début précoce est la relation inverse entre l'âge et la densité de récepteurs dopaminergiques D1 et D2, ces derniers décroissant au fil des années mais étant très nombreux dans l'enfance (168). On pourrait ainsi supposer qu'il existe un lien entre vulnérabilité neuro-développementale et densité de ces récepteurs dopaminergiques, avec la persistance d'un nombre élevés de récepteurs dopaminergiques chez les sujets au moins bon neurodéveloppement.

Les résultats de notre étude vont dans le sens de la nécessité d'une détection précoce des traits autistiques présents dans le développement des patients avec un diagnostic de schizophrénie, au moyen d'une échelle adaptée, afin de permettre une adaptation thérapeutique précoce et une plus grande vigilance à l'apparition d'effets indésirables neurologiques. L'ADI-R est l'outil de référence pour cette identification rétrospective des signes et symptômes d'autisme, mais ses modalités de passation le rendent peu envisageable en pratique clinique quotidienne. Un auto-questionnaire de 28 questions pourrait être privilégié : le DTD pour Dépistage des Troubles Développementaux, qui a été élaboré de manière collégiale à partir des critères du DSM-IV du TED et de l'ADI, à l'initiative du Pr Marie-Odile Krebs. Il s'agit d'un outil standardisé de dépistage rétrospectif des symptômes autistiques précoces et des anomalies développementales, comportant quatre catégories (relations sociales, communication, comportement, développement global), et dont la validité a été testée sur une population de 81

patients souffrant de schizophrénie par Levy-Rueff en 2008. Ce score a été comparé à l'ADI-R par le Dr Martinez G. en 2012 dans sa thèse de médecine, afin d'en fixer un score-seuil permettant de discriminer les sujets présentant des symptômes autistiques significatifs.

L'évolution des thérapeutiques de la schizophrénie tend vers la nécessité de mettre en place des thérapeutiques personnalisés (169), d'où la nécessité de la détection de marqueurs de la réponse ultérieure au traitement comme cela a été étudié avec des biomarqueurs (170);(171), mais aussi avec la réponse précoce au traitement (172), ou des indicateurs du profil de tolérance ultérieure au traitement comme le suggère notre étude.

### **E. Implications sur le plan thérapeutique**

Au vu de ces résultats, il apparaît nécessaire d'évaluer chez les patients souffrants de schizophrénie, et particulièrement à l'occasion du premier épisode psychotique, la présence de signes et symptômes d'autisme dans la trajectoire neuro-développementale précoce. Il serait alors licite dans le cas de la présence de traits autistiques de proposer un traitement neuroleptique moins pourvoyeur d'effets secondaires extra-pyramidaux. Plusieurs études démontrent que la clozapine est insuffisamment utilisée dans les populations pédiatriques alors qu'il prolonge la longévité et représente une réelle opportunité thérapeutique pour les enfants souffrant de SDTP (173). Il n'existe à ce jour pas de consensus sur le bénéfice à prescrire la clozapine aux premiers stades de la schizophrénie, au vu principalement du profil de tolérance de cette molécule. Néanmoins une revue de la littérature de 2018 montre que, malgré le peu d'études sur ce sujet, il existe une efficacité augmentée de la clozapine en traitement de première ou deuxième ligne en comparaison aux autres traitements

antipsychotiques, en particulier la rispéridone (174) alors que cette molécule est habituellement prescrite après l'échec de deux autres lignes de traitement. Cependant, cette revue n'a pas été réalisée pour investiguer le profil de tolérance de la clozapine et ne permet donc pas de recommander la clozapine en première intention.

Sur le plan de la tolérance neurologique, nous avons vu précédemment que les études sur la clozapine dans le traitement des schizophrénies précoces résistantes n'ont pas retrouvé de symptômes extra-pyramidaux, et que par ailleurs la clozapine induirait moins voire aurait un effet bénéfique contre les dyskinésies tardives (137). Les taux d'observance au traitement après 2 ans sont plutôt satisfaisants avec plus de 70% de maintenance chez des sujets présentant une schizophrénie à début précoce (175). De plus, l'observance au long cours serait d'autant plus forte que la surveillance du traitement serait adéquate notamment au moyen de la réalisation de dosages plasmatiques et l'augmentation progressive des posologies (176).

Néanmoins, aucune étude n'a pas été réalisée pour investiguer le profil de tolérance sur le plan neurologique de la clozapine chez les patients souffrant de schizophrénie avec des traits autistiques comorbides, celui-ci reste donc à définir par des études ultérieures.

## **F. Implications en recherche clinique**

Outre les effets secondaires neuro-moteurs, il serait nécessaire d'étudier le profil de tolérance plus global des APA chez les patients présentant une forme de schizophrénie associée à des symptômes autistiques précoces, notamment sur le plan métabolique, afin de pouvoir établir un profil de tolérance global et de répondre au principe « primum non nocere ». Au vu des données existantes sur la moins bonne réponse au traitement chez les patients avec schizophrénie présentant un moins bon fonctionnement prémorbide une balance efficacité-

tolérance pourrait être établie et permettre de documenter la nécessité d'étudier des stratégies thérapeutiques alternatives. Ces données n'étaient pas disponibles de manière rétrospective pour ce travail. Une étude prospective incluant de la même façon des sujets avec schizophrénie avec ou sans traits autistiques devrait être envisagée pour évaluer la psychopathologie et les profils neurologiques et métaboliques avant et après introduction du traitement par APA.

### **III Les limites**

Parmi les limites de cette étude, il faut noter la possibilité d'un biais de mémorisation lors de la passation de l'ADI-R, les sujets étant tous âgés de plus de 18 ans à l'inclusion et l'interrogatoire portant sur la période 3-4 ans (177). La petite taille (N=20) du groupe des sujets avec schizophrénie et traits autistiques comorbides limite également la puissance statistique des comparaisons entre les deux groupes. De plus, les scores ADI-R très bas dans cette cohorte, avec une majorité de sujet ayant un score nul dans les 3 domaines explorés est également un facteur limitant sur le plan statistique.

Par ailleurs il est à noter que trois patients du groupe des sujets sans trait autistique avaient une prescription de tropatépine (Lepticur), traitement antiparkinsonien anticholinergique ayant une indication pour le parkinsonisme induit par les neuroleptiques, ce qui pourrait minimiser les scores de tolérance neurologique dans le groupe sans trait autistique et donc biaiser les comparaisons entre les deux groupes.

Une autre critique à cette étude est l'inclusion de patients sous clozapine ou quétiapine qui sont des APA réputés avoir un meilleur profil de tolérance sur le plan neurologique avec moins d'effets indésirables extrapyramidaux (144). Dans le groupe de patients sans trait

autistique, 14 patients sur 46 reçoivent un traitement par clozapine ou quétiapine (soit 30 % des patients), contre 5 patients sur 20 dans le groupe avec traits autistiques (soit 25 % des patients). Dans notre étude le nombre de patients inclus est insuffisant pour permettre une analyse de la tolérance par molécule, cependant, au vu de l'hétérogénéité des profils de tolérance entre les différents APA, cette analyse serait pertinente.

## **CONCLUSION**

Notre étude a permis de mettre en évidence un lien entre la présence de signes et symptômes d'autisme présents précocement chez des sujets avec schizophrénie et une moins bonne tolérance neurologique des APA se manifestant par un parkinsonisme plus marqué, et ce de manière indépendante de la dose de neuroleptiques reçue jusqu'à des doses moyennes de traitement. Ces résultats contribuent à renforcer l'hypothèse d'une vulnérabilité neuro-développementale dans la schizophrénie avec la tolérance neurologique et les traits autistiques comme potentiels indicateurs de cette vulnérabilité, mais restent néanmoins à confirmer par des études ultérieures prospectives avec un plus haut niveau de preuve. Par ailleurs ces résultats ouvrent la voie à des perspectives d'études sur le plan thérapeutique pour permettre une adaptation personnalisée du traitement chez les patients avec schizophrénie et comorbidité autistique en vue d'une meilleure tolérance, d'une meilleure observance et donc d'un meilleur pronostic évolutif.



## CONCLUSION GENERALE

Dans une première partie, nous avons passé en revue l'évolution des concepts de schizophrénie et de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et leurs liens étroits à travers l'histoire, jusqu'aux cadres nosographiques que nous connaissons aujourd'hui. Nous nous sommes également intéressés au modèle neuro-développemental de la schizophrénie, notamment avec l'exemple des formes précoces de schizophrénie, sous-tendant l'hypothèse d'un lien entre TSA et schizophrénie étayé par des arguments à la fois épidémiologiques, cliniques, génétiques, environnementaux et en imagerie. Enfin, nous avons discuté la tolérance aux Antipsychotiques Atypiques, et plus particulièrement la tolérance neurologique par l'intermédiaire des symptômes neuro-moteurs. Chez les patients atteints d'une schizophrénie cette tolérance varie notamment en fonction de l'âge de début des troubles et du fonctionnement prémorbide. Par ailleurs, chez les sujets avec un TSA recevant ce type de molécule, les effets indésirables extra-pyramidaux sont fréquents.

Dans une seconde partie nous avons présenté une étude rétrospective qui a été menée sur soixante-six patients, avec comme objectif de comparer la tolérance neurologique aux APA au travers des symptômes neuro-moteurs chez des sujets atteints de schizophrénie avec ou sans signes et symptômes autistiques significatifs dans leur trajectoire neuro-développementale précoce. Les résultats de cette étude mettent en évidence une moins bonne tolérance neurologique des APA, en ce qui concerne le parkinsonisme évalué au moyen de la Simpson Angus Scale (items "chute du bras", "réflexe glabellaire" et "rigidité du poignet") dans le groupe de sujets présentant des traits autistiques, sans influence de la posologie d'APA reçue. En revanche on ne retrouve pas de différence significative pour l'akathisie et les mouvements anormaux en fonction de la présence ou non de traits autistiques. En outre, la

psychopathologie est plus sévère avec davantage de symptômes négatifs chez les sujets avec des traits autistiques, qui reçoivent par ailleurs des posologies d'APA plus élevées.

Cette étude est la première étude à notre connaissance à s'intéresser à la tolérance neurologique chez les patients atteints de schizophrénie selon la présence ou non des traits autistiques dans leur neuro-développement. Cependant, elle s'inscrit dans la continuité des données de la littérature qui retrouvent une moins bonne tolérance aux APA quand le fonctionnement prémorbide est altéré. Néanmoins, dans notre étude, ceci n'est pas dû à une augmentation des posologies chez ces patients, ce qui suggère une moins bonne tolérance neurologique propre à une probable vulnérabilité neurologique de ces patients. Ainsi, on retrouve dans notre étude un sous-groupe de patients plus homogène sur le plan psychopathologique, avec davantage de symptômes négatifs, des traits autistiques dans au moins deux domaines de l'ADI, une tolérance neurologique aux APA moins bonne avec un parkinsonisme, et également une augmentation des posologies voire l'adjonction d'un second antipsychotique de première génération suggérant une résistance thérapeutique plus importante. Ainsi, notre étude pourrait avoir des implications cliniques, suggérant la nécessité de rechercher les traits autistiques comme indicateur de cette vulnérabilité au moyen d'un outil de détection standardisé et validé, afin de permettre un choix pharmacologique adapté. Nos résultats restent néanmoins à confirmer et à compléter au moyen d'une étude prospective.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sedler MJ. The legacy of Ewald Hecker: a new translation of 'Die Hebephrenie'. Translated by Marie-Louise Schoelly. *Am J Psychiatry*. 1985 Nov;142(11):1265–71.
2. Bleuler E. [Dementia praecox or the group of schizophrenias]. *Vertex*. 2010 Oct;21(93):394–400.
3. Rutter M. Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Child Schizophr*. 1972 Dec;2(4):315–37.
4. Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry*. 1971 Apr;118(545):381–4.
5. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological Medicine*. 1981 Feb;11(1):115–29.
6. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 10;392(10159):1789–858.
7. Principaux repères sur la schizophrénie [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
8. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(6):274–85.
9. Chan V. Schizophrenia and Psychosis: Diagnosis, Current Research Trends, and Model Treatment Approaches with Implications for Transitional Age Youth. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2017 Apr 1;26(2):341–66.
10. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67–76.
11. Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What Do We Know About Neuropsychological Aspects Of Schizophrenia? *Neuropsychol Rev*. 2009 Sep;19(3):365–84.
12. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt BA. A summary of attentional findings in the New York High-Risk Project. *J Psychiatr Res*. 1992 Oct;26(4):405–26.
13. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönnqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*. 2003 Apr 1;60(2–3):239–58.
14. Isohanni M, Lauronen E, Moilanen K, Isohanni I, Kempainen L, Koponen H, et al. Predictors of schizophrenia: Evidence from the Northern Finland 1966 Birth Cohort and other sources. *The British Journal of Psychiatry*. 2005 Aug;187(S48):s4–7.

15. Krebs M-O, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, et al. [Assessment of mental states at risk of psychotic transition: validation of the French version of the CAARMS]. *Encephale*. 2014 Dec;40(6):447–56.
16. Krebs M-O, Gut-Fayand A, Bourdel M-C, Dischamp J, Olié J-P. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2000 Oct;45(3):245–60.
17. Jones P, Murray R, Jones P, Rodgers B, Marmot M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *The Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1398–402.
18. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. *Schizophrenia Research*. 2005 Nov 1;79(1):45–57.
19. Keshavan MS, Kulkarni S, Bhojraj T, Francis A, Diwadkar V, Montrose DM, et al. Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Front Hum Neurosci*. 2010;3:62.
20. Anselmetti S, Bechi M, Bosia M, Quarticelli C, Ermoli E, Smeraldi E, et al. ‘Theory’ of mind impairment in patients affected by schizophrenia and in their parents. *Schizophr Res*. 2009 Dec;115(2–3):278–85.
21. Huber G. [Prodromal symptoms in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1995 Apr;63(4):131–8.
22. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):353–70.
23. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1992 Mar;6(3):209–23.
24. Yung AR, McGorry PD. Is pre-psychotic intervention realistic in schizophrenia and related disorders? *Aust N Z J Psychiatry*. 1997 Dec;31(6):799–805.
25. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell’Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Dec;39(11–12):964–71.
26. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Prog Med*. 1989 Dec;80(12):646–52.
27. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*. 1979 Mar;9(1):11–29.
28. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. The incidence and prevalence of pervasive developmental disorders: a Danish population-based study. *Psychol Med*. 2004 Oct;34(7):1339–46.
29. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):210–5.

30. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of Autism in a United States Population: The Brick Township, New Jersey, Investigation. *Pediatrics*. 2001 Nov 1;108(5):1155–61.
31. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive Developmental Disorders in Preschool Children: Confirmation of High Prevalence. *AJP*. 2005 Jun 1;162(6):1133–41.
32. Williams JG. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Archives of Disease in Childhood*. 2005 May 10;91(1):8–15.
33. Fombonne E. The Changing Epidemiology of Autism. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*. 2005;18(4):281–94.
34. Fombonne E. Editorial: The rising prevalence of autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(7):717–20.
35. Fombonne E. Is There an Epidemic of Autism? *Pediatrics*. 2001 Feb 1;107(2):411–2.
36. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018 27;67(6):1–23.
37. Idring S, Lundberg M, Sturm H, Dalman C, Gumpert C, Rai D, et al. Changes in prevalence of autism spectrum disorders in 2001-2011: findings from the Stockholm youth cohort. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jun;45(6):1766–73.
38. Halladay AK, Bishop S, Constantino JN, Daniels AM, Koenig K, Palmer K, et al. Sex and gender differences in autism spectrum disorder: summarizing evidence gaps and identifying emerging areas of priority. *Mol Autism* [Internet]. 2015 Jun 13 [cited 2020 Jan 27];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4465158/>
39. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008 Aug;47(8):921–9.
40. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014 Mar 8;383(9920):896–910.
41. Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner MD. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *International Review of Psychiatry*. 2018 Jan 2;30(1):40–61.
42. Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner MD. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *International Review of Psychiatry*. 2018 Jan 2;30(1):40–61.
43. Lever AG, Geurts HM. Psychiatric Co-occurring Symptoms and Disorders in Young, Middle-Aged, and Older Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(6):1916–30.
44. Richards C, Oliver C, Nelson L, Moss J. Self-injurious behaviour in individuals with autism spectrum disorder and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2012 May;56(5):476–89.

45. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jul;44(7):660–9.
46. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Jan 2;296(6614):63.
47. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med*. 2012 Apr;42(4):743–55.
48. Cannon M, Walsh E, Hollis C, Kargin M, Taylor E, Murray RM, et al. Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *Br J Psychiatry*. 2001 May;178:420–6.
49. Rapoport J, Giedd J, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012 Dec;17(12):1228–38.
50. Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, Clasen L, Sharp W, Gochman P, et al. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jul;64(7):772–80.
51. Chan RCK, Di X, McAlonan GM, Gong Q. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*. 2011 Jan;37(1):177–88.
52. Birnbaum R, Weinberger DR. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(12):727–40.
53. Baron M. Genetics of schizophrenia: I. Familial patterns and mode of inheritance. *Biological Psychiatry*. 1986 Sep;21(11):1051–66.
54. McGue M, Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991 Feb;240(3):174–81.
55. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*. 2008 Apr 25;320(5875):539–43.
56. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*. 2000;97(1):12–7.
57. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1080–92.
58. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):261–80.
59. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and Urbanicity: A Major Environmental Influence—Conditional on Genetic Risk. *Schizophr Bull*. 2005 Jan 1;31(4):795–9.
60. Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):12–24.

61. Duhig M, Patterson S, Connell M, Foley S, Capra C, Dark F, et al. The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Jul;49(7):651–9.
62. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen H-U, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005 Jan 1;330(7481):11.
63. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005 May 15;57(10):1117–27.
64. Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the 'two hit hypothesis'. *J Psychiatr Res*. 1999 Dec;33(6):543–8.
65. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):187–93.
66. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(7):485–515.
67. Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Jan 1;81(1):47–63.
68. Remschmidt H, Theisen F. Early-Onset Schizophrenia1. *NPS*. 2012;66(1):63–9.
69. Alagband-Rad J, McKenna K, Gordon CT, Albus KE, Hamburger SD, Rumsey JM, et al. Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Oct;34(10):1273–83.
70. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013 Oct;22(4):539–55.
71. Gay O, Plaze M, Oppenheim C, Mouchet-Mages S, Gaillard R, Olié J-P, et al. Cortex Morphology in First-Episode Psychosis Patients With Neurological Soft Signs. *Schizophr Bull*. 2013 Jul;39(4):820–9.
72. Penttilä J, Paillére-Martinot M-L, Martinot J-L, Mangin J-F, Burke L, Corrigall R, et al. Global and temporal cortical folding in patients with early-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Oct;47(10):1125–32.
73. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Correll CU, Jeppesen P. Clinical Characteristics and Predictors of Outcome of Schizophrenia-Spectrum Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(5):410–27.
74. Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodríguez-Quiroga A, Fraguas D, Parellada M, Arango C. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr*. 2015;1:14005.

75. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1982;8(3):470–84.
76. Mastriqt S van, Addington J. Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale. *Journal of Psychiatry and Neuroscience.* 2002 Mar;27(2):92.
77. Vourdas A, Pipe R, Corrigan R, Frangou S. Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Jul 1;62(1–2):13–22.
78. Rapoport J, Giedd J, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry.* 2012 Dec;17(12):1228–38.
79. Kumra S, Charles Schulz S. Editorial: research progress in early-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Jan;34(1):15–7.
80. Coulon N, Godin O, Bulzacka E, Dubertret C, Mallet J, Fond G, et al. Early and very early-onset schizophrenia compared with adult-onset schizophrenia: French FACE-SZ database. *Brain Behav.* 2020 Feb;10(2):e01495.
81. Chisholm K, Lin A, Abu-Akel A, Wood SJ. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2015 Aug 1;55:173–83.
82. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry.* 2009 Dec;9(1):1–9.
83. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Psychiatric disorders in adults diagnosed as children with atypical autism. A case control study. *J Neural Transm.* 2008 Jan 1;115(1):135–8.
84. Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, Addington A, Gogtay N. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Jan;48(1):10–8.
85. Mandell DS, Lawer LJ, Branch K, Brodtkin ES, Healey K, Witalec R, et al. Prevalence and correlates of autism in a state psychiatric hospital. *Autism.* 2012 Nov;16(6):557–67.
86. Konstantareas MM, Hewitt T. Autistic disorder and schizophrenia: diagnostic overlaps. *J Autism Dev Disord.* 2001 Feb;31(1):19–28.
87. Esterberg ML, Trotman HD, Brasfield JL, Compton MT, Walker EF. Childhood and current autistic features in adolescents with schizotypal personality disorder. *Schizophr Res.* 2008 Sep;104(1–3):265–73.
88. Cochran DM, Dvir Y, Frazier JA. “Autism-plus” Spectrum Disorders: Intersection with Psychosis and the Schizophrenia Spectrum. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America.* 2013 Oct 1;22(4):609–27.
89. Bastiaansen JA, Meffert H, Hein S, Huizinga P, Ketelaars C, Pijnenborg M, et al. Diagnosing Autism Spectrum Disorders in Adults: the Use of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) Module 4. *J Autism Dev Disord.* 2011 Sep;41(9):1256–66.



90. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet.* 2000;97(1):12–7.
91. Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular Psychiatry.* 2007 Jan;12(1):2–22.
92. Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Mol Autism.* 2017;8:21.
93. Vorstman JAS, Breetvelt EJ, Thode KI, Chow EWC, Bassett AS. Expression of autism spectrum and schizophrenia in patients with a 22q11.2 deletion. *Schizophr Res.* 2013 Jan;143(1):55–9.
94. Crespi B, Stead P, Elliot M. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Comparative genomics of autism and schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010 Jan 26;107 Suppl 1:1736–41.
95. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009 Jul;195(1):7–14.
96. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry.* 2011 Dec;16(12):1203–12.
97. Miller B, Messias E, Miettunen J, Alaräsänen A, Järvelin M-R, Koponen H, et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull.* 2011 Sep;37(5):1039–47.
98. Cheung C, Yu K, Fung G, Leung M, Wong C, Li Q, et al. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PLoS ONE.* 2010 Aug 18;5(8):e12233.
99. Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Corrigall R, Taylor E, Frangou S. Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia: Meta-Analysis of the Neural Correlates of Social Cognition. *PLOS ONE.* 2011 Oct 5;6(10):e25322.
100. Flahaut J. Anniversaire. La découverte des neuroleptiques et ses conséquences. *Revue d’Histoire de la Pharmacie.* 1993;81(296):85–8.
101. Hippus H. The history of clozapine. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;99 Suppl:S3-5.
102. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular Psychiatry.* 2012 Dec;17(12):1206–27.
103. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009 Jan 3;373(9657):31–41.

104. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209–23.
105. Amminger GP, Resch F, Mutschlechner R, Friedrich MH, Ernst E. Premorbid adjustment and remission of positive symptoms in first-episode psychosis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 1997 Dec 1;6(4):212–8.
106. Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J. Positive and negative symptoms/syndromes in schizophrenia: reliability and validity of different diagnostic systems. *Psychol Med*. 1995 Jan;25(1):43–50.
107. Strous RD, Alvir JMaJ, Robinson D, Gal G, Sheitman B, Chakos M, et al. Premorbid Functioning in Schizophrenia: Relation to Baseline Symptoms, Treatment Response, and Medication Side Effects. *Schizophrenia Bulletin*. 2004 Jan 1;30(2):265–78.
108. Rabinowitz J, Harvey PD, Eerdeken M, Davidson M. Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2006 Jul;189(1):31–5.
109. Cianchetti C, Ledda MG. Effectiveness and safety of antipsychotics in early onset psychoses: a long-term comparison. *Psychiatry Res*. 2011 Oct 30;189(3):349–56.
110. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov;156(11):1686–96.
111. Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S., Hunger H., Schmid F., Kissling W., et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull*. 2012;38(1):167–77.
112. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk W-M, Hennen J, Albert MJ, et al. EEG Abnormalities During Treatment With Typical and Atypical Antipsychotics. *AJP*. 2002 Jan;159(1):109–15.
113. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic Malignant Syndrome. *AJP*. 2007 Jun 1;164(6):870–6.
114. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007;21(11):911–36.
115. Yap YG, Camm J. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs: Doctors need to be aware that many drugs can cause QT prolongation. *BMJ*. 2000 Apr 29;320(7243):1158–9.
116. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Jun 29;13:757–77.
117. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015 Jun;14(2):119–36.

118. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951–62.
119. Sendt K-V, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2015 Jan 30;225(1–2):14–30.
120. Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodríguez-Quiroga A, Fraguas D, Parellada M, Arango C. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr*. 2015;1:14005.
121. Cascio MT, Cella M, Preti A, Meneghelli A, Cocchi A. Gender and duration of untreated psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2012 May;6(2):115–27.
122. Dassa D, Boyer L, Benoit M, Bourcet S, Raymondet P, Bottai T. Factors associated with medication non-adherence in patients suffering from schizophrenia: a cross-sectional study in a universal coverage health-care system. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Oct;44(10):921–8.
123. Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM, et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jun;49(6):583–94; quiz 632.
124. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 7];2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065707/>
125. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989 May;154:672–6.
126. Barnes TRE. Clinical assessment of the extrapyramidal side effects of antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol*. 1992 Mar;6(2):214–21.
127. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11–9.
128. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE, Berman WH, Kramer SI. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis*. 1985 Jun;173(6):353–7.
129. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of Newer Antipsychotics on Extrapyramidal Function. *Mol Diag Ther*. 2002 Jan 1;16(1):23–45.
130. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951–62.
131. Bai Z, Wang G, Cai S, Ding X, Liu W, Huang D, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical antipsychotics in Chinese patients with acute schizophrenia: A network meta-analysis. *Schizophr Res*. 2017;185:73–9.

132. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Jan;34(1):60–71.
133. Gentile S. Clinical usefulness of second-generation antipsychotics in treating children and adolescents diagnosed with bipolar or schizophrenic disorders. *Paediatr Drugs.* 2011 Oct 1;13(5):291–302.
134. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Jan;29(1):133–45.
135. Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry.* 2009 Feb;194(2):158–64.
136. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and “High-Dose” Olanzapine in Refractory Early-Onset Schizophrenia: A 12-Week Randomized and Double-Blind Comparison. *Biological Psychiatry.* 2008 Mar 1;63(5):524–9.
137. Pardis P, Remington G, Panda R, Lemez M, Agid O. Clozapine and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: A systematic review. *J Psychopharmacol.* 2019 Oct 1;33(10):1187–98.
138. Honer WG, Kopala LC, Rabinowitz J. Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. *J Psychopharmacol.* 2005 May;19(3):277–85.
139. Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, Reynolds A, Cole L, McCoy R, et al. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2012 Nov;130 Suppl 2:S69-76.
140. Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DGM, Asherson PJ, et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Mar;231(6):1011–21.
141. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2007 Jan 24 [cited 2020 Jun 10]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005040.pub2>
142. Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for Autism Spectrum Disorders (ASD). In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2020 Jun 10]. p. CD009043. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009043>
143. Buitelaar JK, Willemsen-Swinkels SHN. Medication treatment in subjects with autistic spectrum disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry.* 2000 Mar 1;9(1):S85–97.
144. Politte LC, McDougle CJ. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology.* 2014 Mar 1;231(6):1023–36.

145. Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1890–1.
146. Shea S. Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children With Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders. *PEDIATRICS*. 2004 Nov 1;114(5):e634–41.
147. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone Dosing in Children and Adolescents with Autistic Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Autism Dev Disord*. 2013 Aug;43(8):1773–83.
148. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. A Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of Aripiprazole in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009 Nov;48(11):1110–9.
149. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1533–40.
150. Downs JM, Lechler S, Dean H, Sears N, Patel R, Shetty H, et al. The Association Between Comorbid Autism Spectrum Disorders and Antipsychotic Treatment Failure in Early-Onset Psychosis: A Historical Cohort Study Using Electronic Health Records. *J Clin Psychiatry*. 2017 Dec;78(9):e1233–41.
151. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho B-C. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry*. 2010 Feb 1;67(3):255–62.
152. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. :14.
153. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
154. Le Couteur A, Rutter M, Lord C, Rios P, Robertson S, Holdgrafer M, et al. Autism diagnostic interview: a standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord*. 1989 Sep;19(3):363–87.
155. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994 Oct;24(5):659–85.
156. Hawley C, Fineberg N, Roberts A, Baldwin D, Sahadevan A, Sharman V. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: A training guide. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2003;7(4):349–2257.
157. Knol W, Keijsers CJPW, Jansen PAF, Belitser SV, Schobben AFAM, Egberts ACG, et al. Validity and reliability of the Simpson-Angus Scale (SAS) in drug induced parkinsonism in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Feb;24(2):183–9.
158. Rabinowitz J, Napryeyenko O, Burba B, Martinez G, Neznanov NG, Fischel T, et al. Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia: prospective study with risperidone long-acting injectable. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):75–81.

159. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurology*. 2005 Mar 17;5(1):5.
160. Schürhoff F, Fond G, Berna F, Bulzacka E, Godin O, Boyer L, et al. Centres Experts Schizophrénie, un outil pour le soin et la recherche : retour sur 10 ans d'expérience. *L'Encéphale*. 2019 Feb 1;45(1):9–14.
161. Morgenstern H, Glazer WM. Identifying Risk Factors for Tardive Dyskinesia Among Long-term Outpatients Maintained With Neuroleptic Medications: Results of the Yale Tardive Dyskinesia Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Sep 1;50(9):723–33.
162. Schooler NR, Kane JM. Research Diagnoses for Tardive Dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Apr 1;39(4):486–7.
163. Lundström S, Chang Z, Råstam M, Gillberg C, Larsson H, Anckarsäter H, et al. Autism spectrum disorders and autistic like traits: similar etiology in the extreme end and the normal variation. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jan;69(1):46–52.
164. Helles A, Gillberg CI, Gillberg C, Billstedt E. Asperger syndrome in males over two decades: stability and predictors of diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 Jun;56(6):711–8.
165. Kästner A, Begemann M, Michel TM, Everts S, Stepniak B, Bach C, et al. Autism beyond diagnostic categories: characterization of autistic phenotypes in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2015 May 13;15:115.
166. Barlati S, Deste G, Gregorelli M, Vita A. Autistic traits in a sample of adult patients with schizophrenia: prevalence and correlates. *Psychological Medicine*. 2019 Jan;49(1):140–8.
167. Dickinson D, Pratt DN, Giangrande EJ, Grunnagle M, Orel J, Weinberger DR, et al. Attacking Heterogeneity in Schizophrenia by Deriving Clinical Subgroups From Widely Available Symptom Data. *Schizophr Bull*. 2018 Jan;44(1):101–13.
168. Seeman P, Bzowej NH, Guan H-C, Bergeron C, Becker LE, Reynolds GP, et al. Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse*. 1987;1(5):399–404.
169. Kane JM, Correll CU. Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1115–24.
170. Falkai P, Mike O, Inez M-G, Paul H, Andras B-G, Sophia F, et al. A roadmap to disentangle the molecular etiology of schizophrenia. *European Psychiatry*. 2008 Jun 1;23(4):224–32.
171. Correll HANMSKFMDBLBAIGREGJMKDOPPJWDRWCU. Proceedings and Data From The Schizophrenia Summit: A Critical Appraisal to Improve the Management of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2009 Mar 4;70(suppl 1):4–46.
172. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Zhou W, et al. Early Response to Antipsychotic Drug Therapy as a Clinical Marker of Subsequent Response in the Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(2):581–90.
173. Farooq S, Taylor M. Clozapine: dangerous orphan or neglected friend? *Br J Psychiatry*. 2011 Apr;198(4):247–9.

174. Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman E a. H, Hasan A, Sommer IEC, Leucht S, Kahn RS, et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(4):281–8.
175. Kasoff LI, Ahn K, Gochman P, Broadnax DD, Rapoport JL. Strong Treatment Response and High Maintenance Rates of Clozapine in Childhood-Onset Schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(5):428–35.
176. Mattai AK, Hill JL, Lenroot RK. Treatment of early-onset schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry.* 2010 Jul;23(4):304–310.
177. Lai M-C, Baron-Cohen S. Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. *Lancet Psychiatry.* 2015 Nov;2(11):1013–27.

**Titre : Antécédents de traits autistiques dans la schizophrénie : une moins bonne tolérance neurologique aux Antipsychotiques Atypiques**

**Résumé :** La principale cause d'arrêt de traitement par neuroleptiques chez les patients avec schizophrénie est la présence d'effets indésirables, notamment neurologiques. Après une revue de la littérature sur l'évolution des concepts de schizophrénie et d'autisme à travers l'histoire, sur le modèle neuro-développemental de la schizophrénie et sur la tolérance des Antipsychotiques Atypiques (APA), nous présenterons une étude rétrospective dont l'objectif est d'évaluer la tolérance neurologique des APA chez des patients atteints de schizophrénie en fonction des traits autistiques présents dans leur trajectoire neuro-développementale précoce.

Soixante-six sujets avec schizophrénie ont été inclus dans cette étude. La présence de signes et symptômes d'autisme dans la trajectoire précoce a été évaluée au moyen de l'Autism Diagnostic Interview-Revised et la tolérance neurologique au traitement a été mesurée au moyen de l'échelle de parkinsonisme de Simpson-Angus, de l'échelle d'akathisie de Barnes et de l'échelle des mouvements anormaux Abnormal Involuntary Movement Scale.

Les sujets avec schizophrénie ayant présenté des symptômes d'autisme dans leur neuro- développement présentent une psychopathologie plus sévère et un score de parkinsonisme plus élevé sous APA en comparaison aux sujets sans ces symptômes, sans influence de la dose reçue jusqu'à des doses modérées.

Nos résultats prolongent les données de la littérature suggérant une moins bonne tolérance neurologique des APA chez les sujets avec schizophrénie au moins bon fonctionnement prémorbide, et donc les plus vulnérables en termes de neuro-développement. Ils s'inscrivent dans les réflexions actuelles concernant l'hypothèse d'un continuum autisme- schizophrénie. Il apparaît indispensable de proposer un repérage des traits autistiques dans la trajectoire précoce, en particulier chez les sujets présentant un premier épisode psychotique, afin d'adapter la prise en charge pharmacologique. Néanmoins cette étude comporte des limites et ses résultats devront être confirmés par une étude prospective sur un plus large échantillon.

**Mots clefs :** Schizophrénie; TSA ; neuro-développement; Antipsychotiques Atypiques; tolérance neurologique

**Title: Antecedents of autism features in schizophrenia: a lower neurological tolerance of Atypical Antipsychotics**

**Abstract:** The main cause for discontinuation of neuroleptic treatments among patients with schizophrenia is the occurrence of adverse effects, especially neurological effects. After reviewing the literature on the evolution of the notions of schizophrenia and autism throughout history, on the neurodevelopmental model of schizophrenia and on tolerance to atypical antipsychotics (AAP), we present a retrospective study to evaluate neurological tolerance to AAP among patients with schizophrenia based on the presence of autistic traits in their early neurodevelopmental pathways.

Sixty-six subjects with schizophrenia were included in this study. The occurrence of autistic features and symptoms in the early developmental trajectory was assessed with the Autism Diagnostic Interview-Revised. Neurological tolerance to treatment was measured with the Simpson-Angus Scale for parkinsonism, with the Barnes Akathisia Scale and with the Abnormal Involuntary Movement Scale.

Subjects with schizophrenia who exhibited autistic symptoms during their neurodevelopment have a more severe psychopathology and a higher parkinsonism score under AAP compared to subjects who did not exhibit these symptoms, regardless of the dose received up to moderate doses.

Our results extend the data in the literature suggesting a poorer neurological tolerance to AAP in schizophrenic subjects with a poorer premorbid functioning, i.e. the most vulnerable in terms of neurodevelopment. They are part of current reflections regarding the hypothesis of an autism-schizophrenia continuum. It seems essential to offer to identify autistic traits in the early trajectory, particularly in subjects experiencing a first psychotic episode, in order to adapt the pharmacological care. Nevertheless, this study has limitations and its results will have to be confirmed by a prospective study on a larger sample.

**Keywords :** Schizophrenia; TSA; neurodevelopment; Atypical Antipsychotics; neurological tolerance