



**HAL**  
open science

# Liens entre le diagnostic de TDAH dans l'enfance et la schizophrénie à début précoce

Constantinos Nicolaou

► **To cite this version:**

Constantinos Nicolaou. Liens entre le diagnostic de TDAH dans l'enfance et la schizophrénie à début précoce. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04390674

**HAL Id: dumas-04390674**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04390674>**

Submitted on 12 Jan 2024

**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.

# **UFR DE SANTÉ DE ROUEN NORMANDIE**

**ANNÉE 2023**

**N°**

## **THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'état)

**Par**

**Constantinos NICOLAOU**

NÉ LE 18 AVRIL 1992 À LIMASSOL, CHYPRE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 OCTOBRE 2023

**Liens entre le diagnostic de TDAH dans l'enfance et la  
schizophrénie à début précoce.**

### **JURY**

#### **Président :**

Mme Le Professeur Priscille GERARDIN

#### **Assesseurs :**

Mme Le Professeur Gisèle APTER

Mme Le Docteur Federica PORPIGLIA

#### **Directeur de thèse :**

M. Le Docteur Basile GONZALES

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

I - MEDECINE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian <b>CLATOT</b>	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfán <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian <b>GUISIER</b>	HCN	Pneumologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Épidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détach</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Reanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien	CB	Radiothérapie
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HCN	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mr Kévin <b>ALEXANDRE</b>	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Mr Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime <b>FONTANILLES</b>	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Épidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Noémie <b>MARIE</b>	UFR	Communication
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais
Mme Cécile <b>POTTIER-LE GUELLEC</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta <b>AL ZALLOUHA</b>	Toxicologie
Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b> (MCU-PH) Statistiques	
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale
M. Damien <b>SALAUZE</b>	Pharmacie industrielle

#### **PAU-PH**

M. Mikaël <b>DAOUPHARS</b>	Pharmacie
M. Pierre <b>BOHN</b>	Radiopharmacie

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

M. Eric <b>BARAT</b>	Pharmacie
M. Guillaume <b>FEUGRAY</b>	Biochimie Générale
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie
M. Paul <b>BILLOIR</b>	Hématologie
M. Romain <b>LEGUILLON</b>	Pharmacie
M. Thomas <b>DUFLOT</b>	Pharmacologie
Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Chaïma <b>EZZINE</b>	Pharmacologie
M. Abdelmounaim <b>MOUHAJIR</b>	Informatique Bio-informatique
M. Olivier <b>PERRUCHON</b>	Pharmacognosie
M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG)

UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN**

UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Julien **BOUDIER**

UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON**

UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**

UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE**

UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU**

UFR Médecine Générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan <b>BRETON</b> (med)	Nutrition
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovase)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

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

## Table des matières

I.	INTRODUCTION .....	- 16 -
II.	Étude bibliographique.....	- 17 -
A.	Le TDA/H (Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité) .....	- 17 -
1.	Historique .....	- 17 -
2.	Épidémiologie.....	- 18 -
3.	Clinique.....	- 18 -
4.	Évaluation et Diagnostic.....	- 19 -
5.	Comorbidités.....	- 20 -
6.	Diagnostic différentiel .....	- 21 -
7.	Étiologie.....	- 22 -
a)	Approche biomédicale .....	- 22 -
b)	Approche psychodynamique.....	- 23 -
8.	Prise en charge :.....	- 24 -
B.	La schizophrénie à début précoce.....	- 25 -
1.	Définition et Historique .....	- 25 -
2.	Rappels sur la schizophrénie : .....	- 26 -
3.	Phase prodromique et état mental à risque .....	- 27 -
4.	Spécificités de la schizophrénie à début précoce.....	- 29 -
a)	Épidémiologie .....	- 29 -
b)	Clinique.....	- 29 -
c)	Évaluation et Diagnostic .....	- 29 -
d)	Diagnostic différentiel .....	- 30 -
e)	Comorbidités de la schizophrénie à début précoce.....	- 31 -
f)	Facteurs de risque .....	- 32 -
g)	Prise en charge .....	- 33 -
h)	Pronostic .....	- 34 -
III.	Liens entre le diagnostic de TDAH dans l'enfance et les troubles psychotiques notamment la schizophrénie à début précoce .....	- 35 -

C.	Revue systématique de la littérature .....	- 35 -
1.	Objectif .....	- 35 -
2.	Méthode .....	- 36 -
3.	Résultats.....	- 37 -
a)	Les aspects génétiques .....	- 38 -
b)	Facteurs de risque communs.....	- 39 -
c)	Phénotypes neuroanatomiques.....	- 40 -
d)	Des dysfonctionnements des systèmes monoaminergiques.....	- 41 -
e)	Antécédents de TDAH chez les patients souffrant d'un trouble psychotique .....	- 42 -
f)	Un partage de symptômes cliniques non spécifiques .....	- 45 -
g)	Complexité du diagnostic : .....	- 45 -
h)	Diagnostic différentiel : .....	- 47 -
i)	L'impact du diagnostic de TDAH.....	- 50 -
j)	Médiateurs de l'association.....	- 53 -
(1)	Le rôle des psychostimulants.....	- 53 -
(2)	Méthylphénidate .....	- 54 -
(3)	L'usage des substances.....	- 56 -
(4)	Le harcèlement .....	- 57 -
D.	Cas cliniques.....	- 58 -
1.	Guillaume .....	- 58 -
2.	Jonathan .....	- 61 -
3.	Raphael .....	- 64 -
E.	Discussion.....	- 66 -
IV.	Conclusion .....	- 74 -
V.	BIBLIOGRAPHIE.....	- 75 -

## I. Introduction

---

À mesure que notre compréhension des troubles psychiatriques évolue, il devient de plus en plus évident qu'ils partagent de nombreux aspects en commun. La comorbidité, c'est-à-dire la coexistence de plusieurs troubles chez un individu, semble être la norme plutôt que l'exception en psychiatrie. L'enjeu de savoir si cette comorbidité représente véritablement des coexistences distinctes de troubles ou si elle reflète plutôt un continuum développemental demeure un sujet de débat et d'exploration au sein de la communauté scientifique.

En 2021, lors de mon stage à l'unité Astrolabe du Centre Hospitalier du Rouvray, spécialisée dans l'hospitalisation des adolescents, j'ai été confronté au cas d'un adolescent de 15 ans ayant reçu un diagnostic de trouble schizophrénique à début précoce. Parmi ses antécédents médicaux, figurait également un diagnostic de TDAH reçu dans son enfance. Cette observation a suscité en moi de nombreuses interrogations, et plus particulièrement, une question intrigante s'est imposée de manière prégnante : existe-t-il un lien entre le diagnostic du TDAH pendant l'enfance et l'émergence ultérieure de la schizophrénie à début précoce ? Puis, une autre question qui a surgi est celle de l'accompagnement et de la prise en charge de cet adolescent. Quels types d'interventions a-t-il reçu pendant l'évolution de cette comorbidité rare et complexe ? Ces questionnements ont été des moteurs essentiels dans le choix de ce sujet de thèse.

De plus en plus de preuves suggèrent une association entre le TDAH dans l'enfance et des troubles psychotiques ultérieurs. Cependant, les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires et il existe très peu de données spécifiques en ce qui concerne la schizophrénie à début précoce.

L'objectif principal de ce travail est d'explorer les liens entre le diagnostic du TDAH dans l'enfance et la schizophrénie à début précoce, tout en soulignant l'importance cruciale des soins intégrés et de l'approche dimensionnelle en psychiatrie et notamment en pédopsychiatrie.

La première partie consistera en une exploration approfondie des deux affections distinctes, en utilisant les données actuelles de la bibliographie pour développer leur concept. Ensuite, dans la seconde partie, nous plongerons au cœur de notre sujet en présentant les résultats de la revue de la littérature portant sur les liens entre ces deux pathologies. Enfin, nous illustrerons notre propos à l'aide de trois cas cliniques pertinents, avant d'établir nos conclusions.

## II. Étude bibliographique

---

### A. Le TDA/H (Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité)

#### 1. Historique

La première description de cas cliniques pouvant correspondre au spectre diagnostique du TDAH actuel est souvent attribuée à Still, pédiatre britannique, lors des Goulstonian Lectures au Royal College of Physicians of London les 4, 6 et 11 mars 1902. Il s'agit de vingt enfants qu'il décrit comme ayant un défaut de « contrôle moral ». Il différencie d'emblée les défauts liés à « l'idiotie, l'imbécillité et l'aliénation mentale » de ceux concernant des enfants qui présentent des symptômes « temporaires ou permanents, malgré lesquels on considère qu'ils ont un intellect normal ». Pour définir la déficience de « contrôle moral », il considère les symptômes suivants : caractère passionné, cruauté, jalousie, non-respect de la loi, malhonnêteté, destructivité, vantardise, immoralité sexuelle, vice. Still suggère aussi l'étiologie organique du trouble en parlant de Brain Damage Syndrome : apparition d'une hyperactivité motrice exagérée dans les suites de traumatisme crânien, de méningoencéphalite aiguë, de tumeur cérébrale etc. Pour les formes sans maladie physique retrouvée, il cherche à s'appuyer sur différents éléments cliniques. Le premier élément d'importance à ses yeux est l'existence d'une histoire familiale pathologique(1).

Les symptômes du champ de l'hyperactivité vont à nouveau être mis en évidence comme ayant une possible existence sans preuve d'atteinte neurologique ou des capacités intellectuelles. Ce constat va mener au développement de la théorie du Minimal Brain Injury (Strauss et Lehtinen, 1947). Cette approche ne réfute pas les hypothèses étiologiques organiques, mais acte qu'il n'existe pas systématiquement d'atteinte cérébrale objectivable.

Les études sur le comportement hyperactif vont ouvrir des pistes de recherche intéressantes. Par exemple, en 1957, Lafer et al. ont examiné les profils d'électroencéphalogramme (EEG) du diencephale chez des enfants présentant un déficit de contrôle de l'impulsivité. Ils ont émis l'hypothèse d'un dysfonctionnement du filtrage thalamique entraînant une hyperstimulation corticale. De même, en 1959, Knobel et al. ont soutenu l'aspect organique du trouble, indépendamment de toute lésion évidente. Ces recherches ont conduit à une multiplication des descriptions cliniques et paracliniques, sans modèle explicatif clair, ce qui a nécessité une approche syndromique. Paradoxalement, l'approche organique a accompagné l'émergence du "syndrome de l'enfant hyperactif", dissocié des considérations lésionnelles, mais où les considérations psychodynamiques d'un trouble réactionnel ont gagné en importance.

L'appréhension syndromique du trouble va permettre aux cliniciens de se détacher de l'approche neurologique et aboutir à la classification en « réaction hyperkinétique de l'enfance » dans le DSM-II (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2<sup>ème</sup> édition 1968), parallèlement au développement du courant psychanalytique. Dans cette description, la symptomatologie est limitée dans

le temps et il est supposé qu'elle diminue avec la puberté. Toute lésion organique est également considérée comme un critère d'exclusion du diagnostic.

Au cours des années 80 et 90, la nosographie internationale se stabilise autour du trouble attentionnel avec ou sans hyperactivité. Les critères diagnostiques se précisent, dans un premier temps autour de l'attention puis autour de la question de l'inhibition. Cette évolution reflète l'installation du trouble dans le domaine des fonctions exécutives, comme une entité clinique à part entière(1,2).

Aujourd'hui, le TDAH selon les deux systèmes de classification prédominants en psychiatrie ICD (International Classification of Diseases, 11<sup>ème</sup> édition, 2019) et DSM V (5th édition, 2013) est défini comme un trouble neurodéveloppemental.

## **2. Épidémiologie**

Le TDAH serait le trouble de l'enfance le plus commun (3,4) avec une prévalence estimée à 3 à 5% de la population d'âge scolaire(5). Les garçons sont plus touchés que les filles, avec un ratio 3 : 1.

Cette pathologie chronique persisterait jusqu'à l'âge adulte chez 65% des patients(6). La prévalence chez l'adulte est estimée à 2.8% avec des taux plus élevés dans les pays à revenu élevé 3,6 % que dans les pays à faible revenu 1,4 % (7).

## **3. Clinique**

Le TDAH se caractérise par des tableaux cliniques hétérogènes, des comorbidités fréquentes et variables ainsi qu'un chevauchement avec d'autres troubles. La symptomatologie peut être absente lors de l'examen clinique. Il est associé à un retentissement familial, scolaire ou social, et son évolution est chronique.

Les symptômes principaux sont :

### ➤ L'inattention :

Le déficit attentionnel inclut des altérations sur l'éveil, la vigilance, la distractibilité et l'attention soutenue. L'entourage utilise souvent les phrases « il est là mais il n'est pas vraiment là » « il est dans ses rêves » « il semble ne jamais écouter » afin de décrire le comportement de ces enfants inattentifs. Le manque d'attention est plus marquant dans les situations exigeant une attention soutenue : tâches répétitives, ennuyeuses pour l'enfant, comme les devoirs ou les tâches ménagères. Pourtant, il est parfois repérable dans toute situation de jeu libre où l'enfant joue peu de temps avec un jouet et passe très vite d'un jeu à l'autre. L'enfant a du mal à suivre une conversation et il se concentre difficilement sur les préoccupations de ses interlocuteurs. Néanmoins, l'attention de certains enfants peut être « captée » durablement par les activités sur écran (télévision, jeu vidéo)(8).

➤ L'impulsivité :

Il s'agit d'une impulsivité motrice, verbale et mentale imputable à un manque d'inhibition et une difficulté de régulation comportementale. Il se traduit par l'intolérance à l'attente mais aussi par la difficulté à penser le temps. L'enfant interrompt les autres, répond trop vite aux sollicitations sans attendre l'ensemble des instructions et sans envisager les possibles conséquences négatives ou dangereuses. Souvent, son comportement conduit à de nombreux bris d'objets ou destructions de biens divers.

➤ L'hyperactivité :

L'activité motrice est excessive ou inappropriée pour le niveau de développement de l'enfant. Elle se manifeste par une incapacité à rester en place dans une situation où il y a une contrainte (par exemple à l'école ou lors d'un repas). « Il bouge tout le temps » « il n'arrête pas de parler ». Il agite ses jambes et bras, il manipule des objets sans rapport avec les nécessités de la situation. Cette instabilité motrice a tendance à s'atténuer avec l'âge et elle est moins fréquente chez les filles. (8)

D'autres symptômes « secondaires » sont observables :

➤ La dysrégulation émotionnelle :

Chez une grande partie d'enfants TDAH le niveau de réactivité émotionnelle est élevé et souvent accompagné d'une faible capacité de régulation. Crises clastiques, colère, irritabilité, intolérance à la frustration et parfois des comportements euphoriques inappropriés sont présents chez 50 à 75% des enfants TDAH (7,8). Malgré tout, la dysrégulation émotionnelle ne fait pas partie de critères diagnostiques du TDAH.

➤ Le syndrome Sluggish Cognitive Tempo, SCT (Rythme cognitif lent) :

C'est un tableau clinique incluant une léthargie, une somnolence et un ralentissement de la pensée et du comportement. Plusieurs études estiment que cela est manifesté dans 39 à 59% des sujets TDAH tandis que d'autres soutiennent qu'il s'agit d'un syndrome distinct (3,7).

#### **4. Évaluation et Diagnostic**

Le diagnostic est clinique, reposant sur l'analyse de l'histoire des troubles, l'anamnèse développementale de l'enfant, l'analyse sémiologique, l'étude des comorbidités et de l'environnement familial, scolaire et professionnel. Selon les recommandations de NICE (National Institut for Health and Care Excellence, Royaume-Unis, 2018) et de l'HAS (Haute Autorité de Santé, France 2014) il est également important d'évaluer les antécédents psychiatriques familiaux ainsi que le contexte socio-économique et socioculturel de chaque famille (7,9).

Les critères diagnostiques du TDAH sont définis pour la première fois dans le DSM-III en 1980. Malgré des décennies de recherche, il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur biologique ni aucun test ou

imagerie permettant d'identifier ou de confirmer le diagnostic. Le TDAH continue d'être un diagnostic d'exclusion et ne doit pas être diagnostiqué si les symptômes comportementaux peuvent être mieux expliqués par d'autres troubles psychiatriques.

Dans le DSM-V, les symptômes définissant le TDAH sont divisés en symptômes d'inattention (11 symptômes) et d'hyperactivité/impulsivité (9 symptômes).

De plus, différentes présentations du TDAH sont distinguées :

- Présentation inattentive prédominante (6 ou plus des 11 symptômes d'inattention présents)
- Présentation hyperactive/impulsive prédominante (6 ou plus des 9 symptômes d'hyperactivité/impulsivité présents)
- Présentation combinée (les deux critères remplis)

Les symptômes doivent être présents dans deux milieux ou plus, avant l'âge de 12 ans, pendant au moins 6 mois et doivent réduire ou altérer le fonctionnement social, scolaire ou professionnel.

Chez les adolescents de plus de 17 ans et chez les adultes, cinq symptômes par dimension doivent être présents pour le diagnostic.

L'utilisation d'échelles (Conners 3<sup>ème</sup> édition, Strengths et Difficulties Questionnaire, DIVA 2.0) peut étayer le diagnostic, mais n'a pas une valeur diagnostique. Cependant, elles peuvent être utiles sur l'évolution de la symptomatologie sous traitement.

Un bilan cognitif (efficacité intellectuelle, test attentionnels- TEA-CH, TAP, tests de mémoire), un bilan orthophonique, un bilan psychomoteur et une évaluation éducative ou pédagogique peuvent compléter l'évaluation clinique en fonction des besoins et des points d'appel.

Il serait également pertinent d'utiliser des bilans psychologiques incluant une dimension développementale et psychopathologique type Rorschach et TAT au vu de la dimension socio-familiale de TDAH.

## **5. Comorbidités**

La recherche des troubles concomitants doit être systématique lorsqu'un diagnostic de TDAH est posé car dans plus de 60% des cas nous retrouvons des comorbidités.

Durant la petite enfance on retrouve le trouble de l'opposition avec provocation (TOP) à 25-75% et le trouble de l'apprentissage spécifique à 31-45%. Pareillement, le trouble de la coordination est souvent accompagné par un TDAH jusqu'à 50% des cas(10).

Le trouble du spectre autistique TSA, n'est plus considéré comme un critère d'exclusion de diagnostic du TDAH depuis 2013 (DSM V). Les études parlent d'un recouvrement sémiologique entre les deux troubles neurodéveloppementaux. En effet chez 30-80% de sujets TSA nous retrouvons un TDAH et chez 20-50% des cas TDAH nous retrouvons un tableau du spectre autistique associé (7,10).

Pendant l'adolescence, le TOP risque d'évoluer vers un trouble des conduites (TC), qui s'identifie chez 30% des adolescents TDAH. De la même façon, la présence du TC donne lieu ultérieurement aux troubles de la personnalité antisociale et d'usage de substances. Autrement dit, 50% des adolescents avec un abus des toxiques auraient un TDAH. Les patients TDAH peuvent également manifester d'autres formes d'addictions telles que l'addiction aux écrans (jeux vidéo, internet) et aux jeux d'argent (10).

Concernant les troubles de l'humeur, le trouble dépressif a une prévalence de 6 à 30% des enfants TDAH imputable aux nombreux échecs scolaires et difficultés familiales, à la baisse de l'estime de soi et au rejet par les pairs(5,7,10). Le trouble bipolaire reste un élément ambigu dans la communauté scientifique parce que il est considéré comme un diagnostic différentiel du TDAH, mais le TDAH s'est également avéré être une comorbidité du trouble bipolaire dans 21 à 98 % des cas(7,10,11).

La comorbidité des troubles anxieux porte surtout sur le trouble anxieux généralisé et le trouble anxieux de séparation dans 33% des cas TDAH. Le trouble obsessionnel compulsif, TOC est présent dans 5% des cas(5,10).

Parmi les autres affections médicales, nous retrouvons les tics chroniques, les troubles du contrôle sphinctérien (énurésie 17%, encoprésie) et les troubles du sommeil 25-70%. Le syndrome de Gilles de la Tourette est également fréquent. De même que le trouble bipolaire, l'épilepsie est un diagnostic différentiel du TDAH mais est également considérée comme une comorbidité courante, survenant chez 30 à 60 % des enfants et se manifestant le plus souvent sous la forme d'absences épileptiques(5,7,10).

Il est à noter que les troubles psychotiques et notamment la schizophrénie à début précoce, ne seraient pas considérés comme pathologies comorbides du TDAH d'après plusieurs articles scientifiques très récents(5,7,8,10). Étonnamment, il n'y a aucune citation pertinente de cette comorbidité dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé, 2014 (9). Cela montre un besoin de plus de recherches, de bibliographie et de réflexion clinique. Besoin auquel ce modeste travail de thèse propose de prendre part.

## **6. Diagnostic différentiel**

Il s'agit d'une étape difficile car certaines conditions peuvent réaliser un tableau clinique proche du TDAH ou lui être associé comme nous l'avons mentionné précédemment : l'épilepsie, le trouble bipolaire, les troubles des apprentissages, les troubles anxieux et les symptômes dépressifs (fragilité attentionnelle, irritabilité, impulsivité). Parmi les affections médicales nous retrouvons également les pathologies endocriniennes, l'anémie, le syndrome d'apnées du sommeil et le déficit visuel ou auditif (7,9).

## 7. Étiologie

L'étiologie du TDAH est multidimensionnelle, impliquant une interaction complexe entre des facteurs génétiques, neurobiologiques et environnementaux – psychosociaux. Une compréhension approfondie de cette interaction est importante pour adapter les approches thérapeutiques et les interventions aux besoins individuels.

Selon une récente étude française, la majorité des thèses de médecine portant sur le TDAH (91,1%) soutiennent une conception strictement neurobiologique du trouble, ce qui soulève des inquiétudes quant à un risque élevé de surmédication des enfants diagnostiqués comme étant "hyperactifs". En effet, le traitement médicamenteux est privilégié dans ces thèses (4).

Ce travail mettra l'accent sur une approche combinée qui s'intéresse à la complémentarité des perspectives biomédicales et psychodynamiques.

### a) Approche biomédicale

L'approche biomédicale se concentre sur l'identification des facteurs biologiques qui pourraient contribuer au développement du trouble. Voici quelques-uns des principaux domaines étudiés:

#### Génétique :

Des recherches suggèrent que certains gènes liés au fonctionnement du cerveau, notamment ceux impliqués dans la régulation de la dopamine peuvent être associés au développement du TDAH. En outre, l'héritabilité semble élevée, la plupart des estimations se situant entre 70% et 80%. Des études sur l'ensemble du génome (genome-wide association studies, GWAS), ont réussi à identifier 12 loci (position fixe d'un gène sur un chromosome) de risque significatif, mais ces associations expliquent seulement environ 22% de l'héritabilité du trouble (6,12).

#### Facteurs environnementaux :

De nombreuses expositions environnementales sont associées aussi au trouble. Néanmoins, compte tenu de la complexité du processus causal et de la dépendance aux études observationnelles, la plupart de ces associations n'ont pas encore été démontrées comme étant causales(12). Ils s'agiraient des facteurs de risque prénatals et périnatals tels que la prématurité et le faible poids à la naissance. Puis, l'exposition intra-utérine au tabac, le stress maternel et l'obésité pendant la grossesse. Des données considérables indiquent également l'exposition intra-utérine à l'alcool, aux drogues, aux polluants environnementaux (mercure, acides organiques) les complications pendant la grossesse ou l'accouchement et le déficit nutritionnel (fer, vitamine D3, omega3)(5,6,13,14).

#### Le cortex préfrontal et la régulation des neurotransmetteurs :

L'hypothèse prédominante de la symptomatologie du trouble est basée sur des anomalies de divers circuits faisant intervenir le cortex préfrontal. Par exemple, l'incapacité à maintenir son attention et ainsi à résoudre des problèmes est imputable à une inefficacité du traitement de l'information dans le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF-DL).

L'inattention sélective ou le fait de ne pas être capable de se focaliser est liée à un traitement altéré de l'information dans une autre aire cérébrale nommée le cortex cingulaire antérieur (CCA) dorsal. Les autres aires du CPF qui en théorie ne fonctionnent pas efficacement sont le cortex orbitofrontal (COF), relié aux symptômes d'impulsivité et l'aire motrice supplémentaire, reliée aux symptômes d'hyperactivité motrice. La corrélation entre ces régions et les symptômes a été dévoilée en utilisant simultanément des méthodes d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRM-f) et des tests attentionnels (test n-back, Stroop test).

Les personnes atteintes du TDAH ne parviennent pas à activer les aires du CPFDL de façon appropriée à cause d'une dysrégulation de la dopamine (DA) et de la noradrénaline (NA) qui entrave la régulation habituelle des neurones pyramidaux. Plus précisément, la NA augmente le signal afférent en permettant d'accroître la connectivité des réseaux préfrontaux, tandis que la DA diminue le bruit en évitant l'établissement de connexions inappropriées.

Un dysfonctionnement au niveau de l'apport de la dopamine et de la noradrénaline entraîne respectivement une augmentation du bruit et une diminution du signal, ce qui perturbe la transmission d'un signal cohérent. Cette perturbation peut être à l'origine de symptômes tels que l'hyperactivité, l'inattention, l'impulsivité, ou une combinaison de ces symptômes, qui varient en fonction de la localisation des neurones dans cette région cérébrale.

Les neurones pyramidaux du cortex préfrontal nécessitent une stimulation modérée des récepteurs  $\alpha_{2A}$  par la NA et des récepteurs  $D_1$  par la DA. Pourquoi la modération serait assurément la clef ? Des taux élevés de NA conduisent à une altération de la mémoire de travail lorsque les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  sont également sollicités et un signal incontrôlé de DA va renforcer la récompense liée à l'abus de substances et conduire à des comportements impulsifs comme la recherche aveugle de produits autodestructeurs(15).

## **b) Approche psychodynamique**

Le TDAH est reconnu sur le plan international comme un trouble neurodéveloppemental (CIM 11, DSM V). Néanmoins, en France, pays natal de nombreuses approches psychodynamiques et psychanalytiques, nous observons des discussions sur son origine purement neurobiologique (9). Ces débats ne sont pas limités à la France, mais sont également observés dans les pays hispanophones en Amérique du Sud, ainsi que dans les pays anglo-saxons(16).

L'instabilité psychomotrice qui caractérise les enfants TDAH, serait imputable aux problèmes psychodynamiques et interactionnels familiaux. L'étude de Berger et al.(2) met en avant une classification de l'instabilité infantile selon: i) les interactions défectueuses pendant l'enfance (violences, maltraitance, carence affective) ii) la dépression maternelle précoce iii) le forçage éducatif iv) les mères instables ou « nerveuses » v) la pauvreté ou la discontinuité d'investissement relationnel et vi) la comorbidité d'autres troubles des organes sensoriels. Ainsi, il émet une proposition sur

l'étiologie psychopathologique du trouble. Cette dernière reposerait sur les hypothèses théoriques évoquant : des défenses psychologiques inconscientes, un défaut dans la relation à l'objet primaire et une forme de difficulté à être seul en présence de l'autre(1).

Certaines études françaises interrogeraient par ailleurs l'entité clinique du TDAH en considérant les comportements hyperactifs et inattentifs comme des symptômes réactionnels aux divers contextes pathologiques ou aux problématiques relationnelles notamment des besoins non satisfaits sur le plan émotionnel (9).

Des preuves en faveur des déterminants psychoaffectifs du TDAH proviennent d'une expérience naturelle : l'adoption d'enfants ayant connu une extrême privation dans des institutions étatiques en Roumanie avant la chute du régime communiste, à la fin des années 1980. Des études ont montré une association entre la négligence institutionnelle et le TDAH, avec une augmentation significative du risque (7x) chez ceux ayant subi une privation prolongée de plus de 6 mois. Ces résultats soumettent que les facteurs environnementaux jouent un rôle vital dans le développement du TDAH, indépendamment des facteurs génétiques et intra-utérins(12).

## **8. Prise en charge :**

Une prise en charge holistique englobant les besoins psychologiques, comportementaux et professionnels ou éducatifs est absolument nécessaire. Il est important de tenir compte de plusieurs éléments, tels que la sévérité des symptômes du TDAH et leur impact sur la vie quotidienne ainsi que les objectifs individuels de chaque personne. Il est également essentiel d'évaluer leur résilience et leurs facteurs de protection, tout en considérant l'incidence relative d'autres troubles neurodéveloppementaux ou de santé mentale.

La prise en charge non médicamenteuse comporte des approches cognitivo-comportementales (thérapies cognitivo-comportementales TCC, Programme d'entraînement aux habiletés parentales PEHP, groupes d'affirmation de soi et de gestion de l'impulsivité), psychodynamiques (consultations thérapeutiques, psychothérapies psychanalytiques individuelles et familiales), psycho-éducatives et systémiques (thérapies familiales)(9).

Le traitement médicamenteux est proposé aux enfants âgés de 6 ans et plus, si les symptômes de leur TDAH continuent de causer un retentissement significatif et persistant dans au moins un domaine, même après la mise en place et la réévaluation des modifications environnementales(9,17). En Europe, le méthylphénidate (MPH) est le médicament de première intention pour le TDAH tout au long de la vie. Les médicaments de deuxième intention sont la lisdexamfétamine, l'atomoxétine et la guanfacine (7). En France, le MPH est le seul traitement disponible et indiqué pour le traitement pharmacologique du trouble (Ritaline et Ritaline LP, Concerta LP et Quasym LP)(9) .

Le MPH fait partie de la famille des psychostimulants. C'est un sympathomimétique indirect d'action centrale qui augmente la concentration des monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente

synaptique. L'effet du MPH sur l'évolution du trouble et l'apparition d'un trouble psychotique serait la pomme de la discorde retrouvée dans plusieurs études. Une analyse plus approfondie de cette question sera réalisée ultérieurement.

D'après l'étude de Catala-Lopez et al. en 2017 (18) qui est une revue systématique avec méta-analyses en réseau de 190 essais randomisés incluant 26114 sujets atteints de TDAH, les traitements tels que la thérapie comportementale (seule ou en combinaison avec des stimulants) et les stimulants ont démontré une efficacité significativement supérieure au placebo. La combinaison de la thérapie comportementale et des stimulants s'est révélée plus efficace que l'utilisation seule de stimulants ou de médicaments non-stimulants. Les stimulants ont montré une efficacité supérieure à celle des thérapies cognitivo-comportementales et des médicaments non-stimulants. Parmi les médicaments, le méthylphénidate et l'amphétamine ont semblé plus efficaces que l'atomoxétine et la guanfacine.

D'autres traitements sont également en cours d'exploration, tels que la neuromodulation. La stimulation préfrontale gauche et/ou droite pourrait améliorer les performances dans des tâches d'attention, d'inhibition et/ou de mémoire de travail. Dans un avenir proche, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et la stimulation transcrânienne à courant continu (TDCs), pourraient jouer un rôle plus important dans la prise en charge du TDAH. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre leur efficacité et leur sécurité avant de les recommander de manière plus généralisée(7).

## **B. La schizophrénie à début précoce**

### **1. Définition et Historique**

Le terme de « *schizophrénie* » vient du grec « *schizein – σχίζειν* », qui signifie « couper », « scinder », et de « *phren – φρένα* », le « cerveau », « esprit ». Autrement dit, la scission de l'esprit.

Eugène Bleuler utilisera pour la première fois ce terme dans *Dementia Praecox ou Groupe des Schizophrénies* (1911) et il définira ainsi le concept de schizophrénie : « nous désignons sous le nom de démence précoce ou schizophrénie un groupe de psychoses qui évolue tantôt sur le mode chronique, tantôt par poussées, qui peut s'arrêter ou même rétrocéder à n'importe quel stade, mais qui ne permet sans doute pas de *resitutio ad integrum* complète. Ce groupe est caractérisé par une altération de la pensée, du sentiment et des relations avec le monde extérieur d'un type spécifique et qu'on ne rencontre nulle part ailleurs ». Il rajoutera, « il existe dans tous les cas une scission nette des fonctions psychiques » et « on ne peut pas mettre en évidence de trouble primaire de la perception, de l'orientation ni de la mémoire »(19).

L'histoire des schizophrénies ne peut se résumer à la découverte d'une nouvelle maladie mentale par Bleuler toutefois ce travail de thèse portera principalement sur des spécificités de la schizophrénie débutant dans l'enfance ou l'adolescence : la schizophrénie à début précoce (SDP ou early onset schizophrenia), apparaissant avant l'âge de 18 ans, et la schizophrénie à début très précoce ou

schizophrénie infantile (SDTP ou very-early onset schizophrenia ou childhood onset schizophrenia), apparaissant avant l'âge de 13 ans (20–24). La définition de SDP diffère selon les équipes nationales de recherche, par exemple en Australie le trouble se limite à l'âge de 26 ans (25) tandis que d'après le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du Centre de Référence des maladies rares à Expression Psychiatrique (CRM) de Paris (26), la SDP s'installe avant l'âge de 15 ans. Nous utiliserons la première définition mentionnée, car elle est couramment utilisée par la majorité de la communauté scientifique.

Les premières descriptions systématisées de tableaux psychotiques chez les jeunes sont attribuées à Philippe Pinel dès le début du XIXe siècle avec le cas d'un patient âgé de 13 ans présentant des symptômes psychotiques. Cependant, au fil du temps, la référence aux formes précoces de schizophrénie a été progressivement négligée dans les grandes descriptions nosographiques des aliénistes de l'époque(21).

Par la suite, avec l'émergence de l'hypothèse neurodégénérative dans la continuité de la « démence précoce » (Emil Kraepelin, 1856-1926), les considérations pronostiques ont pris le dessus. Cela a conduit à une diminution de l'attention portée aux formes précoces de schizophrénie. Ce n'est qu'avec le développement de la psychiatrie infantile dans la seconde moitié du XXe siècle, ainsi qu'avec l'introduction de la distinction entre les troubles envahissants du développement (TED) et la schizophrénie prépubère dans la troisième édition du DSM (1980), que la schizophrénie à début précoce est redevenue un sujet d'intérêt(21).

Le DSM-V catégorise principalement la schizophrénie comme un trouble unique avec des spécificateurs tels que la présence de catatonie, l'évolution et la sévérité actuelle. Il ne différencie pas spécifiquement les différents groupes d'âge ciblant le début de la schizophrénie.

## **2. Rappels sur la schizophrénie :**

Il s'agit d'une pathologie psychiatrique qui débute généralement entre 15 et 35 ans, son mode d'entrée peut être insidieux ou brutal (bouffée délirante aiguë)(27).

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

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

Ils sont classés en trois groupes principaux :

- La dimension positive psychotique ou paranoïde qui se caractérise par des symptômes délirants (flous, peu construits, non systématisés) et hallucinatoires (psychosensorielles, intrapsychiques).
- La dimension de désorganisation, décrite initialement sous le terme de dissociation par Bleuler. Elle correspond à une perte de l'homogénéité et de l'unité de la personnalité et se caractérise

par un trouble du cours de la pensée et du langage, des dissociations idéo affectives et idéo comportementales.

- La dimension négative qui s'apparente à un appauvrissement de la vie psychique se caractérisant par un émoussement affectif, apragmatisme, anhédonie, avolition et retrait social.

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

Il est intéressant de souligner cependant que même si ces différentes formes cliniques sont fréquemment utilisées dans la pratique courante, elles ont disparu du DSM-V (en dehors du trouble schizo affectif et de la catatonie qui peut être ajoutée au diagnostic de façon indépendante)(28).

### **3. Phase prodromique et état mental à risque**

Souvent, avant l'apparition de la psychose, les personnes qui développent ultérieurement la schizophrénie présentent un développement social et cognitif non spécifique, mais irrégulier ou inhabituel.

Cette période est appelée « phase prodromique », ou période reliant le fonctionnement prémorbide à la pleine psychose, et est souvent caractérisée par (21,29–33) :

- Une pauvreté relationnelle et volitionnelle (retrait social, anhédonie, difficulté d'intégration dans le groupe des pairs, faible investissement scolaire et extrascolaire).
- Une altération émotionnelle.
- Des troubles du sommeil.
- Des troubles cognitifs : attentionnels, mnésiques et dysexécutifs.
- Des signes neurologiques mineurs.

La phase prodromique peut durer de quelques semaines à plusieurs années, et les troubles comorbides sont très fréquents pendant cette période(30).

Une liste de symptômes prodromiques s'affiche dans le DSM III (Tableau 1) dans le cadre d'un consensus d'experts, néanmoins cette liste ne se retrouve pas dans les classifications internationales et disparaît dans les versions ultérieures du DSM jusqu'à la version V. Plusieurs études ont en effet montré la non-spécificité des différents symptômes prodromiques de schizophrénie retenus par le DSM III-R(29). Dans leur revue sur la schizophrénie précoce Stentebjerg-Olesen et al. (34) soulignent de

nouveau le caractère peu spécifique de la plupart des signes prodromiques avec un taux de faux positif allant de 15 à 70 % selon les cas.

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

*Tableau 1. Critères du syndrome prodromique selon le DSM-III(35)*

De nombreux chercheurs s'intéressent à la possibilité de diagnostiquer la schizophrénie chez les enfants pendant cette période prodromique pourtant certains patients peuvent présenter des symptômes prodromiques sans développer la maladie. Yung et McGorry (36) ont proposé donc, en 1995, les termes d' « état mental à risque » (At Risk Mental State, ARMS) et de « très haut risque » (Ultra High Risk, UHR) qui définissent un état mental qui augmente le risque de développer un trouble psychotique sans que celui-ci ne survienne nécessairement.

Trois groupes de sujets à « haut risque » ont également été décrits par la même équipe :

- Le premier, de sujets « vulnérables » ayant un antécédent familial au premier ou deuxième degré de schizophrénie ou avec une personnalité schizotypique et qui présentent au moins deux symptômes prodromiques du DSM-III-R marquant une modification de leur fonctionnement psychique.
- Le deuxième, de sujets avec symptômes psychotiques atténués c'est-à-dire présentant un des critères positifs des prodromes décrits également dans le DSM-III-R.
- Le troisième, de sujets présentant des Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) qui correspondent à des épisodes psychotiques brefs disparaissant spontanément en moins d'une semaine.

Les signes suivants ont été associés à ce risque de décompensation psychotique à un an et sont à rechercher chez tout adolescent à risque(21):

- Un repli sur soi
- Un sentiment de persécution
- Des idées de référence ou de singularité sans délire vrai
- Un émoussement affectif sans symptomatologie dépressive associée.

Des groupes de recherche ont développé des critères et des entretiens structurés pour aider au diagnostic des états mentaux à risque (par exemple, le Comprehensive Assessment of Symptoms of At Risk Mental States, CAARMS et le Structured Interview for Prodromal Symptoms, SIPS).

#### **4. Spécificités de la schizophrénie à début précoce**

##### **a) Épidémiologie**

Alors qu'il est habituellement admis une prévalence de schizophrénie de 0,7 à 1% en population générale adulte, la prévalence de SDP est estimée à 0,03%, dont seulement 20% correspondraient à une forme SDTP(21).

La prévalence augmente rapidement après l'âge de 14 ans, en particulier chez les hommes, et représente environ 25% de toutes les admissions en psychiatrie chez les jeunes de 10 à 18 ans(20,27). L'adolescence représente donc l'une des principales périodes à risque d'éclosion de ce trouble.

Le sex-ratio de la schizophrénie est actuellement estimé à 1,4 garçon pour 1 fille, mais les SDP et SDTP toucheraient davantage les garçons que les formes adultes(21).

##### **b) Clinique**

L'objectif de la revue systématique de Stentebjerg-Olesen et al. (34) en 2016, était de définir les caractéristiques cliniques des patients atteints de SDP. À la suite des analyses statistiques des données de 35 études, entre 1990 et 2014, incluant 1506 adolescents impactés (âge de début = 14.5ans) ils ont conclu que : les hallucinations (70,3%), principalement acousticoverbales (81,9%), et les délires du thème de persécution et de référence (77,5%) étaient très courants, suivis des troubles du cours de la pensée (65,5%), des comportements bizarres/désorganisés (52,8%) et d'une affectivité réduite ou émoussée/symptômes négatifs (52,3% / 50,4%). Alors que la prévalence des symptômes négatifs chez les adultes est estimée à environ 15% chez ceux présentant un premier épisode psychotique (34).

##### **c) Évaluation et Diagnostic**

Le diagnostic de schizophrénie est clinique et il exige la présence d'au moins deux des symptômes des dimensions citées précédemment (positive, négative, désorganisation). Les critères de diagnostic sont les mêmes à toutes les étapes de la vie d'une personne.

Pour répondre aux critères diagnostiques, les symptômes doivent être présents pendant au moins 6 mois (dont au moins un mois de symptômes actifs), entraîner une détérioration du fonctionnement social, scolaire et familial et ne peuvent pas être expliqués par un diagnostic de trouble psychiatrique, de trouble lié à l'utilisation de substances ou de conditions médicales générales(27,28).

Les cliniciens doivent également être attentifs aux facteurs développementaux, culturels et intellectuels qui peuvent influencer l'évaluation et le diagnostic. Les symptômes psychotiques isolés (typiquement

des hallucinations auditives) sans altération fonctionnelle sont étonnamment courants chez les enfants (des symptômes psychotiques avérés sont observés chez 6% des enfants de 11 ans dans la population générale) (32,37). Il ne faut pas confondre ces symptômes avec un diagnostic de psychose ou de schizophrénie, qui est très rare chez les enfants prépubères. La prise de conscience de ces facteurs permet au clinicien d'interpréter correctement les données cliniques et de différencier les comportements appropriés des comportements inappropriés.

De nombreux outils psychométriques spécifiques à la schizophrénie ont vu le jour depuis ces 50 dernières années (PANSS : Positive et Negative Syndrome Scale, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, DIGS : Diagnostic Interview for Genetic Studies, K-SADS-PL : Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children – Present and Lifetime Version) et ils sont à vocation diagnostique, dimensionnelle ou évolutive.

L'utilisation de l'imagerie médicale (scanner cérébral TDM/IRM), de l'EEG et des bilans biologiques est nécessaire pour exclure les causes médicales des symptômes et garantir qu'ils sont spécifiques à la schizophrénie.

#### **d) Diagnostic différentiel**

La psychose chez l'enfant ou l'adolescent peut résulter d'une cause neuropsychiatrique organique telle qu'une encéphalite (par exemple, l'encéphalite à récepteurs anti-N-méthyl-D-aspartate) une épilepsie du lobe temporal, un lupus cérébral, une intoxication médicamenteuse, des néoplasmes et des affections neurodégénératives rares telles que la maladie de Wilson et l'adrénoleucodystrophie. L'indice de suspicion d'une cause organique est augmenté lorsqu'il existe des signes neurologiques positifs, des troubles du système nerveux autonome et des fluctuations du niveau de conscience(21,26,32).

Les troubles de l'humeur avec des éléments psychotiques doivent être exclus en premier lieu lors du diagnostic (dépression majeure ou trouble bipolaire). Normalement, dans ce contexte, le contenu des symptômes concerne des thèmes « congruents » avec l'épisode de troubles de l'humeur (dépression – thèmes de mort, catastrophe, manie- grandiosité, richesse). Mais, dans une minorité des cas, les thèmes sont « non congruents » à l'humeur, et peuvent être paranoïaques, paranoïdes ou bizarres comme dans la schizophrénie. La différence principale est que, dans les troubles de l'humeur les symptômes psychotiques (s'il y en a) disparaissent rapidement après la résolution de l'épisode dépressif ou maniaque, c'est-à-dire « moins de deux semaines de persistance des symptômes psychotiques » après cette résolution (DSM-V)(26).

Distinguer les symptômes psychotiques chez les jeunes atteints de TSA peut également être un défi. Les symptômes caractéristiques du TSA, tels que la pensée persévérante, les retards cognitifs et langagiers, les croyances idiosyncratiques et le manque de réciprocité sociale, ressemblent aux symptômes négatifs et aux problèmes du cours de la pensée caractéristiques de la schizophrénie. Pour différencier les deux, les croyances idiosyncratiques persévérantes et les troubles cognitifs durables

propres à l'autisme représentent des modèles de fonctionnement de base, tandis que le développement de symptômes psychotiques dans la schizophrénie se traduit par un changement significatif de l'état mental de base et du fonctionnement(23,26).

### **e) Comorbidités de la schizophrénie à début précoce**

Les principales comorbidités comprennent les troubles neurodéveloppementaux préexistants à la schizophrénie, les troubles de l'humeur 16,5-37%, les troubles anxieux (phobie spécifique et anxiété sociale 25%, état de stress post traumatique 34.3%), le TOP 31%, l'énurésie/encoprésie 14 % et les troubles d'usage des substances 32% (21,26,34,38). Une déficience intellectuelle est également fréquemment associée à la SDP, de l'ordre de 10 à 20 %(21). La plupart des patients ont une histoire préalable de troubles des apprentissages verbal et/ou non-verbal, de retards de développement. Les troubles du langage oral sont associés à la SDP à 51% tandis que les troubles de coordination à 44% (26). Le TSA se retrouve parmi les antécédents médicaux des adolescents SDP dans 12-46% (26,32).

Quant au TDAH, les avis divergent. Les recommandations du NICE, Psychosis and Schizophrenia in children and young people, 2013, citent « *La majorité des enfants présente des troubles psychiatriques pré-morbides, le plus souvent un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), un TC et un TSA, 26%* » (32). Dans le PNDS – Schizophrénie à début précoce, 2022, CRMR, Paris (26), l'équipe française adopte une attitude plus sceptique en remettant en question la pose du diagnostic du TDAH préalablement: « *Parmi les patients atteints de schizophrénie à début précoce, il y a une importante prévalence du Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) et/ou des troubles du comportement (y compris le trouble oppositionnel avec provocation, le trouble des conduites). Cependant, certains de ces troubles semblent s'intégrer à un tableau clinique prodromique de la schizophrénie et pas une entité clinique indépendante* ». Toutefois, des nombreuses études récentes (20–22,34,37,38) désignent le TDAH comme un des troubles psychiatriques les plus fréquemment associés aux sujets atteints de SDP ou SDTP, 33,5-40%.

Compte tenu des données bibliographiques actuelles portant sur les comorbidités du TDAH et de la SDP, il y a une question légitime sur la raison pour laquelle les troubles psychotiques ne sont pas considérés comme des comorbidités du TDAH. Simultanément, la concomitance évidente de deux troubles justifie le titre de ce travail de thèse.

Parmi les pathologies somatiques comorbides, on retrouve des troubles métaboliques (diabète, dyslipidémies, obésité, hyperprolactinémie) et cardiovasculaires qui sont particulièrement rapportés du fait de la prescription de traitements antipsychotiques(26).

## **f) Facteurs de risque**

De plus en plus, on pense que la schizophrénie résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, biologiques, psychologiques et sociaux.

Une grande partie de la recherche sur les causes de la schizophrénie s'est basée sur des populations adultes et est cohérente avec un modèle de vulnérabilité au stress (Zubin & Spring, 1977). Ce modèle propose que le développement ou non d'une psychose chez un individu dépend de l'interaction entre sa vulnérabilité préexistante et des événements stressants de la vie.

La schizophrénie chez les parents augmente le risque (13%, si atteinte d'un des parent) chez les enfants, surtout si les deux parents sont atteints (46%), et/ou si les enfants grandissent dans des environnements éducatifs défavorables au sein de familles présentant un fonctionnement perturbé (32,39). Chez l'enfant, un environnement habituellement associé à un faible niveau de cohésion sociale et à une augmentation du risque de victimisation (traumatisme), serait significativement corrélé au risque d'écllosion de symptômes du registre psychotique, et ceci indépendamment du niveau socio-économique ou des antécédents familiaux(31).

Des facteurs prémorbides tels que l'hypoxémie liée à des complications obstétricales et un QI inférieur à 85, sont associés également à une apparition précoce (20). L'exposition in utero à la privation alimentaire chez les femmes enceintes présente un risque plus élevé, alors que l'utilisation de l'acide folique pendant la grossesse est associée à une réduction du risque de psychose chez les jeunes(20).

Les troubles psychotiques de l'adolescent peuvent également être précipités par la prise de toxiques (26). De manière similaire, une autre étude établit un lien entre l'utilisation hebdomadaire à quotidienne du cannabis avant l'apparition de la maladie et le score de risque polygénique (PRS) le plus élevé pour la schizophrénie (20).

La SDP comme la SCZ semble plus fréquente chez les personnes vivant en milieu urbain et celles ayant un parcours d'immigration(26).

Des études de jumeaux et des familles suggèrent que 65 à 85 % de la vulnérabilité à la schizophrénie s'explique par des différences génétiques. Les études de GWAS en collaboration avec le Psychiatric Genomic Consortium (PGC) ont découvert des variations génétiques communes (CV) avec un faible effet sur le risque de développer la schizophrénie (<10 %) et des variations génétiques très rares (Copy number Variants, CNVs) avec un effet majeur (10x plus). Ces associations impliquent plutôt des gènes qui conduisent au développement et au fonctionnement des synapses dans le système nerveux central(26). Les enfants atteints de SDTP présentent un taux plus élevé de CNVs par rapport à leurs frères et sœurs en bonne santé ainsi qu'aux patients atteints de schizophrénie d'apparition à l'âge adulte (AOS)(37).

Une autre piste de recherche suggère que la schizophrénie serait le stade final de processus neurodéveloppementaux anormaux. Les neurosciences mettent en évidence que durant l'adolescence, il existe une réorganisation cérébrale majeure qualifiée de « maturation ». Durant cette maturation, qui

débute aux alentours de 12-14 ans intervient un nouvel élagage synaptique avec perte neuronale (perte de substance grise), mais chez les enfants avec schizophrénie la perte de substance grise est fortement accentuée(26,37).

### **g) Prise en charge**

Une fois le diagnostic établi, la planification du traitement devrait inclure des interventions psychopharmacologiques, psychothérapeutiques et psychosociales « agressives »(40).

Les objectifs du traitement médicamenteux sont de réduire la durée de la phase active de la maladie, d'éviter les rechutes, de détecter et de gérer efficacement les résistances au traitement, tout en utilisant les doses minimales efficaces de médicaments. Les antipsychotiques de seconde génération (AP2G), représentent le traitement pharmacologique de première intention des SDP et SDTP(26). Les antipsychotiques de première génération sont de moins en moins utilisés du fait de leur mauvaise tolérance chez les enfants/adolescents et de leur efficacité moyenne(23,26). Néanmoins, en France, les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) chez l'enfant et l'adolescent portaient uniquement, jusqu'en 2007, sur les antipsychotiques de première génération. Depuis, la seule molécule ayant une AMM pour la prise en charge pharmacologique de la SDP par AP2G est l'aripiprazole (dès l'âge 15 ans) bien qu'en pratique l'usage de la rispéridone et de la quétiapine (AMM à l'âge de 18 ans) soit largement répandu. Aux Etats-Unis, l'utilisation de ces molécules est autorisée dès l'âge de 13 ans dans la SDP(26).

Concernant le choix d'AP2G, l'olanzapine n'est pas recommandée en première intention en raison du risque élevé d'effets secondaires métaboliques. De plus, la rispéridone augmente le risque d'effets secondaires moteurs, en particulier la dyskinésie tardive. Par conséquent, il est recommandé de commencer le traitement avec des antipsychotiques globalement « sûr », tels que l'aripiprazole afin de minimiser les effets indésirables et d'améliorer l'observance à long terme(24).

En cas de forme résistante au traitement pharmacologique, l'utilisation de la clozapine est recommandée avec une surveillance étroite de sa tolérance. Malgré son AMM à partir de 16 ans, son utilisation devrait être discutée chez l'enfant et adolescent plus jeune. La clozapine serait plus efficace chez les schizophrènes précoces que les patients atteints à l'âge adulte d'après une revue de la cohorte du National Institute of Mental Health (NIMH, États Unis, 2016) (26,37).

En fonction de l'état du patient, il pourra être proposé d'autres traitements à visée symptomatique comme de la mélatonine pour des troubles du sommeil ou des correcteurs des antipsychotiques, en cas d'effets indésirables (tremblement, sécheresse de la bouche, hypotension orthostatique, dyskinésies) (26).

L'utilisation de l'électroconvulsivothérapie est encore limitée dans le traitement global de la schizophrénie à début précoce. Cependant, cette thérapie s'est révélée efficace dans le traitement de la catatonie qui ne répond pas aux benzodiazépines (21). Une seule étude a évalué l'utilité de la rTMS dans les débuts de la psychose. Plus précisément, Francis et al.(41) ont observé des améliorations significatives de la fonction cognitive générale immédiatement après une stimulation préfrontale bilatérale, ainsi que deux semaines après, avec des tailles d'effet petites à moyennes. Bien que prometteurs, des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer l'efficacité de la neuromodulation dans les populations à haut risque et au début de la maladie étant donné que ces techniques de neuromodulation sont censées induire la neuroplasticité.

La réponse au traitement est généralement évaluée en se basant sur les symptômes positifs et négatifs à l'aide de l'échelle PANSS et sur le fonctionnement global via l'échelle Clinical Global Impression Improvement (CGI-I).

Des recherches antérieures ont démontré que les psychothérapies fondées sur des théories psychanalytiques/psychodynamiques n'étaient pas utiles en tant que traitement unique ou en complément d'un traitement antipsychotique, mais que des approches plus pragmatiques pouvaient être bénéfiques lorsqu'elles étaient associées à un traitement médicamenteux(26).

De récentes méta-analyses d'études contrôlées sur les thérapies non pharmacologiques de la schizophrénie ont démontré que les thérapies individuelles et/ou familiales apportent un bénéfice significatif notamment via la psychoéducation. Une méta-analyse de 72 études portant sur 20 interventions psychologiques pour la schizophrénie (combinées à des médicaments) incluant 10 364 patients (42) a montré une diminution de la probabilité de rechute un an après le début du traitement, grâce à la thérapie familiale, à la psychoéducation pour le patient ou la famille, et à la thérapie cognitivo-comportementale ciblant les symptômes psychotiques (TCC)(26).

Des améliorations cognitives peuvent être obtenues grâce à la remédiation cognitive (RC). La revue complète la plus récente de la RC dans les populations à risque UHR, a identifié six rapports, dont quatre ont trouvé des améliorations dans la mémoire verbale, l'attention et la vitesse de traitement et deux ont signalé des résultats fonctionnels améliorés dans le fonctionnement social et l'ajustement(43). Pourtant, aucune de ces études n'a démontré d'impact positif sur les symptômes cliniques (trois dimensions), soulignant ainsi l'impact plutôt sélectif de la RC sur la cognition et le fonctionnement.

## **h) Pronostic**

La SDP est marquée par un pronostic plus sévère que la schizophrénie diagnostiquée à l'âge adulte (23,27,32,34). Cela se traduit par un nombre plus élevé d'hospitalisations, un risque plus élevé de rechutes et un fonctionnement social et professionnel plus altéré. En outre, il est à remarquer que le risque suicidaire est également plus élevé dans cette population(27,34). Les conséquences négatives sont associées à un fonctionnement prémorbide plus faible, un début insidieux, une fonction

intellectuelle plus basse, une durée longue de l'épisode aigu non traité et la prédominance de signes négatifs(20,21,27).

Bien que les indicateurs pronostiques mentionnés ci-dessus ne soient pas modifiables, l'un d'entre eux se démarque comme étant susceptible d'être influencé par une intervention, à savoir la durée du premier épisode psychotique non traité (Duration of Untreated Psychosis, DUP), qui est associée à de moins bons résultats cliniques. Cela signale l'importance d'un diagnostic précoce et d'un traitement efficace(20).

Et à nouveau, notre intérêt clinique pour ce sujet est motivé par l'idée que la compréhension plus précoce de la dynamique d'un patient pouvant présenter une SDP sera facteur de protection grâce à une intervention précoce.

### **III. Liens entre le diagnostic de TDAH dans l'enfance et les troubles psychotiques notamment la schizophrénie à début précoce**

#### **C. Revue systématique de la littérature**

##### **1. Objectif**

La schizophrénie est une pathologie mentale grave touchant environ 1 % de la population générale. Malgré les avancées dans les traitements antipsychotiques, le lourd fardeau du handicap psychique persiste. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la schizophrénie se classe en 8e position parmi les causes d'incapacité chez les 15-44 ans (44). Les patients souffrant de schizophrénie à début précoce (avant l'âge de 18 ans), ont tendance à avoir un pronostic moins favorable que ceux qui développent la schizophrénie à l'âge adulte (23,27,32,34). Le pronostic repose largement sur une intervention précoce.

Le TDAH est fréquemment associé à des comorbidités psychiatriques. Certaines études mettent en évidence un surrisque de trouble psychotique dont la schizophrénie, consécutif à un TDAH diagnostiqué durant l'enfance(45).

L'objectif principal de cette revue est avant tout de clarifier, en utilisant les données de la littérature actuelle, les liens entre le TDAH et les troubles psychotiques, en particulier la SDP.

Les objectifs secondaires sont :

- Évaluer si le diagnostic TDAH dans l'enfance devrait être considéré comme un précurseur voire un facteur de risque de troubles psychotiques.
- Déterminer les caractéristiques cliniques, des patients avec le profil : TDAH dans l'enfance et trouble psychotique consécutif.
- Distinguer les symptômes TDAH des symptômes prodromiques : Complexité du diagnostic.
- Rechercher des médiateurs de cette association.

- Estimer l'impact du diagnostic de TDAH dans l'enfance sur le pronostic de patients atteints d'une psychose.

## 2. Méthode

### Les sources d'information

Cette revue systématique a utilisé principalement les ressources de Pubmed.

Une première recherche par mots clés a été utilisée via l'algorithme suivant :

*((("childhood adhd"[Title]) OR ("adhd diagnosis"[Title]) OR ("adhd"[Title]) OR ("attention deficit hyperactivity disorder"[Title]) ) AND ((("Schizophrenia"[Title]) OR ("Psychosis"[Title]) OR ("Schizophrenias"[Title]) OR ("schizophrénie"[Title]) OR ("psychose"[Title]) OR ("trouble psychotique"[Title]) OR ("psychotic disorder"[Title]) OR ("psychotic"[Title]) OR ("early onset schizophrenia"[Title]) OR ("EOS"[Title]) OR ("COS"[Title]) OR ("schizophrenic"[Title]) OR ("childhood onset schizophrenia"[Title]) ) AND (("2008"[Date - Publication] : "2023"[Date - Publication]))*

Une deuxième recherche par Mesh terms a été utilisée avec l'algorithme suivant :

*("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) AND "Schizophrenia, Childhood"[Mesh]*

La dernière recherche a eu lieu le 14 août 2023.

### La sélection

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

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

### Critères d'inclusion

- Études et articles concernant des enfants et adolescents qui ont reçu le diagnostic TDAH.
- Étudiant les liens entre le TDAH et les troubles psychotiques, le premier épisode psychotique, la SDTP et la SDP.
- Les publications datant de moins de 15 ans (2008-2023), afin d'avoir des données récentes.
- Les publications rédigées en anglais et en français.

### Critères d'exclusion

Ont été exclus, les articles :

- Citant sans développer les liens entre les 2 pathologies.
- Étudiant les troubles psychotiques dans le cadre d'un trouble de l'humeur ou autre affection médicale.
- Publications concernant le diagnostic du TDAH à l'âge adulte.

### 3. Résultats

La base de données PubMed a retrouvé 124 articles (116 avec la recherche par mots clés et 8 avec les Mesh Terms).

Un article était commun aux deux modes de recherche, ce qui fixe le nombre d'articles initial à 123. 22 articles venant d'autres bases de données et des citations (Cairn.info, Sciencedirect.com) sont rajoutés, donc 145 au total.

Après une première sélection par lecture du titre et du résumé, 64 articles ont été exclus pour un total de 81 articles retenus.

Parmi eux, 21 ont été exclus car ne répondant finalement pas à la problématique recherchée ou leur intégralité n'était pas disponible.

60 publications ont été incluses pour cette revue de la littérature.

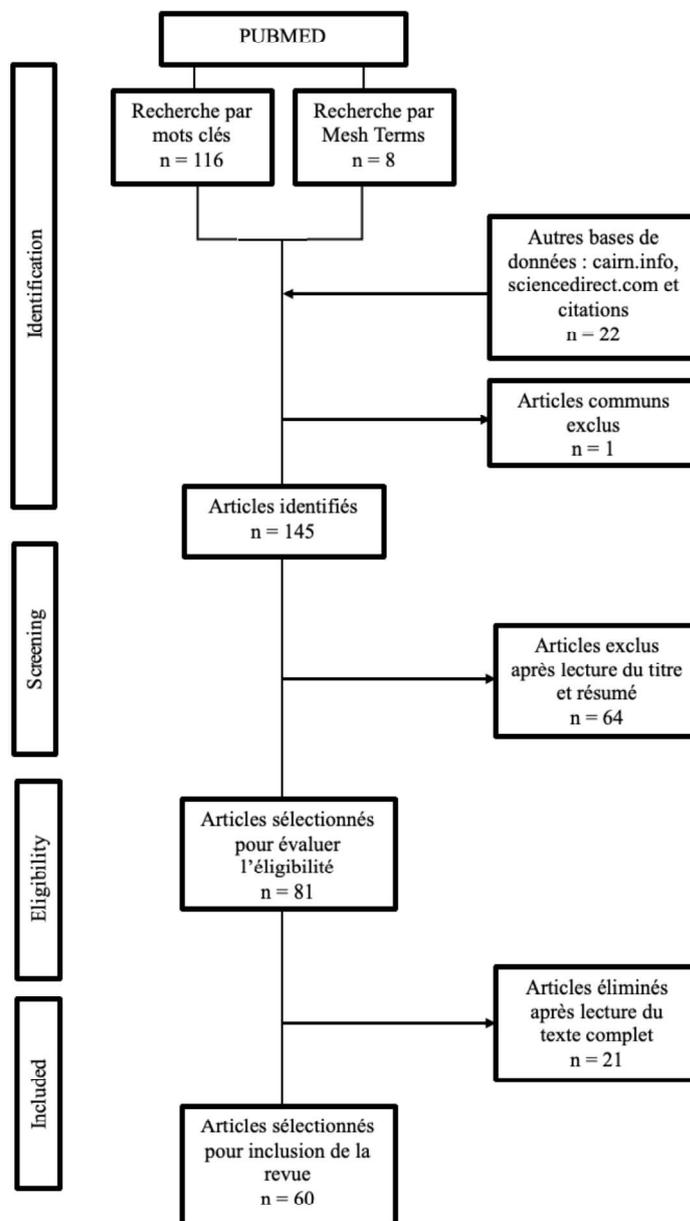


Figure 1. Diagramme de flux

## **Liens entre le TDAH et la Schizophrénie à début précoce**

### **a) Les aspects génétiques**

Le rôle de la génétique est essentiel dans l'altération des trajectoires neurodéveloppementales et a été associé à de moins bons résultats cliniques. L'association entre les terrains génétiques de troubles psychiatriques serait de plus en plus la règle.

Dans la continuité de la bibliographie génétique mentionnée auparavant, des taux élevés de CNVs (variations génétiques) de grande taille ont été observés dans la SDTP, y compris des CNVs associées à la schizophrénie et à d'autres troubles neurodéveloppementaux. Environ 11,9 % des sujets atteints de SDTP étaient estimés avoir une CNV associée à une maladie neurodéveloppementale, contre 1,5 % de leurs frères et sœurs en bonne santé, d'après la revue de littérature de Gupta et al. (20). Par ailleurs, un nombre élevé de sujets atteints de SDTP présentent des CNVs sur le locus 22q11.2, qui est connu pour augmenter le risque de plusieurs troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux, dont la schizophrénie, le TSA, les troubles du développement intellectuel (DI) et le TDAH(46,47).

De l'autre côté, l'étude de Hamshere et al. (48) établit une relation génétique entre le TDAH pendant l'enfance et la schizophrénie à l'âge adulte. Il s'agit de la première étude de ce type visant à identifier une relation basée sur les SNP (polymorphismes d'un seul nucléotide) entre le risque de TDAH et celui de schizophrénie chez les adultes. Les résultats concluent que les allèles à risque de schizophrénie permettent de distinguer les cas de TDAH des témoins.

Des variants génétiques dans le gène de la Doublecortin and calmodulin like kinase 1 (DCLK1) sont associés à la mémoire verbale et la cognition générale. En raison des altérations cognitives observées dans les deux pathologies concernées, les généticiens ont réalisé des explorations supplémentaires afin de préciser le rôle potentiel de la protéine dans ces conditions. Les résultats suggèrent que la DCLK1 est associée à la schizophrénie, ainsi qu'à une moindre mesure au TDAH, et que cette association est particulièrement forte lorsque la schizophrénie et le TDAH sont pris en compte ensemble (comorbidité), indiquant un lien potentiel de susceptibilité génétique commune entre ces deux troubles(49).

La récente méta-analyse de Demontis et al.(50), 2023, sur le TDAH comprenant 38 691 individus atteints de TDAH et 186 843 témoins a identifié 27 loci significatifs à la GWAS et a mis en évidence 76 gènes à risque qui sont impliqués dans le développement précoce du cerveau et notamment du cortex préfrontal. La même étude a estimé que plus de 90% des variants influençant le TDAH sont partagés avec d'autres troubles psychiatriques et phénotypes lorsque les variants concordants et discordants sont pris en compte. En ce qui concerne les troubles psychiatriques, le TSA, la schizophrénie, le trouble dépressif majeur et le trouble lié à l'utilisation du cannabis étaient significativement corrélés au TDAH. L'équipe de Olde Loohuis et al. (51), a entrepris une étude visant à caractériser le risque génétique des symptômes du spectre psychotique (PS) en utilisant un échantillon multiracial composé d'enfants et d'adolescents âgés de 8 à 22 ans, provenant de la cohorte neurodéveloppementale de Philadelphie, comprenant un total de 7225 individus, dont 20% présentaient des PS. À l'aide d'un modèle de

régression "elastic net", ils ont cherché à classifier le statut des PS en se basant sur des scores polygéniques (PGS) issus d'un large éventail de traits héréditaires (troubles psychiatriques ou anatomiques cérébraux). Les analyses multi-PGS ont révélé une association robuste et spécifique entre le PGS du TDAH et les PS (OR 1,12 (1,05, 1,18),  $P = 0,0003$ ). Cette association était plus prononcée chez les individus d'ascendance européenne (OR = 1,23 (1,14, 1,34),  $P = 4,15 \times 10^{-7}$ ), mais absente chez les individus d'ascendance afro-américaine ( $P = 0,65$ ). De plus, une interaction significative entre le PGS du TDAH et l'âge a été observée ( $P = 0,01$ ), avec une association plus forte chez les enfants plus jeunes. Il convient de noter que cette association était indépendante du chevauchement phénotypique entre le TDAH et les PS, n'était pas liée à la consommation de substances ou aux traumatismes infantiles, et semblait spécifique aux PS plutôt qu'à une psychopathologie générale chez les jeunes. Dans un échantillon indépendant, les chercheurs ont également répliqué une augmentation du PGS du TDAH chez 328 jeunes à haut risque clinique de psychose, par rapport à 216 témoins non affectés (OR 1,06, IC (1,01, 1,11),  $P = 0,02$ ).

La plupart des études observationnelles mettent en évidence des rapports entre des maladies courantes et des symptômes spécifiques de la schizophrénie. Cependant, il n'est pas clair si ces maladies sont associées à la schizophrénie résistante au traitement (TRS) spécifiquement. Un des objectifs de l'équipe de Cheng et al. (52) était d'explorer les associations génétiques entre les troubles psychiatriques et la TRS. Ainsi, des associations candidates ont été révélées entre le TDAH, la schizophrénie, les maladies infectieuses intestinales, l'obésité et la TRS. Des analyses statistiques avancées en deux échantillons ont rapporté que le TDAH était positivement associé à la TRS, une constatation qui est restée stable dans différents modèles statistiques.

## **b) Facteurs de risque communs**

La période périnatale est fondamentale pour le neurodéveloppement. Certains événements survenant pendant cette période sont fortement liés aux deux troubles: la naissance prématurée et le faible poids à la naissance(45,53). De même, des complications obstétricales pourraient entraîner un retard de développement précoce, des symptômes de TDAH et potentiellement conduire au développement d'un trouble psychotique(45,54). L'exposition aux substances prénatale et les carences nutritionnelles font partie également des facteurs communs les plus fréquemment mentionnés (45,55).

L'équipe norvégienne de Havdahl et al.(14), a examiné l'association entre la prédisposition génétique parentale au TDAH, à l'autisme et à la schizophrénie, ainsi qu'un large éventail de facteurs liés à la grossesse qui ont été précédemment observés comme étant associés à ces conditions chez la progéniture. Les mères présentant une prédisposition génétique plus élevée au TDAH étaient plus susceptibles d'être plus jeunes à l'âge de la naissance, de fumer pendant la grossesse, d'avoir un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé, de prendre plus de poids pendant la grossesse, de souffrir d'asthme et de symptômes de dépression/anxiété, et moins susceptibles de prendre du folate ou d'autres suppléments. Quant aux

mères prédisposées génétiquement à la SCZ il a été observé une probabilité plus élevée de consommation de café ainsi qu'un IMC plus faible. La prise de poids importante et la consommation du tabac pendant la grossesse seraient des facteurs de risque communs entre les 2 troubles mentaux.

Des facteurs de risque immunologiques communs ont été signalés, notamment la présence de certains auto-anticorps ciblant l'enzyme glutamate décarboxylase, qui pourraient jouer un rôle dans les réseaux neuronaux concernés de deux pathologies(56).

A propos des études sur le microbiote intestinal, une dysbiose a été constatée avec la présence de la bactérie du genre *Desulfovibrio* dans la flore intestinale de patients présentant les deux troubles. Cependant, ces résultats doivent être reproduits dans d'autres études et ne permettent pas d'établir un lien de causalité(52).

### **c) Phénotypes neuroanatomiques**

L'étude de Park et al. (57), s'est intéressée aux phénotypes neuroanatomiques dans les troubles mentaux tels que l'autisme, le TDAH et la schizophrénie. Comparés aux témoins, les patients atteints d'autisme ont montré une augmentation de l'épaisseur corticale (CT), ceux atteints de TDAH ont montré un cortex plus mince, et ceux atteints de schizophrénie ont montré un amincissement cortical marqué. Les corrélations globales pour le CT et la surface corticale (SA) ont indiqué que les patients atteints de TDAH et ceux atteints de schizophrénie présentaient la plus grande similitude en termes de régions cérébrales affectées.

Les cas TDAH ont présenté une diminution significative de l'enrichissement dans les réseaux neuronaux par défaut et d'attention ventrale (impliqués dans l'orientation de l'attention vers des stimuli saillants ou inattendus dans l'environnement, responsables de détecter des objets ou événements visuels saillants et d'attirer automatiquement l'attention vers eux). Les patients atteints de schizophrénie ont montré une diminution significative de l'enrichissement dans les réseaux d'attention dorsale (impliqués dans l'orientation volontaire de l'attention vers des cibles spécifiques en fonction de nos objectifs et de notre motivation. Il nous permet de nous concentrer sur des tâches ou des stimuli spécifiques tout en ignorant les distractions.), fronto-pariétale, limbique et d'attention ventrale. Les déficits observés dans ces troubles semblent être le résultat d'altérations coordonnées et étendues au sein des réseaux cérébraux fonctionnels.

Par ailleurs, les auteurs remettent en question l'approche traditionnelle axée sur la recherche de réductions de matière grise dans des régions spécifiques du cerveau. Ils soulignent qu'en étudiant les perturbations globales de la structure cérébrale, plutôt que des changements strictement localisés, on peut obtenir une meilleure reproductibilité et une meilleure compréhension de l'association entre la structure cérébrale altérée et les déficits neurocognitifs dans les troubles psychiatriques.

#### **d) Des dysfonctionnements des systèmes monoaminergiques**

Les preuves récentes indiquent qu'un déséquilibre induit par la dopamine dans les neurocircuits de ganglions de la base pourrait être un composant physiopathologique important à la fois dans la schizophrénie et le TDAH (58). En effet, le TDAH et la schizophrénie peuvent être associés à des déficits dans des circuits cérébraux partagés et qui se chevauchent, tels que les systèmes dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticaux (53). Ces deux voies seraient étroitement liées, de sorte que des perturbations dans une voie pourraient affecter le fonctionnement de l'autre.

La voie méso-limbique relie l'aire tegmentale ventrale située dans le mésencéphale au noyau accumbens et au cortex orbitofrontal. Cette voie, médiée par la dopamine, est impliquée dans la motivation, le plaisir, la récompense, le renforcement. Comme discuté auparavant, elle jouerait un rôle clef dans le phénomène de dépendance et dans l'impulsivité. Selon l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, il existerait une hyperactivation de ce système qui serait responsable des symptômes positifs. Dans le TDAH, une activité déficiente de la voie mésolimbique est retrouvée qui serait responsable d'une diminution de la sensibilité à la récompense.

Actuellement, un modèle plus complexe et dynamique du fonctionnement dopaminergique vient contredire ce modèle descriptif. Ce nouveau modèle prend en compte à la fois les activités phasiques et toniques du système dopaminergique. Dans le cas du TDAH, il est suggéré qu'il y ait une diminution de l'activité tonique (activité basale) qui serait compensée par une forte réponse dopaminergique phasique à divers stimuli, y compris des stimuli minimes, ce qui pourrait provoquer des symptômes de distractibilité. Pour la schizophrénie, on observe également une insuffisance de l'activité tonique, ce qui entraîne une augmentation importante de l'activité dopaminergique phasique, susceptible de conduire aux hallucinations(45).

La voie méso-corticale, qui part également de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal, joue un rôle essentiel dans divers aspects cognitifs tels que les fonctions exécutives, le comportement orienté vers un objectif, la détection des erreurs, les émotions et les affects. Cette voie est également régulée par la dopamine et son altération a été identifiée dans le TDAH et les troubles psychotiques. Dans ces deux troubles, on observe à nouveau une diminution de l'activité tonique du système dopaminergique(45).

L'étude de Hasan et al. (59), a exploré l'excitabilité corticale (les réseaux inhibiteurs et facilitateurs) à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) à impulsions simples et couplées appliquée au cortex moteur gauche et droit, chez 94 sujets : 25 patients atteints de schizophrénie au stade initial (FE-SZ, premier épisode de SCZ) ont été directement comparés à 28 patients atteints de TDAH et à 41 sujets témoins en bonne santé (HC). Comparativement aux sujets témoins (HC), les patients FE-SZ/TDAH ont présenté une inhibition corticale altérée dans l'hémisphère gauche. Mis à part une facilitation intracorticale accrue, les patients FE-SZ ne différaient pas des patients TDAH en ce qui concerne les principales mesures de résultats. Les deux groupes de patients ont montré un modèle

dysfonctionnel d'inhibition et de facilitation corticale hémisphérique par rapport aux HC. Les résultats de cette étude indiquent un modèle de désinhibition corticale et un déséquilibre anormal de l'excitabilité intracorticale dans deux maladies psychiatriques différentes. L'équipe de chercheurs estime que ces effets pourraient être associés à un déséquilibre dans la transmission GABAergique et dopaminergique et pourraient fournir des preuves d'une voie physiopathologique commune aux deux maladies.

### **e) Antécédents de TDAH chez les patients souffrant d'un trouble psychotique**

Dans l'étude de Peralta et al. (54), 122 patients présentant un premier épisode psychotique (PEP) selon le DSM-IV ont été évalués rétrospectivement à partir des descriptions de leurs mères biologiques concernant les symptômes du TDAH qu'ils auraient présentés pendant leur enfance. Les résultats ont montré que 21 patients (soit 17 %) répondaient aux critères du TDAH pendant l'enfance. Ces résultats sont cohérents avec une étude plus récente, Rho et al. (60), qui portait sur 179 patients atteints de premier épisode psychotique (PEP). Dans cette étude, il a été constaté que 27 patients (soit 15 %) avaient été traités pour un TDAH pendant leur enfance.

Dans une étude de suivi à long terme, Kim-Cohen et al. (61), ont découvert que plus de 50% des adultes atteints de schizophrénie avaient satisfait aux critères d'un trouble psychiatrique au début de l'adolescence. De même, l'étude de Andersen et al. (62) illustre de nombreux patients diagnostiqués avec une SCZ ayant des antécédents psychiatriques préalables à 76,6%. Les deux équipes ont constaté que le TDAH était parmi les troubles psychiatriques de l'enfance les plus courants chez ces personnes à 3.5-4.5%.

Une étude rétrospective (SCZ, N= 197) a également révélé que le TDAH de l'enfance était plus prédictif de la schizophrénie que de la dépression unipolaire à l'âge adulte. La schizophrénie était significativement associée (i) au TDAH, au sous-type inattentif et hyperactif du TDAH et à l'énurésie nocturne primaire, par rapport à la dépression unipolaire, et (ii) à la phobie sociale et au sous-type inattentif du TDAH, par rapport au trouble bipolaire(58).

Dans une étude basée sur des registres nationaux danois, 3,8% (N=8) des patients atteints de TDAH (N=208), ont développé la schizophrénie lorsqu'ils ont été suivis jusqu'à l'âge moyen de 31 ans. Dans cette étude, les cas de TDAH de l'enfance ont été comparés à des témoins sans TDAH de l'enfance, et l'étude a identifié un risque accru de schizophrénie équivalant à un risque relatif de 4,3 (63). De même manière, Kim Cohen et al. (61) a révélé que le TDAH pendant l'enfance/l'adolescence était associé à des troubles schizophréniformes à l'âge adulte, avec un OR de 4,5 par rapport aux cas qui n'avaient pas ce trouble à l'âge adulte.

L'équipe de Dalteg et al.(64), a voulu déterminer la prévalence des TDAH et TC (trouble de conduites) dans l'enfance, de manière rétrospective parmi les patients atteints de psychose aux établissements pénitentiaires. L'étude comprenait un échantillon de patients en milieu judiciaire (n=149) et deux échantillons de patients en milieu non judiciaire (n = 98 et n = 231) atteints d'une maladie psychotique :

schizophrénie, trouble bipolaire ou autres, à l'exclusion des psychoses induites par la drogue. Les analyses statistiques ont révélé que la prévalence du TDAH et du TC était significativement plus élevée chez les patients par rapport à la population générale, avec un rapport de cotes (OR) estimé à plus de 5. Il n'y avait pas de différence significative à cet égard entre les patients en milieu judiciaire et non judiciaire. Parmi les patients atteints de schizophrénie (n=119), 57% ont présenté une symptomatologie TDAH positive dans l'enfance (53% des patients et 62% des patientes).

La cohorte nationale suédoise dirigée par Bjorkenstam(65), qui comptait 18 139 cas de TDAH, a également signalé un risque élevé de développement d'une psychose non affective chez les personnes atteintes de TDAH par rapport aux témoins. Les résultats ont montré un OR de 6,99 avec un intervalle de confiance à 95% de 6,03 à 8,10.

La revue de Nourredine et al. (53), en 2021, a inclus un total de 15 études. Douze études, dont plusieurs citées ci-dessus, ont été combinées dans une méta-analyse, représentant 1,85 million de participants (cas TDAH = 124095, témoins = 1725760). La prévalence des troubles psychotiques dans les études de cohortes pour l'ensemble de la population variait de 0,4 % à 6,4 % ; la prévalence parmi la population témoin variait de 0 % à 4,2 % ; et la prévalence parmi la population atteinte de TDAH variait de 0,7 % à 12,5 %. Les résultats suggèrent qu'un diagnostic de TDAH pendant l'enfance augmente le risque de troubles psychotiques ultérieurs avec un risque relatif de 4,74.

Jerrel et al.(66), ont entrepris une recherche approfondie sur la schizophrénie à début précoce (SDP) et son association avec d'autres troubles psychiatriques coexistant. Ils ont utilisé des méthodes de regroupement (clustering) et d'analyse discriminante pour examiner l'hétérogénéité des enfants et des adolescents âgés de moins de 17 ans, diagnostiqués avec la SDP au sein d'un système de soins aux États-Unis (n = 613). Les résultats ont identifié trois principaux regroupements (clusters) de diagnostics psychiatriques selon la CIM-9: (1) des enfants plus âgés atteints de schizophrénie avec une comorbidité de troubles de la régulation de l'humeur/émotionnelle ; (2) des enfants plus jeunes atteints de schizophrénie avec une comorbidité de retard mental/déficience intellectuelle ou de troubles du spectre autistique ; et (3) des enfants plus âgés atteints de schizophrénie avec significativement moins de diagnostics de conditions comorbides. Le TDAH était significativement associé aux clusters 1 et 2, avec des taux respectifs de 61,2 % et 89,3 %. Il est à noter que les patients du Cluster 2 ont été diagnostiqués avec un TDAH coexistant à un âge significativement plus précoce que les patients des autres clusters, à 9,4 ans, tandis que le Cluster 1, à l'âge de 11,1ans.

Une cohorte nationale (67) de patients récemment diagnostiqués avec un TDAH (n = 73 049, âge = 9,4 ± 3,3 ans) et des témoins appariés en fonction de l'âge et du sexe (n = 73 049) a été sélectionnée à partir de la base de données de l'Assurance Maladie Nationale de Taïwan de janvier 2000 à décembre 2011. Avoir un diagnostic de tout trouble psychotique et de schizophrénie a été considéré comme deux résultats différents et a été analysé séparément. Comparé au groupe témoin, le groupe TDAH a montré un risque significativement accru de développer un trouble psychotique quelconque 5,20 et de

schizophrénie 4,65. Le diagnostic de schizophrénie chez les adolescents taïwanais souffrant de TDAH a été posé à l'âge moyen de 15,5 ans, avec une variation de  $\pm 3,9$  ans. Cette tranche d'âge correspond en grande partie à la définition de la SDP.

L'étude de C. F. Maibing et al (68), nous fournit des données quant à l'évolution du risque de l'apparition de la SCZ chez des enfants et adolescents atteints de TDAH. En détail, comparé aux autres troubles mentaux, un patient atteint de TDAH a un risque relatif d'incidence de SCZ de 11.11 la première année suivante son diagnostic, de 5.28 entre la première et la deuxième année, de 5.40 entre la deuxième et la cinquième année et de 3.48 après la cinquième année.

D'un autre point de vue, Sanchez-Gistau et al. (69) ont comparé directement la prévalence à vie des troubles psychiatriques chez les enfants et les adolescents issus de parents atteints de troubles bipolaires (BP) et de schizophrénie (SCZ) par rapport à des témoins de la communauté. Les résultats indiquent que les enfants issus de patients atteints de schizophrénie (46,3 %) présentent des taux élevés de TDAH par rapport à ceux issus de patients atteints de trouble bipolaire (17,6 %) et par rapport aux enfants de témoins (7,5 %).

Or, la conclusion de Vitiello et al. (70) diverge : « *Ces données confirment également qu'un diagnostic de TDAH n'augmente pas le risque d'expériences psychotiques ou de trouble psychotique* ». Dans cet échantillon de jeunes ayant reçu un diagnostic de TDAH de type combiné pendant l'enfance (N=579) et étant suivi pendant 15 ans, le taux de symptômes psychotiques jusqu'à l'âge moyen de 25 ans n'était pas supérieur à celui observé dans un groupe de comparaison témoin (N=279), et était conforme au taux épidémiologiquement attendu de psychose. Les symptômes psychotiques étaient des phénomènes transitoires dans environ trois quarts des cas. Cette équipe met au premier plan l'impact de l'utilisation prolongée du cannabis associée à un risque accru d'expériences psychotiques, soutenant ainsi un rôle médiateur du cannabis, sujet auquel nous aborderons plus tard.

L'étude de Misiak et al. (71), partage les conclusions de Vitiello et al. L'objectif de cette étude était d'estimer l'association entre l'histoire des traumatismes pendant l'enfance, les symptômes du TDAH et les troubles des apprentissages avec les expériences psychotiques de vie (PLEs, elles font référence à des expériences similaires aux hallucinations et aux délires qui ne peuvent pas être classées selon les systèmes de diagnostic internationaux en raison d'une faible sévérité, d'une persistance limitée ou d'un manque de détérioration fonctionnelle associée) dans un échantillon de jeunes adultes sans antécédents de traitement psychiatrique. Les analyses de régression linéaire ont révélé des associations principales significatives entre l'histoire des traumatismes pendant l'enfance et les troubles des apprentissages avec des niveaux plus élevés PLEs. En revanche, il n'y avait aucune association principale significative entre le TDAH et le niveau de PLEs. Les symptômes du TDAH augmentent le risque de PLEs lorsque d'autres facteurs de risque neurodéveloppementaux, tels que des troubles des apprentissages et/ou plusieurs événements traumatiques pendant l'enfance, sont présents.

L'étude de Holtinnen et al. (72) a examiné l'incidence et la stabilité du diagnostic de la schizophrénie dans une vaste base de données nationale rassemblant toutes les données sur les adolescents admis pour la première fois en hospitalisation psychiatrique entre 13 et 17 ans en Finlande de 1980 à 2010. Les informations diagnostiques concernant les hospitalisations ou les pensions d'invalidité ont été extraites des registres appropriés. À la suite des analyses de régression de Cox, aucun risque statistiquement significatif n'a été observé pour le groupe du TDAH, par rapport à d'autres pathologies.

#### **f) Un partage de symptômes cliniques non spécifiques**

Gering et al. (45) : « *Tout comme les patients TDAH, les patients à risque de transition psychotique ont tendance à présenter des symptômes d'impulsivité, une intolérance à la frustration, une plus grande labilité émotionnelle ainsi qu'une altération des fonctions exécutives. Enfin, la perception des émotions serait également altérée dans les deux troubles* ».

Jandl et al.(33) : « *Des symptômes tels que des déficits d'attention soutenue apparaissent à la fois dans le TDAH et chez les personnes présentant un risque accru de schizophrénie. Les déficits d'attention et les interactions sociales altérées sont considérés comme des caractéristiques centrales partagées par le TDAH et la schizophrénie*».

De même, Meneveau et Tandonnet (73), en exposant deux cas cliniques de SDP dont un avec le diagnostic du TDAH posé dans l'enfance, citent « *Concernant la symptomatologie cognitive, les difficultés attentionnelles ainsi que la tendance hyperactive peuvent en effet constituer les toutes premières manifestations prodromiques. Ici, le fait que les parents décrivent ce tempérament comme gênant depuis la petite enfance et en toutes circonstances évoque aussi un profil hyperactif ou déficitaire d'attention, dont l'association n'est pas exclue, et constitue alors un facteur d'aggravation. La composante TDA/H préfigure souvent certains troubles oppositionnels avec comportements hostiles, voire agressifs. Mais ce type de trouble du comportement est également régulier dans les premières phases d'un début de psychose et préfigure aussi d'un possible vécu persécutoire ou une forme très désorganisée ou paranoïde* ».

#### **g) Complexité du diagnostic :**

Shyu et al. (67) : « *Les patients atteints de troubles psychotiques présentent des déficits neuropsychologiques et une détérioration du fonctionnement académique dans leurs états prémorbides ou prodromiques, et ces déficits sont susceptibles d'être diagnostiqués comme un TDAH. Les critères diagnostiques actuels des troubles psychiatriques sont toujours basés sur des regroupements de symptômes comportementaux ; par conséquent, les médecins ont du mal à distinguer si les comportements ressemblant au TDAH sont une pré-morbidité de la psychose ou des manifestations du TDAH pur* ». La même équipe a observé que les patients souffrant de TDAH et développant une psychose présentaient un âge au premier diagnostic de TDAH significativement plus avancé que les

patients atteints de TDAH sans psychose ( $10,6 \pm 4,0$  ans contre  $9,4 \pm 3,3$  ans,  $p < 0,001$ ). Par conséquent, leur déduction suggère que les symptômes ressemblant au TDAH pourraient davantage refléter un état précurseur ou prodromique des troubles psychotiques plutôt qu'un véritable TDAH.

La publication de Freedman et al. (74) porte un titre qui ne permet pas d'interprétations ambiguës : « *Pseudo-ADHD in a Case of First-Episode Schizophrenia: Diagnostic and Treatment Challenges* ». Il s'agit d'un cas clinique impliquant un adolescent de 16 ans précédemment diagnostiqué avec un TDAH et actuellement atteint de SDP. Les auteurs remettent en question le premier diagnostic de TDAH de type combiné émis à l'âge de 5 ans. Ils appuient leur point de vue en soulignant l'absence d'efficacité des divers traitements, qu'ils soient stimulants ou non stimulants (méthylphénidate, atomoxétine, bupropion), essayés pour traiter le TDAH. D'après eux, cette réaction inhabituelle est remarquable en comparaison avec le taux élevé de réponse au traitement psychopharmacologique généralement observé dans le TDAH. De plus, contrairement à de nombreuses personnes sans TDAH qui ressentent une amélioration de la concentration sous l'influence de stimulants, le patient a personnellement éprouvé une détérioration clinique lors de la prise de ces médicaments. Puis, aucune manifestation claire de cette affection n'a été observée après que le patient ait reçu un traitement antipsychotique (Halopéridol).

Luccheli et al. (75), portent aussi leur attention sur la complexité du diagnostic. Le cas clinique d'un jeune de 12 ans présentant une gamme variée des symptômes incluant des éléments liés à l'inattention, à l'impulsivité et à des manifestations psychotiques (hallucinations auditives) a conduit les soignants à poser initialement un diagnostic de SCZ. Cependant, l'absence d'altérations relationnelles ou de comportements étranges, ainsi que l'absence de délires, et finalement la requalification des hallucinations comme étant sa propre pensée, ont amenés les médecins à envisager un diagnostic de TDAH. Bien que les hallucinations ne soient pas courantes chez les patients atteints de TDAH, lorsque les critères du TDAH sont clairs, il convient de se demander si cela ne découle pas d'un déficit d'attention, c'est-à-dire d'une tendance à "rêver" qui pourrait être décrite comme des scénarios très animés et confus, perçus par l'enfant et interprétés par l'enfant et le clinicien comme des "voix", précisent-ils les auteurs.

L'étude de cas de Ding et al. (76), expose la comorbidité du TDAH et d'un épisode psychotique chez un patient de 18 ans. Parmi ses antécédents psychiatriques on retrouvait un TDAH type combiné traité par amphétamine depuis plusieurs années et un TOP. Lors de son admission à l'hôpital, il se montrait agité avec un discours incohérent et désorganisé et présentait des idées délirantes de persécution. Les symptômes positifs du patient se sont nettement améliorés en quelques jours sous traitement antipsychotique (Risperidone), bien qu'il soit resté hyperactif et ait présenté des épisodes d'agitation. Les soignants du service s'inquiétaient de son comportement et le trouvaient difficile à gérer. Cependant, après avoir recueilli l'histoire de la maladie et l'anamnèse développementale par la famille du patient, il a été déterminé que c'était son état de base. De ce fait, les auteurs rappellent l'importance du travail avec le patient et sa famille pour établir un niveau de fonctionnement de référence. En effet, l'agitation,

l'inattention, et la distractibilité étaient présentes à l'état de base (TDAH) ; les délires et le comportement bizarre faisaient partie de l'épisode psychotique aiguë.

#### **h) Diagnostic différentiel :**

En examinant la littérature internationale, l'équipe de Saglier et al. (39), a entrepris d'identifier des spécificités comportementales, développementales et cognitives pour différencier le TDAH et la schizophrénie infantile à un stade précoce. Les conclusions de cette revue de littérature :

- L'analyse des données psychométriques ne semble pas offrir un indicateur fiable pour établir un diagnostic différentiel entre ces deux pathologies. Même avec l'utilisation de vastes batteries d'évaluations neuropsychologiques dans certaines études, mesurant les capacités attentionnelles, exécutives, mnésiques, visuospatiales ou motrices, seules quelques épreuves révélaient des déficits spécifiques liés à l'une des deux pathologies.
  - L'échec au RAVLT ou au Kimura Recurring Figures Test, qui évaluent respectivement la mémoire visuelle et verbale, orienterait le praticien vers un trouble schizophrénique, alors qu'un faible score au Digit Span Distractibility en modalité sans distracteur (évaluation de la mémoire de travail auditive) évoquerait préférentiellement un TDAH.
  - Aucune autre épreuve mesurant la mémoire de travail n'était spécifiquement échouée par l'une ou l'autre des pathologies.
- En outre, alors que les patients schizophrènes présentent des déficits en théorie de l'esprit (ToM) sur des tâches de premier ordre (du type « A pense que.. »), les jeunes atteints de TDAH présentent des déficits uniquement sur les tâches de second ordre (du type « A pense que B pense que... »), impliquant la compréhension des croyances d'une autre personne qui fait partie des processus de cognition sociale. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'un déficit en ToM sur des tâches de premier ordre chez un enfant TDA/H âgé de 6–7 ans, sans retard intellectuel, puisse alerter le diagnosticien sur la présence d'un éventuel trouble schizophrénique.
- L'évaluation de la reconnaissance des émotions faciales ne semble pas suffisante pour distinguer facilement la schizophrénie précoce du TDA/H. Cependant, l'épreuve du balayage visuel pourrait être utile pour différencier ces deux pathologies en phase prodromique. Il paraît que chez les patients schizophrènes, on observait une exploration visuelle restreinte des différentes parties du visage, principalement concentrée sur la racine du nez. En revanche, chez les individus atteints de TDA/H, on constatait un balayage visuel plus étendu, qui pouvait se déplacer entre des éléments du visage offrant peu d'informations pour le traitement des émotions, voire se fixer sur des éléments externes au visage.
- L'utilisation de la CBCL (Child Behavior Checklist) et du questionnaire K-SADS peut être bénéfique pour distinguer ces deux pathologies par des scores différents dans certaines sous-échelles.

- Les patients schizophrènes présenteraient des scores plus élevés aux sous- échelles (CBCL) de Comportements internalisés (anxiété/dépression, repli sur soi, plaintes somatiques), Problèmes sociaux (solitude, jalousie, etc.) ou encore troubles de la pensée, caractérisés par des hallucinations, des pensées étranges (77). A l'inverse, la sous-échelle troubles attentionnels n'aiderait pas à différencier les deux pathologies.
- Le questionnaire K-SADS permettrait d'explorer d'éventuels phénomènes hallucinatoires et identifier des symptômes prodromiques de la schizophrénie infantile, généralement absents dans le TDAH : tels que l'émoussement des affects, le retrait social, les comportements particuliers, le manque d'initiative, la pauvreté du discours, les pensées magiques, les expériences perceptives étranges, et les problèmes d'hygiène.
- Le recueil des antécédents familiaux peut également contribuer à enrichir le diagnostic différentiel entre TDAH et schizophrénie. Les investigations génétiques et pédiatriques sont donc essentielles dans cette démarche.

Tests n'ayant pas discriminé les deux pathologies	Tests ayant discriminé les deux pathologies	Pathologie spécifiquement déficitaire au test
Wisconsin Card Sorting Test	Digit span distractibility (sans distracteur)	TDA/H
CPT II	Kimura Recurring Figures test	Schizophrénie
Cubes (WISC-R)	RAVLT	
Similitudes (WISC-R)		
Code (WISC-R)		
Mémoire des chiffres (WISC-R)		
CVLT		
Trail Making Test		
Digit Span Distractibility (avec distracteurs)		
Sentence Span test		
Dot Test of Visual Working Memory		
Stop Signal Task		

Tableau 2. Pouvoir discriminant des tests entre TDA/H et schizophrénie infantile (39)

	Schizophrénie	TDA/H
<i>Comportement</i>		
Agressivité	++	+
Susceptibilité	+	
Méfiance	+	
<i>Cognitions sociales</i>		
Échec tâche de 1 <sup>er</sup> ordre ToM	+	
Échec tâche de 2 <sup>e</sup> ordre ToM	+	+
<i>Tests projectifs</i>		
Incohérence dans le discours	+	
Incohérence de la pensée	+	
Projections massives	+	
<i>CBCL</i>		
Score élevé troubles de la pensée	+	
Score élevé problèmes sociaux	++	+
Score élevé comportements internalisés	++	+
<i>K-SADS</i>		
Émoussement des affects	+	
Retrait social	+	
Comportements particuliers	+	
Manque d'initiative	+	
Pauvreté du discours	+	
Pensée magique	+	
Expériences perceptives étranges	+	
Problèmes d'hygiène	+	
<i>Antécédents familiaux</i>		
Schizophrénie	+	
TDAH		+
<i>Aspects médicaux</i>		
NF1		+
SAF		+
Déficit cérébral en fer		+

Tableau 3. Éléments susceptibles d'établir une distinction entre TDA/H et schizophrénie infantile(39)

Pallanti et al.(55), ont discuté également des différences entre la schizophrénie et le TDAH. En ce qui concerne la perception des émotions négatives, la schizophrénie a été liée à des réponses réduites à la fois dans l'amygdale et le cortex préfrontal médian. En revanche, une étude d'imagerie a montré une activation de l'amygdale chez les individus atteints de TDAH lors de l'évaluation des émotions négatives.

L'équipe de Davenport et al.(78), a utilisé l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) pour comparer l'intégrité de la substance blanche, mesurée par l'anisotropie fractionnelle (AF), chez les adolescents diagnostiqués avec la schizophrénie (n=15), le TDAH (n=14) et un groupe de sujets sains (n=26). Les patients schizophrènes présentaient une AF anormalement basse par rapport aux deux autres groupes, notamment dans les pédoncules cérébraux bilatéraux, le corps calleux antérieur et postérieur, la radiata coronaire antérieure droite et le fascicule longitudinal supérieur droit. Les patients atteints de TDAH avaient au contraire une AF anormalement élevée dans les régions frontales inférieures gauche et supérieure droite. Dans l'ensemble, les deux groupes cliniques avaient une AF plus faible que les sujets sains dans le fornix postérieur gauche. En conclusion, ces deux troubles ont généralement présenté des schémas distincts d'anomalies de connectivité, ce qui suggère que les déficits cognitifs et comportementaux communs à ces troubles proviennent probablement de sources distinctes, bien que le fornix postérieur puisse jouer un rôle dans les deux troubles.

L'équipe de Rolls et al.(79), a utilisé le modèle de « brain dynamics » pour différencier les 2 pathologies. La variabilité temporelle de la connectivité fonctionnelle mesure comment la connectivité fonctionnelle d'une région cérébrale avec d'autres régions cérébrales évolue à travers différents intervalles de temps. Ils ont constaté que, tant dans la schizophrénie de premier épisode que dans la schizophrénie à long terme, une réduction de la connectivité fonctionnelle des premières aires visuelles avec des aires du lobe temporal, est associée à une augmentation de la variabilité temporelle, ce qui suggère une diminution de la stabilité des réseaux attracteurs liés au traitement sensoriel. En ce qui concerne le TDAH, ils ont trouvé une augmentation de ces connectivités fonctionnelles et une réduction de leur variabilité temporelle, qu'ils relieront à une plus grande implication dans l'entrée sensorielle visuelle, comme en témoigne l'utilisation accrue des écrans chez les personnes atteintes de TDAH. En outre, ils ont démontré que ces différences dans la dynamique du cortex dans la schizophrénie et le TDAH peuvent être associées à des différences dans la connectivité fonctionnelle des noyaux thalamiques sensoriels par rapport aux noyaux thalamiques d'association spécifiques.

L'objectif de l'étude de l'équipe de Jepsen et al.(80), était d'identifier les formes d'impulsivité communes et spécifiques au TDAH et à la SCZ, en se concentrant sur les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les sujets atteints de troubles du spectre de la schizophrénie à début précoce (SDP) (N = 29) ou de TDAH (N = 29), ainsi que des témoins en bonne santé (N = 45), ont été comparés en utilisant deux mesures de performance (Tâche d'échantillonnage d'informations, Tâche du signal d'arrêt) et une mesure subjective des traits de personnalité liés à l'impulsivité (Échelle d'impulsivité de Barratt, Version 11 (BIS-11)).

Les résultats ont montré une impulsivité de réflexion significativement accrue dans le groupe atteint de TDAH, mais pas dans le groupe SDP. Aucun déficit significatif dans l'inhibition de la réponse (temps de réaction au signal d'arrêt) n'a été trouvé dans les deux groupes cliniques. Les groupes TDAH et SDP ont présenté des sous-traits d'impulsivité significativement accrus, notamment dans les domaines moteur, attentionnel et de la planification. En conclusion, la difficulté à recueillir des informations avant de prendre une décision, a été caractérisée spécifique au TDAH, compte tenu que cette capacité n'était pas significativement réduite chez les sujets atteints de SDP.

En 2014, Karatekin et al.(77) ont essayé de mettre en lumière les symptômes partagés et non-partagés entre les adolescents atteints de psychose (N = 42) et les adolescents atteints d'un TDAH (N = 36). Au cours de leurs investigations, ils ont constaté que parmi les patients souffrant de trouble psychotique, 27 adolescents (64 %) avaient soit été précédemment diagnostiqués avec un TDAH selon le K-SADS, soit avaient une quelconque mention dans leur dossier indiquant qu'ils étaient soupçonnés d'avoir ou avaient reçu un diagnostic de TDAH, soit avaient été traités avec des psychostimulants. Ainsi, ils ont constitué 4 groupes des participants (SDP sans TDAH, SDP avec TDAH, TDAH et groupe témoin). Les résultats démontrent que les problèmes académiques, externalisés et d'attention reflètent des symptômes partagés entre les 2 troubles mentaux (SDP VS TDAH), tandis que les problèmes internalisés, sociaux et de pensée reflètent des facteurs qui diffèrent entre eux. Concernant les deux sous-groupes de psychose, il n'y avait pas de différence observée dans les symptômes psychotiques évalués à l'aide des échelles SANS/SAPS, ni lors de la passation des échelles comportementales. (CBCL et TRF : remplis par les parents et les enseignants de participants). Aucune différence n'a été montrée en ce qui concerne les problèmes d'attention dans les deux sous-groupes.

La conclusion de la publication de Brodsky et al. (81), se met en accord avec celle de Karatekin et al. Dans cette étude les groupes présentant uniquement le TDAH (N = 80), uniquement le trouble psychotique (N=10) et le TDAH + trouble psychotique (N = 30) ont obtenu de moins bons résultats que le groupe de témoins (N = 69) sur toutes les mesures neuropsychologiques (WISC 3<sup>ème</sup> édition, Sentence Span Task, Stop Signal Task, Selective attention et Response Variability), et ces effets sont restés significatifs lorsque les différences de QI à l'échelle complète ont été prises en compte en tant que covariables. Bien que le profil global des faiblesses neuropsychologiques soit similaire dans les trois groupes cliniques, les groupes présentant un trouble psychotique ont présenté des faiblesses nettement plus prononcées dans la mémoire de travail que le groupe présentant uniquement le TDAH. En revanche, les groupes avec un trouble psychotique, avec ou sans TDAH, ne présentaient pas de différence significative sur aucune mesure.

### **i) L'impact du diagnostic de TDAH**

L'étude de De la Serna et al. (82), visait à analyser la relation entre les caractéristiques cliniques et neuropsychologiques chez les enfants et adolescents présentant un risque génétique élevé de

schizophrénie (apparentés à des sujets atteints de schizophrénie). Les participants étaient divisés initialement en deux groupes : un groupe à haut risque (HR, N = 26), et un groupe témoin (N = 20). Les résultats ont révélé que 42,3 % des enfants HR avaient reçu des diagnostics de troubles psychiatriques selon le DSM-IV, les plus courants étant le TDAH à 34,6 % et le trouble anxieux généralisé à 3,8 %. Des différences significatives ont été observées entre les deux groupes : des scores plus élevés chez les HR que chez les témoins sur les sous-échelles évaluant les dimensions négative, désorganisée et totale de l'échelle SOPS (Scale of Prodromal Symptoms). Les deux groupes ont également présenté des différences dans plusieurs domaines cognitifs : intelligence (WISC-IV), mémoire de travail, mémoire verbale et apprentissage (échelle TOMAL). Lors de l'analyse des sous-groupes, les enfants HR avec TDAH ont montré des symptômes cliniques plus marqués (scores élevés : troubles du comportement, troubles d'apprentissage, indice d'hyperactivité, troubles émotionnels, symptômes prodromiques et troubles d'autonomie) par rapport aux sujets HR sans TDAH et aux témoins. Néanmoins, les deux groupes HR semblaient présenter des déficits similaires dans leurs performances neuropsychologiques.

Dans une étude similaire(58), les sujets à risque élevé (HR) qui répondaient aux critères du TDAH (44,8 % de l'échantillon HR) étaient responsables des performances neuropsychologiques significativement plus faibles de l'échantillon HR, par rapport aux témoins, et étaient les enfants et adolescents HR les plus profondément atteints.

La publication de Peralta et al. (54) dresse un état de lieux : « *les études ciblant les sujets à haut risque montrent que, par rapport aux sujets sans TDAH, ceux atteints de TDAH présentent davantage de dysfonctionnements neurocognitifs (Rieder et Nichols, 1979 ; Öner et Munir, 2005), une plus grande altération fonctionnelle (Öner et Munir, 2005), des symptômes de type psychotique plus prononcés (Keshavan et al., 2002) et un risque accru de développer des troubles du spectre de la schizophrénie (Rieder et Nichols, 1979 ; Keshavan et al., 2008) ».*

Rho et al.(60) ont poursuivi dans la même veine en comparant les patients ayant connu un premier épisode psychotique, avec et sans antécédents de TDAH infantile (PEP + TDAH, N = 27 / PEP - TDAH, N=152), en ce qui concerne les résultats socio-démographiques, cliniques et fonctionnels sur une période de six à douze mois. L'analyse comparative a globalement confirmé leur hypothèse initiale que les individus PEP+TDAH ont de moins bons résultats. Ils ont constaté que les participants ayant ou non des antécédents de TDAH ne différaient pas à la base en termes de symptômes (échelles SANS et SAPS). Pourtant, le groupe PEP+TDAH avait un début de psychose plus précoce, ainsi qu'un niveau de compétences de vie inférieur à la base. Durant la période prémorbide, leur fonctionnement était plus faible, leurs résultats scolaires étaient moindres, ils présentaient davantage de troubles de conduite et d'apprentissage en comorbidité, et une tendance vers des taux plus élevés de troubles d'usage des substances (TUS). Ils ont également présenté une moins bonne évolution lors du suivi, avec des symptômes positifs et négatifs plus sévères, ainsi qu'un retentissement social et professionnel plus

important. Par conséquent, les différences dans les scores de symptômes semblent indiquer une réponse moins favorable au traitement dans le groupe PEP+TDAH.

Cinq ans après l'analyse de Rho et al., l'équipe de Sanchez-Gistau et al. (83) a poursuivi les recherches en comparant le profil des patients connaissant un premier épisode psychotique avec ou sans comorbidité de TDAH. Les résultats de leur étude, en corrélation avec les conclusions antérieures, soulignent un ensemble de facteurs défavorables chez les sujets PEP+TDAH tels qu'un niveau d'éducation et un QI prémorbide plus bas, un profil cognitif moins favorable (scores plus bas aux tests de la vitesse de traitement, TMT et les fonctions exécutives, NAB), une réponse aux antipsychotiques moins satisfaisante (nécessité des doses plus élevées et un plus grand nombre d'antipsychotiques que les patients PEP-TDAH pour un résultat efficace) et un risque plus élevé de consommation de drogues. Ces résultats, associés aux constatations précédentes de retards développementaux et de fonctionnement faible, renforcent l'hypothèse que les sujets PEP+TDAH constituent un sous-groupe clinique avec un pronostic moins favorable par rapport aux sujets PEP-TDAH.

L'étude récente (2021), dirigée par Fox(84), visait à clarifier la prévalence du TDAH chez les jeunes atteints d'un trouble psychotique et à déterminer si le TDAH comorbide est associé à la gravité des symptômes psychotiques et à l'altération cognitive. Les résultats, suivant la même ligne des études précédentes, ont montré que le TDAH était plus répandu chez les jeunes atteints d'un trouble psychotique par rapport aux jeunes témoins (45 % contre 20 %) et leurs capacités cognitives (échelle : Penn CNB, mesurant les fonctions exécutives, la mémoire épisodique, la cognition sociale, la cognition complexe et la fonction motrice) étaient significativement altérées toujours par rapport aux témoins. La présence de TDAH chez les jeunes souffrant d'une psychose n'était pas associée à une altération cognitive plus importante mais en étant comorbide il était associé à des symptômes de psychose plus sévères (échelles KSADS, SOPS).

D'ailleurs, les chercheurs mettent en exergue un schéma différentiel chez les jeunes atteints de TDAH et de trouble psychotique (PS) qui pourrait servir de marqueur développemental important du risque de psychose. Ils nous rappellent que, contrairement aux jeunes atteints de PS, les troubles cognitifs chez les jeunes atteints de TDAH étaient les plus marqués dans l'ensemble de la cohorte et les déficits étaient atténués dans l'échantillon d'adolescents et de jeunes adultes. Des études antérieures ont montré que 20 à 50 % des jeunes atteints de TDAH régressent et montrent une amélioration par rapport aux déficits comportementaux et neuropsychologiques antérieurs. Ce possible décalage dans le développement des fonctions exécutives ou la compensation/récupération des capacités est conforme aux rapports de maturation préfrontale retardée dans le TDAH. Sur la base de ces données, on pourrait s'attendre à ce qu'une personne atteinte de TDAH qui présente une détérioration continue des fonctions cognitives au fil du temps, au lieu de stabilisation ou d'amélioration, soit plus à risque de développer un trouble psychotique.

L'équipe de Arican et al. (85), souhaitait étudier la fréquence des symptômes TDAH chez les patients atteints de SCZ. Au sein de leur cohorte, 47 % des patients ont déclaré un dépistage positif des symptômes du TDAH, que ce soit pendant l'enfance ou à l'âge adulte et 23 % ont signalé une symptomatologie cohérente avec à la fois le TDAH de l'enfance et celui de l'âge adulte. Leurs résultats secondaires n'ont pas suggéré d'association significative entre l'âge de début de la schizophrénie et les symptômes du TDAH. Des scores de TDAH plus élevés prédisaient des antécédents de troubles liés à la consommation des substances notamment à l'alcool et étaient impliqués dans une moindre compliance au traitement dans la schizophrénie.

Dans leur publication, Fond et al. (86) ont essayé d'explorer les facteurs de la petite enfance associés à l'octroi d'une pension d'invalidité dans la schizophrénie. 916 patients ont été recrutés consécutivement au niveau national dans 10 centres d'experts et ont bénéficié d'une évaluation standardisée complète. Leur statut de pension d'invalidité et les variables de la petite enfance ont été relevés à partir des dossiers médicaux et d'échelles validées. Huit facteurs ont été étudiés : l'âge, le sexe masculin, les antécédents parentaux de troubles mentaux graves, l'exposition aux traumatismes de l'enfance, le niveau d'éducation, le TDAH pendant l'enfance, l'âge au début de la schizophrénie et la durée de la psychose non traitée. 739 (80,7 %) des participants ont reçu une pension d'invalidité dont 24 (7.3%) avec un diagnostic de TDAH infantile. A la suite des analyses statistiques, il a été produit que le jeune âge au début de la schizophrénie et le faible niveau d'éducation étaient associés à l'octroi d'une pension d'invalidité indépendamment de l'âge et du sexe, tandis qu'aucune association significative n'a été trouvée pour les antécédents familiaux psychiatriques, les traumatismes de l'enfance, le TDAH pendant l'enfance ou la durée de la psychose non traitée.

## **j) Médiateurs de l'association**

### **(1) Le rôle des psychostimulants**

Depuis au moins 1967, il a été noté que les hallucinations peuvent survenir en tant qu'effet indésirable de la thérapie par stimulants. Un surdosage de stimulants peut entraîner des hallucinations et d'autres symptômes psychotiques (idées délirantes) (87).

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a examiné divers essais cliniques financés par des sociétés pharmaceutiques portant sur des médicaments pour le TDAH (amphétamines, méthylphénidate, atomoxetine, modafinil). Leur conclusion est que l'utilisation de ces médicaments à des doses thérapeutiques ne semble pas significativement augmenter le risque d'épisodes ou de symptômes psychotiques. Environ 0,25 % des quelque 25000 enfants traités par des stimulants dans ces essais ont développé des symptômes psychotiques (soit environ 1 sur 400), mais dans la plupart des cas (92 %), ces symptômes ont disparu lorsque le traitement a été arrêté(53,63,77,87,88).

L'hypothèse initiale de Moran et al.(89), était que les individus atteints de troubles psychotiques précédemment exposés à des stimulants sur ordonnance auraient un début de psychose plus précoce.

L'âge de début de la psychose (ADP) a été comparé chez les individus avec et sans exposition préalable à des stimulants sur ordonnance. Dans un échantillon de 205 patients recrutés à partir d'une unité psychiatrique de patients hospitalisés, 40% (n=82) ont déclaré être traités par des stimulants avant le début de la psychose. La plupart des prescriptions ont été réalisées pendant l'enfance ou l'adolescence pour un diagnostic de TDAH. L'ADP était significativement plus précoce chez ceux exposés aux stimulants (20,5 ans vs 24,6 ans, stimulants vs pas de stimulants,  $p < 0,001$ ). Après avoir contrôlé le genre, le QI, le niveau d'éducation, l'histoire de consommation de cannabis à vie ou d'autres drogues d'abus, et les antécédents familiaux d'un apparenté au premier degré atteint de psychose, l'association entre l'exposition aux stimulants et un ADP plus précoce est restée significative.

Le travail de Bjorkenstam et al.(65), nous rapporte que parmi les individus atteints de TDAH (N = 18139), l'utilisation de médicaments stimulants ou non stimulants était associée à un risque accru de psychoses non affectives (PNA) dont la schizophrénie, (OR 1,06 et 1,15 respectivement), et le risque n'était pas lié à une durée plus longue de prise de médicaments. Selon les auteurs, ces résultats évoquent également que la gravité clinique qui conduit au traitement pharmacologique du TDAH peut accroître le risque de PNA.

## **(2) Méthylphénidate**

La revue de Ramstad et de ses collègues (90), examine les preuves des symptômes psychotiques en tant qu'effet indésirable du traitement par méthylphénidate chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH. Ils rapportent qu'il n'existe pas suffisamment de preuves pour conclure si le méthylphénidate est associé ou non à l'apparition de symptômes psychotiques. Cependant, les informations disponibles suggèrent que des symptômes psychotiques peuvent survenir chez 1,1 à 2,5 % des personnes traitées par méthylphénidate. En détail, le risque relatif global d'apparition de symptômes psychotiques pendant le traitement par méthylphénidate par rapport à un placebo est de 2,07, avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,58 à 7,35. Bien que le risque de symptômes psychotiques chez les patients prenant du méthylphénidate soit estimé à environ deux fois supérieur à celui des patients prenant un placebo, l'intervalle de confiance est assez large, l'association n'est pas statistiquement significative, et aucune conclusion claire ne peut être tirée(91).

L'article de Hollis et de ses collègues (88), publié dans *The Lancet Psychiatry*, aborde une question clinique importante : est-ce que le traitement au méthylphénidate pour le TDAH augmente le risque de psychose chez les patients, qu'ils aient ou non présenté des symptômes psychotiques précédemment. Pour répondre à cette question, ils ont utilisé les registres nationaux suédois afin d'examiner un grand nombre (n=23 898) de dossiers médicaux et d'étudier l'incidence des symptômes psychotiques 12 semaines avant, 12 semaines après et 1 an après le début du traitement médicamenteux. Leurs résultats indiquent que le traitement au méthylphénidate pour le TDAH n'augmente pas les symptômes psychotiques à court terme ou à long terme chez les patients, qu'ils aient ou non présenté des psychoses

antérieures. Les conclusions de leur étude devraient donc être rassurantes pour les cliniciens. Toutefois, comme les auteurs le soulignent eux-mêmes, l'étude présente plusieurs limitations qui pourraient influencer le message rassurant. Par exemple, il n'est pas clair si les patients ayant des antécédents de symptômes psychotiques ont reçu un traitement antipsychotique au moment de leur traitement au méthylphénidate pour leur TDAH. (le traitement antipsychotique pourrait probablement les aider à se protéger contre le développement de symptômes psychotiques secondaires à leur traitement au méthylphénidate)(92).

Dans la revue de Nourredine et al.(53), une étude(67) rapporte que l'utilisation de l'hydrochlorure de méthylphénidate chez les patients atteints de TDAH augmentait significativement le risque de développer n'importe quel trouble psychotique (HR, 1,20 ; IC à 95 %, 1,04-1,40) par rapport à celui des patients atteints de TDAH qui n'avaient jamais été exposés au méthylphénidate. Cependant, cette utilisation n'augmentait pas de manière significative le risque de développer la schizophrénie (HR, 1,16; IC à 95 %, 0,94-1,42) par rapport à celui des patients atteints de TDAH non exposés au méthylphénidate.

Dans l'étude de cohorte nationale en Corée du Sud (93), les savants ont découvert que le traitement au méthylphénidate (MPH) à long terme (>1an) chez les enfants et les adolescents atteints (TDAH) était associé à un risque significativement plus faible de troubles dépressifs et de conduite que le traitement à court terme (<1an) par MPH. Aucune différence dans le risque de troubles psychotiques n'a été observée entre les traitements au méthylphénidate à court terme et à long terme. En revanche, ils signalent qu'une année ne peut pas être un point temporel précis pour distinguer entre une utilisation à court terme et à long terme du méthylphénidate. Puis, il n'y avait aucune information concernant la prise en charge globale des patients, à l'exception du nombre de jours de prescription. Ces lacunes dans les données sont des limitations importantes de l'étude et peuvent influencer l'interprétation des résultats.

Le groupe de Gering et al.(45), suggère que le méthylphénidate pourrait avoir un effet protecteur, malgré certaines préoccupations. Ils expliquent que le méthylphénidate augmente les niveaux de dopamine et de noradrénaline dans le striatum et le cortex préfrontal, qui sont impliqués dans le TDAH et la schizophrénie. Une hypothèse soulevée est que l'augmentation de la dopamine par le méthylphénidate pourrait potentiellement contribuer à l'apparition de symptômes psychotiques à long terme. Cependant, cette hypothèse peut être remise en question compte tenu le modèle plus complexe du système dopaminergique (activation tonique et phasique). En rétablissant une libération tonique suffisante de dopamine, le méthylphénidate pourrait en réalité atténuer l'activité compensatoire (phasique) observée précédemment. Cette réduction de l'activité phasique pourrait, en théorie, conduire à une réduction des symptômes positifs des troubles psychotiques.

La plus récente revue de littérature (janvier 2023) portant sur la "Psychose Induite par le Méthylphénidate chez les Enfants et les Jeunes Patients Atteints de TDAH"(94), conclue que le MPH peut augmenter le risque de psychose, en particulier lorsqu'il est pris à des doses élevées. Or, il n'est toujours pas clair si la gamme de symptômes psychotiques s'est produite en raison d'une augmentation

du niveau de dopamine (DA) provoquée par le MPH, ou s'il y avait une autre caractéristique comorbide dans les antécédents du patient ayant conduit à la psychose.

Le méthylphénidate est le stimulant le plus fréquemment prescrit dans de nombreux pays. Les données provenant des demandes d'assurance privée montrent que les amphétamines sont plus couramment prescrites aux États-Unis(95). Il existe très peu de données sur le risque comparatif de psychose lors du traitement par méthylphénidate et amphétamines. L'étude de Moran et al.(96) est une contribution à cette littérature. Les chercheurs ont analysé des données provenant de deux bases de données nationales d'assurance aux États-Unis, incluant 337 919 adolescents et jeunes adultes âgés de 13 à 25 ans, ayant reçu une prescription de stimulant pour le TDAH entre janvier 2004 et septembre 2015. Pendant une période médiane de suivi de 4 à 5 mois, les épisodes psychotiques *de novo* nécessitant la prescription d'antipsychotiques étaient rares mais se sont produits chez environ 1 patient sur 660. Le pourcentage de patients ayant développé un épisode psychotique, était significativement plus élevé dans le groupe de l'amphétamine que dans le groupe du méthylphénidate (0,21 % contre 0,10 %).

### **(3) L'usage des substances**

Une cohorte nationale (97), (n = 2091) avec une première hospitalisation pour psychose entre 2007 et 2011 et des âges compris entre 16 et 25 ans au moment de l'admission a été identifiée à partir des registres de la population suédoise. Les données des registres sur les hospitalisations, les dispensations de médicaments antipsychotiques et psychostimulants au cours de l'année précédant et des 2 années suivant la première hospitalisation ont été analysées. Puis, les troubles du comportement (à type d'auto-agressivité), le trouble d'usage de substances (TUS) et les troubles neurodéveloppementaux comorbides ont été identifiés par les codes de la CIM-10 lors des hospitalisations (X60-X84, Y10-Y34, F1, F90, F84, F7). 2,5 % de la cohorte ont été diagnostiqués avec un trouble de déficience intellectuelle, 5 % avec un TSA et 8,1 % (N = 170) avec un TDAH. Les analyses ont dévoilé que les hospitalisations pour un TUS au cours de l'année précédente étaient significativement plus fréquentes dans le groupe TDAH. De manière similaire, un diagnostic comorbide de TUS était significativement plus fréquent dans le groupe TDAH lors de la première hospitalisation pour psychose. L'automutilation était aussi significativement plus fréquente dans le groupe TDAH au cours de l'année précédant la première hospitalisation. Les hospitalisations pour les troubles liés à un TUS après la sortie étaient significativement plus fréquentes dans le groupe TDAH, avec 23 % des cas de TDAH par rapport à 11 % dans l'ensemble de la cohorte la deuxième année, ce qui donne un OR de 2,6. Les hospitalisations pour automutilation étaient aussi significativement plus fréquentes dans le groupe TDAH, avec une proportion de 11 % la deuxième année dans le groupe TDAH par rapport à 4 % dans l'ensemble de la cohorte, donnant un OR de 4,1. Ainsi, les auteurs concluent : « *il est possible de spéculer que l'automutilation et les troubles liés à la consommation de substances peuvent être des facteurs de risque de psychose (ou d'hospitalisation pour psychose) chez les cas de TDAH* ».

Dans l'étude de Björkenstam et al.(65) une association entre le TDAH de l'enfance et la psychose a été signalée avec un OR de 5,14 (IC à 95 %, 4,35-6,07), mais après ajustement pour les troubles liés à la consommation de substances (TUS), cette association a diminué à un OR de 3,65 (IC à 95 %, 3,02-4,40). Cela suggère que la présence de TUS pourrait jouer un rôle dans l'association entre le TDAH de l'enfance et la psychose, soit en tant que facteur de confusion potentiel, soit en tant que médiateur partiel de cette relation. Des analyses plus approfondies seraient nécessaires pour déterminer la nature précise de cette relation.

L'étude de Cassidy et al.(98) a découvert que les symptômes précoces d'hyperactivité-inattention étaient prédictifs d'un trouble de l'utilisation du cannabis à vie et de l'incapacité à maintenir l'abstinence du cannabis pendant le traitement d'un premier épisode psychotique (PEP), en tenant compte du trouble de conduite, du trouble oppositionnel avec provocation, du fonctionnement global prémorbide, du genre et de l'éducation. De plus, il a été montré une certaine spécificité des résultats pour le symptôme d'inattention, qui prédisait de manière significative le diagnostic de trouble d'usage du cannabis à vie, tandis que l'hyperactivité et le fonctionnement global prémorbide ne le faisaient pas. Par conséquent, l'hyperactivité et l'inattention pendant l'enfance peuvent être des facteurs plus critiques, plutôt que simplement des précurseurs de comportements problématiques ultérieurs qui pourraient exposer les jeunes aux drogues. Les résultats confirment que les symptômes d'inattention-hyperactivité de l'enfance dans le cadre d'un PEP sont similaires au TDAH dans leur association avec une utilisation future du cannabis.

#### **(4) Le harcèlement**

En utilisant un échantillon de l'étude longitudinale prospective basée sur la population Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) (N = 8247), l'équipe de Hennig et al. (99) a émis l'hypothèse que l'association entre le sous-type combiné du TDAH pendant l'enfance et les expériences psychotiques au début de l'adolescence est médiée par des événements traumatiques et par l'implication dans le harcèlement. De plus, ils s'attendaient à ce que cette médiation soit spécifique au TDAH et ils l'ont testée en la comparant à la phobie spécifique. Afin d'examiner leurs hypothèses, ils ont utilisé les échelles : PLIKS (Psychosis-Like Symptom Interview) et BFIS (Bullying and Friendship Interview Schedule). Les enfants atteints du sous-type combiné du TDAH à l'âge de 7 ans étaient plus souvent impliqués dans le harcèlement à l'âge de 10 ans (OR 3,635, IC à 95% 1,973-6,697) et avaient plus d'expériences psychotiques à l'âge de 12 ans (OR 3,362, IC à 95% 1,781-6,348). En outre, les enfants impliqués dans le harcèlement avaient davantage d'expériences psychotiques (2,005, IC à 95% 1,684-2,388). Le harcèlement était un médiateur significatif entre le TDAH et les expériences psychotiques, expliquant de 41 % à 50 % de l'effet. Les événements traumatiques de la naissance à l'âge de 11 ans étaient également significativement associés au sous-type combiné du TDAH et aux expériences psychotiques ; cependant, il n'y avait pas de preuve de médiation. La phobie spécifique

était significativement associée aux expériences psychotiques, mais pas au harcèlement. Cette étude intéressante conclut que le harcèlement est un mécanisme de transmission pertinent du TDAH pendant l'enfance aux expériences psychotiques au début de l'adolescence. Les auteurs supposent que l'exclusion sociale (vécue fréquemment par les enfants TDAH en lien avec ses troubles du comportement) associée à des émotions négatives et à des croyances auto-relées dysfonctionnelles, sont des mécanismes clés dans l'apparition des expériences psychotiques chez les enfants TDAH. Ensuite ils précisent, même si la plupart des adolescents ayant des expériences psychotiques ne développent pas de troubles psychotiques ultérieurement, leur constat revêt une importance clinique, car les expériences psychotiques demeurent l'un des facteurs de risque les plus puissants identifiés à ce jour pour la psychose.

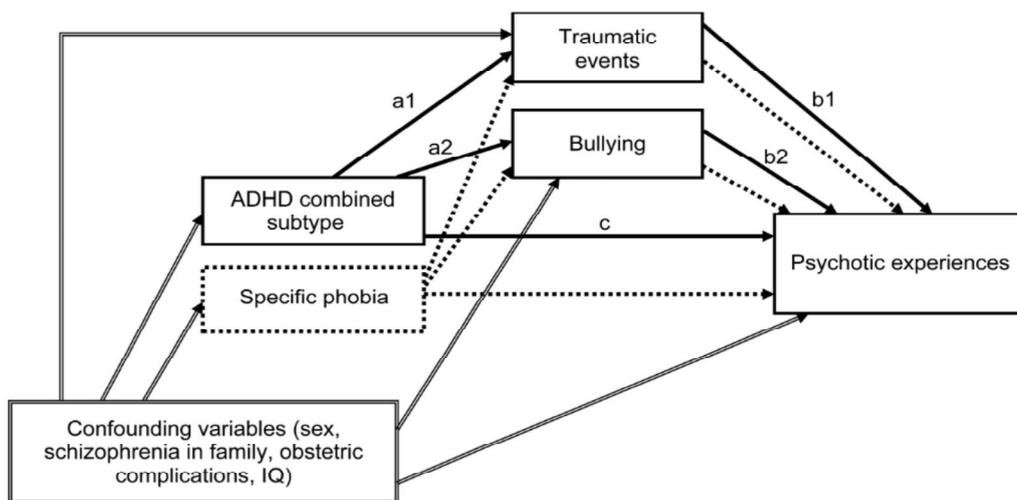


Figure 2. Analyse d'un modèle de médiation entre le sous-type combiné du TDAH et les expériences psychotiques(99)

## D. Cas cliniques

Nous émettons l'hypothèse que, dans certaines circonstances, le TDAH peut constituer un facteur de risque pour le développement de la schizophrénie à début précoce. Pour étayer cette hypothèse, nous présentons les 3 cas cliniques suivants. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux de trois patients. Ces trois adolescents, à l'époque, ont bénéficié d'une prise en charge pluridisciplinaire au sein des établissements de santé du Centre Hospitalier du Rouvray (CHSR).

### 1. Guillaume

Guillaume, né en 2006, a eu sa première rencontre avec un professionnel de santé mentale à l'âge de 2 ans. Il s'agit d'un suivi psychologique aléatoire par le service de l'aide sociale d'enfance (ASE) devant le contexte familial compliqué. Guillaume a été placé dans une première famille d'accueil (FA) sous ordonnance judiciaire de 2006 à 2010 à cause des carences éducatives et affectives majeures très

précoces. Le placement judiciaire est maintenu jusqu'à l'écriture de ce travail de thèse où Guillaume vit toujours avec sa troisième FA depuis 2021. Les visites médiatisées étaient autorisées avec la mère jusqu'en 2016. Il n'y aurait eu aucun contact avec le père. Guillaume a une fratrie de 2 demi-sœurs et 1 demi-frère côté maternel et 1 demi-sœur côté paternel.

L'anamnèse développementale de Guillaume est strictement normale jusqu'à l'âge de 2 ans. Il est né à terme à 39+2 semaines de grossesse sans complications périnatales. Il a un poids de naissance à 2,480kg, une taille de 45,2cm et un périmètre crânien à 31,5 cm. Les scores d'APGAR sont à 9 et 10 à 1min et 5 minutes respectivement. La marche est libérée à 11 mois et le langage est efficient avant l'âge de 2 ans. Pourtant, des carences éducatives et une absence de stimulations cognitives ont été constatées chez la première FA (notion d'alimentation par biberon jusqu'à l'âge de 5 ans). Lors de son arrivée dans sa deuxième FA, Guillaume présente une phobie de l'eau, de l'ascenseur et une angoisse de séparation majeure.

Parmi ses antécédents médicaux on retrouve : une rhinite allergique, des bronchites spastiques, une infection de varicelle avril 2013 et une pneumopathie atypique en juillet 2016.

Parmi ses antécédents familiaux on retrouve : un trouble schizoaffectif chez un apparenté au premier degré, un trouble d'usage des substances et OH chronique, hépatite C chez un apparenté au premier degré et un suicide chez un apparenté au deuxième degré.

Le suivi psychologique dans le sein de l'ASE sera continué jusqu'à l'âge de 6 ans où un relais de soins sera effectué en 2012 dans un centre médico-psychologique (CMP) à la suite des troubles du comportement à type de crises clastiques et d'opposition au domicile. Au CMP il bénéficiera des suivis pédopsychiatrique, psychothérapeutique individuel et orthophonique.

En consultation au CMP, Guillaume présentait une instabilité motrice majeure. Il fallait s'asseoir avec lui par terre, l'appuyer contre le mur ou contre le soignant pour jouer avec lui. La durée de jeux était de moins de 10 minutes à l'âge de 7 ans. Les jeux de Kapla étaient systématiquement détruits. En jeu imaginaire on observait des effractions (monstres, violence, tueurs) qui interrompaient les scénarios stables.

Le diagnostic de trouble de l'attachement secondaire à son vécu abandonnique majeur dans sa petite enfance, sera posé vers l'âge de 7 ans. Un épisode dépressif d'intensité moyenne aura lieu en mai 2014 (8 ans) réactionnel aux nombreux changements de référents (éducateurs spécialisés) et il sera traité par un traitement antidépresseur et antipsychotique (Sertraline puis Fluoxetine et Risperidone). Un relais du suivi de CMP au SAFT (Service d'Accueil Familial Thérapeutique) est décidé en 2015.

Guillaume suit une scolarité ordinaire sans particularité, pas de redoublement ni d'aide scolaire jusqu'en CM1 où il présentera des troubles du comportement : « *il n'écoute pas les consignes, il crie, il insulte* », « *il est intolérant à la frustration* », « *il a besoin d'efforts de concentration* », « *il est dans la provocation* », « *il veut aller vite, ne va pas toujours au bout de la consigne et fait alors des erreurs* » « *il s'éparpille vite, oublie ses cahiers...ceci est en lien également avec sa difficulté à rester concentré* »

*et à l'écoute* ». Des crises clastiques surviennent de plus en plus, « *elles peuvent être spontanées, sans prodromes retrouvés* ». Guillaume est exclu de son établissement scolaire en janvier 2016, à l'âge de 10 ans.

Au mois de mai de la même année, il est adressé par son pédopsychiatre référent à l'Unité Régionale d'Hospitalisation pour Enfants et Adolescents (URHEA), pour une hospitalisation devant la multiplication des crises clastiques au milieu scolaire et familial. A son admission il a un traitement antidépresseur et antipsychotique (Sertraline, Tiapridal et Risperidone). Lors de cette hospitalisation qui durera 2 mois, l'équipe médicale pose le diagnostic de la Dysrégulation émotionnelle et comportementale (Disruptive Mood Dysregulation Disorder, DMDD) et elle instaure un traitement psychostimulant (Méthylphénidate) en suivant les données de la littérature scientifique (Tourian et al. 2015), avec arrêt progressif du traitement présent à l'entrée. Le traitement par Quasym LP 10mg, permettra une diminution de l'intolérance à la frustration et par conséquent des crises clastiques. Guillaume reprendra sa scolarité dans un institut thérapeutique éducatif et pédagogique (ITEP) après sa sortie de l'hôpital.

Les soins pédopsychiatriques seront continués en ambulatoire (SAFT). Guillaume aura une période d'accalmie d'une durée de 3 ans environ, avec une scolarité maintenue à l'ITEP. Vers la fin de 2020, l'entourage de Guillaume observe un comportement étrange caractérisé par un vécu sensitif important. Son pédopsychiatre constate une ambivalence et une indécision qui s'installent progressivement entraînant des angoisses majeures chez Guillaume. En plus, son discours présente une tachyphémie accompagnant à la fois une tachypsychie et une fuite des idées. Un traitement antipsychotique est réinstauré (Risperidone) permettant un apaisement médiocre. Un switch du traitement antipsychotique vers l'Halopéridol et une instauration d'un traitement thymorégulateur (Depamide) ainsi que l'arrêt du Méthylphénidate sont réalisés sans résultat efficace. Le discours devient de plus en plus désorganisé, il y a des rires immotivés et des épisodes de fading. Les fonctions instinctuelles sont aussi perturbées notamment le sommeil avec un trouble du rythme nyctéméral et des réveils précoces.

Une nouvelle hospitalisation aura lieu en juillet 2021 à l'unité d'hospitalisation de recours hémirégionale pour les adolescents. L'équipe médicale observera une labilité émotionnelle avec des pleurs spontanés et une symptomatologie anxieuse avec des persévérations. Devant ce tableau clinique, un deuxième thymorégulateur (Lithium) est instauré et il permettra une amélioration globale ainsi qu'une sortie de l'hôpital en août 2021.

La rentrée à l'ITEP (3<sup>ème</sup> SEGPA en alternance, septembre 2021) sera très compliquée pour Guillaume qui présente à nouveau des troubles du comportement à type d'opposition et d'auto-agressivité avec des scarifications dans un contexte de recrudescence anxieuse. Une nouvelle hospitalisation semble nécessaire. Les éléments thymiques ne sont pas au premier plan cette fois-ci. Les équipes observent une dissociation psychique, des idées délirantes à thématique de persécution, des néologismes et des attitudes d'écoute sans hallucinations acoustico-verbales verbalisées. Le diagnostic de trouble

schizoaffectif est posé à l'âge de 15 ans. Des réajustements thérapeutiques sont faits : Arrêt de Depamide et switch du traitement antipsychotique vers la Clozapine avec tous les bilans pré-thérapeutiques et la surveillance hebdomadaire puis mensuelle. Lors de son hospitalisation des bilans psychométrique et d'autonomie sont réalisés afin de déterminer les projets scolaires et professionnels de Guillaume.

Le bilan psychométrique, réalisé en décembre 2021, WISC V a montré des déficits cognitifs impactant l'efficacité intellectuelle qui se limite à QIT : 65, des difficultés attentionnelles, mnésiques sur la flexibilité mentale et la concentration. Une pensée égocentrée, un sentiment de perte de savoir, et une incapacité de raisonner ont été également constatés.

Le bilan d'autonomie (Vineland II, décembre 2021) rapporte un profil adaptatif globalement faible, avec des âges équivalents (de 7 à 10 ans) inférieurs à l'âge réel de l'adolescent. Un profil cognitif fragilisé, hétérogène avec des points faibles dans la communication et la socialisation.

Guillaume sortira de l'hospitalisation avec un retour dans une nouvelle FA, une reprise de scolarité à l'ITEP et des soins au SAFT. Un dossier MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) avec une demande d'une admission dans un IMPro (Institut Médico Professionnel) est constitué. Le traitement de la sortie contient le lithium et la clozapine.

Actuellement, Guillaume a 17 ans et est bien stabilisé sur le plan psychiatrique sans nécessité d'une nouvelle hospitalisation.

## **2. Jonathan**

Jonathan est né en 2001 après une grossesse à terme de 39 semaines, par une naissance par voie basse sans complications majeures. À la naissance, il pesait 3,99 kg, mesurait 52 cm de long et avait un périmètre crânien de 36,5 cm. Son score d'APGAR était de 10 à la 1ère et à la 5ème minute, ce qui est un indicateur de sa bonne santé à la naissance. Il a été nourri au sein pendant les quatre premiers mois de sa vie.

Dans les premiers stades de son développement, Jonathan a montré de bons signes, tels qu'un bon contact visuel et des réponses souriantes. Il a commencé à marcher à l'âge de 15 mois, et son développement du langage a été conforme aux normes, puisqu'il a commencé à parler avant l'âge de 2 ans. Il a également acquis la propreté nocturne et diurne à l'âge de 2 ans. Sa famille est composée de ses deux parents et d'une petite sœur, et ils bénéficient d'un bon niveau socio-économique, offrant ainsi un contexte familial stable.

Cependant, des problèmes de comportement ont commencé à émerger lorsque Jonathan est allé à la maternelle. Il a montré des difficultés d'adaptation, des comportements opposants et a eu du mal à socialiser avec ses pairs.

Vers l'âge de 4 ans, des inquiétudes concernant une possible hyperactivité ont conduit à son premier suivi chez un neuropédiatre qui a posé le diagnostic du TDAH. Ensuite, il a été prescrit un traitement au méthylphénidate pendant un certain temps, mais ce traitement a été interrompu en raison de son inefficacité.

Enfin, à l'âge de 5 ans, en raison de la persistance de comportements opposants et agressifs, Jonathan a commencé un suivi psychologique et pédopsychiatrique dans un CMP. Pendant sa scolarité, il a rencontré des défis significatifs en ce qui concerne l'acquisition du langage écrit, et il a présenté des problèmes de dysgraphie. En 2008, le médecin de l'éducation nationale a identifié plusieurs problèmes, notamment des difficultés de concentration, des difficultés à effectuer des tests d'évaluation, des problèmes de conscience phonologique, de la confusion entre les lettres, des symptômes d'hyperactivité. En conséquence, il a recommandé la mise en place d'un dispositif d'accompagnement scolaire avec l'aide d'une auxiliaire de vie scolaire pour Jonathan.

Les troubles du comportement de Jonathan se sont aggravés au moment de son entrée en 6<sup>ème</sup> nécessitant la mise en place d'un traitement antipsychotique (Risperidone). Il a commencé à éprouver des difficultés relationnelles, des problèmes de compréhension des consignes, ce qui pouvait entraver sa capacité à suivre les instructions en classe. Les troubles de l'attention étaient également devenus plus prononcés. Au domicile, on note une majoration des crises clastiques à type d'hétéro-agressivité et destruction des biens matériels.

En 2015, la situation clinique de Jonathan a connu une détérioration progressive, ce qui a été observé par son entourage. Il a présenté des crises de colère, des comportements opposants, et son contact avec les autres est devenu de mauvaise qualité. De plus, il a montré des signes d'étrangeté, tels que des éléments hallucinatoires et des idées délirantes à thème persécutif. Son entourage a noté que Jonathan interprétait les actions des autres comme des tentatives pour l'humilier, ce qui a contribué à renforcer son délire persécutoire. Cette détérioration clinique a conduit à une première hospitalisation à l'URHEA. Lors de l'hospitalisation, il a été décidé de procéder à un changement d'antipsychotique en passant à l'Aripiprazole. Cette décision a été prise en raison des symptômes observés, notamment un discours désorganisé, des réponses à côté, un rationalisme morbide, et un émoussement affectif. Les bilans organiques sont revenus négatifs (imagerie cérébrale IRM, EEG, bilans sanguins), parmi ses antécédents médicaux ont été retrouvés : le syndrome de Gilbert, il n'y a pas eu de prise de toxiques. Il n'y a pas eu d'antécédents familiaux notable. La passation des tests psychologiques a révélé des résultats différents pour Jonathan. Lors du Test d'Appréhension Thématique (TAT), il s'est montré adapté, ce qui signifie qu'il a pu répondre de manière appropriée aux stimuli et aux questions posées. Cependant, lors du test de Rorschach, il a été noté la présence d'un fond délirant persistant. Ces résultats ont contribué au diagnostic d'une schizophrénie à début précoce.

Les évaluations complémentaires, notamment le bilan de psychomotricité réalisé en avril 2015, ont révélé plusieurs domaines de difficulté pour Jonathan. Il présente des défis dans la régulation tonique

de son corps, la coordination de ses mouvements corporels, et l'inhibition de ses impulsions. De plus, il rencontre des difficultés dans la perception de l'espace et se plaint de problèmes d'attention et de fatigue, parfois semblant déconnecté de la situation présente. Cependant, il est à noter que Jonathan possédait un niveau verbal satisfaisant, ce qui peut être un atout dans la gestion de ses compétences motrices.

A la suite de sa sortie d'hospitalisation (juin 2015) il a bénéficié d'un suivi pluridisciplinaire (pédopsychiatre, psychomotricienne, psychologique, orthophonique) et une scolarité aménagée à l'hôpital de jour pour des adolescents.

Jonathan a été hospitalisé une deuxième fois, de septembre à décembre 2015 à l'URHEA. Cette hospitalisation a été nécessaire en raison d'une exacerbation de ses symptômes anxio-délirants. L'équipe médicale a pris la décision de changer son traitement en passant de l'Aripiprazole à la Clozapine. Cette modification thérapeutique s'est avérée bénéfique, car elle a permis de calmer la symptomatologie psychotique. A la sortie, les soins ambulatoires comprenaient une reprise de l'hôpital de jour et des séances de thérapie familiale.

Les évaluations cognitives et orthophoniques effectuées après la deuxième hospitalisation de Jonathan en 2016 ont révélé plusieurs domaines de difficulté :

Bilan orthophonique : Il a été observé que Jonathan rencontre d'importantes difficultés en ce qui concerne le décodage en lecture, ainsi que la compréhension tant écrite qu'orale.

Bilan cognitif (WISC IV) : Le profil de Jonathan se caractérise par une grande hétérogénéité. L'analyse du WISC IV a mis en évidence comment la maladie mentale envahit son psychisme, affectant considérablement sa capacité de concentration, de mémorisation et révélant un trouble majeur de l'attention.

En 2017, le pédopsychiatre référent de Jonathan a décidé d'introduire le médicament Quasym (méthylphénidate) à une dose initiale de 10 mg, puis ultérieurement à une dose de 20 mg. Les effets observés à la suite de cette prescription ont inclus : moins de distractibilité et une meilleure attention focalisée.

La deuxième passation du test WISC IV en 2018, réalisée dans le cadre d'une constitution de dossier MDPH (demande d'orientation IMPro et internat), a fourni des informations importantes sur le fonctionnement cognitif de Jonathan. À ce moment-là, Jonathan était scolarisé en ULIS (Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire) en 2nde Professionnelle Mécanique. Les résultats ont montré que Jonathan présentait un fonctionnement intellectuel déficitaire dans deux indices spécifiques du test. Cependant, dans l'ensemble, son fonctionnement intellectuel était classé dans la moyenne inférieure par rapport aux adolescents de son âge. Il était capable de raisonner correctement dans certains domaines et de s'exprimer verbalement de manière aisée. Cependant, il éprouvait des difficultés majeures en ce qui concerne la logique non-verbale, la capacité de concentration, la rigidité mentale, et les processus de la pensée étaient perturbés. Des troubles de l'attention étaient également notés. Il a été observé une baisse significative de ses résultats par rapport à la passation précédente en mai 2016. Plusieurs facteurs

ont été identifiés comme contribuant à cette baisse, notamment sa pathologie psychiatrique, le contexte anxiogène de la passation, le traitement médicamenteux, ainsi que des retards dans ses apprentissages. La transition des soins de l'hôpital de jour pour adolescents vers le CMP pour adultes a été effectuée en 2018. En avril 2022, Jonathan a été hospitalisé à nouveau en raison de la survenue d'un épisode psychotique accompagné de troubles du comportement à son domicile dans un contexte de rupture de son traitement médicamenteux. Il a expliqué qu'il avait arrêté son traitement en raison d'effets secondaires importants, notamment une prise de poids significative, une somnolence excessive, et une hypersalivation. Face à cette situation, l'équipe médicale de l'unité psychiatrique adulte a pris la décision d'instaurer un traitement antipsychotique par voie injectable (Paliperidone). Cette approche vise à favoriser l'observance du traitement et éviter les effets indésirables associés à la Clozapine. Le traitement psychostimulant n'a pas été réinstauré.

Actuellement, Jonathan continue de bénéficier d'un suivi dans un CMP pour adultes. Depuis avril 2022, il a été hospitalisé à deux reprises, en juillet 2022 et en mars 2023. Ces hospitalisations ont été déclenchées par des épisodes d'agitation survenus à son domicile en lien avec une intolérance à la frustration. Malgré ces défis, Jonathan a réussi à maintenir une certaine autonomie et vit dans la maison de sa grand-mère. Il exerce également un emploi en tant que jardinier au sein des espaces verts grâce au dispositif d'ESAT (Établissement et Service d'Aide par le Travail).

### **3. Raphael**

Raphael est né en 2000 par césarienne après une gestation de 40 semaines et 5 jours. À la naissance, il pesait 3310 grammes, mesurait 51,5 centimètres et avait un périmètre crânien de 36 centimètres, obtenant des scores APGAR de 9 et 10. Malgré la césarienne à cause d'une souffrance fœtale liée à une complication de l'anesthésie il n'a pas eu nécessité de soins néonataux immédiats. Son développement a suivi des étapes typiques, marchant à 13 mois et devenant propre à 3 ans. Cependant, son développement du langage a connu un retard significatif, avec ses premiers mots prononcés à 12 mois et un langage cohérent apparu à l'âge de 3 ans (en petite section de maternelle). Raphael présentait également des défis sociaux à la maternelle, avec des relations compliquées avec ses pairs, des comportements hétéro-agressifs et une absence de jeu de faire semblant.

Raphael a grandi avec ses 2 parents et son petit frère et sa petite sœur.

La petite enfance de Raphael a été marquée par une chute dans un escalier à l'âge de 4 ans, qui a entraîné un traumatisme crânien. Heureusement, il n'y a pas eu nécessité d'intervention chirurgicale à la suite de cet incident. En plus de cela, il a également été confronté à plusieurs infections ORL.

Un premier suivi neuropédiatrique au Centre de Référence des Troubles du Langage et des Apprentissages (CRTLA) a été entamé en 2007 pour un trouble développemental du langage (dysphasie) et un TDAH sans instauration d'un traitement médicamenteux. Ensuite, un suivi orthophoniste et psychomoteur ont été mis en place dans un CMP (CE1) précédant un suivi par le

Service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD) en CE2. Un dossier MDPH a été constitué en CM1 où une orientation en Section d'enseignement général et professionnel adapté (SEGPA) a été décidée devant le niveau scolaire de Raphael.

Les troubles du comportement débutent en janvier 2013 à la rentrée (6<sup>ème</sup> SEGPA, collègue), Raphaël était alors isolé, en retrait dans sa classe et à la maison, il était irritable, et ses parents ont remarqué une nette diminution de l'appétit. Il existait également d'importants conflits avec des camarades de classe par qui Raphael se sentait menacé, le conduisant à éviction scolaire progressive. Dans ce contexte il s'est présenté à son établissement scolaire avec une arme blanche menaçant de se faire du mal avec. Une information préoccupante a été réalisée par le collègue et une hospitalisation a été organisée dans une unité de psychopathologie de l'adolescent.

Lors de son admission, Raphael présentait un tableau clinique riche incluant des éléments délirants de persécution sur des mécanismes polymorphes (hallucinatoire et interprétatif) ainsi que des idées de morcellement, l'adhésion était partielle. Des éléments de désorganisation ont été également constatés : barrages, fading, rires immotivés, ambitendance. Les bilans somatiques sont revenus normaux (EEG, bilan sanguins) hors l'IRM cérébrale qui indiquait une atrophie modérée du vermis ne pouvant pas expliquer la symptomatologie psychiatrique. Parmi les antécédents familiaux, ils ont été retrouvés des épisodes dépressifs caractérisés chez des apparentés au premier et second degré. L'équipe médicale du service a posé le diagnostic d'un premier épisode psychotique. Le traitement médicamenteux choisi initialement a été l'Aripiprazole avant qu'il soit changé avec la Risperidone en raison d'efficacité partielle. Un traitement antidépresseur- Sertraline, a été instauré devant des éléments dépressifs post épisode psychotique. Une sortie a été convenue courant juillet 2013 à la suite de l'amélioration clinique et l'organisation des soins ambulatoires : prise en charge à l'hôpital de jour des adolescents avec un projet de reprise de la scolarité à la rentrée en 5<sup>ème</sup> SEGPA.

Le bilan psychomoteur effectué à l'hôpital de jour, en octobre 2013, a révélé des problèmes de régulation émotionnelle et des altérations dans la perception du schéma corporel. De plus, il semblait qu'il éprouvait des difficultés à se concentrer, à maintenir son attention, et à comprendre les choses. Malgré le traitement antipsychotique, l'équipe de l'hôpital de jour et son entourage ont observé chez Raphael des comportements étranges, tels que des attitudes d'écoute, des rires immotivés. Il présentait à nouveau un contact social inhabituel, il fugait régulièrement de l'hôpital de jour et il tenait un discours désorganisé et incohérent. L'apparition des éléments psychotiques et les mises en danger ont conduit à une hospitalisation à l'URHEA (décembre 2013) où le diagnostic de la schizophrénie à début précoce a été posé. Pendant cette hospitalisation de trois mois, un changement thérapeutique a été effectué, passant de la Risperidone à une combinaison de Halopéridol et d'Amisulpride permettant l'amendement des éléments psychotiques. La prise en charge à l'hôpital de jour a été maintenue à sa sortie de l'hospitalisation.

Les années qui ont suivi au sein de l'hôpital de jour ont été axées sur plusieurs aspects essentiels. Cela inclut l'éducation thérapeutique, la stimulation cognitive, la poursuite de la scolarité à l'hôpital de jour en parallèle avec une scolarité partielle au collège, ainsi que des interventions visant à favoriser l'autonomie. De plus, un effort a été fait pour développer les compétences sociales et gérer les symptômes paranoïdes. Le travail avec la famille a également été réalisé pour aborder les aspects liés à la pathologie psychiatrique et les éventuels enjeux associés. Le bilan cognitif du 2014 a exposé un niveau cognitif global légèrement inférieur à la moyenne de sa classe d'âge mais ne le situait pas pour autant dans une catégorie déficiente, malgré des difficultés importantes en mémoire de travail. Le bilan orthophonique (septembre 2014) a révélé des difficultés au niveau de la mémoire immédiate, la compréhension contextuelle des discours ou des textes, ainsi que des lacunes dans l'orthographe et les accords orthographiques.

En raison des importantes difficultés cognitives et émotionnelles de Raphael, un dossier a été constitué auprès de la MDPH, et il a reçu une notification d'orientation en IMPro. Un stage de préadmission à l'IMPro en mars 2016 a mis en évidence des problèmes considérables de socialisation et une persistance active de symptômes paranoïdes, ce qui a rendu impossible une intégration en internat à ce moment-là. Face à cette situation, un changement thérapeutique a été suggéré, passant à la Clozapine (arrêt Halopéridol et Amisulpride). Ce changement a été réalisé lors d'une deuxième hospitalisation à l'URHEA en juillet 2016. Les résultats ont été encourageants, et Raphael a bien toléré ce traitement.

La prise en charge de Raphael à l'hôpital de jour a été conclue en juillet 2017, et il a été orienté vers un hôpital de jour pour adultes. Cette transition visait à poursuivre le travail de renforcement cognitif et à maximiser le soutien institutionnel au sein de l'IMPro, en mettant l'accent sur l'orientation et l'intégration sociale.

## **E. Discussion**

Voici trois vignettes de cas cliniques rares établissant un lien entre le diagnostic du TDAH dans l'enfance et la schizophrénie à début précoce. Dans ce qui suit, nous allons examiner les traits partagés entre différents éléments et tenter d'esquisser des connexions potentielles, en nous appuyant toujours sur la revue de la littérature que nous avons effectuée.

En mettant l'accent sur les similitudes entre les deux affections, en particulier en ce qui concerne leur composante génétique, il est clair qu'il existe plusieurs variations génétiques communes(CNV)(20). Par exemple, on trouve ces dernières au sein des gènes responsables des protéines impliquées dans le contrôle des fonctions exécutives (DCLK1) renforçant l'hypothèse que les déficits cognitifs partagent un mécanisme physiopathologique similaire dans les deux troubles(49). De plus, une corrélation génétique a été établie entre le TDAH dans l'enfance et le développement ultérieur de la schizophrénie, indiquant que les allèles à risque de schizophrénie peuvent distinguer les cas de TDAH des témoins(48). Des recherches récentes ont établi de manière convaincante des associations génétiques notables entre

le TDAH et la schizophrénie résistante au traitement(52). Ce constat s'avère particulièrement pertinent dans le contexte de nos trois cas cliniques, où les trois patients ont nécessité la mise en place d'un traitement à base de Clozapine pour parvenir à une stabilisation clinique.

Il est intéressant de noter que nos trois cas cliniques ne semblent pas correspondre aux facteurs de risque communément associés au TDAH et à la schizophrénie, tels que la naissance prématurée, un faible poids à la naissance, ou des complications obstétricales(53). Les dossiers médicaux ne nous ont pas permis d'explorer d'autres facteurs de risque partagés, mentionnés dans la littérature, tels que l'exposition maternelle à des substances, des carences nutritionnelles, la prise de poids importante pendant la grossesse, ou la consommation de tabac(14,55). De plus, des investigations somatiques plus approfondies auraient été nécessaires pour déterminer si la présence d'auto-anticorps ciblant l'enzyme glutamate décarboxylase pouvait être un facteur contribuant à la présentation clinique de ces patients(45). Il est donc important de continuer à enquêter sur ces aspects (déroulement de la grossesse, bilan somatique poussé) pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à ces troubles chez ces patients spécifiques.

Sur le plan neuroanatomique, un point de similitude notable entre les deux troubles, réside dans l'observation d'un amincissement cortical, particulièrement au sein du réseau neuronal impliqué dans l'attention ventrale(57). Lors des hospitalisations des trois patients, les imageries cérébrales n'ont pas révélé d'anomalies significatives associées à ce réseau neuronal.

Le modèle plus complexe du fonctionnement des neurotransmetteurs, qui tient compte à la fois des activités phasiques et toniques du système dopaminergique, révèle une diminution de l'activité tonique dans les deux troubles provoquant des symptômes différents selon la voie dopaminergique (mésolimbique : TDAH -distractibilité SCZ-hallucinations, mesocorticale : altérations cognitives dans les 2 troubles)(45). De plus, un schéma de désinhibition corticale et un déséquilibre anormal de l'excitabilité intracorticale existe dans ces deux affections, suggérant une possible voie physiopathologique commune, peut-être liée à des anomalies dans la transmission GABAergique et dopaminergique(59). Cela ouvre la voie à l'exploration de nouvelles perspectives concernant la physiopathologie commune, potentiellement menant à de nouveaux traitements ciblant les mécanismes sous-jacents.

Le TDAH précède un premier épisode psychotique dans 15-17% des cas(54,60). Entre 3.5-4.5% des patients schizophrènes ont eu un diagnostic de TDAH dans l'enfance(61,62). Parmi les patients atteints de TDAH, 3,8 % ont reçu plus tard un diagnostic de schizophrénie(63). Le TDAH accroît le risque de développer un trouble schizophrénique entre 4 et 5 fois par rapport aux individus sans TDAH(53,61,65), et le risque de développer une schizophrénie à début précoce est multiplié par 4,65 chez les enfants et adolescents atteints de TDAH(67). Le risque est plus élevé, allant jusqu'à 11 fois, au cours de la première année qui suit le diagnostic de TDAH(68). Compte tenu que ce diagnostic est posé avant l'âge

de 12 ans, la nécessité d'une vigilance accrue de la part des professionnels de la santé et de l'entourage de l'enfant, dès la première année suivant le diagnostic, semble cruciale.

Un autre élément qui étaye l'hypothèse d'un lien étroit entre les deux troubles est que les enfants issus de parents atteints de schizophrénie sont plus susceptibles d'être touchés par le TDAH par rapport aux enfants dont les parents n'ont pas d'antécédents psychiatriques(69). Cette observation s'aligne avec notre premier cas clinique, celui de Guillaume, où un membre de sa famille au premier degré présente un trouble schizophrénique.

Les trois études qui présentent des divergences en ce qui concerne l'augmentation du risque de développer un trouble psychotique sont celles de Vitiello et al.(70), de Misiak et al(71) et de Holttinen et al.(72). Les deux premières, suggèrent que le TDAH n'augmente le risque de symptômes psychotiques que lorsqu'il est associé à d'autres pathologies en comorbidité, notamment le trouble de l'usage de substances et les troubles d'apprentissage. Cependant, cette perspective peut sembler audacieuse étant donné que la consommation de substances est fortement liée au TDAH, avec une comorbidité d'environ 50 %(10). De plus, les troubles d'apprentissage sont également étroitement associés au TDAH, avec une prévalence de 31 à 45 %, un de nos trois cas cliniques, Raphael, présentait un trouble des apprentissages comorbide. Concernant la conclusion de la troisième étude, elle est fondée uniquement sur les données liées à la première hospitalisation et au diagnostic posé à la sortie de l'hôpital. Par conséquent, elle n'inclut pas les patients atteints de TDAH qui bénéficient d'un suivi ambulatoire. Cette approche peut entraîner une sous-estimation du risque de développer la schizophrénie chez les patients atteints de TDAH, car elle ne tient pas compte de la majorité de la population atteinte de TDAH qui ne nécessite pas d'hospitalisation. Et à nouveau, il est difficile de réfuter l'influence du TDAH sur le risque de développer la schizophrénie.

Du point de vue clinique, le TDAH et les troubles psychotiques partagent des symptômes qui ne sont pas spécifiques. Les patients atteints de troubles psychotiques présentent souvent divers déficits cognitifs, y compris des symptômes d'inattention et d'impulsivité. De plus, ces déficits de l'attention peuvent se manifester avant l'apparition du trouble psychotique, pendant la phase prodromique. Plusieurs études convergent pour souligner la complexité du diagnostic et la difficulté de distinguer le tableau clinique du TDAH des symptômes prodromiques (33,45,67,73,75,76). Parmi ces études, certaines évoquent la possibilité d'erreur de diagnostic du TDAH durant l'enfance(74).

Le cas de Guillaume souligne la complexité du diagnostic, en particulier celui du TDAH dans l'enfance. L'anamnèse développementale, telle que rapportée par la mère et la famille d'accueil, ne présente aucune particularité. Cependant, les interventions du service social en raison des carences affectives et éducatives de la part de la mère et de la première famille d'accueil suscitent des interrogations quant à la crédibilité de leurs témoignages. Pour rappel, les troubles psychoneurodéveloppementaux se manifestent très précocement et sont souvent associés à une anamnèse développementale déficiente. Ensuite, l'équipe médicale avait initialement posé le diagnostic de la dysrégulation émotionnelle

(DMDD) lorsque Guillaume avait 10 ans. Toutefois, la DMDD est fréquemment comorbide chez les enfants atteints de TDAH, présente dans 50 à 75 % des cas, et certaines publications la considèrent comme un symptôme secondaire du TDAH(7,8). De plus, les observations cliniques et éducatives mentionnaient régulièrement des symptômes liés à l'attention, tels que le manque de concentration et la distractibilité. Le fait que la même équipe médicale ait choisi le méthylphénidate comme traitement, ce qui a apaisé le tableau clinique à l'époque, nous permet de considérer un diagnostic de TDAH comorbide chez Guillaume.

Jonathan a été diagnostiqué avec un TDAH dans l'enfance par un neuropédiatre, mais après un essai de traitement psychostimulant qui n'a pas montré d'efficacité, le traitement a été arrêté. Cependant, les symptômes liés au déficit de l'attention persistaient chez Jonathan. Ils n'ont été améliorés qu'à l'âge de 16 ans, avec l'instauration du méthylphénidate par son pédopsychiatre référent, 2 ans après la pose du diagnostic de la SDP.

De même manière, Raphael a reçu un diagnostic de TDAH à l'âge de 7 ans de la part de son neuropédiatre, mais aucun traitement médicamenteux n'a été prescrit. Au lieu de cela, un suivi a été mis en place au sein du CMP et du SESSAD.

Les trois cas cliniques montrent une période relativement stable (d'une durée de 3 à 9 ans) entre l'apparition des symptômes du TDAH et le début de la phase aiguë de la schizophrénie (SDP). Cette stabilité a été maintenue grâce à un traitement médicamenteux, à des mesures éducatives et à un accompagnement approprié et régulier. D'un côté, cette situation peut nous amener à conclure que les trois cas présentent deux tableaux distincts : celui du TDAH et celui de la SDP, qui nous conduit à la conclusion d'une comorbidité.

De l'autre côté, cela soulève également des questions sur l'impact potentiel du TDAH en tant que facteur camouflant. En d'autres termes, au départ, nous pouvons observer les symptômes les plus perturbants tels que l'agitation, l'intolérance à la frustration, l'altération émotionnelle, l'hyperactivité et le dysfonctionnement exécutif. Ainsi, en se concentrant principalement sur le TDAH et en mettant en place des mesures éducatives voire des traitements antipsychotiques pour gérer cette symptomatologie, il se peut que l'on néglige pendant plusieurs années la dimension psychotique sous-jacente. De plus, l'intensité et la continuité du suivi d'un enfant sur une longue période garantissent une continuité dans la façon dont les adultes perçoivent et traitent l'enfant, ce qui, par un processus de miroir, favorise le développement d'une représentation de soi continue et cohérente pour l'enfant tout en réduisant la dissociation. En outre, la crainte de la stigmatisation peut avoir un impact significatif sur la manière dont les parents et les professionnels de la santé perçoivent et réagissent aux symptômes des enfants. Il est possible que les parents préfèrent entendre que les symptômes de leur enfant sont liés au TDAH plutôt qu'à la psychose. Cette préférence peut également être présente chez les médecins, qui se sentent plus à l'aise d'annoncer un diagnostic de TDAH aux parents plutôt qu'une psychose infantile. Cette

inclination peut s'expliquer en partie par le fait que la société a tendance à mieux comprendre et à accepter plus facilement les troubles tels que le TDAH.

D'un point de vue différent, le TDAH pourrait servir de premier jalon dans un processus de dérèglement psychique progressif. Cette théorie suggère que la psychose pourrait se développer progressivement en raison d'une régulation insuffisante ou d'une compensation inadéquate des dysrégulations émotionnelles et cognitives chez l'enfant. Elle s'inscrit dans un modèle similaire à celui du traumatisme cumulatif, qu'on retrouve dans le parcours clinique pouvant conduire à des cassures telles que la schizophrénie.

À travers une revue de la littérature nous avons pu démontrer que le diagnostic différentiel pourrait être facilité par l'accumulation d'indices, qu'ils soient comportementaux, cognitifs, familiaux ou médicaux(39,55,80). Toutefois, il est impératif de poursuivre les efforts visant à améliorer et à réduire la fragilité des outils déclaratifs, en particulier ceux qui sont utilisés dans le diagnostic du TDAH, afin d'assurer leur fiabilité. L'établissement d'un diagnostic de TDAH exige une grande prudence et la recherche systématique de possibles marqueurs psychotiques à travers une évaluation pluridisciplinaire et une approche dialectique.

L'impact du TDAH chez les patients schizophrènes semble être complexe et potentiellement significatif avec une nuance négative en raison de l'hypothèse d'une aggravation de leur pronostic. Cette comorbidité est associée à des déclenchements plus précoces de la schizophrénie, à une sévérité accrue des symptômes cliniques, à une réponse moins favorable au traitement, à une mauvaise insertion sociale et à des troubles d'usage de substances(54,60,82,84). Sur le plan cognitif, il ne semble pas y avoir d'impact plus sévère par rapport aux cas de schizophrénie sans comorbidité de TDAH(77,81,82,84).

Chez les trois cas cliniques, on observe clairement un début précoce du trouble schizophrénique (avant l'âge de 18 ans), caractérisé par un tableau clinique riche comprenant des symptômes psychotiques nécessitant plusieurs ajustements thérapeutiques pour atteindre une stabilité globale (schizophrénie résistante).

Le déclin cognitif est indéniable, comme en témoignent les évaluations psychométriques réalisées après l'apparition du trouble psychotique chez les trois patients. En détail, les résultats de Jonathan ont montré une baisse significative entre les deux évaluations sur une période de deux ans. Plusieurs facteurs pourraient être identifiés comme contribuant à cette régression, notamment la schizophrénie bien connue pour son implication dans le déficit cognitif, le contexte stressant des évaluations, le traitement médicamenteux, ainsi que des retards dans ses apprentissages. Cependant, nous ne pouvons pas évaluer l'influence éventuelle du TDAH sur ce déclin cognitif.

Aucun des trois patients n'a présenté de troubles liés à l'usage de substances, il n'y a pas eu de notion de consommation des toxiques parmi ses antécédents. Par conséquent, il n'est pas possible de confirmer les données bibliographiques (65,97,98), qui suggèrent que le trouble d'usage de substances pourrait servir de médiateur dans la relation entre le TDAH dans l'enfance et l'apparition ultérieure d'un trouble psychotique.

Jusqu'à présent, la recherche sur l'association possible entre un traitement chronique aux psychostimulants et le risque ultérieur de SDP a donné des résultats inconstants. Une étude celle de Gering et al.(45) suggère que le méthylphénidate pourrait avoir un effet protecteur chez ce profil de patients. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider le potentiel des psychostimulants à déclencher des symptômes psychotiques et dans quelles circonstances cela pourrait se produire. Les patients ayant des antécédents de symptômes psychotiques et présentant actuellement un TDAH nécessitent une titration lente et prudente de médicaments stimulants, de préférence avec le méthylphénidate plutôt qu'avec les amphétamines, et, si nécessaire, un traitement simultané avec des médicaments antipsychotiques. Pour les sujets sans antécédents de symptômes psychotiques, une titration prudente avec des stimulants est toujours recommandée(92). Il est important de noter que ni Guillaume ni Jonathan n'ont montré une aggravation des symptômes psychotiques à la suite de l'introduction du méthylphénidate.

Les trois patients sont actuellement bien intégrés sur le plan social, que ce soit sur le plan académique ou professionnel, grâce à des cadres adaptés à leur situation : l'un d'entre eux bénéficie d'un accompagnement à l'ESAT, tandis que les deux autres sont pris en charge à l'IMPro. Le repérage précoce et l'intervention pendant la phase prodromique semblent avoir joué un rôle essentiel dans l'amélioration du pronostic de l'évolution de leurs troubles et dans le maintien de leur intégration sociale, scolaire et familiale.

Nous confirmons que l'approche clinique de l'émergence de la psychose chez les jeunes adolescents, proposée par Meneveau et Tandonnet (73), présente plusieurs avantages. Elle permet de ne pas exclure les diagnostics complexes ou les dimensions comorbides, de prendre en compte les risques d'évolution future vers des troubles plus chroniques chez l'adulte, d'intervenir de manière précoce et adaptée, tout en gardant ouverte la possibilité d'autres hypothèses de résolution. Le principe fondamental est de rester solidement ancré dans la pratique clinique, en se basant sur l'observation quotidienne, et en considérant les différentes évolutions possibles avec leurs potentialités d'ajustement, aussi bien de manière spontanée que grâce aux soins.

Il est probable que certains sous-groupes de patients présentent un risque plus élevé que d'autres, car le TDAH peut se manifester de manière différente d'un enfant à l'autre, avec ou sans comorbidités neuro-développementales, et dans un contexte socio-culturel spécifique à chaque individu. L'évaluation des profils présentant un "risque" accru de développer un trouble psychotique parmi les enfants diagnostiqués avec le TDAH devrait permettre de renforcer la prise en charge de ces populations et d'adapter les approches thérapeutiques en conséquence. Cela peut inclure la passation régulière d'échelles d'évaluation spécifiques telles que la CAARMS ainsi qu'un bilan standardisé psychologique et cognitif. La trajectoire des déficits cognitifs pourrait servir de marqueur utile de risque dans cette population(84). Une prise en charge anticipée en remédiation cognitive pourrait être justifiée pour cibler

les altérations cognitives communes aux deux troubles, afin d'améliorer le pronostic et la qualité de vie de ces individus.

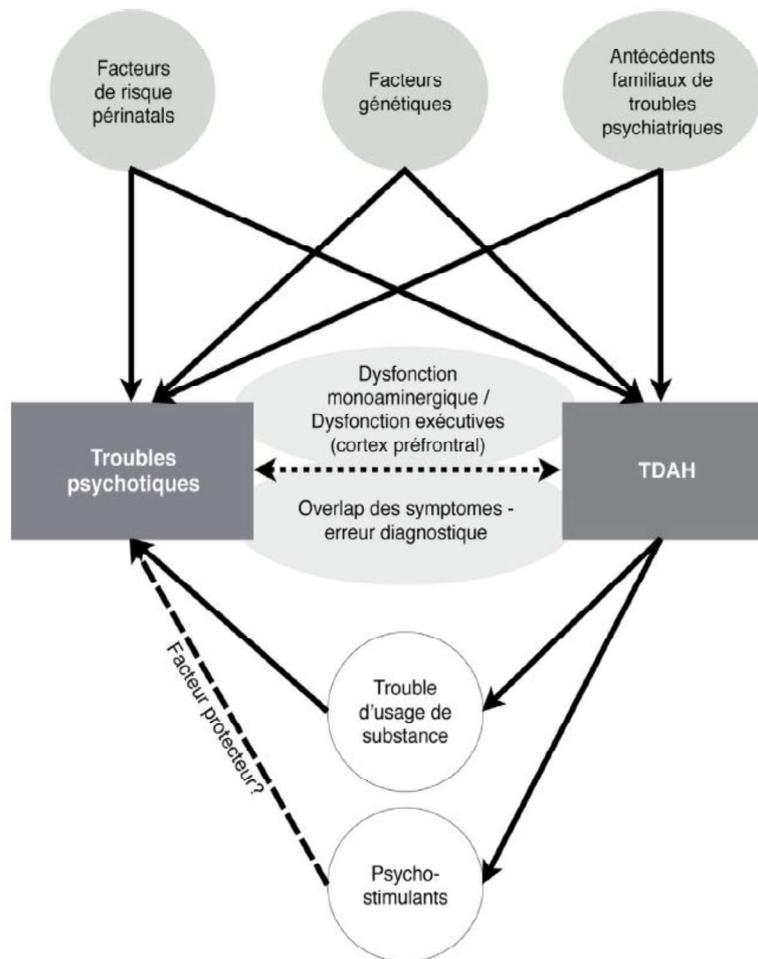


Figure 3. Synthèse des facteurs clinico-biologiques associés au TDAH et aux troubles psychotiques (45)

Cette étude présente plusieurs difficultés et comporte de nombreuses limites. La principale limitation réside dans le nombre restreint de cas cliniques inclus. Cette limitation est due à plusieurs facteurs. Tout d'abord, la schizophrénie à début précoce est une maladie rare, avec une prévalence estimée à seulement 0,046 % (soit 0,9 cas pour 2 000 personnes) avant l'âge de 15 ans, ce qui en fait une pathologie rare en France(26). De plus, la comorbidité avec le TDAH restreint davantage la population concernée. Pour identifier les dossiers médicaux des patients atteints de schizophrénie à début précoce, nous avons utilisé le logiciel du CHSR – « Cortexte », où les pathologies psychiatriques sont répertoriées selon le codage du CIM-10. Malheureusement, nous avons rencontré des difficultés pour repérer les cas cliniques, car le codage n'était pas toujours à jour ou comportait des lacunes en termes d'informations. Parfois, les diagnostics étaient inscrits dans les dossiers des patients mais pas dans le logiciel.

En outre, il est pertinent de noter que les cas cliniques étudiés ne comprennent aucune patiente, ce qui constitue une limitation importante de l'étude et restreint notre capacité à formuler des conclusions générales, en particulier en ce qui concerne l'impact du genre dans ce contexte spécifique. Comme mentionné précédemment, les filles atteintes de TDAH peuvent présenter des symptômes moins visibles et plus orientés vers l'attention, ce qui les expose à un risque plus élevé de sous-diagnostic. Les normes sociales et les attentes de comportement différenciées entre les sexes peuvent encourager chez les filles une sorte de "contention" ou d'"anti-impulsivité socialisée" qui peut masquer leurs symptômes.

Par ailleurs, le diagnostic de TDAH a été posé chez deux des trois cas lors de leur suivi neuropédiatrique, ce qui nous empêche d'étudier la symptomatologie observée par nos collègues, car nous n'avons pas accès à leurs dossiers médicaux.

Dans notre revue de la littérature, nous avons fait le choix d'inclure plusieurs articles abordant les épisodes psychotiques et la schizophrénie, au lieu de nous limiter strictement à la schizophrénie à début précoce. Cette décision découle du fait que la recherche spécifique sur la schizophrénie à début précoce demeure très limitée. Ainsi, nous avons exploré une littérature plus vaste pour obtenir des informations pertinentes et éclairantes. Cependant, cette décision a eu pour conséquence d'inclure des études très diverses, présentant des différences en termes de durée, d'utilisation d'échelles diagnostiques, d'échantillons, et de classifications (utilisation de DSM-IV, DSM-V, etc.). Ces variations ont le potentiel d'introduire des biais tels que le biais de sélection et le biais de rappel de cas (études rétrospectives), ce qui peut compliquer la comparaison et l'interprétation des résultats.

Marquée par l'ensemble de ces limites, la puissance de notre étude ne nous permet pas de généraliser nos résultats. Les 3 patients étudiés ici représentent en effet un échantillon de cette population cible à laquelle les résultats souhaiteraient être inférés. Nous nous préservons donc de toute conclusion définitive.

## IV. Conclusion

---

Notre travail de recherche bibliographique et clinique dans lequel nous avons inclu au total soixante publications et trois sujets souffrants de schizophrénie à début précoce ayant un TDAH diagnostiqué dans l'enfance, a permis d'établir un état des lieux des connaissances actuelles concernant les liens entre les deux pathologies.

Nous avons pu voir que les deux affections partagent plusieurs aspects communs (génétiques, neuroanatomiques, physiopathologiques, étiopathologiques). Un risque accru de trouble psychotique chez les individus ayant reçu un diagnostic de TDAH dans l'enfance comparé aux témoins, est repéré. Le TDAH serait un facteur aggravant du pronostic des sujets atteints de la schizophrénie. Plusieurs médiateurs de cette association ont été identifiés comme le trouble d'usage des substances et le traitement psychostimulant.

Il reste encore à déterminer si le TDAH est simplement une comorbidité fréquente de la psychose, un phénotype de risque précoce, une manifestation d'une déviance du psycho-neurodéveloppement, ou une expression clinique précoce d'autres troubles psychiatriques majeurs. L'adoption d'une approche dimensionnelle pour comprendre les troubles mentaux, qu'il s'agisse du TDAH ou de la schizophrénie, est cruciale car elle met en avant une perspective développementale de la pathologie mentale en général. Cette approche nous permettra d'explorer de manière plus approfondie les possibles liens entre le TDAH et les troubles psychotiques.

Pour conclure, le diagnostic du TDAH et ses symptômes associés ne devraient en aucun cas nous pousser à négliger ou à ignorer le risque potentiel d'une évolution vers des troubles plus chroniques à l'âge adulte. Cela est particulièrement vrai pour les enfants et les adolescents « à risque » (prédisposition génétique, antécédents psychiatriques comorbides, facteurs de risque environnementaux). Une vigilance accrue est nécessaire pour surveiller ces individus et anticiper tout développement de troubles psychiatriques plus graves et handicapants.

Les pistes de réflexion évoquées sont basées sur les résultats d'une étude exploratoire. Il est important de prendre en compte que ces conclusions doivent être examinées avec prudence en raison des nombreuses limitations identifiées.

Pour renforcer la validité des résultats obtenus et envisager des réflexions cliniques ainsi que des possibilités d'interventions précoces à l'échelle nationale, il serait utile de mener une étude prospective multicentrique impliquant différents établissements de psychiatrie pour enfants et adolescents.

## V. Bibliographie

---

1. Ménéchal J. L'hyperactivité infantile: débats et enjeux [Internet]. Paris: Dunod; 2004 [cited 2023 Jul 9]. 313 p. (Psycho Sup). Available from: <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb392303817>
2. Berger M. L'enfant instable. Approche clinique et thérapeutique [Internet]. Paris: Dunod; 2013. 180 p. (Enfances). Available from: <https://www.cairn.info/enfant-instable--9782100701407.htm>
3. Ilario C, Alt A, Bader M, Sentissi O. TDA/H, trouble de l'enfance ou de l'âge adulte ? L'Encéphale. 2019 Sep 1;45(4):357–62.
4. Haliday H, Larose M, Roebroek E, Clouse F, Ponnou S. Distorsion des consensus scientifiques dans les thèses de médecine dédiées à l'hyperactivité/TDAH en France. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2021 Jan 1;179(1):54–60.
5. Le Heuzey MF. Le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant : approche médicale. J Pédiatrie Puériculture. 2020 Jun 1;33(3):101–8.
6. Cortese S, Coghill D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. Evid Based Ment Health. 2018 Nov;21(4):173–6.
7. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. Neuropediatrics. 2020 Oct;51(5):315–35.
8. Purper-Ouakil D, Wohl M, Cortese S, Michel G, Mouren MC. Le trouble déficitaire de l'attention–hyperactivité (TDAH) de l'enfant et de l'adolescent. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2006 Feb 1;164(1):63–72.
9. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Jun 4]. Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2012647/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012647/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille)
10. Masi L, Gignac M. TDAH et comorbidités en pédopsychiatrie. Pathologies psychiatriques, affections médicales, troubles de l'apprentissage et de la coordination. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2017 Jun 1;175(5):422–9.
11. Donfrancesco R, Di Trani M, Andriola E, Leone D, Torrioli MG, Passarelli F, et al. Bipolar Disorder in Children With ADHD: A Clinical Sample Study. J Atten Disord. 2017 Jul;21(9):715–20.
12. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet Lond Engl. 2020 Feb 8;395(10222):450–62.
13. Yusuf Ali A, Inyang B, Koshy FS, George K, Poudel P, Chalasani R, et al. Elements That Influence the Development of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children. Cureus. 2022 Aug;14(8):e27835.
14. Havdahl A, Wootton RE, Leppert B, Riglin L, Ask H, Tesli M, et al. Associations Between Pregnancy-Related Predisposing Factors for Offspring Neurodevelopmental Conditions and Parental Genetic Liability to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, and Schizophrenia: The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa). JAMA Psychiatry. 2022 Aug 1;79(8):799–810.

15. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications, 4th ed. New York, NY, US: Cambridge University Press; 2013. xv, 608 p. (Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications, 4th ed.).
16. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Arch Dis Child*. 2012 Mar 1;97(3):260–5.
17. Chaplin S. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. *Prog Neurol Psychiatry*. 2018 Jul;22(3):27–9.
18. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS One*. 2017;12(7):e0180355.
19. Haouzir S, Bernoussi A. Les schizophrénies. De la naissance du concept aux avancées neuroscientifiques actuelles [Internet]. Paris: Dunod; 2020. 222 p. (Psycho Sup; vol. 4e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782100788521.htm>
20. Gupta N, Gupta M, Esang M. Lost in Translation: Challenges in the Diagnosis and Treatment of Early-Onset Schizophrenia. *Cureus*. 2023 May;15(5):e39488.
21. Medjkane F, Jardri R. 15. Schizophrénies à début précoce et très précoce. In: Les schizophrénies [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2019 [cited 2023 May 7]. p. 103–11. (Psychiatrie). Available from: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-p-103.htm>
22. Da Fonseca D, Fournieret P. Schizophrénie à début très précoce. *L'Encéphale*. 2018 Dec 1;44(6, Supplement):S8–11.
23. McClellan J. Psychosis in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018 May 1;57(5):308–12.
24. Lopez-Morinigo JD, Leucht S, Arango C. Pharmacological Treatment of Early-Onset Schizophrenia: A Critical Review, Evidence-Based Clinical Guidance and Unmet Needs. *Pharmacopsychiatry*. 2022 Sep;55(5):233–45.
25. Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2018 Jan 1;80:155–62.
26. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 May 9]. Schizophrénie à début précoce. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3374374/fr/schizophrenie-a-debut-precoce](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3374374/fr/schizophrenie-a-debut-precoce)
27. Stevens JR, Prince JB, Prager LM, Stern TA. Psychotic Disorders in Children and Adolescents: A Primer on Contemporary Evaluation and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(2):PCC.13f01514.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR) [Internet]. 5th edition. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
29. Petitjean F, Canceil O, Gozlan G, Coste E. Dépistage précoce des schizophrénies. *EMC - Psychiatr*. 2008 Jan;5(2):1–12.

30. Larson MK, Walker EF, Compton MT. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurother*. 2010 Aug;10(8):1347–59.
31. Fourneret P, Da Fonseca D. Enfance du schizophrène. *L'Encéphale*. 2018 Dec 1;44(6, Supplement):S12–6.
32. National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain), National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain), British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists, editors. *Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management*. Leicester : London: British Psychological Society ; Royal College of Psychiatrists; 2013. 508 p. (National clinical guideline).
33. Jandl M, Steyer J, Kaschka WP. Adolescent attention deficit hyperactivity disorder and susceptibility to psychosis in adulthood: a review of the literature and a phenomenological case report. *Early Interv Psychiatry*. 2012 Feb;6(1):11–20.
34. 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 Jun;26(5):410–27.
35. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition) - DSM III*, American Psychiatric Association, 1980.
36. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Oct;59(10):921–8.
37. Driver DI, Thomas S, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood-Onset Schizophrenia and Early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders: An Update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020 Jan 1;29(1):71–90.
38. Ross RG, Heinlein S, Tregellas H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Dec 1;88(1):90–5.
39. Saglier C. Trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité et schizophrénie infantile : complexité du diagnostic différentiel. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2018 Mar 1;176(3):243–8.
40. M RA, Cc B, S BF, Do de M, Rcf M, Jc de O, et al. Critical appraisal and comparison of recommendations of clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia in children and adolescents: a methodological survey. *BMJ Open [Internet]*. 2023 Jun 2 [cited 2023 Jul 10];13(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36746538/>
41. Francis MM, Hummer TA, Vohs JL, Yung MG, Visco AC, Mehdiyoun NF, et al. Cognitive effects of bilateral high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in early phase psychosis: a pilot study. *Brain Imaging Behav*. 2019 Jun 1;13(3):852–61.
42. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021 Nov;8(11):969–80.
43. Mayeli A, Clancy KJ, Sonnenschein S, Sarpal DK, Ferrarelli F. A narrative review of treatment interventions to improve cognitive performance in schizophrenia, with an emphasis on at-risk and early course stages. *Psychiatry Res*. 2022 Nov;317:114926.

44. Prouteau A, Grondin O, Swendsen J. Qualité de vie des personnes souffrant de schizophrénie : une étude en vie quotidienne. *Rev Fr Aff Soc.* 2009;(1–2):137–55.
45. Gering A, Fourneret P, Poulet E, Geoffroy MM, Jurek L. TDAH dans l'enfance et trouble psychotique à l'âge adulte : quel lien ? *L'Encéphale.* 2021 Oct 1;47(5):484–90.
46. Niarchou M, Calkins ME, Moore TM, Tang SX, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms and Psychosis in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Schizophr Bull.* 2018 Jun 6;44(4):824–33.
47. De Berardis D, De Filippis S, Masi G, Vicari S, Zuddas A. A Neurodevelopment Approach for a Transitional Model of Early Onset Schizophrenia. *Brain Sci.* 2021 Feb 23;11(2):275.
48. Hamshere ML, Stergiakouli E, Langley K, Martin J, Holmans P, Kent L, et al. Shared polygenic contribution between childhood attention-deficit hyperactivity disorder and adult schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2013 Aug;203(2):107–11.
49. Håvik B, Degenhardt FA, Johansson S, Fernandes CPD, Hinney A, Scherag A, et al. DCLK1 variants are associated across schizophrenia and attention deficit/hyperactivity disorder. *PloS One.* 2012;7(4):e35424.
50. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, Walters R, Therrien K, Nielsen TT, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nat Genet.* 2023 Feb;55(2):198–208.
51. Olde Loohuis LM, Mennigen E, Ori APS, Perkins D, Robinson E, Addington J, et al. Genetic and clinical analyses of psychosis spectrum symptoms in a large multiethnic youth cohort reveal significant link with ADHD. *Transl Psychiatry.* 2021 Jan 28;11(1):80.
52. Cheng B, Cheng S, Li C, Wei W, Liu L, Meng P, et al. Treatment Resistance in Schizophrenia Is Associated with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Gut Microbiota: A Genetic Correlation and Mendelian Randomization Study. *Neuropsychobiology.* 2023;82(1):24–32.
53. Nourredine M, Gering A, Fourneret P, Rolland B, Falissard B, Cucherat M, et al. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence With the Risk of Subsequent Psychotic Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021 May 1;78(5):519–29.
54. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Zandio M, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. The meaning of childhood attention-deficit hyperactivity symptoms in patients with a first-episode of schizophrenia-spectrum psychosis. *Schizophr Res.* 2011 Mar 1;126(1):28–35.
55. Pallanti S, Salerno L. Raising attention to attention deficit hyperactivity disorder in schizophrenia. *World J Psychiatry.* 2015 Mar 22;5(1):47–55.
56. Hoffmann C, Zong S, Mané-Damas M, Molenaar P, Losen M, Martinez-Martinez P. Autoantibodies in Neuropsychiatric Disorders. *Antibodies.* 2016 Jun;5(2):9.
57. Park MTM, Raznahan A, Shaw P, Gogtay N, Lerch JP, Chakravarty MM. Neuroanatomical phenotypes in mental illness: identifying convergent and divergent cortical phenotypes across autism, ADHD and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2018 Feb 5;43(2):170094.
58. Rubino IA, Frank E, Croce Nanni R, Pozzi D, Lanza di Scalea T, Siracusano A. A comparative study of axis I antecedents before age 18 of unipolar depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychopathology.* 2009;42(5):325–32.

59. Hasan A, Schneider M, Schneider-Axmann T, Ruge D, Retz W, Rösler M, et al. A similar but distinctive pattern of impaired cortical excitability in first-episode schizophrenia and ADHD. *Neuropsychobiology*. 2013;67(2):74–83.
60. Rho A, Traicu A, Lepage M, Iyer SN, Malla A, Joober R. Clinical and functional implications of a history of childhood ADHD in first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2015 Jul 1;165(2):128–33.
61. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jul;60(7):709–17.
62. Andersen SM, Randers A, Jensen CM, Bisgaard C, Steinhausen HC. Preceding diagnoses to young adult bipolar disorder and schizophrenia in a nationwide study. *BMC Psychiatry*. 2013 Dec 21;13(1):343.
63. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Maibing CM, Nordentoft M, Thomsen PH. Association between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in childhood and schizophrenia later in adulthood. *Eur Psychiatry*. 2014 May 1;29(4):259–63.
64. Dalteg A, Zandelin A, Tuninger E, Levander S. Psychosis in adulthood is associated with high rates of ADHD and CD problems during childhood. *Nord J Psychiatry*. 2014 Nov;68(8):560–6.
65. Björkenstam E, Pierce M, Björkenstam C, Dalman C, Kosidou K. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and risk for non-affective psychotic disorder: The role of ADHD medication and comorbidity, and sibling comparison. *Schizophr Res*. 2020 Apr;218:124–30.
66. Jerrell JM, McIntyre RS, Deroche CB. Diagnostic clusters associated with an early onset schizophrenia diagnosis among children and adolescents. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2017;32(2):e2589.
67. Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophr Res*. 2015 Oct 1;168(1):161–7.
68. Maibing CF, Pedersen CB, Benros ME, Mortensen PB, Dalsgaard S, Nordentoft M. Risk of Schizophrenia Increases After All Child and Adolescent Psychiatric Disorders: A Nationwide Study. *Schizophr Bull*. 2015 Jul;41(4):963–70.
69. Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D, de la Serna E, Baeza I, Sugranyes G, et al. Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: A controlled study. *Schizophr Res*. 2015 Oct 1;168(1):197–203.
70. Vitiello B, Algorta GP, Arnold LE, Howard AL, Stehli A, Molina BSG. Psychotic Symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Analysis of the MTA Database. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Apr 1;56(4):336–43.
71. Misiak B, Frydecka D, Kowalski K, Samochowiec J, Jabłoński M, Gawęda Ł. Associations of neurodevelopmental risk factors with psychosis proneness: Findings from a non-clinical sample of young adults. *Compr Psychiatry*. 2023 May 1;123:152385.
72. Holttinen T, Pirkola S, Kaltiala R. Schizophrenia among young people first admitted to psychiatric inpatient care during early and middle adolescence. *Schizophr Res*. 2023 Feb 1;252:103–9.

73. Meneveau M, Tandonnet L. Intérêt du concept d'émergences psychotiques à l'adolescence : autour de deux situations cliniques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2022 Nov 1;180(9):932–6.
74. Freedman JL, Zimmet SV, Duckworth K, Friedman-Yakoobian M. Pseudo-Adhd in a Case of First-Episode Schizophrenia: Diagnostic and Treatment Challenges. *Harv Rev Psychiatry.* 2012;20(6):309–17.
75. Lucchelli JP, Bertschy G. Misdiagnosis in three boys with predominantly hyperactive ADHD. *L'Encéphale.* 2020 Aug 1;46(4):308–10.
76. Ding J, Gadit AM. Acute psychosis with attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional-defiant disorder comorbidities. *BMJ Case Rep.* 2014 Jun 4;2014:bcr2013202835.
77. Karatekin C, White T, Bingham C. Shared and nonshared symptoms in youth-onset psychosis and ADHD. *J Atten Disord.* 2010 Sep;14(2):121–31.
78. Davenport ND, Karatekin C, White T, Lim KO. Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010 Mar 30;181(3):193–8.
79. Rolls ET, Cheng W, Feng J. Brain dynamics: the temporal variability of connectivity, and differences in schizophrenia and ADHD. *Transl Psychiatry.* 2021 Jan 21;11(1):70.
80. Jepsen JRM, Rydkjaer J, Fagerlund B, Pagsberg AK, Jespersen RAF, Glenthøj BY, et al. Overlapping and disease specific trait, response, and reflection impulsivity in adolescents with first-episode schizophrenia spectrum disorders or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Med.* 2018 Mar;48(4):604–16.
81. Brodsky K, Willcutt EG, Davalos DB, Ross RG. Neuropsychological functioning in childhood-onset psychosis and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014 Jul;55(7):811–8.
82. de la Serna E, Baeza I, Toro J, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, et al. Relationship between clinical and neuropsychological characteristics in child and adolescent first degree relatives of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Feb;116(2–3):159–67.
83. Sanchez-Gistau V, Manzanares N, Cabezas A, Sole M, Algora Mj, Vilella E. Clinical and cognitive correlates of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder in first-episode psychosis: A controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020 Jul 1;36:90–9.
84. Fox V, Sheffield JM, Woodward ND. Attention-deficit/hyperactivity disorder in youth with psychosis spectrum symptoms. *Schizophr Res.* 2021 Nov 1;237:141–7.
85. Arican I, Bass N, Neelam K, Wolfe K, McQuillin A, Giaroli G. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2019 Jan;139(1):89–96.
86. Fond G, Dubreucq J, de Verville PLS, Godin O, Andrieu-Haller C, Berna F, et al. Early-life factors associated with increased risk of disability pension in the national real-world schizophrenia FACE-SZ cohort study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Oct;272(7):1379–84.
87. Mosholder AD, Gelperin K, Hammad TA, Phelan K, Johann-Liang R. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics.* 2009 Feb;123(2):611–6.

88. Hollis C, Chen Q, Chang Z, Quinn PD, Viktorin A, Lichtenstein P, et al. Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2019 Aug 1;6(8):651–8.
89. Moran LV, Masters GA, Pingali S, Cohen BM, Liebson E, Rajarethinam RP, et al. Prescription stimulant use is associated with earlier onset of psychosis. *J Psychiatr Res*. 2015 Dec;71:41–7.
90. Ramstad E, Storebø OJ, Gerner T, Krogh HB, Holmskov M, Magnusson FL, et al. Hallucinations and other psychotic symptoms in response to methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Scand J Child Adolesc Psychiatry Psychol*. 2018;6(1):52–71.
91. Reiersen AM. Occurrence of psychotic symptoms during treatment of ADHD with methylphenidate: Clinical significance and the need for further research. *Scand J Child Adolesc Psychiatry Psychol*. 2018;6(1):1–3.
92. Hechtman L. ADHD medication treatment and risk of psychosis. *Lancet Psychiatry*. 2019 Aug;6(8):632–3.
93. Park J, Lee DY, Kim C, Lee YH, Yang SJ, Lee S, et al. Long-term methylphenidate use for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and risk for depression, conduct disorder, and psychotic disorder: a nationwide longitudinal cohort study in South Korea. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2022 Oct 11;16(1):80.
94. Pasha K, Paul S, Abbas MS, Nassar ST, Tasha T, Desai A, et al. Psychosis Induced by Methylphenidate in Children and Young Patients With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Cureus*. 2023 Jan;15(1):e34299.
95. Cortese S. Psychosis during Attention Deficit-Hyperactivity Disorder Treatment with Stimulants. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1178–80.
96. Moran LV, Ongur D, Hsu J, Castro VM, Perlis RH, Schneeweiss S. Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1128–38.
97. Strålin P, Hetta J. First episode psychosis: register-based study of comorbid psychiatric disorders and medications before and after. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Mar;271(2):303–13.
98. Cassidy CM, Joobar R, King S, Malla AK. Childhood symptoms of inattention–hyperactivity predict cannabis use in first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2011 Nov 1;132(2):171–6.
99. Hennig T, Jaya ES, Lincoln TM. Bullying Mediates Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Psychotic Experiences in Early Adolescence. *Schizophr Bull*. 2017 Sep 1;43(5):1036–44.

## Résumé

Introduction : La schizophrénie est une pathologie mentale grave touchant environ 1 % de la population générale. Malgré les avancées dans les traitements antipsychotiques, le lourd fardeau du handicap psychique persiste. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la schizophrénie se classe en 8<sup>e</sup> position parmi les causes d'incapacité chez les 15-44 ans. La schizophrénie à début précoce (SDP) (avant l'âge de 18 ans) est marquée par un pronostic plus sévère que la schizophrénie diagnostiquée à l'âge adulte. Le pronostic repose largement sur une intervention précoce. Le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental qui est fréquemment associé à des comorbidités psychiatriques. Certaines études mettent en évidence un surrisque de trouble psychotique dont la schizophrénie, consécutif à un TDAH diagnostiqué durant l'enfance.

Objectif : Clarifier l'association entre le TDAH dans l'enfance et les troubles psychotiques, en particulier la SDP.

Méthode : Revue de la littérature disponible à partir d'une recherche dans la base de données PubMed. 60 publications scientifiques liées au TDAH et aux troubles psychotiques non affectifs et à la schizophrénie à début précoce, ont été sélectionnées. Présentation de 3 cas cliniques ayant reçu un diagnostic de la schizophrénie à début précoce, ainsi qu'un diagnostic de TDAH établi pendant leur enfance.

Résultats : Les deux affections partagent plusieurs aspects communs (génétiques, neuroanatomiques, physiopathologiques, étiopathologiques). Les enfants atteints d'un TDAH présenteraient un risque plus élevé de trouble psychotique comparés aux témoins. De plus, le TDAH serait un facteur aggravant du pronostic des sujets atteints de la schizophrénie. Plusieurs médiateurs de cette association ont été identifiés comme le trouble d'usage des substances et les traitements psychostimulants.

Conclusion : Le TDAH et les troubles psychotiques présentent des similitudes dans leurs tableaux cliniques et leurs facteurs de risque, qui peuvent être attribués à des mécanismes physiopathologiques communs. En adoptant une approche dimensionnelle et longitudinale des troubles psychiatriques, nous permettra, d'acquérir une meilleure compréhension des liens éventuels qui existent entre le TDAH et les troubles psychotiques. Il est essentiel de ne pas sous-estimer les risques d'évolution vers des troubles plus graves à l'âge adulte chez les enfants et adolescents déjà diagnostiqués avec le TDAH.

Mots clés : TDAH ; Schizophrénie à début précoce ; Trouble psychotique ; Diagnostic.