



HAL
open science

La dextérité comme marqueur de la schizophrénie : une revue narrative de la littérature avec analyse critique

Emmanuelle Perret-Liaudet

► To cite this version:

Emmanuelle Perret-Liaudet. La dextérité comme marqueur de la schizophrénie : une revue narrative de la littérature avec analyse critique. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04942134

HAL Id: dumas-04942134

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04942134v1>

Submitted on 12 Feb 2025

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

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



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PERRET-LIAUDET, Emmanuelle

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 2024

**LA DEXTERITE COMME MARQUEUR DE LA SCHIZOPHRENIE : UNE REVUE
NARRATIVE DE LA LITTÉRATURE AVEC ANALYSE CRITIQUE**

Directeur de thèse : **Monsieur LLORCA Pierre-Michel**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Service de Psychiatrie de l'Adulte CMP B

Président du jury : **Monsieur BROUSSE Georges**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Service d'Addictologie CMP B

Membres du jury :

Monsieur LACHAL Jonathan, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent

Madame NECHIFOR Silvia, Docteur en Psychiatrie, Clinique du Grand Pré à Durtol et psychiatrie libérale à Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PERRET-LIAUDET, Emmanuelle

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 2024

**LA DEXTERITE COMME MARQUEUR DE LA SCHIZOPHRENIE : UNE REVUE
NARRATIVE DE LA LITTÉRATURE AVEC ANALYSE CRITIQUE**

Directeur de thèse : **Monsieur LLORCA Pierre-Michel**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Service de Psychiatrie de l'Adulte CMP B

Président du jury : **Monsieur BROUSSE Georges**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Service d'Addictologie CMP B

Membres du jury : **Monsieur LACHAL Jonathan**, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent

Madame NECHIFOR Silvia, Docteur en Psychiatrie, Clinique du Grand Pré à Durtol et psychiatrie libérale à Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PREMIERE VICE-PRESIDENTE
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias

: **FOGLI** Anne
: **PEYRARD** Françoise
: **PREVOT** Vanessa
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN-DIRECTEUR
DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHAMOUX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - GILAIN Laurent - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LAURICHESSE Henri - LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - LUSSON Jean-René - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - PHILIPPE Pierre - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VAGO Philippe - VIALLET Jean-François - VERRELLE Pierre - Mme VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - BIGNON Yves Jean - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - DURIF Franck - ESCHALIER Alain - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - POULY Jean-Luc - VORILHON Philippe

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale

M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie

1ère CLASSE

M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

2ème CLASSE

M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. CORNELIS François	Génétique

M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. BIAU Julian	Radiothérapie
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. ERIVAN Roger	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. MATHIEU Sylvain	Rhumatologie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

Mme LAPORTE Catherine Médecine Générale

2ème CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1ère CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne Physiologie

2ème CLASSE

M. BIDET Yannick
Mme GUILLET Christelle

Biologie Cellulaire
Physiologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. CAMBON Benoît
M. BERNARD Pierre

Médecine Générale
Médecine Générale

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

HORS CLASSE

Mme BOUTELOUP Corinne
Mme FOGLI Anne
Mme GOUAS Laetitia
M. DELMAS Julien
M. ROBIN Frédéric
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine

Nutrition
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mme GOUMY Carole
Mme VERONESE Lauren
Mme MIRAND Audrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Mme COSTE Karen
Mme AUMERAN Claire
Mme NOURRISSON Céline
Mme PONS Hanaë

M. COLL Guillaume
M. GODET Thomas

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pédiatrie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie - Mycologie
Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction
Neurochirurgie
Anesthésiologie-Réanimation et
Médecine Péri-Opératoire

2ème CLASSE

M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique
M. ANIORT Julien	Néphrologie
M. CLERFOND Guillaume	Cardiologie
Mme DUPUY Claire	Médecine Intensive – Réanimation
Mme JULIAN Valérie	Physiologie
M. LAHAY Clément	Gériatrie et Biologie du Vieillessement
Mme ROLLAND-DEBORD Camille	Pneumologie
M. ROUANET Jacques	Dermato-Vénérologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Sciences du Médicament
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. PIZON Frank	Sciences de l'Education

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Biologie Cellulaire
Mme AUBEL Corinne	Biologie Cellulaire
M. DALMASSO Guillaume	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. SOLER Cédric	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie Cellulaire
M. PINEL Alexandre	Physiologie
Mme MONIER Florie	Psychologie
Mme POLICARD Florence	Sciences Infirmières

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale
M. MENINI Thibault	Médecine Générale
Mme BŒUF-GIBOT Sylvaine	Médecine Générale
M. HIDALGO BACHS Louis	Médecine Générale

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

Au Président de Jury :

Monsieur le Professeur Georges BROUSSE

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour la richesse votre enseignement, de vos conseils et de votre accompagnement. Merci pour le partage de vos connaissances et de m'avoir transmis votre engouement pour le passionnant domaine de l'addictologie. Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements et toute ma gratitude.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Jonathan LACHAL

Nous vous remercions d'accepter d'être membre de mon jury. Soyez assuré de mon respect et de ma gratitude. Je vous suis reconnaissante de l'intérêt que vous porterez à notre travail et des apports que vous amèneriez au jugement de celui-ci.

Madame le Docteur Silvia NECHIFOR

Je te suis entièrement reconnaissante d'accepter d'être membre du jury. Tous mes remerciements pour les apports que tu amèneras dans le jugement de ce travail. Toute ma gratitude pour la richesse de nos échanges depuis notre rencontre et les bons moments partagés.

Monsieur le Professeur Pierre-Michel LLORCA

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail de thèse et de m'avoir accompagnée dans la réalisation et l'aboutissement de ce projet qui me tenait tant à cœur. Je vous remercie également pour la richesse de vos enseignements, pour votre soutien et accompagnement pendant mon parcours. Merci pour toute l'inspiration que j'ai trouvée auprès de vous et aux côtés de vos collaborateurs. Je vous prie d'agréer l'expression de ma sincère gratitude.

Je tiens également à remercier :

Pour leurs enseignements et accompagnement : le Dr Daniel ALEXEI, Dr Isabelle CHEREAU, Dr Georges BERTHON, Dr Sophie LAURON, Dr Françoise NOTON-DURAND, Dr Thomas GUELON, Dr Alexandra CATANA, Dr Hélène DEBUS, Pr Ludovic SAMALIN et Madame le Professeur Isabelle JALENQUES. Tendres pensées pour le Dr Elise GOUTAIN. Merci au Pr Frédéric HAESEBAERT et au Pr Nicolas FRANCK.

Merci aux infirmiers, aides-soignants, ASH, psychologues, psychomotriciens, ergothérapeutes et APA, puéricultrices et puériculteur aussi ! aux ARC et tous ceux dont j'ai croisé la route et qui ont contribué à ma formation, aux bons moments partagés comme dans les moments les plus durs ! Merci aux équipes de Clémentel, de l'UA, de Vichy EST et OUEST, des hôpitaux de jour CMP A et CMP B, de l'USAJE et toute la pédopsychiatrie du CHU, de l'USE et de l'UFADO, de Berlioz, des urgences, et toutes les équipes croisées en garde et lors des fameux samedis matin ! Merci à tous les co-internes, de psy, et d'autres spécialités.

Merci aux usagers de la psychiatrie et à leurs proches de m'avoir accordé leur confiance

Dédicaces personnelles :

A mes parents, merci pour votre soutien indéfectible, tout votre amour et vos sacrifices. Merci pour votre disponibilité, votre implication et vos précieux conseils.

A mes frères, Raphaël et Bérenger, merci pour votre soutien, votre amour, votre patience, conseils et encouragements. Boulou et Elisa, vous avez assuré pour la gestion des « finitions » ! A ma sœur, Clara, ma petite princesse.

A mes grands-parents que j'aime tant, Daddy, Nini, merci pour votre présence, votre soutien à toute épreuve, votre bienveillance et bons conseils. A Nany, qui nous manque tant, merci profondément.

A Gleicy, merci pour ton soutien, tes conseils, ta gentillesse et tes encouragements.

A toute la famille, aux nombreux cousins, les oncles et tantes, je vous embrasse.

Merci à mes amis, merci à toi Alice, mon modèle de persévérance. Merci à Manon, Géraldine, Sabrina, Marie, et tous ceux que je ne cite pas mais à qui je pense très fort.

A mes camarades de promo de Laënnec, puis Lyon Est ! aux joies de l'externat, aux soirées et aux révisions, aux rigolades et aux galères ! Ali, Max, Fleur, Jean, Chloé, et tous ceux que je ne cite pas. Je ne vous oublie pas.

A mes camarades de promo de Psy ! A Claver, Ludo, Camille, Marion, Beber, Silvia, Jerem, Raphaël, Elena, Seb, Laure-Anne, Florent, Farid l'Ancien, à toi Chris. A Floriane, je ne t'oublie pas. Merci pour tous ces bons et beaux moments. Je vous embrasse.

Dédicaces à la promo de TCC, pensées aux Stéphanois ! Pensées aux collègues et équipes de l'Auzon, Nicolas, Géraldine, le Dr Fontvieille. Merci au CHPE, je ne vous oublie pas.

Et Radwen, désolée mais je tiens à ce que tu apparaises ici ! Merci. Merci d'être toi.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
I – RAPPELS THEORIQUES	17
I – 1 – La schizophrénie	17
I – 1 – 1 – Définition	17
I – 1 – 1 – 1 – Présentation et données épidémiologiques	17
I – 1 – 1 – 2 – Un diagnostic clinique	18
I – 1 – 1 – 3 – Signes moteurs associés	19
I – 1 – 1 – 4 – Aparté sur les troubles du spectre schizophrénique	21
I – 1 – 1 – 5 – Etat mental à risque de transition vers la psychose	21
I – 1 – 1 – 6 – Quelques éléments de physiopathologie	23
I – 1 – 2 – Etiopathogénie	25
I – 1 – 2 – 1 – Facteurs génétiques	25
I – 1 – 2 – 2 – Facteurs environnementaux	26
I – 1 – 2 – 3 – Le modèle neurodéveloppemental	27
I – 1 – 3 – Prise en charge thérapeutique	31
I – 1 – 3 – 1 – Les traitements pharmacologiques	31
I – 1 – 3 – 2 – Les interventions psychosociales	31
I – 1 – 4 – Nouvelles approches cliniques et stratégies thérapeutiques	32
I – 1 – 4 – 1 – Le modèle de staging	32
I – 1 – 4 – 2 – Recherche de marqueurs	32
I – 2 – La dextérité	37
I – 2 – 1 – Notions théoriques sur la dextérité et le contrôle moteur	37
I – 2 – 1 – 1 – Définitions de la dextérité	37
I – 2 – 1 – 2 – La latéralité manuelle	38
I – 2 – 1 – 3 – Étapes d’une action motrice volontaire	39
I – 2 – 1 – 4 – L’apprentissage en mémoire procédural	41
I – 2 – 1 – 5 – Le contrôle moteur par le système nerveux central	41
I – 2 – 1 – 6 – Le développement psychomoteur et acquisition de la motricité manuelle 46	
I – 2 – 2 – Description des outils de mesure de la dextérité	48
I – 2 – 2 – 1 – Notions théoriques sur les propriétés d’un outil de mesure	48

I – 2 – 2 – 2 – Principaux tests avec manipulation de matériel	49
I – 2 – 2 – 3 – Examens de la dextérité sans manipulation de matériel	55
I – 2 – 2 – 4 – Tests psychomoteurs standardisés chez l'enfant	57
I – 2 – 2 – 5 – Autres tests des fonctions motrices manuelles	57
I – 3 – OBJECTIFS	59
II – METHODES	61
II – 1 – Un marqueur de susceptibilité génétique	62
II – 2 – Un marqueur neurodéveloppemental	62
II – 3 – La dextérité en population à risque clinique	62
II – 4 – La dextérité en population avec schizophrénie	62
III – RESULTATS	63
III – 1 – Un marqueur de susceptibilité génétique	63
III – 1 – 1 – Études familiales	63
III – 1 – 1 – 1 – Individus à risque héréditaire enfants et adolescents	63
III – 1 – 1 – 2 – Individus à risque héréditaire adultes	67
III – 1 – 2 – Études génomiques	68
III – 1 – 3 – Neuroimagerie et dextérité chez les sujets à risque familial	69
III – 2 – Un marqueur neurodéveloppemental	70
III – 2 – 1 – Étapes précoces du développement moteur	70
III – 2 – 2 – La dextérité pendant l'enfance et l'adolescence	71
III – 3 – Dextérité en population à risque mental de transition vers la psychose	72
III – 4 – Performances en dextérité chez les patients avec schizophrénie	74
III – 4 – 1 – Données chez les patients avec premier épisode schizophrénique	75
III – 4 – 1 – 1 – Caractéristiques de la population	75
III – 4 – 1 – 2 – Résultats des scores et sous-scores par rapport au groupe contrôle	77
III – 4 – 1 – 3 – Corrélations cliniques et paracliniques	78
III – 4 – 1 – 4 – Comparaison entre schizophrénie et autres diagnostics	83
III – 4 – 2 – Données en population adulte chronique	84
III – 4 – 2 – 1 – Caractéristiques de la population	84
III – 4 – 2 – 2 – Résultats des scores et sous-scores par rapport au groupe contrôle	85
III – 4 – 2 – 3 – Évolution des performances avec la trajectoire de la pathologie	89
III – 4 – 2 – 4 – Corrélations cliniques et paracliniques	91
III – 4 – 2 – 5 – Comparaisons entre schizophrénie et autres diagnostics	101
IV – DISCUSSION	103
IV – 1 – Une altération de la dextérité avérée dans la schizophrénie	103

IV – 1 – 1 – Outils de mesure de la dextérité répertoriés	103
IV – 1 – 2 – Composantes de la dextérité impactées	103
IV – 1 – 2 – 1 – Un ralentissement psychomoteur	104
IV – 1 – 2 – 2 – Altération de la qualité du mouvement	105
IV – 1 – 2 – 3 – Capacités d'apprentissage du geste	106
IV – 1 – 3 – Anomalies de la latéralité.....	107
IV – 1 – 4 – Un outil de compréhension des processus neurobiologiques sous-jacents.....	110
IV – 2 – Un potentiel marqueur pour mieux caractériser différents phénotypes cliniques, marqueur de sévérité et marqueur de réponse aux traitements	113
IV – 2 – 1 – Evolution des déficits.....	113
IV – 2 – 2 – Corrélations avec la dimension psychopathologique négative	114
IV – 2 – 3 – Un indicateur du niveau de fonctionnement	114
IV – 2 – 4 – Un indicateur de sévérité	115
IV – 2 – 5 – Un potentiel marqueur de réponse aux stratégies thérapeutiques.....	116
IV – 3 – Un marqueur de susceptibilité génétique, un endophénotype	118
IV – 4 – Un signe d'atteinte neurodéveloppementale.....	122
IV – 5 – Un signe prodromique chez les individus à risque mental de transition ?	123
IV – 6 – Un outil aidant à établir des diagnostics différentiels ?.....	125
IV – 6 – 1 – Diagnostic différentiel avec les troubles de l'humeur	126
IV – 6 – 2 – Troubles du spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques	128
IV – 6 – 3 – Conclusion sur le continuum psychotique.....	130
IV – 7 – Remarques générales sur l'ensemble des sections	131
IV – 7 – 1 – Remarques liées aux caractéristiques de la population	131
IV – 7 – 2 – Utilisation des outils d'évaluation	132
IV – 8 – Forces et points faibles de l'étude.....	134
IV – 8 – 1 – Forces.....	134
IV – 8 – 2 – Points faibles	134
CONCLUSION.....	135
ANNEXE	137
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	138
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	159

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figures

Figure 1 :	Trajectoire d'évolution de la schizophrénie	23
Figure 2 :	Nouveau modèle de catégorisation selon McGorry 2014	34
Figure 3 :	Cortex impliqué dans le contrôle moteur	43
Figure 4 :	La tablette perforée de Purdue ou le Purdue Pegboard Test	50
Figure 5 :	La tablette perforée de Grooved ou le Grooved Pegboard Test	51
Figure 6 :	La tâche de poursuite rotative ou le Pursuit Rotor Task	53
Figure 7 :	Le Finger Force Manipulandum	54
Figure 8 :	La tâche séquentielle du Poing-Paume-Tranche ou Fist-Edge-Palm test	56
Figure 9 :	Présentation des objectifs	60
Figure 10 :	Connexions inhibitrices entre la tâche de séquençage et la condition de repos et connexion excitatrice pendant la tâche	99
Figure 11 :	Différence de connectivité fonctionnelle frontostriatale	100

LISTE DES ABREVIATIONS

AMS : Aire Motrice Supplémentaire
AP : AntiPsychotique
APA : AntiPsychotique Atypique
BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale
DSM : Diagnostic and Statistical Manual
FEP : Fist-Edge-Palm
FTT : Finger Tapping Test
GPT : Grooved Pegboard Test
GWAS : Genome-Wide Association Study
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
NGC : Noyaux Grix Centraux
NL : NeuroLeptique
NSS : Neurological Soft Signs
PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale
PPT : Purdue Pegboard Test
PRS-SCZ : Polygenic Risk Score for Schizophrenia
PWS : Patient With Schizophrenia
RPM : Ralentissement PsychoMoteur
SA : Schizo-Affectif
SEP : Syndrome Extra-Pyramidal
SNC : Système Nerveux Central
SOFAS : Social and Occupational Functioning Scale
TB : Trouble Bipolaire
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
TDAH : Trouble Déficit Attentionnel avec Hyperactivité
TDC : Trouble Développemental de la Coordination
TEP : Tomographie à Emission de Positons
TSA : Trouble du Spectre Autistique
TSS : Trouble du Spectre Schizophrénique

INTRODUCTION

La schizophrénie est un trouble psychique grave, fréquent puisqu'il concerne environ 1% de la population et se déclare à un âge jeune. Une surmortalité et un lourd handicap sont la marque de cette pathologie chronique. Les hospitalisations sont fréquentes et parfois très longues. Les médicaments antipsychotiques ne sont que partiellement efficaces. Les manifestations cliniques sont très hétérogènes d'un individu à l'autre. Les mécanismes étiopathogéniques et physiopathologiques sont encore mal élucidés. Ainsi, redéfinir de nouveaux modèles de classifications diagnostiques afin de mieux intervenir au niveau thérapeutique, de façon ciblée et personnalisée, est un enjeu de santé publique et sociétal.

L'identification de marqueurs cliniques et biomarqueurs aurait différentes finalités : définir des sous-types de schizophrénie à la sévérité et évolution distinctes, établir des diagnostics différentiels, notamment lors d'un premier épisode psychotique, aider à l'identification des phases prodromiques et prédire le risque de transition vers la psychose, guider les stratégies thérapeutiques par une valeur de marqueur de réponse au traitement. Aussi, la recherche d'endophénotype, permettrait de mieux comprendre la physiopathologie en mettant en lien des particularités phénotypiques avec leur substrat génétique.

Un des domaines qui gagne à être plus profondément investi dans le champ de la recherche de marqueurs cliniques concerne la motricité. Les anomalies neuromotrices sont décrites dans des récentes méta-analyses comme ayant un potentiel de marqueur avec différentes utilités, en recherche et en pratique clinique. Ce sont des signes cliniques subtils mais suffisamment constants, décrits dans les anciennes classifications, qui reflètent une altération du développement cérébral. Leur présence bien avant le début de la maladie rentre dans le cadre de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, modèle étiopathogénique qui prévaut actuellement.

Nous nous sommes demandé, au vu d'une littérature encore insuffisante sur le sujet, si un phénotype moteur bien défini, telle que la dextérité, en tant qu'habileté de la motricité volontaire à utiliser ses mains pour manipuler adéquatement des objets, pouvait répondre en la qualité de bon marqueur, dans les différents objectifs cités. En effet, les méta-analyses sur les anomalies neuromotrices en tant que

marqueur à différente valeur, soulignent systématiquement une forte hétérogénéité des résultats par un biais de mesure non négligeable, et appellent à la standardisation des outils d'évaluations de la motricité.

Pour cela, nous avons entrepris une revue narrative de la littérature avec analyse critique.

I – RAPPELS THEORIQUES

I – 1 – La schizophrénie

I – 1 – 1 – Définitions

I – 1 – 1 – 1 – Présentation et données épidémiologiques

La schizophrénie est un trouble psychique grave qui concerne environ 23,6 millions de personnes dans le monde, soit 1 personne sur 300 (Solmi et Seitidis 2023)(1). Cette maladie chronique est responsable d'un handicap lourd et d'une espérance de vie plus courte qu'en population générale, d'environ 15 années (Chan et Correll 2023)(2). Le risque de décès prématuré s'explique par des pathologies somatiques associées et par un taux de suicide important notamment lors du Premier Episode Psychotique (PEP) (Correll et Solmi 2022)(3). La schizophrénie entraîne très souvent un handicap majeur, avec une incapacité à avoir un travail, une bonne insertion sociale, à vivre en toute autonomie(1). Les enjeux de prise en charge par la société sont majeurs. Les hospitalisations sont fréquentes et parfois très longues. Les médicaments antipsychotiques (AP) sont indispensables mais partiellement efficaces.

La schizophrénie se déclare à un âge jeune, à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, et concerne autant les hommes que les femmes. La chronicité est la signature de ce trouble. Seuls 14% des patients se rétabliraient, c'est-à-dire retrouveraient un bon fonctionnement social en plus d'une rémission symptomatique, sur plusieurs années (Jaaskelainen et Juola 2013)(4). Une grande partie des patients avec schizophrénie ou « Patient With Schizophrenia » (PWS) connaissent une évolution relativement favorable, en rémission partielle. La stabilité clinique est tout de même accompagnée de symptômes résiduels et de problèmes de fonctionnement notamment sur le plan social. L'évolution peut se faire sur un mode récurrent, avec des périodes de rechute et de rémission plus ou moins longues. Pour environ 20% des PWS, la pathologie va s'aggraver au fil du temps. De rares cas évoluent vers des formes démentiennes.

I – 1 – 1 – 2 – Un diagnostic clinique

La schizophrénie se caractérise par une profonde distorsion du champ de la pensée, des perceptions et des émotions. Les symptômes psychotiques à titre d'idées délirantes ou hallucinations sont les plus mais pas systématiquement présents. Une désorganisation de la pensée est à l'origine d'une profonde altération du fonctionnement de l'individu, un discours décousu, et induit parfois une désorganisation comportementale extrême. Ces différents symptômes sont regroupés sous le concept des symptômes « positifs ». Les symptômes négatifs désignent : un dysfonctionnement de l'expressivité des émotions avec une propension à l'émoussement de l'expression des affects, ou bien des réponses affectives inadéquates, une perte de motivation et de l'intérêt à faire les choses (avolition et aboulie), de la sensation de plaisir (anhédonie), un appauvrissement du discours (alogie) et des relations sociales. Les présentations cliniques sont très variables. La symptomatologie impacte significativement le fonctionnement de l'individu, sur le plan personnel, social, ou professionnel. Les critères du *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders version 5*, (DSM-V)(5) sont exposés en annexe (**Annexe I**). Si les symptômes psychotiques peuvent être très bruyants et enclencher les premiers contacts avec les soins, c'est surtout l'importance et la persistance des symptômes négatifs qui vont être à l'origine d'un handicap parfois sévère (Tamminga et Buchanan 1998)(6).

Le mode de début de la maladie est parfois brutal mais il est le plus souvent insidieux, retardant la prise en charge (Fond et Boyer 2018)(7). Nous développerons ultérieurement la période prodromique. La durée de psychose non traitée ou *Duration of Untreated Psychosis* (DUP) est la période entre les premières manifestations et les premiers soins, le plus souvent définis par la mise en route d'un premier traitement antipsychotique. Une DUP longue est associée à une moins bonne réponse au traitement et un moins bon pronostic à long terme (Van Dee et Schnack 2023)(8).

D'autre part, il existe des formes de schizophrénie à début précoce (avant l'âge de 18 ans), et à début très précoce (avant l'âge de 13 ans). Ces formes sont rares et sévères (Driver et Thomas 2020)(9).

I – 1 – 1 – 3 – Signes moteurs associés

Les dimensions psychopathologiques que nous venons d'évoquer concernent les symptômes majeurs de la schizophrénie, qui font la base du diagnostic des classifications actuelles. A côté de ces symptômes principaux, sont associés des troubles cognitifs, des anomalies neuromotrices, de même que d'autres comorbidités (troubles anxieux, dépressifs, troubles de l'usage de substances...)

Les fonctions neurocognitives déficitaires sont variables et sans profil spécifique (Tschentscher et Woll 2023, Heinrichs et Zakzanis 1998)(10,11). Les déficits sont nombreux et fréquents, dès les stades prodromiques, et contribuent fortement au handicap (Tammimga et Buchanan 1998)(6). Cependant, ils demeurent stables dans le temps. Sont aussi présents des déficits en cognition sociale (Weinreb et Li 2022)(12).

Les anomalies neuromotrices sont fréquentes mais ne constituent pas la cause principale de handicap. Historiquement, avant l'avènement des traitements antipsychotiques dans les années 1950, la clinique psychiatrique intégrait l'étude des signes moteurs dans les critères majeurs des grands syndromes psychiatriques. Les observations cliniques portaient sur le recueil des signes neuromoteurs, fréquents, manifestations externalisées facilement descriptibles. Kraepelin proposait de développer des méthodes d'analyses graphomotrices par l'étude de la signature des patients. Aux alentours des années 50s à 80s, l'étude de la motricité a été principalement motivée par l'induction de syndromes extra-pyramidaux (SEP) par les antipsychotiques (AP), neuroleptiques (NL) à cette période-là. Un regain d'intérêt récent pour l'étude des signes neuromoteurs souligne bien qu'ils sont primitifs et intrinsèquement liés au processus psychotique et notamment la schizophrénie (Hirjak et Thomann 2015)(13). L'étude des patients encore naïfs (qui n'ont jamais eu) de traitements AP confirme leur présence antérieure à l'administration de la médication. Ces différents signes moteurs ne sont pas spécifiques de la schizophrénie. On les retrouve aussi dans d'autres troubles psychiatriques tels que les troubles bipolaires, le trouble obsessionnel-compulsif, les troubles neurodéveloppementaux... (Hirjak et Meyer-Lindenberg 2018)(14). Cependant, ils sont très fréquents et constants dans la schizophrénie. Ils sont présents tout au long du processus pathologique. Ils sont retrouvés dans les Troubles du Spectre Schizophrénique (TSS), (Walther et van Harten 2020)(15), et chez les individus apparentés indemnes de

troubles psychiatriques (Neelam et Garg 2011)(16). Ces anomalies neuromotrices regroupent les mouvements anormaux involontaires, les signes neurologiques légers et le cas particulier du syndrome catatonique.

Les anomalies de la motricité involontaire (ou réflexe ou extrapyramidale) sont rapportées avant l'introduction d'un AP, mais sont très souvent induits par les NL (dyskinésies), en référence à leur définition. L'ensemble de certaines anomalies extrapyramidales sont regroupées sous le terme de syndrome parkinsonien (tremblements fins, rigidité, bradykinésie).

Les signes neurologiques légers ou *Neurological Soft Signs* (NSS) font de plus en plus l'objet de recherche dans le champ de la schizophrénie. Les NSS sont mesurés par une évaluation neurologique méticuleuse donnant lieu à une variété d'échelles et englobent plusieurs dimensions. La première dimension « intégration sensorielle » est explorée par des tests de graphesthésie par exemple. La deuxième dimension « intégration motrice » regroupe les fonctions de « coordination motrice » et les capacités de « séquençage d'actes moteurs complexes ». Ces deux sous-dimensions motrices s'évaluent principalement au moyen de reproduction de mouvements volontaires des membres, des mains, des doigts... Certaines de ces tâches manuelles seront décrites ultérieurement, car elles s'inscrivent dans le cadre d'une mesure d'une composante de la dextérité. Une troisième dimension concerne les réflexes archaïques.

En résumé, il n'y a pas de signes pathognomoniques de la schizophrénie, le diagnostic est clinique et repose sur l'importance des symptômes principaux, leur installation dans le temps et leurs conséquences sur le fonctionnement. Le trouble schizophrénique est aussi profondément marqué par une perte de continuité de la conscience de Soi. Dans la théorie centrale de Frith (Bulot et Thomas 2007)(17), il s'agit d'un trouble de l'agentivité, c'est-à-dire le fait d'identifier et de ressentir ses pensées, ses actions et ses émotions comme étant pleinement à soi.

La présentation des tableaux syndromiques est très hétérogène. Les nouvelles approches cliniques tendent à vouloir inclure l'étude de la motricité, insuffisamment explorée, dans les critères des nouvelles

classifications à venir et recherche de marqueur de la pathologie (Hirjak et Meyer-Lindenberg 2018)(18). Une clinique actuelle basée principalement sur le recueil de symptômes, laisserait de nouveau une place plus importante à l'étude de signes cliniques, manifestations comportementales externalisées, plus objectivables et quantifiables par l'examineur.

I – 1 – 1 – 4 – Aparté sur les troubles du spectre schizophrénique

Dans les classifications actuelles, d'autres entités cliniques sont décrites aux côtés de la schizophrénie, car étant proche dans leurs présentations symptomatiques avec des symptômes psychotiques et de désorganisation au premier plan, mais différant dans leur mode de déclenchement, de résolution, de leur temporalité, de pronostic. Il y a un continuum psychotique entre les entités nosographiques des TSS : trouble Schizo-Affectif (SA) caractérisé par des épisodes thymiques significatifs, comme retrouvés dans le trouble bipolaire, le trouble psychotique bref avec des symptômes psychotiques francs mais rapidement résolutifs, le trouble schizophréniforme qui ne remplit pas non plus les critères de durée et peut être un diagnostic provisoire.

I – 1 – 1 – 5 – Etat mental à risque de transition vers la psychose

Nous avons décrit la phase d'état de la maladie, mais une phase latente ou subclinique existe très souvent, avec des premières manifestations prodromiques.

Cette phase précède la survenue du PEP pendant laquelle sont retrouvés des symptômes d'ordre psychotique mais non francs, et des symptômes non psychotiques, accompagnés d'une altération du fonctionnement. Cette période serait présente chez une très grande majorité des individus ayant fait un PEP. Mais la majorité des individus présentant un Etat à Risque Mental pour une transition vers la Psychose (EMR-P) ne connaîtront pas une évolution vers la schizophrénie (Fusar-Poli et Bonoldi 2012)(19). Le concept d'EMR-P est aussi désigné dans la littérature par les termes *Ultra-High Risk* (UHR) ou *Clinical High Risk* (CHR). La période prodromique peut s'étaler sur des années avant un contact avec les soins et concerne des adolescents principalement (Krebs et Magaud 2014)(20).

On regroupe les EMR-P en 2 grandes catégories de manifestations cliniques : les symptômes psychotiques positifs (idées délirantes et/ou hallucinations) atténués (de faible intensité), et les symptômes psychotiques avérés mais brefs, auto-résolutifs et intermittents. D'autres symptômes accompagnent ces manifestations psychotiques et peuvent même être plus précoces, les perturbations cognitives et les symptômes négatifs, et quelques anomalies d'ordre perceptuel, cet ensemble pouvant être désigné comme symptômes de base. On peut se demander si certaines manifestations motrices pourraient être considérées comme prodromiques ?

Selon l'étude prospective de Lin et Wood 2015(21), la plupart des EMR-P qui auront transité vers un PEP le seront, dans 73% des cas, dans le cadre d'un diagnostic de schizophrénie, ou bien d'un trouble schizophréniforme ou trouble schizo-affectif. Dans les autres cas, le diagnostic sera celui d'un trouble bipolaire ou un épisode dépressif caractérisé avec symptômes psychotiques, ou encore un épisode psychotique induit par une substance.... Une partie des EMR-P qui n'auront pas transité vers un tableau psychotique franc resteront symptomatiques et dysfonctionnels.

Les enjeux de détection et de prise en charge précoce personnalisée des EMR-P sont majeurs face au risque de déclaration d'un trouble schizophrénique dans l'espoir d'empêcher ou au moins retarder l'entrée dans la maladie. Les EMR-P doivent faire l'objet d'une prise en charge spécialisée car ils constituent aussi une réelle altération pathologique en soi avec des conséquences néfastes pour le fonctionnement scolaire, professionnel et social, et s'accompagnent souvent d'un risque suicidaire.

Ainsi, on peut considérer que la schizophrénie évolue en trois étapes (**figure 1**) : la phase prodromique, le PEP et la période critique de 2 à 5 ans qui suit, et la phase chronique (Mc Gorry et Hickie 2006, Millan et Andrieux 2016)(22)(23).

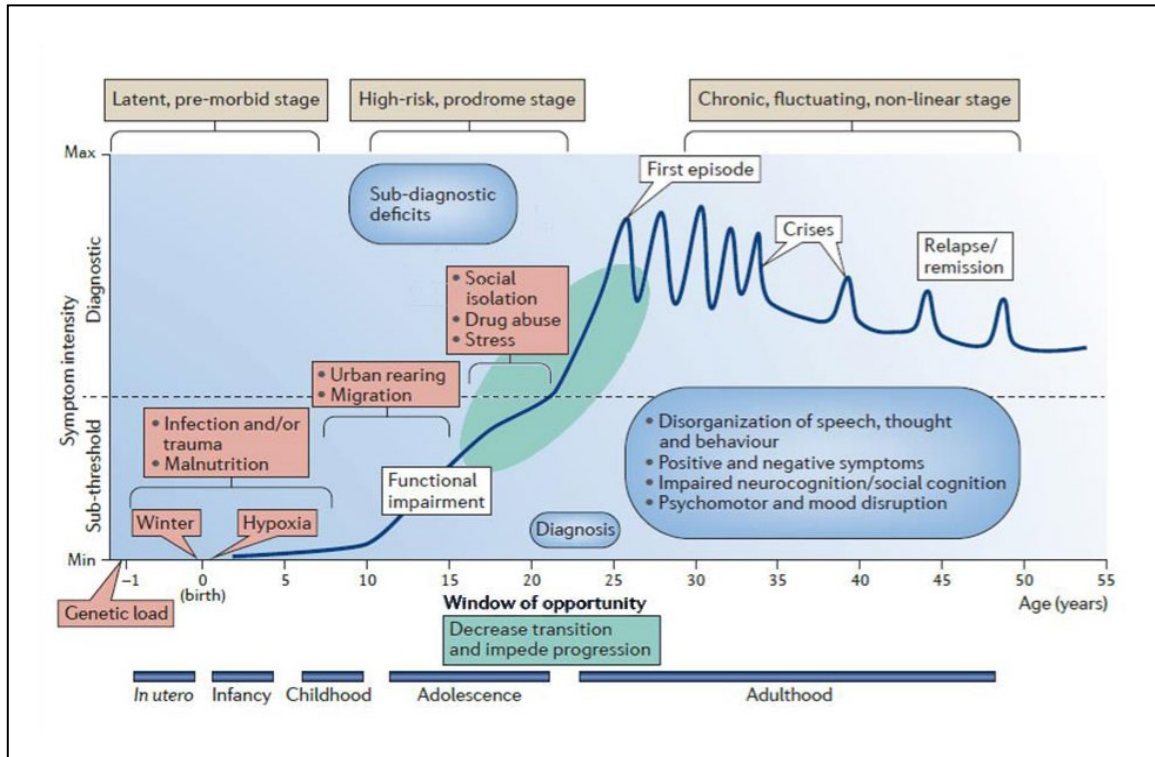


Figure 1. Trajectoire d'évolution de la schizophrénie d'après Millan et Andrieux 2016(23)

En rose : facteurs de risque génétiques et environnementaux

I – 1 – 1 – 6 – Quelques éléments de physiopathologie

- Altérations cérébrales morphologiques

Les premières images en scanner montraient des élargissements des ventricules cérébraux (Johnstone et Crow 1976)(24). Ensuite, en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) anatomique, ont été décrites des réductions de volume de substance grise, au niveau du cortex frontal et préfrontal, pariétal, temporal, de l'insula, de l'hippocampe, du cervelet, des ganglions de la base, du thalamus... (Qi et Wang 2022, Cui et Li 2022, Chee et Chua 2020, Ding et Ou 2019, Gao et Zhang 2018)(25–29) aboutissant à une diminution de l'épaisseur corticale (Sun et Xiao 2023, Banaj et Vecchio 2023)(30,31). Des anomalies de la substance blanche sont détectées avec une baisse de son volume ou un excès de matière désorganisée à de multiples localisations, concernant le corps calleux, la capsule interne... (Zhao et Lau 2022, Carreira et Borgan 2022, Chee et Chua 2020)(27,32,33). Certaines de ces anomalies s'étendent

avec la chronicité (Torres et Duran 2016)(34). Les analyses de tissu cérébral en post-mortem montrent une désorganisation localisée des couches cellulaires corticales, une diminution de la taille ou de la densité neuronale, une atrophie dendritique, des signes de dégénérescence (Roeske et Kondari 2021, Arnold et Trojanowski 1996, Zhao et Lau 2022)(32,35,36).

- **Perturbations fonctionnelles**

Les données d'IRM fonctionnelle convergent vers des hyper ou hypo-activations de certaines régions en imagerie de repos ou concomitante à une tâche cognitive ou motrice (Yao et Zhang 2024, Qi et Wang 2022, Gao et Zhang 2018)(25,29,37). Par exemple une dysconnectivité entre zones est constatée en frontopariétale, fronto-lobulaire, cortico-sous-corticale (Grot et Smine 2024, Percie du Sert et Unrau 2023)(38,39).

- **Altérations neurochimiques**

L'imagerie métabolique et fonctionnelle en Tomographie à Emission de Positons (TEP) permet l'étude de l'implication de certains neurotransmetteurs dans la schizophrénie : la dopamine, le glutamate, le GABA, pour les principaux... La littérature afflue sur le rôle du glutamate (Sydnor et Roalf 2020)(40) et l'implication de son récepteur N-acétyl-D-Aspartate (NMDA) dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Des perturbations du système immunitaire sont mises en lumière ces dernières décennies, et soulignent le rôle de la neuro-inflammation, ouvrant des pistes de recherche de nouvelles cibles thérapeutiques (Bioulac et Debré 2020)(41).

Ainsi, des anomalies morphologiques et fonctionnelles hétérogènes, localisées ou largement diffuses sont associées au diagnostic de schizophrénie. Certaines anomalies cérébrales sont objectivées dans les EMR-P (Jalbrzikowski et Hayes 2021)(42).

I – 1 – 2 – Etiopathogénie

Les mécanismes étiopathogéniques de la schizophrénie ne sont pas encore clairement bien compris. Les processus neurobiologiques impliqués ont une origine complexe polyfactorielle, englobant des facteurs génétiques et environnementaux. Le rôle de l'épigénétique est de plus en plus valorisé dans l'explication de la genèse du trouble. Les manifestations de la pathologie se déclarent à l'âge adulte, mais des signes d'anomalies du neurodéveloppement ont été repérés bien avant le déclenchement de la pathologie. L'interaction de facteurs génétiques et environnementaux impactent le neurodéveloppement dès la période prénatale et post natale, durant l'enfance et l'adolescence (**figure 1**), et n'induiront des symptômes qu'à l'arrivée à une étape de maturation plus tardive du développement cérébral. C'est l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, expliquée par Weinberger en 1986(43).

Des individus concernés par un risque génétique plus élevé qu'en population générale ne développeront pas forcément la pathologie. L'exposition à parfois de multiples facteurs environnementaux n'induiront pas la déclaration du trouble. On parle du modèle stress-vulnérabilité pour mieux rendre compte du risque de schizophrénie. Des facteurs de stress environnementaux rencontrent une vulnérabilité génétique. Nous énoncerons séparément les différents facteurs de risques génétiques et environnementaux identifiés aujourd'hui, mais gardons à l'esprit que l'étiopathogénie est polyfactorielle, avec des actions précoces et différées au cours du processus.

I – 1 – 2 – 1 – Facteurs génétiques

Le taux d'héritabilité de la schizophrénie a été estimé comme haut, entre 60 et 80%, selon la méta-analyse de Sullivan et Kendler en 2003(44) portant sur les études de jumeaux, ainsi que sur la base de registres familiaux internationaux plus récents.

Les études d'association pangénomique ou *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), reposant sur des méthodes de séquençage du génome entier et sur des échantillons d'individus très large, ont permis d'identifier plus de 150 loci génétiques associés à la schizophrénie (Dennison et Legge 2020)(45). Les explications qui priment actuellement sont la sommation de multiples variants génétiques à petite taille

d'effet individuel. De multiples gènes sont concernés par des duplications, délétions ou mutations, comme de multiples anomalies sont retrouvées pour un seul gène. Ces gènes sont impliqués dans le fonctionnement des récepteurs dopaminergiques D2, dans la transmission glutamatergique, la plasticité synaptique, les canaux ioniques calciques, la réponse immune avec le complément C4... (Wahbeh et Avramopoulos 2021)(46). Des formes particulières de syndrome génétique très à risque de présenter une schizophrénie font aussi l'objet de recherche pour comprendre ses mécanismes physiopathologiques, comme le syndrome de délétion 22q11.2, ou syndrome vélo-cardio-facial, ou encore syndrome de DiGeorge (Cheon et Bearden 2022, Provenzani et Damiani 2022)(47,48).

Les GWAS ont permis d'établir des scores de risque polygénique pour un trouble précis, *Polygenic Risk Score* (PRS). Le PRS est utilisé pour prédire la probabilité de la survenue d'une maladie ou d'une caractéristique phénotypique chez un individu en fonction de son profil génétique. L'application des PRS dans le champ de la schizophrénie (PRS-SCZ) a montré un lien entre des hauts scores de PRS-SCZ et le temps cumulé en hospitalisation, la prédiction de la symptomatologie négative (Mistry et Harrison 2018)(49).

I – 1 – 2 – 2 – Facteurs environnementaux

Les facteurs de risque anténataux et périnataux significativement associés au diagnostic de schizophrénie sont nombreux, et ont fait l'objet d'une étude parapluie (analyse de toutes les méta-analyses regroupées sur un sujet), (Davies et Segre 2020)(50). Parmi les 30 facteurs de risque significatifs identifiés : l'exposition à des agents infectieux pendant la grossesse (avec une forte implication du virus *Herpes Simplex Virus de type 2* (HSV2), et de l'agent de la toxoplasmose), le stress maternel et la malnutrition pendant la grossesse, la rupture prématurée des membranes, l'hypoxie fœtale...

Les facteurs de risque post-nataux, chez le nourrisson puis dans l'enfance, consistent majoritairement en l'exposition à des stress psycho-sociaux, (Varchmin et Montag 2021)(51) désignant les abus

émotionnels, physiques et sexuels, ainsi qu'une altération de la communication parentale, le statut d'enfants migrants et la vie en milieu urbain.

Sont aussi retrouvés chez l'adolescent et l'adulte l'urbanité, les discriminations et le statut de migrant, les événements de vie aversifs, (Grover et Varadharajan 2024, Pignon et Szoke 2023, Varchmin et Montag 2021)(51–53), et l'exposition au cannabis (Marconi et DiForti 2016)(54).

En résumé, c'est l'exposition à certains facteurs de risque sur fond de susceptibilité génétique qui expliquerait l'entrée dans le trouble. Le modèle de l'interaction gène-environnement (Van Os 2008)(55), tente d'expliquer l'effet synergique, multiplicatif de l'action de facteurs environnementaux et génétiques. Cela souligne le rôle de mécanismes épigénétiques, soit le contrôle de l'environnement sur l'expression des gènes. L'hypothèse neurodéveloppementale signifie que ces interactions ou expositions cumulatives se produiraient à des phases critiques pour le neurodéveloppement.

I – 1 – 2 – 3 – Le modèle neurodéveloppemental

L'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie a été soulevée par Thomas Clouston en 1891(56), avant le développement du concept de « dementia praecox » par Kraepelin. Cette hypothèse étiopathogénique a été reprise plus récemment (Murray et Lewis 1987, Weinberger 1986, 1996)(43,57) et propose avec le « 2-hits model » : une action combinée de facteurs de vulnérabilité et/ou environnementaux qui interfèrent avec la maturation cérébrale à des périodes cruciales, dès la vie intra-utérine lors d'une 1^{ère} frappe, et de facteurs plus tardifs pendant l'adolescence, qui contribuent au déclenchement de la maladie, lors d'une 2^{ème} frappe. On assiste à une séquence temporelle d'altérations successives du développement de l'individu en lien avec les processus de maturation cérébrale.

- Le développement du système nerveux central

Plusieurs phases vont débiter dès la vie intra-utérine au niveau cellulaire : la prolifération, la différenciation en cellules neuronales et la migration cellulaire dans la constitution du Système Nerveux Central (SNC). Vient ensuite la synaptogénèse (Tau et Peterson 2010)(58). Les prolongements des

neurones, axone et dendrites se développent et les contacts synaptiques se multiplient. Elle commence à s'établir pendant le 2^{ème} trimestre de la grossesse et se poursuit tout au long de la vie. Les réseaux neuronaux se remodelent drastiquement pendant l'adolescence avec le concept de « pruning » ou élagage synaptique physiologique. Cette période constitue une fenêtre critique de vulnérabilité pour le risque de schizophrénie.

- Mécanismes cellulaires et moléculaires du le neurodéveloppement

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les études du génome ont identifié des anomalies de gènes impliqués dans les processus de développement des cellules neuronales, comme la formation synaptique en phase prénatale (Tromp et Mowry 2021)(59). Par ailleurs, des variants génétiques sont partagés avec des grands troubles neurodéveloppementaux comme les Troubles du Spectre Autistique (TSA), (Tromp et Mowry 2021)(59).

La technologie des cellules souches pluripotentes induites permet aujourd'hui de mieux comprendre les effets de certaines anomalies génétiques impliquées dans la schizophrénie sur le fonctionnement cellulaire, en suivant les stades du développement de la cellule neuronale. Ont été mis en évidence de multiples mécanismes impliquant le dysfonctionnement des facteurs de croissance neuronale, de différenciation et d'organisation des différents types cellulaires, des anomalies de l'excitabilité neuronale, le fonctionnement synaptique... entravant le processus de neurogénèse (Schmitt et Falkai 2023, Notaras et Lodhi 2021)(60,61).

Les modèles animaux reproduisent aussi ces altérations neurodéveloppementales en séquence temporelle différée. Une étude chez le rat (Lipska 2004)(62) montre qu'une microlésion transitoire de l'hippocampe ventrale appliquée en période néonatale, conduit lorsqu'ils arrivent à l'âge adulte, à un dysfonctionnement synaptique et cellulaire du cortex préfrontal associés aux changements comportementaux connus de la schizophrénie.

Il est difficile de situer les périodes de développement pendant lesquelles les différents facteurs vont enclencher des altérations. Des signes cliniques peuvent constituer des indices externes, reflétant la précocité de ces atteintes neurobiologiques.

- **Un faisceau d'arguments cliniques pour l'hypothèse neurodéveloppementale**

En phase prémorbide, de la naissance à l'enfance, des particularités neurodéveloppementales sont décrites dès les années 1950 (Fish 1977)(63) dans le champ du développement du langage, de la communication, du développement affectif, cognitif, et du développement psychomoteur, des futurs PWS (Uher et Pavlova 2024, Jones et Rodgers 1994, Dickson et Laurens 2012, Thomas et Genest 2011)(64–67). Des particularités sont aussi décrites sur le plan de la morphologie de ces enfants, persistantes à l'âge adulte, soulignant le caractère pandéveloppemental du processus pathologique.

Des dysfonctionnements neuromoteurs sont largement rapportés : des troubles du tonus et des réflexes chez le nouveau-né, un retard d'acquisitions des habiletés motrices chez le nourrisson et jeune enfant (Filatova 2017)(68), des déficits subtils de la motricité volontaire globale et fine que nous détaillerons plus tard, des signes moteurs involontaires dans l'enfance et l'adolescence.

Les troubles du langage concerneraient ses différentes modalités. Sur le plan émotionnel, une forte anxiété sociale et une labilité émotionnelle sont plus présentes. Des troubles des apprentissages scolaires s'expliqueraient aussi par l'existence de troubles cognitifs, des troubles du langage...

La fréquence d'anomalies physiques mineures (Weinberg et Jenkins 2007, Bora 2022)(69,70) témoigne d'atteintes du développement pendant l'embryo et la foetogenèse. Ces anomalies sont des dysmorphies (de l'axe, de la face, des membres) subtiles, pouvant être multiples, qui souvent passent inaperçues. On retrouve au niveau des mains, des anomalies de longueur et forme des doigts et des dermatoglyphes (Golembo-Smith et Walder 2012)(71).

Des anomalies de la latéralité (dominance d'un hémicorps) sensorielle et motrice, sont plus fréquentes. La schizophrénie, comme pour certains troubles neurodéveloppementaux (dyslexie, TSA), est connue

pour compter plus d'individus non-droitiers qu'en population générale (Packheiser et Papadatou-Pastou 2023, Markou et Ahtam 2017)(72,73).

Le pied dominant gauche serait plus représenté (Akabalieva 2023, Schiffman et Pestle 2005)(74,75). L'œil dominant gauche aussi (Schiffman et Pestle 2005)(74), et cette particularité serait plus associée à la présence d'anomalies physiques mineures (Akabalieva 2023)(76).

Toutes ces anomalies de l'asymétrie morphologique et fonctionnelle, pourraient refléter une altération du processus de latéralisation qui aurait lieu à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse (Kasprian et Langs 2011)(77). Les aires cérébrales se spécialisent en se répartissent de façon asymétrique entre les deux hémisphères cérébraux.

Ces différents signes prémorbides seraient d'autant plus marqués dans les formes de schizophrénie à début précoce (Vourdas et Pipe 2003)(78). La part génétique est fortement impliquée dans ces formes de trouble (Fernandez et Drozd 2019)(79).

En résumé, ces signes prémorbides de vulnérabilité pour la schizophrénie sont fréquents mais subtils. Ils reflètent une altération précoce et diffuse du développement et de la maturation du SNC.

- **Arguments paracliniques**

Il est rare de disposer de données d'imagerie cérébrale en phase prémorbide, en dehors d'études sur des populations à risque familial, comme des examens réalisés chez les nouveau-nés prématurés de mère atteinte de schizophrénie. Des hémorragies intra et périventriculaires étaient plus fréquentes chez ces enfants qui avaient déclaré une schizophrénie et qui étaient associées à une atteinte motrice précoce (Cannon et Murray 1998)(80).

Des troubles neuromoteurs et émotionnels rapportés dans les premières années de vie étaient fortement corrélés avec une dilatation des ventricules latéraux et une réduction du volume cérébral à l'âge adulte chez des PWS (Walker et Lewine 1996)(81).

I – 1 – 3 – Prise en charge thérapeutique

Actuellement, la prise en charge repose sur une approche bio-psycho-sociale, et la pierre angulaire reste les traitements médicamenteux, dans un contexte de prise en charge globale pluridisciplinaire et personnalisée. Les enjeux de prise en charge précoce sont primordiaux (Birchwood et Todd 1998)(82). Des prises en charge spécifiques des PEP avec création d'équipes et de centres de soins dédiés se multiplient. Une prise en charge précoce et une stabilité dans les deux premières années prédit une évolution favorable dans 50% des cas, selon des échelles de fonctionnement, (Harrison et Hopper 2001)(83). Les interventions en population jeune à risque clinique sont aussi un des leviers d'action à prioriser (Devoe et Farris 2020)(84).

I – 1 – 3 – 1 – Les traitements pharmacologiques

Les molécules AP ont fait leur apparition dans les années 1950 et restent depuis le traitement principal. Les AntiPsychotiques Atypiques (APA), préconisés en première intention, sont mieux tolérés sur le plan neurologique que les NL, mais non dépourvus d'effets indésirables, notamment sur le plan métabolique (Nasrallah 2007, Hasan et Falkai 2013)(85,86). Les formes de schizophrénie résistantes concerneraient environ 36% des PWS (Diniz et Fonseca 2023)(87). Les AP sont à instaurer le plus précocement possible. Plus courte est la DUP, meilleur est le pronostic (Franco-Rubio et Puente-Martinez 2024, Harrison et Hopper 2001)(83,88).

I – 1 – 3 – 2 – Les interventions psychosociales

De nombreuses recommandations internationales s'accordent pour désigner les interventions psychosociales comme mesures centrales dans le parcours de soins (Solmi et Croatto 2023)(89). Ces mesures regroupent : la psychoéducation, les Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC), l'entraînement aux habilités sociales et la Remédiation Cognitive (RC).

D'autres types de thérapies ont leur place. Citons juste l'importance de l'activité physique adaptée et régulière, la place de l'ergothérapie dans les aménagements du quotidien, l'intérêt de l'art-thérapie et des activités manuelles (Ribmayer et Kambeitz 2024, Korman et Stanton 2023)(90),(91).

En conclusion, dans l'optique d'une psychiatrie individualisée, de nouveaux modèles cliniques sont en cours d'élaboration pour mieux rendre compte de la multiplicité des tableaux cliniques, des mécanismes de progression de la pathologie et de la valeur prédictive que pourraient avoir certains facteurs pour mieux situer le patient dans l'évolution de sa maladie.

I – 1 – 4 – Nouvelles approches cliniques et stratégies thérapeutiques

I – 1 – 4 – 1 – Le modèle de staging

Des classifications basées sur le modèle de staging, utilisé initialement en oncologie, ont vu le jour ces deux dernières décennies dans le champ de la psychiatrie (McGorry et Hickie 2006)(22). Cette approche clinique vise à situer le patient dans le processus de la pathologie schizophrénique selon le niveau d'extension de la pathologie à un instant t, et du stade évolutif. La recherche tend à caractériser au mieux ces états et comprendre les facteurs de progression d'un stade (ou grade) à l'autre, afin de déterminer des cibles thérapeutiques les plus précises et individualisées possibles, et surtout de mettre en place des actions aux stades les plus précoces. Pour cela, des pistes d'identification de marqueurs et biomarqueurs sont en plein essor (**figure 2**).

I – 1 – 4 – 2 – Recherche de marqueurs

La recherche tend à se préciser quant à l'identification de marqueurs cliniques et de biomarqueurs dans la schizophrénie. « Un biomarqueur est une donnée objectivement mesurable et aisément accessible apportant une indication prédictive, diagnostique et/ou pronostique sur un processus pathologique et sa réponse à une stratégie thérapeutique » (Bioulac et Debré 2020)(41). Ils reflètent un processus

pathologique à un niveau d'analyse donné. Il existe différents types de biomarqueurs en fonction du niveau d'analyse de la mesure (génétique, moléculaire, cellulaire...) et du moyen de recueil de celle-ci : (en neuroimagerie, par les dosages plasmatiques, la ponction lombaire...) Un bon biomarqueur doit être suffisamment sensible et spécifique. On peut imaginer à l'avenir une stratégie diagnostique et de soins basée sur la prise en compte de la combinaison de marqueurs cliniques avec des biomarqueurs pour avoir une suffisamment bonne spécificité et sensibilité de ces outils prédictifs. Un biomarqueur à lui seul avec une bonne spécificité et sensibilité est difficile à trouver.

Dans le contexte de la recherche sur les troubles schizophréniques, l'intérêt d'identifier des marqueurs cliniques et biomarqueurs est multiple. Il est important de disposer de marqueurs à valeur :

- Diagnostique (diagnostic précoce, diagnostic différentiel avec notamment les troubles bipolaires, psychoses non schizophréniques, particulièrement lors d'un PEP, typage pour discriminer différentes formes de schizophrénie)
- Pronostique (marqueur de sévérité et de progression)
- D'identification précoce et de prédiction du risque de transition dans les EMR-P
- Les marqueurs physiopathologiques permettent de comprendre les mécanismes en jeu, recherche d'endophénotypes (détaillé plus loin)
- De bonne réponse thérapeutique

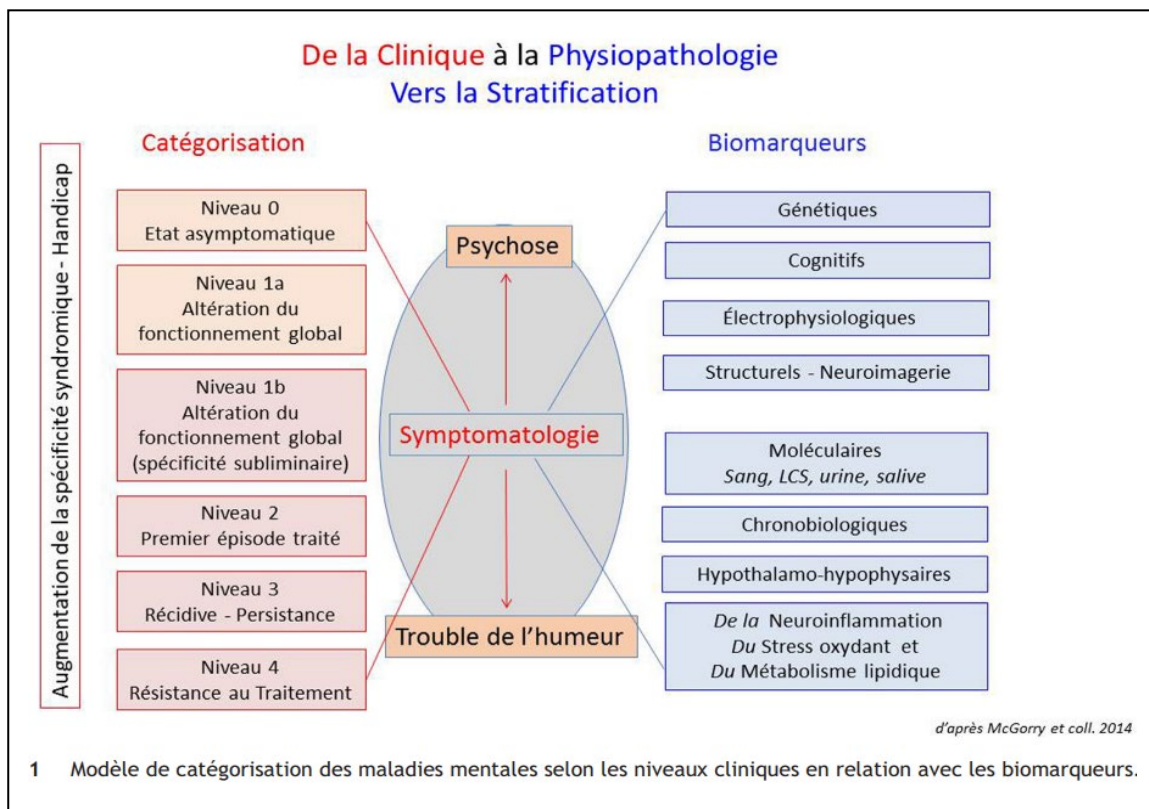


Figure 2. Nouveau modèle de catégorisation selon McGorry 2014, schéma issu de Bioulac et Debré 2020(41)

- Les endophénotypes comme marqueur de susceptibilité génétique

L'identification de phénotypes intermédiaires ou endophénotypes, permet de pallier la complexité de mesure des phénotypes cliniques classiques de la maladie (symptômes principaux) et de la difficulté de les mettre en lien avec les mécanismes neurobiologiques et génétiques sous-jacents (Allen et Griff 2009)(92). C'est un type de marqueur clinique ou paraclinique qui reflète la vulnérabilité génétique du trouble. Il est donc retrouvé à un degré moindre chez les apparentés sains à un PWS. Ce trait est aussi répandu en population générale mais bien moins intense que chez les apparentés sains. Il a la particularité

de représenter un déficit relativement spécifique de la pathologie, suffisamment constant (marqueur trait), et indépendamment de la phase d'état (retrouvée en dehors des épisodes aigus).

De nombreux traits cliniques sont étudiés comme potentiels endophénotypes de la schizophrénie : les anomalies physiques mineures (Xu, Chan et Compton 2011)(93), les NSS (Chan, Xu et Heinrichs 2010, Neelam et Garg 2011)(16),(94), les troubles moteurs, notamment extrapyramidaux (Koning et Tenback 2010)(95), les déficits cognitifs (Gur et Braff 2015, Snitz et McDonald 2006)(96),(97)... Des mesures paracliniques de neuroimagerie, d'électrophysiologie... sont explorés en tant qu'endophénotype (Allen et Griff 2009)(92).

- Pistes de recherche de marqueurs cliniques

Selon la méta-analyse de Pieters et Nadesalingam 2022(98), certaines anomalies motrices pourraient avoir une valeur prédictive pour le risque de transition psychotique, les issues cliniques et de fonctionnement, le fonctionnement cognitif et la réponse au traitement. Par exemple, moins de symptômes extrapyramidaux à l'instauration et à deux semaines de traitement antipsychotique serait prédictif d'une amélioration précoce indépendamment du dosage et de la molécule. De même, un bas niveau initial de NSS et de parkinsonisme lors d'un PEP, et leur diminution dans le temps, serait associé à un plus fort taux de rémission et d'amélioration sous traitement. Les mouvements anormaux involontaires sont en lien avec le risque de conversion indépendamment de la présence d'un traitement. Les NSS prédisent l'ancrage des symptômes négatifs ou le fonctionnement, l'apparition d'anomalies diffuses de la substance blanche à l'IRM à 1 an.

Des anomalies de la dominance motrice sont aussi pointées comme des potentiels indicateurs pronostiques. Le fait d'être gaucher serait associé à des symptômes plus sévères (Mundorf et Lischke 2024)(99). La dominance de l'œil gauche et la latéralité croisée seraient plus présentes chez les PWS avec forme résistante (Panov 2022)(100).

L'étude des anomalies neurologiques et motrices est un champ d'investigation encore insuffisamment exploré. Des études supplémentaires sont attendues en tenant compte de la nécessité d'homogénéiser les outils d'évaluations (Van Harten et Walther 2017)(101). Le phénotype moteur dans les études est parfois mal défini, difficile à caractériser. L'examen neurologique spécialisé est complet mais complexe, encore trop examinateur dépendant. Les NSS manquent de spécificité. Les données de la littérature sont contradictoires sur la pertinence de les utiliser comme marqueur « trait » (précoce et stable dans le temps, reflet des mécanismes physiopathologiques) ou marqueur « état » (variant avec l'intensité des manifestations symptomatiques à un moment donné). Cependant, à côté de l'intégration sensorielle et des réflexes archaïques, la composante de l'intégration motrice c'est-à-dire « coordination motrice » et « séquençage d'actes moteurs complexes » seraient impactées de manière plus consistante dans la schizophrénie (Bachmann et Schröder 2017, Bora et Akgül 2018)(102,103). Les résultats de méta-analyse seraient moins hétérogènes, pour l'atteinte de la « coordination motrice ». Dans le trouble bipolaire, la composante sensorielle est plus dégradée que la composante motrice, et la composante motrice moins altérée que dans la schizophrénie. Les substrats neuronaux des NSS tendent à être identifiés (Samson et Lahti 2022)(104).

- **Un phénotype moteur bien défini**

L'étude de la dextérité en tant qu'habileté motrice volontaire à utiliser adéquatement sa ou ses mains, comprend l'évaluation de la coordination motrice et le séquençage. Elle fait appel à l'aptitude à manipuler des objets et est évaluée par des outils standardisés et validés en psychomotricité. Leur utilisation en pratique clinique et en recherche semble assez simple et peu coûteuse. Des perturbations de la dextérité dans la schizophrénie ont déjà été rapportées dans la littérature.

La motricité globale a aussi été démontrée comme perturbée chez les PWS(105), et en tant que signe prémorbide. Cependant, elle reste difficile à mesurer. Elle sollicite simultanément différents segments corporels, dont les mécanismes neuronaux seraient plus difficilement évaluables. Le recueil des mesures de performance en dextérité semble plus aisé. Le résultat final est observable sur la disposition finale du

matériel manipulé en temps chronométré, grâce à la plupart des outils. De plus, la topographie cérébrale et fonctionnalité des réseaux moteurs de ce segment corporel impliqués sont déjà bien connus.

Du fait de ces différents avantages, explorer les performances en dextérité dans la schizophrénie en tant que marqueur à plusieurs niveaux d'intérêt semble pertinent. Mais avant d'annoncer nos objectifs, nous allons exposer les notions théoriques de psychomotricité nécessaires à la compréhension de la suite de notre exposé.

I – 2 – La dextérité

I – 2 – 1 – Notions théoriques sur la dextérité et le contrôle moteur

I – 2 – 1 – 1 – Définitions de la dextérité

La dextérité est un ensemble d'habiletés motrices du membre supérieur et en particulier de la main. Elle correspond à la capacité de réaliser volontairement des mouvements pour manipuler adéquatement des objets dans une tâche spécifique. Cette fonction motrice fait appel à la capacité de contrôler précisément et indépendamment les forces et les mouvements exercés par la main et les doigts en rapport avec les contraintes de l'environnement et le but de la tâche, dans un temps donné. On distingue deux types de dextérité, la dextérité manuelle ou globale, et la dextérité fine. La dextérité manuelle ou globale est grossière, elle fait appel aux mouvements des bras et des mains, pour déplacer des objets dans l'espace d'un point A à un point B par exemple. La dextérité fine ou digitale est associée à des mouvements fins et individuels des doigts afin de manipuler de petits objets avec précision. La fonction de dextérité est directement dépendante de plusieurs facteurs : des préhensions, de la coordination motrice, des habiletés acquises par l'entraînement consécutif à la manipulation d'objets (Scialom, Giromini et Albaret 2011)(106).

La dextérité implique différentes composantes (Térémetz 2016)(107). Le contrôle de la force permet de doser les forces et mouvements exercés par la main et les doigts sur l'objet. L'indépendance et le timing

du mouvement des doigts permettent une action simultanée ou individuelle des doigts, organisée en séquence temporelle. La précision du geste s'appuie sur une bonne coordination œil-main.

I – 2 – 1 – 2 – La latéralité manuelle

La latéralité correspond à la dominance fonctionnelle et neurologique d'une partie du corps par rapport à l'autre. La latéralisation est le processus développemental par lequel une prévalence motrice et perceptive se met en place dès la vie intra-utérine. Les aires cérébrales vont se spécialiser et se répartir de façon asymétrique entre les deux hémisphères. La latéralité motrice existe pour l'œil, les mains et les pieds. Elle est homogène lorsqu'elle correspond au même hémicorps pour les différents organes ou membres. Elle est plus souvent hétérogène ou croisée, avec par exemple l'œil gauche directeur chez un droitier manuel. La notion de dominance manuelle englobe deux aspects de la latéralité, la préférence manuelle et la performance manuelle. Nous utilisons de façon préférentielle l'une des deux mains dans la plupart des tâches motrices de préhension d'objets, c'est la préférence manuelle. Cette dominance a deux aspects, la latéralité fonctionnelle qui correspond à l'usage d'une main plutôt que l'autre pour une tâche de la vie quotidienne qui a été apprise, et la latéralité neurologique, qui est innée et spontanée et qui peut se mesurer par l'examen du tonus ou de certains mouvements spontanés (croisement spontané des bras). La dominance manuelle existerait dès la vie intra-utérine mais pourrait s'objectiver plus aisément à partir de l'âge de 3 ans (Scialom, Giromini et Albaret 2011)(106).

Il existe des tests pour déterminer la préférence manuelle comme le questionnaire d'Edinburg (Oldfield 1971)(108). C'est un auto-questionnaire sur les habitudes du sujet, qui comporte plusieurs items demandant à quelle fréquence est utilisée telle main pour chaque exemple de tâche, unimanuelle (tenir sa fourchette ou écrire par exemple) ou bimanuelle (la main située à l'extrémité la plus haute du balai par exemple). Dans les tâches bimanuelles, la main préférée ou dominante est dite directrice ; elle est plus fine dans sa manipulation et l'exploration de l'objet, la main non-dominante agissant comme support ou maintien. Le calcul du quotient de latéralité détermine la préférence manuelle et son intensité : entre « fortement droitier, droitier souple, ambilatéral, gaucher souple et fortement gaucher ».

La prévalence des gauchers forts est très faible dans la population, à l'inverse de celle des droitiers forts (Oldfield 1971)(108), groupe représenté à 90% dans la population générale (Papadatou-Pastou et Ntolka 2020)(109). La plupart des gauchers sont moins fortement latéralisés. Certaines tâches vont être réalisées de façon indifférenciée, ou systématiquement de la main droite pour un petit nombre de tâches spécifiques. L'individu ambimane ou ambilatéral, utilise indifféremment sa main droite ou gauche pour de nombreuses tâches. Mais cette indifférenciation ne laisse pas supposer une bonne performance. On le distingue de l'individu ambidextre qui sait utiliser ses deux mains de façon aussi habile pour un grand nombre de tâches.

Nous venons d'évoquer la préférence manuelle, illustrée par le test d'Edinburgh. En pratique, dans de nombreuses études, on détermine la latéralité manuelle du sujet uniquement par sa main d'écriture, ce qui ne reflète pas strictement la réelle dominance manuelle. Les performances de chaque main séparément et des deux en même temps, peuvent être mesurées, qualitativement et quantitativement, par des outils d'évaluation de la dextérité, que nous verrons plus loin. Ainsi la dominance manuelle s'établit de façon précoce et se façonne selon des facteurs génétiques, environnementaux et épigénétiques. Parmi les facteurs environnementaux, interviennent entre autres les facteurs socio-culturels, éducatifs.

Les gauchers sont représentés environ à 10% dans la population générale (Papadatou-Pastou et Ntolka 2020)(109). Dans la schizophrénie, une méta-analyse (Hirnshtein et Hugdahl 2014)(110) démontrent qu'il y a plus de non-droitiers en population avec schizophrénie qu'en population générale. Il n'y aurait pas forcément plus de gauchers, notion qui prévalait pendant longtemps, mais plus d'individus mal latéralisés.

I – 2 – 1 – 3 – Étapes d'une action motrice volontaire

Un geste est un mouvement volontaire réalisé dans un objectif précis et sera le résultat de processus successifs d'intention, de représentation, de planification et de programmation pour aboutir à son exécution. Des boucles d'évaluations et de réajustements auront lieu tout au long du processus. Ces étapes sont dépendantes des informations sensorielles, (visuelles et tactiles principalement), des

expériences antérieures mémorisées pour l'identification des paramètres de l'objet, et de l'intégrité du système sensori-moteur et du système musculo-squelettique (Albaret et Régis 2012, Sobinov et Bensmaia 2021)(111,112).

La première étape d'une action motrice volontaire commence avec l'intention d'agir et tient compte de la motivation à mener une action dans un environnement avec ses contraintes. La planification consiste en l'élaboration du mouvement et repose sur les capacités attentionnelles et l'intégration d'informations sensorielles. Ces dernières proviennent de stimuli de l'environnement, de l'objet, et de stimuli internes du corps via des signaux proprioceptifs et vestibulaires (Sobinov et Bensmaia 2021)(112). Les stimuli sensoriels vont subir une suite de transformations via le système nerveux périphérique puis central ; ils vont être confrontés aux données préexistantes des connaissances sur les paramètres de l'objet (système gnosique), de la position actuelle du corps, pour aboutir à une information perceptive : c'est la chaîne perceptive. La perception est une élaboration cognitive liée à l'action que nous envisageons sur le milieu. La création d'une commande motrice va se faire entre la confrontation des informations de la chaîne perceptive et des schémas moteurs préexistants, que nous avons déjà acquis par l'expérience, par un modèle interne. Chaque réalisation d'une action motrice s'accompagne de la production interne d'une copie de ce schéma moteur, c'est la copie d'efférence. Les actions motrices sont concernées par les déficits de modélisation interne du trouble de l'agentivité dans la schizophrénie (Blackmore, Wolpert et Frith 2002)(113). C'est la réalisation de mouvements antérieurs qui a permis la compilation de schémas moteurs innombrables au cours de notre développement. Ensuite, le programme moteur déterminera la direction, l'amplitude, la vitesse du geste par rapport à l'environnement. Il décompose le mouvement en séquence d'actions motrices successives. L'organisation du mouvement au niveau du SNC, génère des commandes motrices destinées à sélectionner les muscles, à coordonner leurs actions agonistes et antagonistes à des temps appropriés pour le déplacement du segment de membre dans l'espace. L'exécution détermine la série d'activation des neurones centraux dans l'évènement à produire. Le mouvement doit être régulé tout au long de ces étapes, et sollicite des boucles de réajustement perceptivo-motrices pour un contrôle moteur permanent et efficace (Scialom, Giromini et Albaret 2011, Wolpert et Ghahramani 2000)(106,114).

I – 2 – 1 – 4 – L'apprentissage en mémoire procédural

L'apprentissage d'une habileté motrice peut être décrite en 3 phases (Anderson 1982)(115). Au cours de la première étape, dite cognitive, le sujet suit des instructions explicites ou met en place des stratégies selon des indices implicites liés à l'objet, les conditions environnantes et de son propre état ; il commet beaucoup d'erreurs. Une fois la tâche représentée, les informations conscientes et déclaratives, liées aux stratégies successives à mettre en place, sont traduites en une information ou représentation procédurale, plus implicite : c'est l'étape associative, les gestes deviennent plus fluides, il y a moins d'erreurs. Dans la dernière phase, la consolidation de ces informations en mémoire par répétition, aboutit à une automatisation de la tâche motrice. Le passage de cet apprentissage en mémoire procédurale allège le coût attentionnel de la tâche et renforce la précision de sa réalisation malgré des contraintes comme des interférences par exemple (Chauvel et Maquestiaux 2011)(116).

Les aires préfrontales sont sollicitées dans la 1ère phase, impliquant les fonctions exécutives de résolution de problème par exemple (Taylor et Ivry 2014, Kumar et Sidarta 2022)(117,118). Dans les phases suivantes, il a été mis en évidence l'intervention de boucles cortico-striatales et cortico-cérébelleuses (Cataldi et Stanley 2022)(119). Le striatum interviendrait plus dans l'apprentissage de tâche d'adaptation motrice, et le cervelet dans les tâches séquentielles (Doyon et Benali 2005)(120). De façon générale, les structures sous-corticales prennent le relais des fonctions du néocortex lorsque la tâche est dans un processus avancé d'apprentissage.

I – 2 – 1 – 5 – Le contrôle moteur par le système nerveux central

L'action motrice volontaire dépend d'un réseau moteur neuronal fonctionnel au niveau du SNC dont l'organisation en circuit va comprendre différentes structures anatomiques (**figure 3**).

- Le cortex moteur

C'est au niveau du cortex moteur secondaire que va se faire la préparation du mouvement (Halsband et Lange 2006)(121). L'Aire Motrice Supplémentaire (AMS) participe à la planification et à l'organisation

des gestes complexes impliquant plusieurs séquences de mouvements, dont elle va effectuer leur mise à jour. Elle a un rôle important dans la coordination bimanuelle (Miyaguchi et Inukai 2020)(122). L'AMS s'active aussi lorsque les mouvements sont seulement imaginés.

Au niveau du cortex prémoteur, c'est dans l'aire prémotrice antérieure que se crée une image motrice de l'idée globale du mouvement et dans la partie postérieure que se déclenche un découpage en une succession de programmes moteurs. L'aire prémotrice joue un rôle central dans l'intégration cognitive du mouvement (Haar et Donchin 2020)(123). L'aire prémotrice sélectionne des schémas moteurs préétablis en fonction des indices sensoriels reçus des projections du cortex pariétal (Wenderoth et Debaere 2004)(124).

Le cortex moteur primaire est le point de départ de la voie cortico-spinale, constituée par les prolongations des neurones pyramidaux, qui envoie un signal d'exécution motrice très rapide grâce à un fort degré de myélinisation des axones, du cortex jusqu'à la moelle épinière. De la moelle épinière vont partir les motoneurones, qui constituent au niveau périphérique les nerfs moteurs dont les terminaisons nerveuses iront délivrer le signal d'action aux fibres musculaires. Le cortex moteur primaire a une organisation somatotopique, chaque zone du corps a une représentation localisée au niveau du cortex, que l'on appelle l'homunculus de Penfield. La zone correspondant à la main est très développée et surreprésentée par rapport au reste du corps. L'importance du cortex moteur primaire dans le développement de la dextérité de l'enfance à l'âge adulte est cruciale (Naito et Morita 2020, Lemon 1999)(125,126).

Les aires pariétales participant au contrôle moteur se situent au niveau du cortex somesthésique primaire et des aires secondaires et associatives du cortex pariétal postérieur, où l'on retrouve le lobule pariétal supérieur et inférieur. Les aires pariétales postérieures sont impliquées dans le guidage visuomoteur. Elles reçoivent des informations sur la position du corps et de la cible dans l'espace, provenant du cortex somesthésique primaire qui intègre les informations sensibles, tactiles et proprioceptives, et visuelles (Caspers et Zilles 2018)(127). Il existe de nombreuses connexions entre le lobule pariétal supérieur et les aires prémotrices et motrice supplémentaire pour un ajustement fin du mouvement sous contrôle visuel (Alahmadi 2021)(128). Les connexions entre le cortex pariétal supérieur et le cortex prémoteur

sont très importantes dans le séquençage des mouvements unilatéraux et l'hémisphère gauche semble spécialisé dans l'organisation temporelle de la tâche motrice autant chez les droitiers que chez les gauchers (Serrien et Sovijarvi-Spape 2015)(129). Le cortex pariétal supérieur et les connexions pariétofrontales ipsilatérales à la tâche sont impliqués dans la facilitation des transitions d'un mouvement à un autre dans les tâches de complexité croissante de mouvements des doigts (Hummel et Kirsammer 2003)(130).

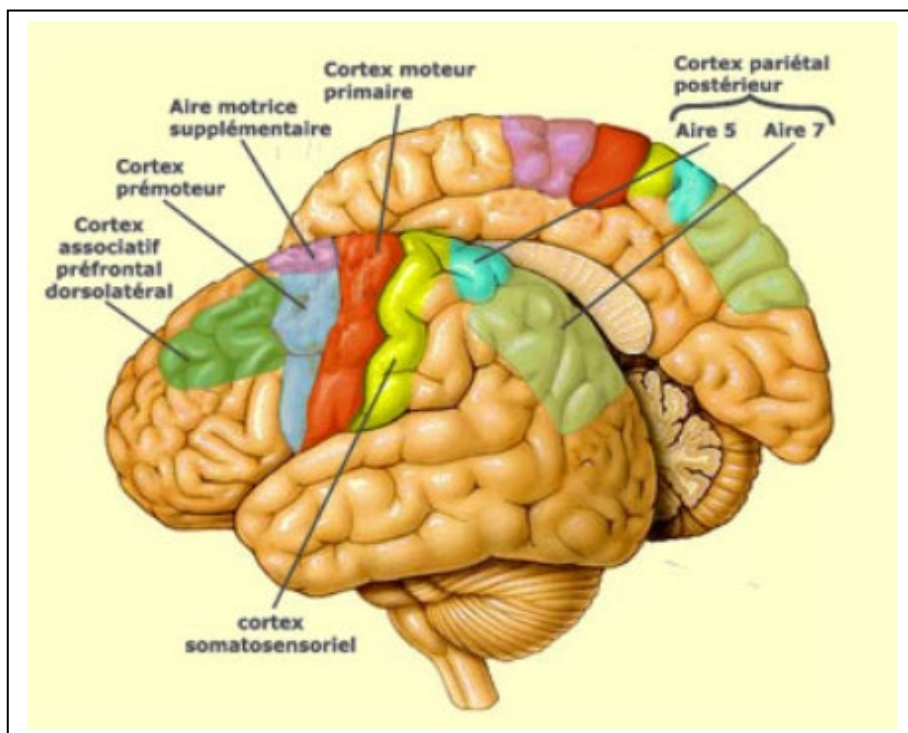


Figure 3. Cortex impliqué dans le contrôle moteur

schéma du site web <https://lecerveau.mcgill.ca>(131)

Les Noyaux Gris Centraux (NGC), ou ganglions de la base, sont composés des structures anatomiques suivantes, de façon bilatérale et symétrique : le noyau caudé, le noyau lenticulaire formée du putamen et pallidum, les noyaux sous-thalamiques et la substance noire. Ils s'organisent de façon fonctionnelle ainsi : le noyau caudé et le putamen forment le striatum, et le globus pallidus interne et globus pallidus

externe correspondent à la partie médiale du noyau lenticulaire. Le rôle physiologique des NGC concerne principalement la motricité involontaire et font partie intégrante du système extra-pyramidal, mais ils jouent aussi un rôle important dans l'apprentissage moteur (Gigi et Senatore 2024)(132). Les NGC reçoivent des afférences du néocortex notamment moteur et somesthésique, et projettent des efférences sur des aires spécifiques du thalamus qui font relai avec le cortex moteur, et des efférences sur le tronc cérébral. La voie d'entrée des influx corticaux passe par le striatum. Il y a des voies directes et indirectes, activatrices et inhibitrices, entre les NGC eux-mêmes. Ils communiquent ensuite avec différentes structures, via le thalamus notamment, qui vont faciliter le mouvement, agir dans son calibrage temporel, et inhiber les mouvements non désirés. Ils interviennent surtout dans la préparation des tâches simples, automatiques. Les NGC participent à l'initiation, la régulation et l'harmonisation du mouvement en faisant partie intégrante du circuit moteur organisé en boucle parallèle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale (Quartarone et Cacciola 2020)(133).

Le thalamus est subdivisé en noyaux sous-thalamiques qui forment un centre de relai important et a un rôle dans l'intégration sensorielle et motrice (Neudorfer et Kultas-Ilinsky 2024)(134). Il contribue au filtrage de multiples influx sensitifs et sensoriels mais aussi sous-corticaux, des NGC et du cervelet. Il projette ses efférences vers le cortex moteur qui renvoie des signaux en feedback depuis le cortex moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire.

Le cervelet assure la coordination et la synchronisation ou le *timing* des actions motrices. Il participe aussi à l'harmonisation du mouvement. Il est impliqué dans la régulation du tonus musculaire et l'équilibre. Il a aussi un rôle très important dans la supervision de l'apprentissage de nouveaux mouvements en mémoire procédurale et leur automatisation (Billeri et Naro 2021)(135). Il reçoit de nombreuses afférences sensorielles, proprioceptives, et vestibulaires. Il a des efférences multiples dont des projections vers le thalamus et le cortex moteur et prémoteur (Quartarone et Cacciola 2020, Guerra et Paparella 2024)(133,136). Par ailleurs, le cervelet prend part à la régulation cognitive, émotionnelle et sociale des comportements (Guell et Schmahmann 2020)(137). Cela implique aussi une évaluation de l'intérêt de l'action et la gestion motrice des mimiques et gestes chez les humains (Beuriat et Cristofori 2022)(138).

D'autres aires vont intervenir indirectement dans l'acte moteur volontaire comme le cortex préfrontal, centre décisionnel, le cortex cingulaire antérieur, les aires visuelles au niveau occipital... Les structures ayant une implication dans le contrôle moteur, prennent aussi part à la régulation émotionnelle, le traitement cognitif de l'information, et sont en lien avec le système de vigilance.

- **Voies de connexions, la matière blanche**

Cette organisation fonctionnelle en circuits complexes entre les différentes structures corticales et non corticales citées est permise par un vaste réseau de voies de connexion intra-hémisphériques et interhémisphériques, composées de substance blanche. Le corps calleux est la partie centrale qui permet la communication interhémisphérique. Il a un rôle essentiel dans la coordination bimanuelle, notamment pour sa partie antérieure (Cardoso de Oliveira et Simone 2002, Pauwels et Gooijers 2023)(139,140). Le faisceau pyramidal est un volumineux faisceau de substance blanche partant du cortex moteur primaire et passant par la capsule interne, lame épaisse de substance blanche traversant les ganglions de la base, pour ensuite descendre jusqu'au tronc cérébral et la moelle épinière.

- **Intrication des mécanismes de la motricité volontaire et involontaire**

On distingue schématiquement la motricité volontaire régie par les voies pyramidales de la motricité involontaire ou réflexe régit par le système extra-pyramidal. Cependant, ces deux systèmes ne sont pas strictement indépendants. Le système extra-pyramidal intervient pour faciliter la régulation des mouvements et assurer le contrôle postural. Il existe plusieurs voies réflexes qui permettent la régulation de la commande motrice, par rétrocontrôle, notamment au niveau de la moelle épinière avec l'arc réflexe.

I – 2 – 1 – 6 – Le développement psychomoteur et acquisition de la motricité manuelle

Le champ d'étude du développement psychomoteur de l'individu se fait à l'échelle de la vie entière : de la conception aux étapes les plus reculées du vieillissement. Aussi, il est entièrement dépendant de l'étude d'autres domaines du développement : cognitif, social et affectif. Le développement psychomoteur est le résultat d'une part de la maturation du SNC avec ses déterminants génétiques, et d'autre part l'aboutissement de compétences par l'influence de facteurs exogènes environnementaux. Par ailleurs, l'action elle-même de l'individu sur le milieu va venir enrichir son répertoire perceptivo-moteur et alimenter ses capacités d'adaptation en agissant sur le neurodéveloppement. Sur le plan neuronal, ce développement psychomoteur peut s'expliquer par le modèle de l'épigénèse par stabilisation sélective des synapses (Changeux 1983)(141). La neurogénèse est soumise en partie à un programme complexe génétiquement déterminé mais le développement d'une carte neuronale en réseau va se façonner au gré des expériences précoces et plus tardives. Après le début de la synaptogénèse va avoir lieu une phase de réagencement synaptique. Des connexions entre groupe de neurones sont sélectionnées en fonction des informations perceptives reçues et des sorties motrices effectives. Cette sélection implique la régression de certains contacts synaptiques, ceux qui ne seront pas suffisamment stimulés, et la consolidation d'autres qui vont se stabiliser. Le développement psychomoteur est un processus dynamique qui permet la mise en place de compétences motrices par stades progressifs, non-linéaires. Schématiquement, des fourchettes d'âge normal d'acquisitions d'une habileté motrice sont données pour mieux repérer les trajectoires de développement atypiques de certains enfants dans le champ de la pathologie. Cependant, de façon physiologique, il existe très souvent des phénomènes de régression, avec la disparition de compétences acquises, pour réapparaître ultérieurement (Scialom, Giromini et Albaret 2011)(106).

Le développement de la motricité manuelle chemine à travers le développement de préhension de l'objet par étapes (Scialom, Giromini et Albaret 2011)(106). L'approche de l'objet avec souvent des tentatives de prise ratées débute vers 3 mois et se fait de façon bimanuelle. L'apparition des conduites motrices unimanuelles a lieu avec la stabilité de la station assise vers 5-6 mois. La prise, consistant en un réel agrippement de l'objet avec force et précision, s'opère vers 7 mois, à une main, en cubito-palmaire. La

prise grâce à la pince du pouce en opposition avec tous les autres doigts arrive vers 9 mois. La manipulation des objets avant 10 mois consiste en des stéréotypies avec secouement. Après 10 mois, la préhension redevient bimanuelle et le nourrisson commence à explorer l'objet avec les deux mains. Les conduites unilatérales réapparaissent vers 11-12 mois. La fonction de préhension fine avec la pince pouce-index apparaît plus tard à 14 mois (Fagard 2016)(142). Les ergothérapeutes et psychomotriciens examinent les compétences en voie d'acquisition chez le jeune enfant : utilisation de la cuillère pendant le repas, l'habillage, l'hygiène, le graphisme... Dans l'enfance, l'écriture peut débuter vers 5 ans et sera automatisée vers 7-8 ans. La dextérité continue de se développer de façon exponentielle pendant l'enfance plus tardive, et se perfectionne jusqu'à un âge adulte mûr, en fonction des sollicitations.

En étude d'IRM fonctionnelle, l'amélioration de la dextérité entre 10,5 ans et 11,5 ans est corrélée au développement et à la maturation de la substance blanche (densité de fibres et morphologie) de la voie corticospinale controlatérale à la main dominante (Fuelscher et Hide 2021)(142). L'influence des hormones sexuelles sur la maturation cérébrale peut se refléter par des acquisitions motrices décalées entre filles et garçons, et par des performances supérieures liées au genre sur différentes composantes. D'autres facteurs morphologiques comme la finesse des doigts peut intervenir.

L'individu serait au maximum de ses capacités psychomotrices entre 20 et 30 ans. L'organisation de la motricité commence à être impactée par un début de déclin des capacités perceptives, et surtout des fonctions visuelles chez l'adulte moyen, vers 40 ans. Le cristallin subit un épaissement, les mécanismes centraux du traitement des informations visuelles sont atteints progressivement par le processus de vieillissement. La perception tactile suit la même trajectoire de déclin que pour les autres modalités sensorielles, la densité de capteurs diminue, leur structure se modifie, et impacte les capacités de discrimination tactile (Scialom, Giromini et Albaret 2011)(106). Des altérations du SNC accompagnent ces modifications périphériques. Le système perceptivo-moteur en déclin est concerné par une diminution de la densité de récepteurs à la dopamine dans les aires frontales et préfrontales. Le ralentissement psychomoteur apparaissant avec le vieillissement s'explique en partie par l'atteinte des fonctions cognitives. Les ressources attentionnelles sont limitées et lorsque la provenance des informations est complexe et multimodale le sujet va privilégier la précision à la vitesse d'exécution

motrice (Albaret et Aubert 2001)(143). Le risque d'erreur de trajectoire est pris en compte par un ralentissement compensatoire, dans le comportement d'approche de l'objet. La saisie est affectée par la force musculaire en diminution. La qualité de coordination bimanuelle synchrone et la coordination œil-main serait préservée, à l'inverse d'une dégradation de la qualité des gestes manuels non synchrones (Albaret et Aubert 2001, Summers et Lewis 2010)(143,144).

I – 2 – 2 – Description des outils de mesure de la dextérité

I – 2 – 2 – 1 – Notions théoriques sur les propriétés d'un outil de mesure

Un test ou outil de mesure doit faire l'objet d'une validation à travers des études statistiques pour s'assurer de son exactitude et de sa reproductibilité, autrement dit sa validité et sa fiabilité. La validité est le degré auquel un test mesure ce qu'il prétend mesurer. La fiabilité est le degré auquel un test produit des résultats similaires dans des conditions constantes et indique donc sa précision. Elle fait référence à la façon dont l'outil mesure une dimension donnée. On distingue la fiabilité intra-correcteur, qui reflète la répétabilité de la mesure dans le temps par le même examinateur, et inter-correcteur, reflétant la reproductibilité des résultats d'un examinateur à l'autre.

Nous décrirons dans un premier temps les tests requérant une manipulation d'objets. Puis, nous exposerons les principales manœuvres de mouvements de coordination manuelle et digitale sans manipulation d'objets, qui sont intégrées dans les sous-tests de nombreuses échelles de NSS. Ensuite, nous ferons un focus sur le test de tapping des doigts. Enfin, nous nous arrêterons sur les moyens d'analyse fine de quantification des composants clés de la dextérité.

La plupart des tests reposent sur les compétences visuomotrices, rares sont les tests sans contrôle visuel. Nombreux sont les tests chronométrés : la notion de rapidité rentre en compte dans la définition de la dextérité, mais cette notion fait débat avec des auteurs défendant la nécessité d'étudier les compétences motrices manuelles sans contrainte de temps. Nous avons choisi de garder la dénomination anglophone pour plus de facilité de lecture.

I – 2 – 2 – 2 – Principaux tests avec manipulation de matériel

A - Tests sur tablettes perforées ou « pegboard tests »

Le test sur tablette perforée de Purdue ou Purdue Pegboard Test (PPT)

Le PPT permet d'évaluer la dextérité manuelle et digitale, unilatérale et bimanuelle, sous contrôle visuel, et chronométré (**figure 4**). Le PPT est un des tests le plus utilisé en pratique clinique et en recherche. Il a été initialement mis au point pour le recrutement des ouvriers dans le domaine de l'industrie en 1948 par Tiffin(145). La validité et la fiabilité de cet outil sont bien établies, en population saine et population avec pathologies diverses. Des données normatives ont été établies en population d'âges différents : de l'enfance jusqu'en population âgée, et en fonction du sexe. Les filles deviendraient plus performantes que les garçons pendant la jeune adolescence sur tablettes perforées (Almli et Waber 2007)(146). Le PPT a une fidélité test-retest (intra examinateur) adéquate à excellente, et serait plus fiable lorsqu'il est réalisé en 3 essais après une démonstration de l'examineur. Il présente une bonne faisabilité en étant rapide dans sa passation et sa cotation qui ont une durée estimée en moyenne de 5 à 10 minutes en population saine. Selon les sites commerciaux, il a un coût d'une fourchette de 180 à 280 dollars (Lafayette Instrument)(147).

Le PPT a fait l'objet d'une étude de fiabilité test-retest dans la schizophrénie, en population adulte chronique stabilisée de 40 ans d'âge moyen (Lee et Liu 2013)(148). La fiabilité test-retest pour les 5 sous-scores est considérée comme modérée à bonne. Le changement minimal détectable par contre n'est pas optimal, ce qui signifie que la différence de performance aux deux temps peut être due à l'erreur liée au hasard. Il faut une relative importante différence de scores pour que cela soit réellement représentatif d'une amélioration clinique.

Le PPT se présente sous la forme d'une tablette perforée, c'est-à-dire une planche de 30 cm sur 45 cm, avec deux colonnes de 25 trous chacune, et avec 4 récipients au-dessus contenant respectivement des tiges, des colliers et des rondelles métalliques. La passation est chronométrée et la cotation comprend 5 scores : avec la main dominante, la main non dominante, les deux mains, la sommation des 3 scores cités, et l'assemblage. Cela correspond en réalité à 4 sous-tests. Le premier sous-test consiste au

placement d'un maximum de tiges dans les trous de la colonne avec la main dominante, en 30 secondes. Le deuxième sous-test correspond à la même manœuvre avec la main non-dominante. Le troisième sous-test consiste en le placement de tiges avec les deux mains simultanément, toujours en 30 secondes. Enfin, le dernier sous-test demande au patient d'assembler des pièces en utilisant les deux mains. Une main après l'autre saisit une tige, puis une rondelle à fixer sur la tige, puis un collier, et de nouveau une rondelle, en fixant les pièces en superposition. Le score correspond au nombre de pièces complètement assemblées en 60 secondes.

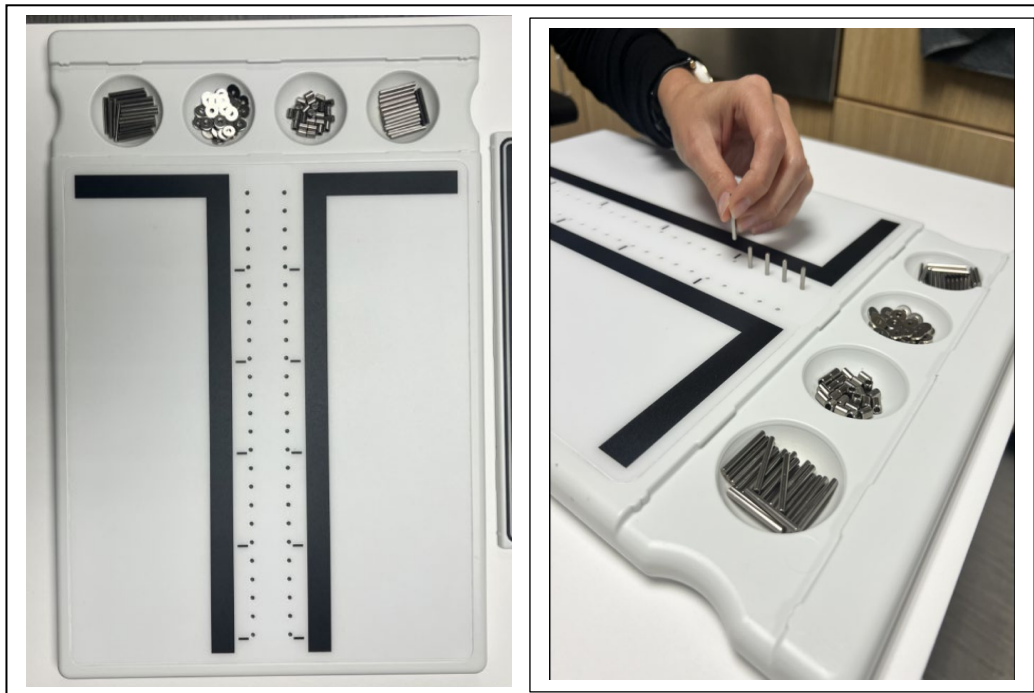


Figure 4. Tablette perforée de Purdue ou le Purdue Pegboard Test(149)

Le test sur tablette perforée de Grooved ou le Grooved Pegboard Test (GPT)

Le GPT est un test sur tablette perforée qui mesure les capacités manuelles unilatérales, de façon chronométrée (Klove 1963)(150). Il existe moins d'études de validation concernant ce test que pour le PPT, mais les rares études montrent une bonne fiabilité test-retest et il a été établi des données normatives selon le sexe l'âge et la dominance. Il existe des données normatives chez les enfants et adolescents (Skogan et Oerbeck 2018, Wilcox et Nordstokke 2021)(151,152) de 6 à 16 ans. Les filles commenceraient à être plus performantes que les garçons après l'âge de 10 ans. Les performances augmentent avec l'âge et tendent à se stabiliser entre 13 et 15 ans. Le matériel utilise une tablette perforée (**figure 5**), de 25 trous organisés en rangées de 5 sur 5 trous. La forme des trous est rainurée, similaire au trou d'une serrure, et est identique pour tous les trous mais l'orientation est différente d'un trou à l'autre. Les sujets doivent insérer le plus rapidement possible des chevilles cannelées dans les 25 trous. Cela implique de l'insérer dans la bonne orientation, pour faire correspondre la rainure de la cheville avec la rainure de la planche. Chaque main est testée. Le score est le temps mis pour compléter les 25 trous dans un ordre précis, et il y a un score pour chaque main.



Figure 5. La tablette perforée de Grooved ou le Grooved Pegboard Test(153)

Les deux tests que nous venons de décrire ont été le plus fréquemment retrouvés dans notre revue de la littérature. Les tests de manipulation de matériel suivants seront moins détaillés car plus rarement utilisés dans notre champ d'investigation.

Le test de dextérité digitale de O'Connor ou O'Connor's Finger Dexterity Test. C'est un test de dextérité digitale sur tablette perforée qui consiste en la capacité à saisir et placer 3 petites tiges en même temps dans un trou, d'une seule main, et de répéter la manœuvre pour 100 trous. Le score tient compte des temps mis pour remplir la 1^{ère} moitié et pour la 2^{ème} moitié. Il existe des normes selon le sexe. Seule la main dominante est testée (Hines, Mildred et O'Connor 1926)(154).

Le test de Crawford ou Crawford Small Parts Dexterity Test. C'est aussi un test sur tablette perforée qui a la particularité d'utiliser des instruments tels que pincettes et tournevis pour assembler des pièces dans les trous de la planche (Osborne et Sanders 1956)(155). Chaque main est testée l'une après l'autre, et les scores consistent en le nombre de pièces assemblées en 3 minutes pour chaque main. Il est surtout utilisé pour l'évaluation des étudiants chirurgiens-dentistes.

Le test de dextérité manuelle de Chu évalue la dextérité manuelle et digitale, de façon unilatérale, et bilatérale synchrone. Le principe repose aussi sur l'assemblage de pièces dans des trous, dans un temps imparti (Chen et Hao 2018)(156).

B – Autres tests avec manipulations d'objets

Le Moberg pick-up Test est un test de préhension et de déplacement d'objets (clés, pièces, clips...) un par un, sous contrôle visuel puis yeux fermés. La main dominante est testée sous contrainte de temps (Amirjani et Ashworth 2007)(157).

Le Minnesota Manual Dexterity Test mesure la dextérité globale et fine par une manipulation de plots sur une grande grille posée à plat. Il consiste en un placement des pions par colonnes et lignes à une main, puis un retournement sur leur autre face pour un temps de coordination bimanuelle. Le test est chronométré (Desrosiers et Rochette 1997)(158).

Le test de poursuite rotative : le Pursuit Rotor Task

C'est un test de dextérité manuelle globale qui implique les mouvements du poignet et du bras (**figure 6**). Il teste les capacités d'apprentissage en mémoire procédurale. Les scores tiennent compte des progrès d'un essai à l'autre. Le sujet doit pointer avec un stylos le plus précisément possible une cible en mouvement circulaire sinusoïdal, utilisant un plateau tournant rotatif. Sont calculés le temps sur cible et le nombre de fois où le stylos quitte la cible (Adams 1952)(159). Il existe une version de ce test sur ordinateur, la cible en rotation étant présentée sur un écran, et la poursuite s'effectuant avec une souris. Pour cette version du test, le versant cognitif et perceptif prend une part plus importante que le versant purement moteur, nous ne retiendrons donc que la version manuelle de ce test dans notre analyse.

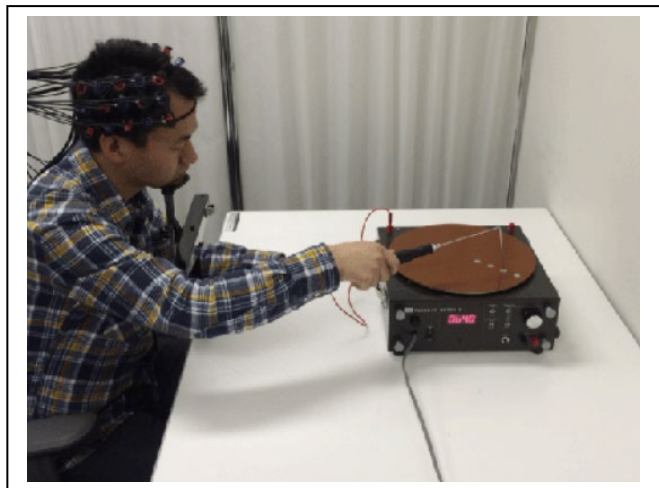


Figure 6. La tâche de poursuite rotative ou le Pursuit Rotor Task(160)

Tâches graphomotrices

Des tâches papier-crayon ou en version sur tablettes numériques analysent les tracés d'écriture, de dessin, de traçage de lignes, suivre le chemin d'un labyrinthe... en terme qualitatif mais le plus souvent en vitesse d'exécution. Sont pris en compte les temps d'initiation du mouvement, le temps que prend le sujet pour visualiser et intégrer la figure à copier et reflète le temps cognitif de la tâche, et le temps de la vitesse d'écriture, reflétant la vitesse motrice.

Le Finger Force Manipulandum (FFM) mis au point dans l'étude de Térémetz 2016, est un appareil de mesure quantitatif, chiffrable, des composantes clés de la dextérité (**figure 7**). « C'est une approche cinétique qui permet la mesure de la force exercée par chaque doigt lors d'une tâche visuomotrice » Térémetz 2016(107). C'est un outil de haute sensibilité qui permet de détecter des déficits subtils de dextérité. Sa faisabilité et l'établissement de ses valeurs descriptives ont été testées dans la schizophrénie et chez les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral, en comparaison avec un groupe de sujets sains. La validité des composantes clés a été testée en parallèle de test clinique de dextérité et échelle de NSS. La capacité de détection de changements après remédiation cognitive dans la schizophrénie a été étudiée. Les composantes clés ont été citées plus haut : le contrôle de force lors d'un suivi de cible visuelle, le timing, l'indépendance des doigts, le séquençage. Le patient est face à un écran informatique.



Figure 7. Le Finger Force Manipulandum, photo issue de Térémetz 2016(107)

I – 2 – 2 – 3 – Examens de la dextérité sans manipulation de matériel

Ces tests sont par extension appelés tests de dextérité, mais ils évaluent une ou plusieurs composantes motrices sollicitées dans la dextérité, comme la vitesse motrice pure, ou le séquençage.

Le test d'oscillations rapides de l'index ou le Finger Tapping Test (FTT)

Le FTT a été décrit et étudié en rapport avec des lésions cérébrales par Halstead en 1947(161). Il est largement utilisé en pratique clinique et en recherche. Il a démontré une très bonne fiabilité et a été validé dans diverses populations. Il mesure la composante de vitesse motrice pure. C'est un mouvement très automatisé qui reflèterait surtout le fonctionnement des structures sous-corticales comme les ganglions de la base. Le FTT présente des variations en fonction du sexe, avec une meilleure rapidité chez les hommes, en population saine (Causby et Reed 2014)(162). Les performances en rapidité se développent dans l'enfance et tendent à se stabiliser entre 11 et 14 ans. Il n'y a pas de différence en fonction du genre avant cet âge-là (Wilcox et Nordstokke 2021)(152). Plus tard, les garçons deviendront plus rapides en tapping (Almli et Waber 2007)(146). Le sujet doit taper de l'index le plus rapidement possible pendant un intervalle de 10 secondes, la main à plat sur un support avec moyen de comptage, comme des tablettes digitalisées actuellement ou avec des boutons-clics. Chaque main est testée, sur plusieurs essais et les scores correspondent à la moyenne des essais pour chaque main. L'évolution d'un essai à l'autre peut être aussi observée. Le tapping unimanuel permet d'observer l'asymétrie entre les deux mains. Il existe des tests de tapping bimanuel, où le sujet doit taper des deux index de façon synchrone (en phase) ou de façon alternée (en antiphase). Cette tâche reflète la qualité des connexions interhémisphériques.

Les manœuvres de coordination manuelle et digitale issues des échelles de NSS

La tâche de tranche-poing-paume ou Fist-Edge-Palm (FEP) est un mouvement séquentiel unimanuel qui a été décrit dans la batterie motrice de Luria en 1966 (163). On peut utiliser le terme de séquençage ou « sequencing ». Elle est étroitement associée aux fonctions du lobe frontal antérieur. Elle fait partie

de la Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (BREF). Le FEP est intégré aux sous-tests de NSS tant que « tâches motrices complexes » ou « séquençage ». L'examineur fait la démonstration des trois mouvements consécutifs : tranche sur la table, poing, puis paume, que le patient doit reproduire d'abord en même temps que l'examineur 3 fois, puis seul (**figure 8**). La cotation tient compte du nombre de séquences consécutives correctes effectuées seules ou avec l'aide de l'examineur.

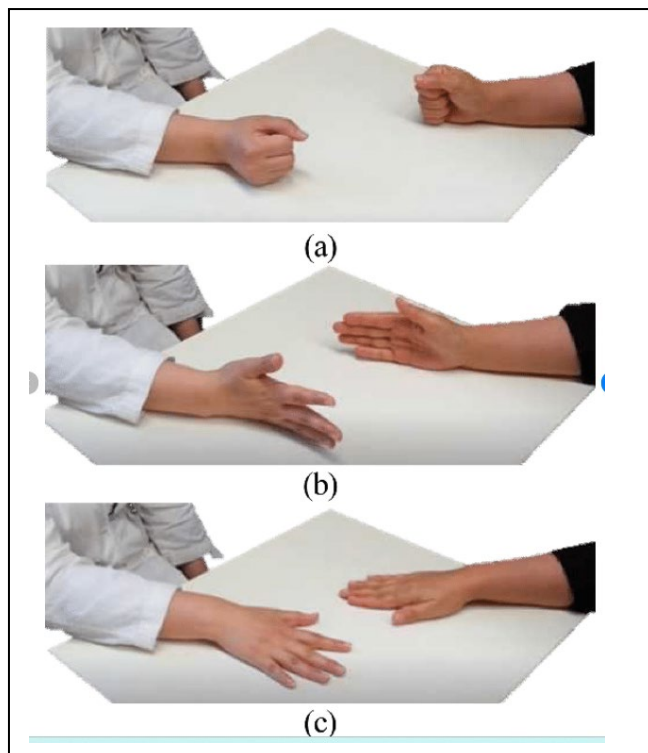


Figure 8. La tâche séquentielle du Poing-Paume-Tranche ou Fist-Edge-Palm test(164)

Le Bimanual Probe est une tâche bimanuelle de la batterie de Luria qui consiste en des mouvements en opposition de chaque main, posées sur une table. Une main est en position de poing et l'autre est sur la tranche, et le sujet doit alterner les mouvements en augmentant la cadence (Zaytseva et Korsakova 2014)(165).

Mouvements des doigts

De même que pour la mesure de coordination manuelle, on peut analyser globalement la coordination digitale par des « mouvements d'opposition doigt-pouce » par exemple(166). Chaque doigt est mis en opposition avec le pouce successivement pour former un cercle ou une pince. De même, un soulèvement séquentiel d'un doigt à la fois, paume contre table, peut permettre d'évaluer la capacité du patient de se rappeler de séquence complexes de mouvements des doigts, et la capacité de bouger un seul doigt à la fois (timing et individualisation).

I – 2 – 2 – 4 – Tests psychomoteurs standardisés chez l'enfant

La Batterie d'Evaluation du Mouvement chez l'Enfant version 2 ou « the Movement Assessment Battery for Children 2» (MABC-2) est la batterie psychomotrice de référence pour évaluer les troubles du développement moteur pour les 3 à 16 ans (Henderson, Sugden et Barnett 2019)(167). Elle examine les fonctions de coordination motrice globale et fine. Les 3 épreuves de dextérité manuelle consistent à mettre des jetons dans une tirelire, enfiler des cubes percés avec une ficelle, et suivre un trajet. Cela mesure la précision et vitesse unimanuelle, la coordination bimanuelle et la précision visuo-motrice (graphomotrice).

La validité et fiabilité des tablettes PPT et GPT ont été testées chez l'enfant et l'adolescent (Beguet et Albaret 1998, Skogan et Oerbeck 2018, Wilcox et Nordstokke 2021)(151,152,168).

I – 2 – 2 – 5 – Autres tests des fonctions motrices manuelles

Les dynamomètres mesurent la force exercée sur l'appareil par un ou plusieurs doigts, la main ou l'avant-bras.

L'analyse en mouvement 3D permet de mesurer la quantité de mouvement avec précision. Des capteurs de mouvements sont placés sur le poignet (ou sur plusieurs parties de la main grâce à un gant connecté),

et un système aux ultra-sons renseigne sur l'amplitude de mouvements des segments anatomiques, la vitesse, la fréquence des mouvements.

L'actigraphie est de plus en plus utilisée dans l'étude du ralentissement psychomoteur en neuropsychiatrie (Pan et Song 2014)(169). Elle quantifie le ralentissement psychomoteur mais n'évalue pas vraiment la dextérité. Nous n'avons donc pas retenu les études la concernant.

Conclusion

Nous avons présenté les outils que nous avons répertoriés dans notre synthèse de la littérature. Cette liste n'est pas exhaustive. Le PPT a fait l'objet d'une étude de validation dans la schizophrénie mais pas les autres outils à notre connaissance.

I – 3 – OBJECTIFS

Notre objectif principal est d'explorer le rôle de marqueur de l'altération de la dextérité dans la schizophrénie.

Nos sous-objectifs reposent sur les questions suivantes et sont schématisés en **figure 9** :

Dans quelles mesures la dextérité est altérée dans la schizophrénie ? Quelles sont les composantes de la dextérité atteintes ?

Est-ce que ces déficits sont présents tout au long du processus pathologique ? Précèdent-ils l'entrée dans la maladie ? Reflètent-ils bien le background génétique du trouble ? Est-ce qu'il existe des données d'imagerie sur les corrélats neuronaux de ces déficits moteurs ?

Ces déficits sont-ils corrélés à une symptomatologie particulière ? peuvent-ils aider à identifier des sous-groupes de patients ? Sont-ils des marqueurs de progression de la maladie ?

Est-ce qu'une évaluation de la dextérité pourrait apporter une aide à l'identification et au suivi très rapproché des individus à haut risque de transition vers la psychose ? Si déficits il y a, ont-ils une valeur prédictive de transition vers un premier épisode psychotique ?

Est-ce que les déficits sont variables avec la phase d'état de la maladie ? La mesure des déficits en dextérité peut-elle permettre l'évaluation de la réponse au traitement ?

Est-ce que ces déficits sont plus spécifiques de la schizophrénie que d'autres troubles psychiques ? Peut-on les utiliser pour établir un diagnostic différentiel tels que les troubles bipolaires, autres troubles du spectre schizophrénique, ou autres troubles psychotiques ?

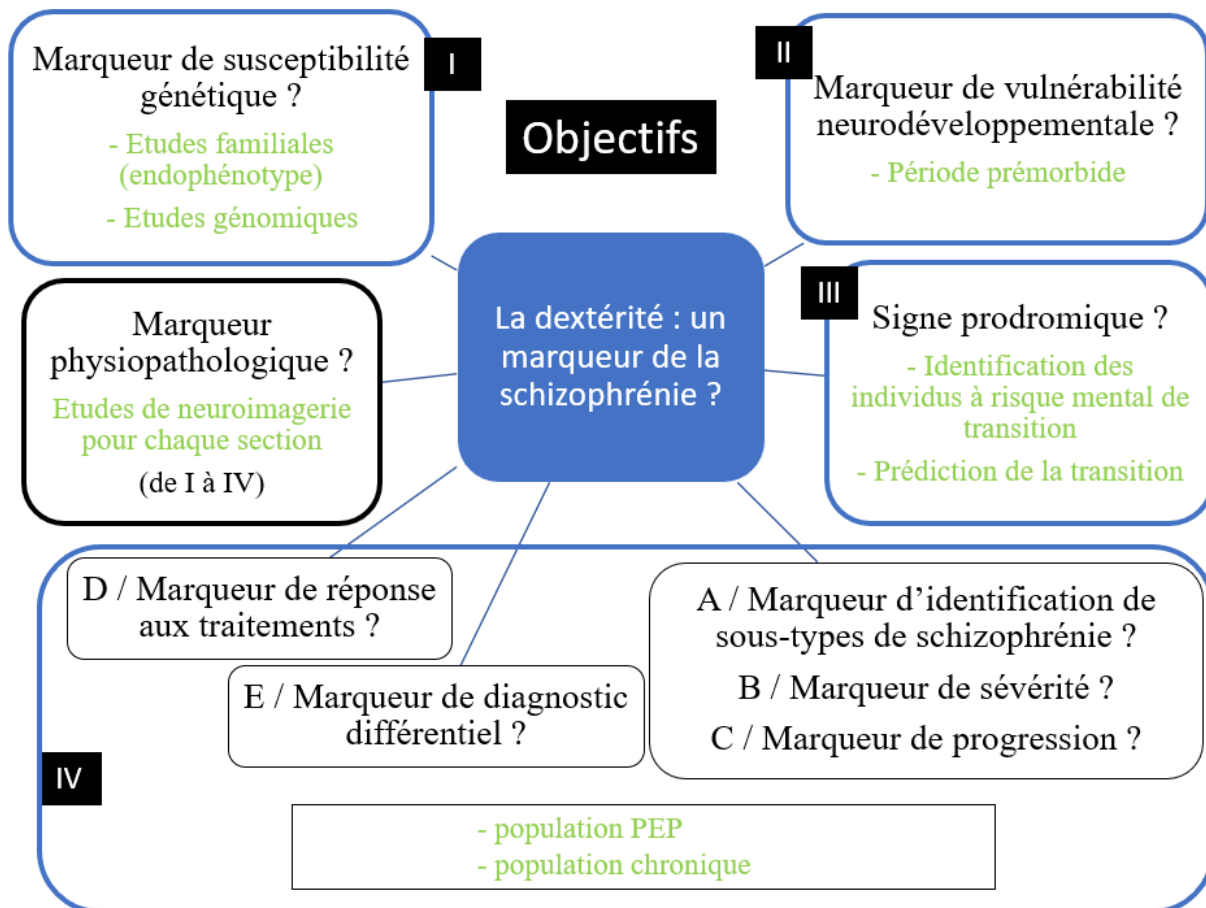


Figure 9. Présentation des objectifs

II – METHODES

Notre revue de la littérature narrative avec analyse critique s'est effectuée en plusieurs temps.

Nous avons tout d'abord exploré l'évaluation de la dextérité comme marqueur de vulnérabilité génétique, en recherchant les études familiales et les études génomiques de PRS-SCZ. Puis nous avons ciblé notre recherche de déficits en dextérité en phase prémorbide. Ensuite, nous nous sommes centrés sur les populations à risque clinique (EMR-P ou CHR). Enfin, nous avons investigué le niveau de performance en dextérité en population avec schizophrénie. Nous souhaitons avoir une analyse précise du niveau d'atteinte de la dextérité, et les caractéristiques de ces atteintes. Nous avons séparé notre analyse en population avec PEP et en population dont l'évolution est chronique. Nous avons recherché les corrélations avec différentes variables sociodémographiques, cliniques et paracliniques. Pour cette section, nous nous sommes penchés sur la littérature concernant la population adulte. De cette manière, nous n'avons pas exploré en détail la dextérité en population avec schizophrénie à début précoce. Ces formes sont rares et pourraient faire l'objet d'un travail à part entière. Enfin, pour ces différents domaines d'études, nous avons recherché des données de neuroimagerie en corrélation avec ces déficits moteurs.

Choix des outils d'évaluation de la dextérité

Nous avons recensé les différents outils de mesure de dextérité utilisés dans les études retrouvées. Nous avons mené au préalable une recherche sur l'existence d'études de validation de ces outils en population avec schizophrénie. Les outils qui ne nous paraissaient pas standardisés ont tout de même retenu notre attention. Concernant le choix des outils, nous n'avons pas exploré les études utilisant des outils de motricité manuelle qui sollicitaient davantage les fonctions cognitives et le versant perceptuel que le versant de la réponse motrice.

Choix des bases de données

Dans l'ensemble, les bases de données utilisées étaient principalement PubMed mais aussi La Cochrane Library, PsycInfo et PeDro, des plus anciens registres jusqu'au 01 Février 2024. Le type de publication

à retenir consistait en méta-analyses et revues systématiques de la littérature, études observationnelles, interventionnelles.

Choix des mots clés

Nous avons remarqué que la plupart des mesures de la dextérité étaient incorporées dans des batteries neurocognitives, et par conséquent les mots clés se rapportant à la dextérité ne figuraient pas dans le titre. Nous avons donc élargi nos mots clés de recherche aux études des fonctions cognitives.

II – 1 – Un marqueur de susceptibilité génétique

Pour cibler les articles traitant de la dextérité chez les apparentés des patients avec schizophrénie et des études du génome, nous avons saisi dans les bases de données les mots clés suivants : « at familial risk » OR « at genetic risk » OR « genomic » OR « familial » OR « relatives » OR « siblings » OR « offsprings » AND « schizophrenia » AND « dexterity » OR « fine motor skills » OR « motor » OR « manual coordination » OR « hand function » OR « neurocogniti* » OR « cogniti* ».

II – 2 – Un marqueur neurodéveloppemental

Nous avons sélectionné les articles traitant des données en phase prémorbide en utilisant les mots-clés suivants : « childhood » OR « developmental » OR « premorbid » AND « motor » AND « schizophrenia ».

II – 3 – La dextérité en population à risque clinique

Nous avons sélectionné les populations à risque sur la définition des critères des prodromes, signes psychotiques atténués ou brefs, à n'importe quel âge. Les mots clés sont les suivants : « at-risk mental state » OR « clinical high risk » OR « ultra-high risk » AND « schizophrenia » OR « psychosis » AND « motor »...

II – 4 – La dextérité en population avec schizophrénie

La population étudiée concerne les patients avec diagnostic de schizophrénie. Les mots clés utilisés sont : « schizophrenia » AND « dexterity » OR « fine motor skills » OR « motor » OR « manual coordination » OR « hand function » OR « neurocogniti* » OR « cogniti* ».

III – RESULTATS

Nous exposerons dans un premier temps, les résultats de notre recherche sur l'importance de la valeur de marqueur de susceptibilité génétique que peut posséder les déficits en dextérité dans une première partie. Ensuite, nous présenterons les résultats de notre recherche selon la trajectoire chronologique neurodéveloppementale, pour évaluer l'importance des déficits en dextérité comme signe prémorbide. Suivra la partie détaillant la présence de déficits en dextérité et leur particularité en population à risque mental de transition vers la psychose. Puis nous ferons un focus plus important sur les déficits lorsque la pathologie est avérée, dans une troisième partie, en séparant l'analyse pour les PWS lors d'un PEP ou lors de la phase chronique.

III – 1 – Un marqueur de susceptibilité génétique

La recherche s'est voulue la plus exhaustive possible et nous avons recensé plusieurs méta-analyses et revues systématiques d'études longitudinales et transversales, sur de relativement grands échantillons pour certaines d'entre elles. Pour les données chez les apparentés adultes, la plupart des études retrouvées ont un design transversal et concernent de plus petits échantillons.

III – 1 – 1 – Études familiales

III – 1 – 1 – 1 – Individus à risque héréditaire enfants et adolescents

Les apparentés des études analysées sont principalement des enfants de PWS ou avec trouble schizoaffectif, ou plus rarement avec trouble psychotique sans précision. Quelques sujets apparentés le sont par la fratrie.

En ce qui concerne les études sur la progéniture d'un parent avec schizophrénie, certains auteurs préfèrent parler de risque familial plutôt que génétique pour tenir compte des facteurs environnementaux dans le cas des enfants grandissant avec un parent atteint (événements stressants précoces par exemple). Le poids de la transmission génétique reste important en dehors de ces facteurs confondants. Le suivi

de ces enfants jusqu'à l'âge adulte est parfois suffisamment long pour observer leur transition ou non vers la psychose. De ce fait, on ne peut pas savoir si ces déficits sont des signes prémorbides, ou si ces signes moteurs sont le reflet d'un partage héréditaire d'un trait clinique en lien avec la pathologie, un endophénotype, chez les individus qui resteront indemnes du trouble. Cependant, la majorité des études retrouvées n'informent pas sur l'évolution future vers un trouble schizophrénique.

L'étude de Keskinen et Marttila 2015(170), d'après les données de la cohorte de naissance prospective du Nord de la Finlande 1966 sur 10283 sujets, nous renseigne sur l'interaction entre le risque familial de schizophrénie et certains retards de développement chez le nouveau-né ou nourrisson, et le risque ultérieur de développer une schizophrénie. Le suivi des individus portait jusqu'à leur 46 ans et 152 d'entre eux avait déclaré une schizophrénie. Les auteurs se sont demandé si l'antécédent familial de psychose et un retard de développement moteur sont deux facteurs de risque de schizophrénie indépendants ou si le risque se cumule. Ils rapportent que les enfants à risque génétique, ici nés d'au moins un parent avec une psychose non organique, présentaient des retards d'acquisition du maintien de la tête, de la marche sans aide et de la saisie des objets. Et le risque de survenue de schizophrénie dans le groupe avec psychose parentale était associé seulement avec un retard à la pince pouce-index. Les autres facteurs de risque de schizophrénie lorsqu'il n'y avait pas de risque familial concernaient la station debout et la marche. Ainsi, les retards concernaient différentes habiletés motrices en fonction de la susceptibilité génétique seule, de la vulnérabilité prémorbide seule, ou lorsqu'un risque familial était cumulé au développement ultérieur du trouble. Dans ce dernier cas, le retard était plus présent et plus précoce, et portait spécialement sur la motricité fine, la pince pouce-index. Le risque génétique seul influait aussi sur une fonction motrice fine : la saisie d'objet.

L'analyse de la revue quantitative et qualitative de Agnew-Blais et Seidman 2013(171) portant sur des études longitudinales et transversales, est partagée quant à la dextérité manuelle comme marqueur familial chez des enfants, adolescents et jeunes adultes à risque familial, enfants ou fratrie de PWS ou avec TSS. Très peu d'études concernaient la motricité et la revue portait essentiellement sur des tests neurocognitifs. Ils rapportent des déficits visuospatiaux, des déficits moteurs dont 4 mesures sont quantifiables avec une taille d'effet allant de 0.022 à 0.147. Parmi les études incluses dans cette revue,

Lifshitz et Kugelmass 1985(172) rapportent chez des enfants de moins bonnes performances sur le dessin en miroir, mais pas de différence au FTT avec le groupe contrôle. Seidman et Guiliano 2006(173) ne trouvent pas de différence au GPT, pour aucune des mains, chez des adolescents de 17 ans. Marcus et Auerbach 1981(174) et Hans et Marcus 1999(175) trouvent des déficits au dessin en miroir et au PPT chez des enfants et adolescents mais les comparaisons avec le groupe contrôle ne sont pas reportées. Dans l'étude transversale de Myles-Worsley et Ord 2007(176), traitée à part dans cette revue, les adolescents de 14 à 19 ans à risque familial performant moins bien que le groupe contrôle et que le groupe à haut risque clinique dans diverses activités manuelles (traçage de lignes, placer des pièces dans une boîte, trier des allumettes, enrouler des fils, mouvements des doigts). La motricité globale n'était pas impactée. Le statut génétique influençait plus la dextérité que le statut clinique symptomatique.

Burton et Hjorthoj 2016(177) dans une méta-analyse de 23 études, interrogent la valeur d'endophénotype certains déficits moteurs chez des jeunes de moins de 21 ans à risque familial de schizophrénie comparés à un groupe de jeunes contrôles sans risque familial psychiatrique quelconque, et pour deux études il y a un groupe de comparaison de jeunes avec un proche atteint d'un trouble psychique autre que schizophrénique. Vingt-et-une études ont inclus des enfants d'un parent avec schizophrénie et deux études concernaient la fratrie. Seules 4 études portent sur les fonctions manuelles. (Les trois études portant sur les premières étapes du développement psychomoteur ne sont pas accessibles, les scores regroupent la motricité fine et globale). On retrouve l'étude de Marcus et Auerbach 1981(174), de Myles-Worsley et Ord 2007(176) et celle de Hans et Marcus 1999(175), citées dans la revue d'Agnew-Blais et Seidman 2013(171). Les définitions des domaines mesurés « coordination motrice » et « compétences globales et fines » se chevauchent. La coordination motrice portait sur des tests manuels à 90% (opposition des doigts, mouvements rapides des doigts et mouvements des mains, placer des objets dans une boîte, tapping de la main, copiage de figures, écriture, dessin et boutonnage...) et concernait les membres inférieurs pour le reste. Les compétences globales et fines ne sont pas scindées dans l'analyse mais les tests ont compris parfois l'utilisation de tablettes perforées, de tracé dans un labyrinthe, enfiler des perles...) La taille d'effet la plus importante était modérée avec intervalle de confiance étroit, pas d'hétérogénéité ni de biais de publication et concernait

le domaine de la coordination motrice testée chez 8619 enfants. Puis suivaient les retards d'acquisition de la marche, les compétences globales et fines et enfin les mouvements anormaux. Les scores globaux de NSS ne différenciaient aucun groupe. Les différences entre les enfants à risque schizophrénique et les enfants à risque pour autre troubles psychiques portaient sur les compétences fines et globales avec une large taille d'effet.

Manschreck et Chun 2015(178) identifient aussi une moins bonne coordination par le traçage de lignes chez des adolescents et jeunes adultes à risque familial, dans une étude avec petit échantillon.

Dans une perspective d'observation de déficits ou simples retards d'acquisitions psychomotrices, Burton et Krantz 2023(179) rapportent que les enfants et adolescents avec un risque familial de schizophrénie d'une cohorte Danoise prospective sur 4 ans montraient des déficits stables de la dextérité manuelle à l'âge de 8 à 12 ans, grâce à l'évaluation psychomotrice MABC-2. Les retards en motricité globale et équilibre observés à 8 ans étaient quant à eux rattrapés à 12 ans. Les déficits en dextérité étaient spécifiques du groupe des enfants à risque familial pour la schizophrénie mais pas pour le groupe à risque familial pour un trouble bipolaire. Le suivi court ne permettait pas d'observer l'évolution vers un trouble schizophrénique ou non. Dans l'étude initiale de Burton et Thorup 2017(180), sur l'échantillon de départ de la cohorte Danoise, les anomalies portant sur la dextérité et non sur la motricité globale à la MABC-2 se retrouvaient spécifiquement chez les enfants de 7 ans à risque familial pour la schizophrénie (sur un groupe de 514 enfants) et non pour les troubles bipolaires.

Toujours dans une perspective prospective des acquisitions en habiletés motrices attendues chez des enfants et adolescents, Dickson et Roberts 2020(181) mettent en lumière un déficit stable de 9 à 16 ans de la dextérité manuelle uniquement sur le sous-score assemblage du PPT, dans un groupe de 26 sujets à risque familial asymptotique. Les déficits différaient de ceux du groupe des enfants à risque clinique (avec expériences psychotiques, ou avec antécédents de problèmes neurodéveloppementaux), qui portaient sur des déficits stables de 12 à 16 ans aux sous-scores main dominante et deux mains synchrones, et un déficit à l'assemblage à 12 ans mais rattrapé à 16 ans.

Conclusion :

Les déficits sur différentes composantes de la dextérité manuelle sont présents dès le plus jeune âge chez des individus dont au moins un parent est atteint de trouble schizophrénique ou psychotique au sens plus large. De plus, ces déficits semblent spécifiques au risque génétique pour la schizophrénie et pas pour le trouble bipolaire. Il n'est pas évident de pouvoir conclure avec certitude sur des échantillons d'individus aussi jeunes que la dextérité peut être un marqueur à valeur d'endophénotype, ne sachant pas toujours s'ils ont développé une schizophrénie ultérieurement.

III – 1 – 1 – 2 – Individus à risque héréditaire adultes

L'étude des compétences motrices des apparentés sains adultes permet d'évaluer la charge héréditaire de ce phénotype clinique en excluant la valeur prémorbide de ce marqueur. La moyenne d'âge des individus apparentés est en général suffisamment avancée pour conclure que ces individus auront peu de risque de développer une schizophrénie en dehors des formes tardives. Les apparentés sains l'étaient le plus souvent au 1^{er} degré, l'inclusion au 2^{ème} degré de lien familial semblait plus rare. La qualification de « sains » des sujets apparentés implique l'exclusion d'un trouble psychotique chez eux, et plus généralement de tout trouble psychiatrique.

De moins bonnes performances en motricité fine sont rapportées chez des apparentés sains adultes, les scores étant intermédiaires entre ceux de leurs proches avec schizophrénie et les sujets contrôles au PPT main dominante et main non dominante pour Molina et Gonzalez Aleman 2016(182), et à la main non dominante uniquement du GPT pour Hu et Chen 2011(183). Murillo-Garcia et Pons 2022(184) n'identifient pas la dextérité comme un endophénotype, les apparentés sains ayant les mêmes performances que les sujets contrôles au GPT main dominante, et au FTT pour Schubert et McNeil 2005(185). Schäppi et Stegmayer 2018(186) testent la motricité simple et la motricité complexe chez des apparentés au premier degré : le FTT aux deux mains est aussi altéré que chez les patients, mais ils n'ont pas de difficultés au Coin Rotation Task aux deux mains. Les comparaisons de l'étude sur larges échantillons des études COGS1 et COGS2 (Consortium On the Genetics of Schizophrenia) de Gur et

Braff 2015(96), montrent des résultats intermédiaires au FTT. Cependant, Seidman et Helleman 2015(187) dans la continuité de cette étude, ne vont pas retenir ce test pour l'établissement d'un score composite avec des mesures cognitives permettant d'établir des endophénotypes.

Flyckt et Sydow 1999(188) ont étudié la susceptibilité génétique du déficit en dextérité chez apparentés en fonction de forme de schizophrénie familiale ou sporadique. Les apparentés sains issus de famille où l'on retrouve plusieurs individus avec schizophrénie, ont le même profil que les patients, une augmentation de la vitesse à la main dominante du FTT avec le nombre d'essai, alors qu'une perte de vitesse avec le nombre d'essai est trouvée chez les apparentés de cas familial sporadique et les sujets contrôle sains. Une autre étude sur les différences entre les formes familiales et les formes sporadiques montre plus de difficultés à la main non dominante au GPT chez les apparentés des PWS de forme familiale (Sautter et McDermott 1994)(189).

Conclusion :

Ainsi, les scores de performance en dextérité chez les apparentés sains sont souvent intermédiaires par rapport à ceux des PWS et ceux des sujets contrôles sains, et répondent en ce sens à la qualité d'endophénotype. La comparaison avec le risque pour un trouble bipolaire n'est pas retrouvée en population adulte. Il est donc difficile d'affirmer une spécificité au risque pour la schizophrénie. La charge génétique du trouble semble se refléter par la majoration des déficits chez les apparentés sains dans les familles avec multiples cas de schizophrénie.

III – 1 – 2 – Études génomiques

Score de risque polygénique pour la schizophrénie

Des études sur de larges cohortes d'enfants essaient d'identifier un lien entre score de risque polygénique élevé pour la schizophrénie avec les étapes de développement précoce de la motricité fine et globale, entre 18 mois et 4 ans. Serdarevic et Jansen 2018(190) rapportent dans une cohorte prospective de 1174 enfants, des résultats concluant sur l'ensemble des retards neuromoteurs dont la saisie à une main constatés à 2 et 5 mois de vie en lien avec un haut PRS-SCZ, mais pas pour le trouble bipolaire. Pour

Hannigan et Askeland 2023(191), Riglin et Tobarra-Sanchez 2022(192), et Bowler et Arichi 2023(193), il n’y a pas de lien significatif entre les performances en motricité fine évaluées entre 18 mois et 4 ans et un haut PRS-SCZ, à l’inverse des scores de risque polygénique pour les TSA et le Trouble Déficit Attentionnel avec Hyperactivité (TDAH), dans une cohorte de jumeaux, et en population générale. Les étapes d’acquisitions motrices étaient renseignées par les parents via des tâches à domicile sur instructions, ou via des questionnaires de rappel.

Germiné et Smoller 2016(194) n’identifient pas non plus de lien entre haut PRS-SCZ et de bas scores au FTT chez des jeunes de 8 à 21 ans.

Conclusion : A notre connaissance, la littérature est encore très limitée concernant le risque polygénique et les performances motrices dans la schizophrénie.

III – 1 – 3 – Neuroimagerie et dextérité chez les sujets à risque familial

Il nous a été difficile de trouver des études portant spécifiquement sur l’association entre dextérité et neuroimagerie chez les apparentés.

Chan et Huang 2015(195) comparent, à l’IRM fonctionnelle, les différences de connectivité du cortex préfrontal entre 13 PWS après un PEP et leurs apparentés au premier degré, et un groupe contrôle, lors de tâches de séquençage de mouvements manuels de complexité croissante (alternance de Fist-Palm puis Fist-Edge-Palm). En tâche simple (FP), l’activation du cortex sensorimoteur (fronto-pariétal) gauche est intermédiaire chez les apparentés sains, (moins faible que chez les PWS). Lors de la tâche plus difficile (FEP), une activation du gyrus frontal moyen gauche est retrouvée chez les apparentés, alors que l’activation est bilatérale chez les contrôles, et absente chez les patients. Des déficits de connectivité fronto-pariétale et entre régions frontales peuvent constituer les corrélats neuronaux des difficultés de séquençage chez les sujets à risque génétique, qui à leur tour peuvent être un endophénotype.

Dans une autre étude de cohorte portant sur les sujets à risque mental de transition psychotique (Roman-Urrestarazu et Murray 2014)(196), les patients ayant transité et qui avait un risque familial, présentaient

une réduction du volume de matière grise cérébelleuse qui prédisait une baisse de performance au GPT. Les individus avec risque familial sans transition à terme présentaient une réduction cérébelleuse intermédiaire entre contrôles et les individus à risque familial avec transition. Cependant, le GPT n'était pas impacté. Les individus qui avaient déclaré la maladie sans risque familial n'avaient pas de réduction de volume à l'imagerie, ni de déficit au GPT.

En conclusion, les données sont rares mais encourageantes à établir à terme une concordance entre déficits aux tests et altérations cérébrales sous-jacentes, quand un risque familial est présent. Le FEP serait plus utile que le GPT pour refléter les anomalies cérébrales chez les apparentés sains.

III – 2 – Un marqueur neurodéveloppemental

Nous analyserons ici les données de la littérature se penchant sur l'identification de déficits en coordination manuelle en phase pré-morbide de la schizophrénie. Le champ des investigations couvre les périodes les plus précoces du développement de l'individu jusqu'aux premiers prodromes de la maladie en fin d'adolescence ou chez le jeune adulte.

III – 2 – 1 – Étapes précoces du développement moteur

Des perturbations du développement moteur ont été rapportées dès les 1ers mois de vie des PWS. Dans la méta-analyse de Filatova et Koivumaa-Honkanen 2017(68) portant sur des cohortes prospectives et rétrospectives dont des cohortes de naissance de grande ampleur, des anomalies précoces du développement neuromoteur ont été identifiées. Parmi les étapes de développement retenues dans l'analyse, un retard d'acquisition de la marche sans aide, à la station debout sans aide et à la station assise sans appuis étaient retrouvés de façon significative chez les sujets ayant développé une schizophrénie. L'étape de saisie des objets n'était pas désignée comme retardée et la fonction du toucher pouce-index n'était pas retenue dans l'analyse car étudiée seulement dans deux études sur les cinq

incluses. Pour les deux études concernées, Keskinen et Marttila 2015(170) rapportent un retard pour la pince pouce-index uniquement lorsqu'il y a un risque familial, c'est-à-dire l'existence du trouble chez un apparenté du 1^{er} degré, qui se cumule chez l'individu qui déclarera une schizophrénie. Sorensen et Mortensen 2010(197) n'ont pas retenu de différence significative pour cette fonction.

III – 2 – 2 – La dextérité pendant l'enfance et l'adolescence

Nous exposerons d'abord les études qui concernent les signes moteurs avant l'apparition des prodromes, donc en tant que signe prémorbide, puis nous analyserons la place de ces déficits aux côtés des prodromes lorsque la population étudiée est à risque clinique de transition pour la psychose.

Laurens et Luo 2015(198), dans une revue systématique de la littérature de cohortes de naissance et des cohortes de sujets à haut risque familial, étudient les fonctions motrices parmi d'autres facteurs de risque et antécédents supposés de trouble du spectre schizophrénique et de psychoses affectives. Ils concluent sur deux études seulement, la plupart traitant des NSS de façon globale, à identifier les problèmes de coordination manuelle de la petite enfance à la moyenne adolescence, les évaluations allant jusqu'à 16 ans, comme un facteur de risque prédictif de déclarer un trouble schizophrénique à l'âge adulte. De plus, ils attribuent une spécificité de ce potentiel marqueur aux troubles du spectre schizophrénique en comparaison au groupe de psychoses affectives. La taille d'effet est moyenne mais les résultats n'étaient pas ajustés à de potentiels facteurs confondants. L'étude de Rosso et Bearden 2000(199) issue de cette méta-analyse révèle des déficits à l'habillage et l'écriture, examen neurologique de mouvements des doigts et des mains à l'âge de 7 ans. Schiffman et Sorensen 2009(200) vont dans ce sens chez des enfants âgés de 10 à 13 ans par le biais d'un examen neurologique similaire des fonctions manuelles.

Toujours à travers des études de cohortes de grande ampleur, au suivi étendu, Cannon et Jones 1999(201) ont retrouvé des déficits de 7 à 11 ans au niveau de la motricité globale et fine sur leurs aptitudes en éducation physique et activités artisanales manuelles, alors que les performances académiques n'étaient pas prédictives de la pathologie. Isohanni et Murray 2004(202) retrouvaient aussi des moins bonnes aptitudes en travaux manuels (travail du bois, musique, dessin, tricot) chez des adolescents de 16 ans.

Meier et Caspi 2014(203) relèvent une altération de la dextérité cette fois-ci sur tablette perforée unilatérale, au GPT, à 13 ans. Il y avait aussi un déficit sur un test bilatéral sur tablette moins connu spécifiquement pour le groupe schizophrénie en comparaison d'un développement ultérieur d'un autre trouble mental (Rakhshan et Sorensen 2016)(204). Le test permettait de classer les individus à 69% en fonction de leur évolution vers la pathologie ou non, et ce indépendamment de la présence d'un facteur de risque familial.

Conclusion :

Des déficits en dextérité semblent bien être présents en phase prémorbide, et démontrés de façon prospective, chez des enfants en âge scolaire et des adolescents. Cependant, à notre connaissance, les études sont peu nombreuses à porter spécifiquement sur la dextérité. Nous abordons maintenant les données en population adolescente et jeune adulte, lorsque des manifestations prépsychotiques ou psychotiques ont commencé à émerger.

III – 3 – Dextérité en population à risque mental de transition vers la psychose

Des associations significatives entre altération de la dextérité et fréquence des expériences psychotiques, ont émergé d'études au sein d'échantillons de taille modérée de population à risque clinique.

Une moins bonne dextérité sur tablettes chez des adolescents à haut risque clinique de schizophrénie, avec symptômes psychotiques atténués ou brefs, sont soulignés dans des études transversales : au score des moyennes des deux mains au PPT (Blanchard et Jacobson 2010)(205), au GPT de 12 à 22 ans (Carrion et Goldberg 2011)(206), et aux sous-scores bimanuels du PPT de 15 à 18 ans (Lindgren et Manninen 2010)(207). La dextérité pouvait être une des fonctions de la batterie neurocognitive la plus impactée (Blanchard et Jacobson 2010)(205), comme la moins impactée (Carrion et Goldberg 2011)(206). Gschwandtner et Pfluger 2006(208) retrouvent une moins bonne dextérité manuelle à 2 tests sur 5 de la main dominante (tapping et pegboard) chez les individus à CHR, en moyenne de 27 ans. Les

échantillons de ces 4 études citées vont de 40 à 127 individus à CHR, et seulement 17 patients pour Blanchard et Jacobson 2010(205).

Myles-Worsley et Ord 2007(176) soulignent l'utilité de ce potentiel marqueur pour repérer les adolescents prodromiques et avec un risque génétique (n = 54). Les jeunes symptomatiques ne diffèrent pas des contrôles lorsqu'ils n'ont pas de risque familial (n = 43 CHR). Les tests ne sont pas standardisés et consistent en la manipulation d'objets de la vie quotidienne.

Dickson et Roberts 2020(181) montrent un lien entre déficit en dextérité manuelle et expériences psychotiques atténuées ou brèves chez 32 jeunes, dans l'étude prospective de 9 à 16 ans déjà citée. Ces altérations au PPT consistent en un retard à la tâche d'assemblage à 12 ans qui sera rattrapé à 16 ans, et un déficit stable de 12 à 16 ans concernant la main dominante et les deux mains en tâche bilatérale simultanée. Ces déficits différaient de ceux constatés dans le groupe des jeunes à risque familial asymptomatiques qui portaient uniquement sur le sous-score d'assemblage.

Burton et Krantz 2023(179) dans l'étude prospective des âges de 8 à 12 ans aussi citée dans la section « susceptibilité génétique », démontrent que les jeunes avec déficits en dextérité à la MABC-2 persistants à 12 ans, étaient plus à risque de présenter des expériences psychotiques, plus que les enfants qui avaient présenté seulement des retards, et encore plus que ceux qui n'avaient pas de déficits ou retards, et ce dans les trois groupes : avec risque familial pour la schizophrénie, ou trouble bipolaire, ou sans antécédents familiaux psychiatriques.

Du stade prodromique à 6 mois après la conversion psychotique (conversion de 8 sujets sur les 20 du groupe prodromique), Hawkins et Keefe 2008(209) observent un déclin au FTT (moyenne des 2 mains) et non sur les autres tests neurocognitifs, toutes les fonctions étaient déjà impactées au stade prodromique. Le déclin serait possiblement mais partiellement en lien avec le traitement par olanzapine à 6 mois de traitement selon les auteurs.

Conclusion :

En population à CHR et UHR, la dextérité est impactée mais nous avons fait ce constat encore une fois sur un faible nombre d'études. Les déficits sont mis en évidence par la diversité des outils utilisés. Le

test du PPT revient plusieurs fois dans les études chez les adolescents. L'utilisation de ses sous-tests révèle des altérations subtiles. La dextérité serait d'autant plus altérée lorsqu'un risque familial se cumule. A notre connaissance, l'état actuel de la recherche sur la dextérité comme marqueur de prédiction du risque de transition est trop peu avancé pour en tirer des conclusions.

Corrélat anatomo-fonctionnels neuronaux

Chez des sujets à UHR (groupe de 26 sujets), Dean et Bernard 2014(210) identifient à l'IRM morphométrique une réduction du volume du cervelet antérieur et d'autres sous régions cérébelleuses impliquées dans le contrôle moteur et cognitif, couplée à une lenteur d'apprentissage moteur de la main dominante au Pursuit Rotor Task.

Dans une autre étude d'IRM structurelle (Roman-Urrestarazu et Murray 2014)(196), le volume de matière grise globale du cervelet ne différait de celui des sujets contrôles que lorsqu'un risque familial se cumulait au risque clinique (sur 13 sujets), et était associé significativement à de moins bonnes performances au GPT main dominante. Dans le groupe des individus à risque génétique asymptomatiques (sur 60 sujets), le volume était intermédiaire entre celui des individus prodromiques à risque génétique et des sujets contrôle, mais il n'y avait pas de corrélation avec les scores au GPT. Les individus prodromiques sans risque génétique (sur 26 sujets) présentaient des volumes similaires au contrôle (sur 73 sujets).

En conclusion, les études sont rares mais encourageantes.

III – 4 – Performances en dextérité chez les patients avec schizophrénie

Nous avons choisi d'analyser séparément les études chez les premiers épisodes schizophréniques des études en population chronique pour mieux rendre compte du caractère évolutif ou non des déficits observés avec l'avancée dans la pathologie. Cela nous a permis d'obtenir une idée globale de l'éventuel

impact des traitements antipsychotiques sur les performances, de l'institutionnalisation, des rechutes multiples, et autres facteurs pouvant contribuer au potentiel déclin de cette fonction motrice et de son lien avec la progression de la maladie.

La classification des résultats s'est faite d'abord par l'analyse des caractéristiques de la population des PWS. Ensuite, nous avons regroupé les résultats pour le comparatif PWS versus groupe contrôle sain. L'analyse par sous-scores est plus pertinente pour rendre compte des corrélats cliniques et paracliniques en lien avec les diverses composantes de la dextérité impactées. Nous avons trié les résultats par composantes suivantes : caractère uni ou bilatéral, main dominante ou non-dominante. Ensuite, par complexité de la tâche, si c'est une tâche simple de rapidité ou si plus complexe de la main ou des doigts. Dans le cas d'une manipulation bimanuelle, nous précisons si le mouvement est simple et synchrone, ou alterné, en conflit, ou consiste en une tâche d'assemblage.

III – 4 – 1 – Données chez les patients avec premier épisode schizophrénique

La recherche a réuni 27 articles qui répondaient à nos critères de recherche. Parmi les 27 études, une seule traite de la dextérité manuelle en objectif principal (Zaytseva et Korsakova 2014)(165). La dextérité fait principalement l'objet d'une mesure parmi d'autres tests neurocognitifs dans de larges batteries, dont nous avons exposé la comparaison entre fonctions motrices et cognitives.

III – 4 – 1 – 1 – Caractéristiques de la population

La population était composée de patients avec premier épisode de schizophrénie et troubles du spectre schizophrénique, selon les critères du DSM-III-TR au DSM-IV-TR. Les études s'intéressant exclusivement au diagnostic de schizophrénie sont au nombre de 5, la plupart englobent le trouble schizo-affectif, le trouble schizophréniforme et épisode psychotique bref lorsque c'était renseigné. Dix études comprennent des échantillons de plus de 100 patients. Une seule étude comportait un faible échantillon de 13 patients. Les autres échantillons s'étendaient de 26 à 94 patients.

Les sujets étaient recrutés via des centres de soins ambulatoires ou dans des unités d'hospitalisation à temps plein. Les analyses n'ont qu'exceptionnellement distingué les performances en fonction du type de soins. Les moyennes d'âge vont de 21 ans à 30 ans, mais les fourchettes d'âge extrême d'inclusion sont très larges, de 15 ans à 65 ans. Rappelons que nous ne nous sommes pas penchés sur les formes particulières de schizophrénie à début précoce et très précoce, ceci pouvant faire l'objet d'un travail à part entière. Il y a un nombre négligeable de mineurs dans les études. La majorité des patients inclus sont des hommes. Le niveau d'éducation en nombre d'années de scolarisation est très variable. L'âge de début des troubles et la durée de psychose non traitée sont parfois renseignés. La majorité des études ajustent les résultats en fonction du sexe, de l'âge et des années d'éducation.

La latéralité des sujets est précisée pour un petit nombre d'études, principalement celles qui concernent la neuroimagerie. La quasi-totalité des sujets dont on a les données sont droitiers, le nombre de gauchers ou d'ambilatéraux, ou plutôt les non-droitiers, est infime. Le questionnaire d'Edinburg a été utilisé plusieurs fois pour définir le quotient de latéralité. Cependant la proportion de non-droitiers est souvent trop faible pour analyser les performances en fonction de la latéralité.

Concernant un autre facteur à prendre en compte dans l'influence des résultats, la présence de symptômes extrapyramidaux est fréquemment évaluée par des échelles dédiées. Certains protocoles ont exclu les sujets dont les scores de syndrome extrapyramidal étaient trop sévères.

L'intégralité des traitements psychotropes étaient renseignés pour un faible nombre d'études. Environ la moitié des études ont rapporté la dose moyenne d'antipsychotiques en « équivalent-chlorpromazine ».

Groupes de comparaisons

Les groupes de comparaison avec sujets dits contrôles sains sont présents pour 23 études sur les 27. Quatre études comparent les PWS aux autres TSS et autres troubles psychotiques.

III – 4 – 1 – 2 – Résultats des scores et sous-scores par rapport au groupe contrôle

Résultats des sous-scores : 27 résultats de sous-scores ressortaient des 23 études avec groupe contrôle.

Performances exprimées en score composite : La plupart des résultats sont obtenus par des scores composites, consistant en la moyenne des performances des deux mains au FTT ou au GPT, l'association de deux tests principalement le GPT avec le FTT, ou le FTT associé à la batterie motrice de Luria. 7 scores composites sur 10 étaient en faveur d'une altération significative de la dextérité versus contrôle, 3 mesures ne relevant pas de différence significative entre les deux groupes. Les 3 scores composites qui n'expriment pas de différence comportent le FTT dans leur composition.

Performance bilatérale alternée : Une seule mesure portait sur une manipulation manuelle bilatérale en mouvement d'alternance (Bimanual Probe), et celle-ci était altérée chez les patients.

Performance unilatérale de la main dominante et non dominante : Toutes les mesures portant sur la main dominante étaient inférieures dans le groupe patients (8) ainsi que pour la main non dominante (2).

Performances en tâche simple de tapping des doigts unilatéral : FTT : Concernant les tâches de tapping, 2 mesures sur 4 montraient une lenteur pour la main dominante, et 2 résultats étaient identiques au groupe contrôle. Pour la main non dominante, 1 mesure était inférieure, et 1 mesure identique dans les deux groupes.

Conclusion :

En somme, les performances unilatérales aux tablettes perforées, principalement le GPT sont systématiquement impactées. Ce qui n'est pas le cas pour le FTT test uniquement basé sur la rapidité qui ne requiert pas de manipulation fine. Il n'y a pas suffisamment de mesures de la main non dominante pour chercher une différence de l'asymétrie attendue droite-gauche. La dextérité bimanuelle est aussi déficitaire. Les tailles d'effet dont nous avons le détail sont renseignées ci-dessous lors de la comparaison avec les tests cognitifs.

Comparaisons des déficits moteurs avec les déficits cognitifs

Chez les sujets naïfs de traitement, la dextérité peut être modérément à largement impactée, comme les autres fonctions cognitives (Ayasa-Arriola et Rodriguez-Sanchez 2014, Hu et Chen 2011)(183,211) lorsqu'il s'agit du GPT. Cependant, lorsque le score composite englobe le FTT, la dextérité peut être la seule fonction non déficitaire de la batterie neurocognitive (Saytkin et Shtasel 1994)(212).

Pour les études dont la très grande majorité des patients sont traités, les évaluations des fonctions manuelles unilatérales sur tablettes perforées concernent la fonction, ou la 2^{ème} fonction avec l'attention, la plus impactée. Les z-scores sont de -1.5 (Galderisi et Davidson 2009)(213), -2.31 (Gonzalez-Blanch et Crespo-Facero 2007)(214), -1.5 (Murillo-Garcia et Pons 2022)(184). Le niveau des scores peut être intermédiaire parmi les autres fonctions cognitives à -1.5 z-scores (Bilder et Goldman 2000)(215). Lorsqu'il s'agit du test FTT dans la batterie neurocognitive, la dextérité est la fonction la moins impactée à -0.36 z-score (Williams et Whitford 2008)(216).

Conclusion : Les déficits moteurs sont plus marqués que les déficits cognitifs, excepté pour la seule mesure de la vitesse motrice (FTT).

III – 4 – 1 – 3 – Corrélations cliniques et paracliniques

- Lien avec les grandes dimensions symptomatologiques

De mauvaises performances en dextérité sont fortement corrélées à l'importance des symptômes négatifs, qu'il s'agisse du FTT, du GPT, du test fist-edge-palm et en conflit bimanuel alterné (Williams et Whitford 2008, Rodriguez-Sanchez et Crespo-Facorro 2008, Bilder et Goldman 2007, Zaytseva et Korsakova 2014, Schuepbach et Keshavan 2002)(165,215–218).

De façon plus isolée, Galderisi et Davidson 2009(213) rapportent une altération au PPT en lien avec la dimension de distorsion de la réalité chez des patients traités, mais pas avec la dimension négative ou de désorganisation en phase aiguë ou en phase de rémission. Des difficultés de séquençage au FEP sont

associées à des hauts scores de difficultés d'abstraction, de manque de jugement et d'insight à la PANSS, mais pas aux autres items (Zaytseva et Korsakova 2014)(165).

- **Lien avec le fonctionnement**

Une altération de la dextérité est fortement associée à un moins bon fonctionnement au quotidien, concernant des difficultés de penser et à se concentrer à la *Social and Occupational Functioning Scale* (SOFAS), une moins bonne qualité de vie, une tendance à avoir moins d'activités de loisirs (Williams et Whiteford 2008, Bilder et Goldman 2000)(215,216).

- **Autres variables**

La DUP ne semble pas impacter la dextérité (Heeramun-Aubeeluck et Liu 2015, Galderisi et Davidson 2009, Schuepbach et Keshavan 2002, White et Ho 2006)(213,218–220).

- **Lien avec le traitement**

Médication antipsychotique

Les troubles de la coordination fine préexistent à la mise sous traitement au GPT (Hu et Chen 2011, Ayesa-Arriola et Rodriguez-Sanchez 2014)(183,211). Les patients naïfs performant aussi bien que les contrôles au FTT et séquence d'opposition des doigts dans une étude de 37 patients (Saykin et Shtasel 1994)(212).

L'effet de la médication sur les performances en dextérité à court et à moyen terme en début de maladie est variable d'une étude à l'autre.

Dans l'Essai clinique Contrôlé Randomisé (ECR) de Goldberg et Goldman 2007(221) chez plus de 100 patients, il n'y a pas d'évolution ni dans le sens d'une amélioration ni de détérioration de la dextérité au GPT et FTT, sans précision de la main, à 6 semaines et 16 semaines de traitement par olanzapine ou risperidone. Des résultats similaires ressortent de l'ECR de Purdon et Jones 2000(222) chez 55 sujets après réévaluation à 6 et 54 semaines de traitement par APA et haloperidol, au GPT et FTT, sans précision (main dominante, ou moyenne des deux mains).

L'étude EUFEST, portant sur presque 500 patients, (Davidson et Galderisi 2009)(223) quant à elle, montre une amélioration modérée pour la main dominante au PPT à 6 mois de traitement par 4 différents APA et haloperidol faible dose. Un autre ECR sur 224 sujets démontre aussi une amélioration au GPT à 12 semaines pour l'olanzapine et la quetiapine, mais pas pour la risperidone (Keefe et Sweeney 2000)(224). Ils ne notent pas de changement au Token Motor Task. La risperidone à action prolongée serait responsable d'une amélioration au FTT à un an de suivi (synthèse de Houthoofd et Morrens 2008)(225).

Excepté ces quelques ECR retrouvés, d'autres études ont retenu notre attention. Heeramun-Aubeeluck et Liu 2015(219) rapportent une baisse des performances aux deux mains sur le GPT à 1 an depuis la mise sous traitement APA. Cependant, les auteurs précisent que le test moteur était le dernier test réalisé d'une très longue batterie neurocognitive et les résultats pouvaient être expliqués par une importante fatigabilité. Il y a une tendance à l'amélioration de la main dominante au PPT à 6 mois de l'instauration d'un AP sans précision selon Wobrock et Falkai 2013(226). Une autre étude sur un petit échantillon ne montre pas de changement au FTT sous risperidone ou haldol (Schuepbach et Keshavan 2002)(218).

Quelques études constatent une amélioration significative de la dextérité parallèlement à une rémission symptomatique et du fonctionnement, social par exemple (Heeramun-Aubeeluck et Liu 2015(219)). Une non-amélioration à la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) à 5 semaines sous risperidone ou haloperidol est associée à un déficit important persistant au GPT (Schuepbach et Keshavan 2002)(218). A l'inverse, le nombre de patients dont le traitement améliore les symptômes négatifs est trop faible pour conclure à une significativité de la corrélation entre amélioration portant sur la main non dominante au GPT et rémission symptomatique.

Conclusion : Globalement, il n'y a pas de dégradation de la dextérité dans les semaines et mois d'une mise en route d'un AP. Les APA ne dégradent pas cette fonction motrice. Il est même noté une amélioration de la dextérité parallèlement à la stabilisation clinique sous les effets des AP à plusieurs reprises.

Autres psychotropes

Le recours à des psychotropes pouvant altérer la motricité est peu discuté. Purdon et Jones 2000(222) et Schuepbach et Keshavan 2002(218) ne rapportent pas d'effets des anticholinergiques sur la dextérité. Le rôle des benzodiazépines et autres psychotropes est peu mentionné.

Usage de substances

Enfin, nous discutons brièvement de la potentielle interférence de l'usage de substances sur les tests, à travers l'étude de Wobrock et Falkai 2013(226) issue du projet EUFEST. Ils ne démontrent pas de différence aux scores du PPT entre le groupe de consommateurs et de non-consommateurs, de cannabis et autres substances illégales (cocaïne, amphétamine, ecstasy...) que ce soit avant ou à 6 mois de traitement AP. Galderisi et Davidson 2009(213) ne retrouvent pas non plus d'influence du cannabis ou de la nicotine sur le score du PPT main dominante.

- Lien avec les substrats neuronaux sous-jacents, données de la neuroimagerie

Anomalies cérébrales structurelles en IRM

De moins bons scores (mesure composite comprenant le FTT et le GPT) sont liés à une diminution du volume du thalamus à l'IRM et à des altérations de la forme et de la surface de celui-ci (Coscia et Narr 2009)(227). Les anomalies thalamiques n'étaient pas corrélées aux symptômes négatifs ou positifs. Keshavan et Sanders 2003(228) ont mis en évidence une corrélation entre mauvais score composite de plusieurs tâches de mouvements manuels unilatéraux séquentiels alternatifs et répétitifs (comprenant le FEP, opposition des doigts...) et un moindre volume du noyau caudé gauche et du cervelet. La latéralité n'était cependant pas prise en compte, et la main la plus performante pour chaque tâche était retenue. Szeszko et Gunning-Dixon 2003(229) ne retrouvent pas de lien entre le déficit en dextérité observé (score composite du FTT et GPT) et le volume du cervelet dans les PEP. Bilder et Bogerts 1995(230) mettent en avant une corrélation entre bas score composite regroupant : mesures du GPT, du FTT, et

d'une batterie de motricité fine, et une réduction du volume de l'hippocampe antérieure en IRM. En revanche, la réduction du volume du gyrus cingulaire antérieur n'était corrélée qu'aux fonctions exécutives mais pas aux tâches de dextérité (score composite FTT et GPT), dans l'étude de Szeszko et Bilder 2000(231).

Conclusion : Des baisses de volume de substance grise observées à l'IRM anatomique au niveau du thalamus, noyau caudé, cervelet et de l'hippocampe antérieure sont liées à des déficits mesurés en score composite de tâches complexes et de vitesse motrice.

Anomalies cérébrales fonctionnelles

Des déficits de connectivité entre des zones du cortex préfrontal et des aires sensorimotrices (aire motrice primaire et aire somatosensorielle du cortex pariétal) sont retrouvées en imagerie fonctionnelle, en situation de tâches plus ou moins complexes de coordination manuelle (Chan et Huang 2015)(195), mais sur un faible échantillon. Durant la tâche simple, juste de tapping avec la paume de la main droite par rapport aux conditions de repos, l'activation du gyrus frontal médial gauche était moindre chez les patients par rapport au groupe contrôle. Pendant une tâche de séquence motrice plus complexe (FEP), aucune activation du gyrus frontal médial gauche n'était présente chez les patients, contrairement à leur apparentés sains et aux sujets contrôles. De plus, il y avait une baisse de la connectivité entre le gyrus frontal inférieur droit et le cortex sensorimoteur. Ceci traduirait un manque de régulation du contrôle moteur par les fonctions préfrontales exécuto-motrices sur les tâches impliquant une séquence d'actes moteurs plus complexes. Dans une autre étude chez 41 patients avec TSS, des anomalies de l'intégrité de la substance blanche au niveau du forceps mineur (partie antérieure du corps calleux), du faisceau fronto-occipital, et des radiations thalamiques antérieures étaient en lien avec le GPT main dominante (Perez-Iglesias et Tordesillas-Gutierrez 2010)(232).

Conclusion : Les tâches de séquençage et le GPT reflètent des défauts de connectivité à différentes localisations. Les données sont rares, et les informations sur une possible corrélation avec le niveau de sévérité du trouble schizophrénique sont manquantes.

III – 4 – 1 – 4 – Comparaison entre schizophrénie et autres diagnostics

Comparaison entre troubles du spectre schizophréniques et autres troubles psychotiques

L'étude de Keshavan et Sanders 2003(228) portait sur les performances chez un groupe de PWS ou trouble schizo-affectif (SA), et celles d'un groupe de patients avec psychoses non schizophréniques (dépression psychotique, trouble bipolaire avec symptômes psychotiques, trouble délirant et troubles psychotiques non spécifiés). Ils provenaient de soins externes ou d'unité d'hospitalisation, s'ils étaient aptes à la passation. L'intérêt de cette étude, qui comprend aussi une imagerie cérébrale, est d'identifier des différences neuromotrices pour l'aide à l'identification diagnostique très précoce afin de guider la stratégie médicamenteuse d'initiation du traitement. Si les deux groupes de patients performaient moins bien que les contrôles, on ne retrouvait pas de différence entre ces deux groupes, en tâche séquentielle manuelle ou digitale (fist-edge-palm, et opposition des doigts). Les scores moteurs étaient corrélés aux volumes du noyau caudé et du cervelet dans le groupe TSS mais pas dans le groupe des psychoses non schizophréniques.

Comparaison entre schizophrénie et autres troubles du spectre schizophrénique

Le groupe des patients avec TSS c'est-à-dire trouble SA et épisode psychotique bref sans distinction, semblait être plus performant que les PWS, au fist-edge-palm et en mouvement bimanuel alterné (bimanual probe) dans l'étude de Zaytseva et Korsakova 2014(165). Les patients avec TSS présentaient une habilité à s'autocorriger (sans intervention de l'examineur) à l'inverse des PWS. Les persévérations de l'erreur étaient corrélées à un déficit en mémoire de travail verbale sur le plan cognitif, et à un manque d'insight à la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) dans le groupe schizophrénie, alors que dans le groupe TSS, les erreurs étaient liées aux difficultés d'abstraction et pauvre contrôle de l'impulsion.

Il n'y avait pas de différence entre schizophrénie et trouble SA pour Schuepbach et Keshavan 2002(218) et Bilder et Goldman 2000(215), au GPT ni au FTT, pour aucune des mains.

III – 4 – 2 – Données en population adulte chronique

Nous avons identifié 63 études au total dont une ancienne méta-analyse portant sur l'atteinte des fonctions cognitives dans la schizophrénie chez l'adulte, comprenant une sous-analyse de la dextérité, de 1980 à 1997, par Heinrichs et Zakzanis 1998(11). Une deuxième méta-analyse sur la comparaison des déficits neurocognitifs englobant des tests de dextérité manuelle entre schizophrénie et troubles bipolaires a attiré notre attention (Krabbendam et Arts 2005)(233).

En dehors de ces deux méta-analyses, sur les 61 études recensées, environ la moitié traitent de la dextérité en objectif principal. Quelques-unes analysent la dextérité au sein de divers examens moteurs. Vingt-cinq études englobent les tests de dextérité dans des batteries d'évaluations neurocognitives.

Certaines études incluent sans distinction des patients lors d'un premier épisode avec des patients dont l'évolution est chronique. Nous avons recherché si les durées d'évolution de la maladie étaient renseignées et ajustées pour les performances.

III – 4 – 2 – 1 – Caractéristiques de la population

Sur les 61 études, 39 portent sur des échantillons de patients uniquement avec schizophrénie selon les critères des DSM-III au DSM-IV-TR et de la Classification Internationale des Maladies version 9 (CIM-9) à la CIM-10. Dix-huit études ont inclus ensemble des patients avec schizophrénie et avec trouble schizo-affectif. Quatre études ont inclus en plus des patients avec d'autres troubles du spectre schizophrénique, dont le trouble schizophréniforme et troubles non précisés.

La taille des échantillons est très variable : 8 études ont analysé les scores de plus de 100 patients, 5 études entre 75 et 100 patients, 9 études entre 50 et 75 patients, 21 études entre 25 et 50 patients, 12 entre 15 et 25 patients, et enfin 5 études ont retenu les résultats de moins de 15 patients.

La majorité des patients provenait de centres de soins ambulatoires. Une plus faible proportion d'étude concernait des évaluations au décours d'une hospitalisation (20 études sur 61). Pour 13 études, le recrutement concernait les deux modalités de soins et les 10 études restantes, les lieux de recrutement

n'étaient pas spécifiés. Trois études ont mené les évaluations chez des patients non stabilisés, lors d'un épisode aigu (Janssens et Moens 2016, Classen et Laux 1988, Hoff et Faustman 1996)(234–236).

Concernant les données socio-démographiques, les moyennes d'âge vont de 24 à 44 ans et la fourchette d'âges extrêmes pour les inclusions est de 17 à 77 ans. Les PWS inclus sont majoritairement des hommes. Le niveau d'éducation est très variable.

Les durées moyennes d'évolution de la maladie s'étalent de 2 à 20 ans (médiane à 12 ans), sur 27 données renseignées.

La latéralité des sujets est précisée dans seulement un tiers des études. Les critères d'inclusion limités exclusivement aux droitiers concernent 16 études, et 8 études ont permis l'inclusion de gauchers ou ambilatéraux, parfois regroupés en non-droitiers. Rares sont les études qui ont déterminé la latéralité avec des tests dédiés, comme le score d'Edinburg.

Groupes de comparaison

Premièrement, nous nous sommes intéressés à la comparaison des performances chez les PWS avec des sujets contrôles sains ; 37 études sont concernées. Les autres groupes de comparaison consistent en des sujets avec TSS ou autres troubles psychotiques (4 études), troubles de l'humeur avec ou sans symptômes psychotiques (4 études d'une méta-analyse sur le trouble bipolaire, et 2 autres études). Une étude présente une comparaison avec des patients atteints de troubles à présentation neuropsychiatrique : maladie de Parkinson et maladie de Huntington.

III – 4 – 2 – 2 – Résultats des scores et sous-scores par rapport au groupe contrôle

- Données de la méta-analyse de Heinrichs et Zakzanis 1998(11) :

La population était âgée de 31 ans en moyenne et la durée moyenne d'évolution de la pathologie était de 12 ans. La taille d'effet moyenne concernant la motricité manuelle unilatérale portant sur 16 mesures de 6 études de 232 patients et 179 contrôles est revenue non significative. Les mesures significatives

étaient au nombre de 11 pour 5 non significatives. La taille d'effet moyenne concernant la composante bilatérale sur 5 mesures de 5 études de 237 patients et 249 contrôles est revenue significative. Trois études étaient significatives pour 2 non significatives. La mesure bilatérale, sans précision, concernait le PPT, et les mesures unilatérales portaient uniquement sur la main dominante au GPT, au PPT et au FTT. Les fonctions de la main non dominante n'ont pas été testées. Parmi les 22 fonctions des batteries neurocognitives testées, les compétences bilatérales représentent la 2ème fonction ayant la taille d'effet moyenne la plus large, et les compétences unilatérales sont parmi les fonctions intermédiaires.

- **Résultats des 37 études de notre recherche :**

Résultats des sous-scores :

Les 37 études font état de 110 mesures au total de différentes composantes. Nous allons détailler les résultats des comparaisons avec le groupe contrôle sain pour les diverses composantes ci-dessous.

Performances unilatérales de la main dominante

46 mesures ont porté sur la main dominante en manipulation sur tablettes perforées en majorité. 42/46 mesures montrent significativement de moins bons résultats chez les patients. 4 mesures sur 46 ne montrent pas de différences significatives pour les deux groupes. Le contrôle de la direction du mouvement est affecté en analyse 3D mais pas la vitesse (Silver et Shlomo et Schwartz 2002)(237).

Performances unilatérales de la main non dominante

21/22 résultats étaient inférieurs pour les patients pour 1 résultat non significatif.

Performances de manipulation bilatérale simultanée

Les 8 mesures portant principalement sur tablettes perforées étaient déficitaires.

Performances bilatérales plus complexes ou de mouvement alterné

Huit sur les 9 mesures portant sur le sous score assemblage du PPT, de mouvement alternatif des mains, ou de mouvement en opposition des doigts revenaient significativement inférieurs pour les patients. A

l'exception d'une mesure, chez les patients, la main remplissant le PPT devenait plus performante lorsque la main controlatérale réalisait un tapping en simultané. Une détérioration était retrouvée chez les contrôles (Fuller et Jahanshahi 1999)(238).

Performances en tâche simple de tapping des doigts (FTT) de la main dominante

Sur les 9 mesures répertoriées, 6 étaient significativement plus altérées chez les patients. 2 résultats ne montraient pas de différences entre les deux groupes. Dans l'étude de Térémetz et Carment 2017(239), la fréquence de tapping est normale mais le rythme est plus irrégulier (variabilité de la fréquence). Dans une étude, les patients devenaient plus rapides que les contrôles. Leur rapidité augmentait avec le nombre d'essai à l'inverse des sujets contrôles.

Performances en tâche simple de FTT de la main non dominante

Pour 4 mesures sur 6, les patients étaient plus lents et pour 2 mesures les deux groupes ne différaient pas.

Performances exprimées en scores composites

Pour 6 études, les auteurs ont choisi une mesure composite, qui consiste globalement en la moyenne des scores des deux mains. Toutes étaient déficitaires chez les patients.

Pour Térémetz et Carment 2017(239), la mesure du score composite incluant les différentes composantes de la dextérité (degré d'individualisation des doigts, vitesse au tapping et régularité rythmique, poursuite visuo-motrice de cible, force de flexion des doigts et rappel de séquence digitale) a une valeur prédictive positive et négative très élevée et donc un pouvoir discriminant plus important que chaque score séparément.

Force de préhension de la main et force de flexion des doigts

La force de flexion des doigts est légèrement altérée au FFM (Térémetz et Carment 2017)(239). La force de préhension manuelle au dynamomètre est plus faible pour 2 mesures sur 3 (Tabares-Seisdedos et Salazar-Fraile 2003 et Sasayama et Hori 2014, Flyckt et Sydow 1999)(188,240,241).

Conclusion : Toutes les composantes de la dextérité sont altérées. La vitesse motrice pure (FTT) est parfois préservée.

Mesures en conditions d'interférence cognitive

Les effets d'ajouter une tâche de calcul pendant la réalisation du test montrent une détérioration aux tablettes plus importante chez les patients que chez les contrôles, de façon unilatérale ou bilatérale (Lin et Wu 2015)(242). Des distractions visuelles par spot lumineux ou auditives par rythme irrégulier au métronome affectent le tapping, mais pas spécialement les tâches de suivi de tracés graphiques (McGhie et Chapman 1965)(243).

Mesures de l'asymétrie motrice

Des études établissent un index de latéralité en comparant les performances de la main droite et de la main gauche. Il y a moins de différence droite-gauche au PPT chez les patients, tous droitiers (Sakuma et Hoff 1996)(244). Ce n'est pas le cas en traçage de lignes pour Blyler et Maher 1997(245), chez des droitiers et gauchers. Les différences de performances au FTT peut être un index de latéralité chez les PWS, mais pas le PPT pour Flyckt et Sydow 1999(188). La baisse de l'asymétrie motrice chez les patients droitiers ne serait visible qu'en tâche bimanuelle de tapping synchrone, au détriment de la main droite (Tabares-Seisdedos et Salazar-Fraile 2003)(240).

Comparaisons des déficits moteurs avec les déficits cognitifs

La dextérité, mesurée par le GPT principalement, peut-être la fonction ou parmi les fonctions les plus impactées (Hu et We 2011, Sponheim et Jung 2010, Shi et Chuan 2019, Rodriguez-Sanchez et Ayesa-Arriola 2013)(246–249). A l'inverse, elle ressort comme étant la fonction la moins impactée au GPT et FTT pour Antonova et Kumari 2005(250,251), et Premkumar et Fannon 2015(251).

III – 4 – 2 – 3 – Évolution des performances avec la trajectoire de la pathologie

Huit études au design longitudinal et 3 études transversales nous renseignent sur l'évolution des performances au fil des années de maladie.

Dans les années suivant un PEP, on assiste à une stabilité du déficit au GPT main dominante, à 1 an et 3 ans dans l'étude de Rodriguez-Sanchez et Ayesa-Arriola 2013(249). Mais ils mettent en lumière un effet de pratique non négligeable. Il s'agit d'une dégradation de la dextérité entre les 6 mois et 1 an de suivi portant surtout sur la main non dominante au GPT pour Heeramun-Aubeeluck et Liu 2015(219), et à 5 ans au FTT (Gold et Arndt 1999)(252). Meier et Caspi 2014(203) avaient déjà constaté un déclin marqué au GPT entre l'âge de 13 ans en phase prémorbide et la réévaluation à 38 ans, à l'inverse des compétences verbales qui émergeaient beaucoup plus tôt dans l'enfance mais se stabilisaient ensuite. Dans l'étude transversale de Sponheim et Jung 2010(247), le groupe de patients chroniques dont la durée d'évolution de maladie moyenne est de 14 ans présentait des résultats de -2 z-scores pour la main dominante au GPT et -3 z-scores pour la main non dominante au GPT par rapport au groupe contrôle. Le groupe des patients en début de maladie, de durée moyenne d'évolution de 2,6 ans, ne se distingue des contrôles que de -1 z-score aux deux mains. Il n'y a pas de différence au Token Motor Test entre le groupe PEP et le groupe chronique de durée d'évolution de 6 ans, pour Matsuda et Sato 2013(253). Pour les études que nous venons de citer, les patients étaient stabilisés et suivis en ambulatoire pour les deux temps d'évaluation. Pour Flyckt et Sydow 1999(188), les performances des patients dont l'évolution est chronique ne diffèrent pas non plus de celles des PEP au PPT, au FTT, en pronosupination et au niveau de la force de préhension. Cependant, les patients sont issus de soins ambulatoires et d'unités d'hospitalisations sans analyses distinctes.

Lorsque la pathologie est plus avancée, l'observation d'un déclin est plus flagrante. Chez 190 PWS Taïwanais de 43 ans en moyenne, la dextérité unimanuelle et bimanuelle décline à 2 ans de réévaluation (Chen et Hao 2018)(156). Ils étaient stabilisés et évalués en centre de réhabilitation. La dextérité était la seule des fonctions de la batterie cognitive qui était corrélée à la durée d'évolution de la maladie. Une étude sur un nombre très limité de patients avance que la dextérité est la seule fonction des tests

neurocognitifs qui décline en 10 ans de suivi, entre leurs 30 et 40 ans en moyenne (Kurtz et Seltzer 2005)(254). Les évaluations avaient lieu chez des patients stabilisés, traités en ambulatoire.

Ainsi, les résultats des études prospectives depuis le PEP sont plutôt en faveur d'un déclin de la dextérité avec les années, et que c'est la seule fonction qui semble s'aggraver pendant cette phase, à l'inverse des fonctions cognitives qui restent stables. Ce déclin continuerait à s'accroître à des âges plus avancés. Cependant, seulement 1 étude sur les 8 études longitudinales citées présente un groupe contrôle sain (Rodriguez-Sanchez et Ayesa-Arriola 2013)(249).

Parmi les autres études au design transversal que nous avons sélectionnées, on retrouve une corrélation entre durée d'évolution de la pathologie et déclin de la motricité manuelle (Hidese et Sasayama 2018, Silver, Schlomo et Schwartz 2002, Heinrichs et Awad 1993, McGhie et Chapman 1965)(237,243,255,256). Ce n'est pas le cas pour Tabares-Seisdedos et Salazar-Fraile 2003(240,257), et Silver et Schlomo et Hiemke 2002(257), le degré d'altération n'est pas fonction de l'avancée dans la maladie.

Facteurs contribuant au déclin de la dextérité

Différentes composantes étaient affectées indépendamment de l'âge, de la durée d'évolution, mais étaient liées par exemple au nombre d'hospitalisation pour une force de préhension affaiblie (Tabares-Seisdedos et Salazar-Fraile 2003)(240). Le nombre d'hospitalisation et le temps cumulé d'hospitalisation seraient prédictifs de la baisse de performance du contrôle directionnelle en analyse 3D des mouvements de la main dominante, alors que l'âge et la durée d'évolution ainsi que l'âge lors de la première hospitalisation prédiraient la qualité du mouvement de la main non dominante (Silver, Schlomo et Schwartz 2002)(237). Les patients les plus âgés et qui avaient les durées d'évolution les plus longues présentaient le plus fréquemment des profils de déficit moteur pur, et les patients dont le nombre et la durée d'hospitalisation étaient les plus importantes, leur profil déficitaire le plus représentatif était exécuto-moteur dans l'étude d'identification de sous-types neurocognitifs des PWS de Heinrichs et Awad 1993(256).

Le déclin de la dextérité au fil du temps peut s'expliquer par la chronicité d'exposition aux traitements AP notamment NL. Sponheim et Jung 2010(247) avancent que la dégradation des scores au GPT serait, au sein d'une batterie neurocognitive, la mesure la plus sensible au traitement. Gold et Arndt 1999(252) vont aussi dans le sens d'une dégradation spécifique de la dextérité dans le temps et serait liée à durée cumulée d'exposition aux antipsychotiques conventionnels.

Conclusion : l'accentuation des déficits en dextérité dès les suites du PEP peut être expliquée par l'avancée en âge et la progression de la maladie, mais aussi par le temps d'hospitalisation cumulé, et une longue durée d'exposition aux AP, notamment aux NL.

III – 4 – 2 – 4 – Corrélations cliniques et paracliniques

- Lien avec les grandes dimensions symptomatologiques

On retrouve une corrélation forte entre l'importance des symptômes négatifs et le niveau de dextérité dans la très grande majorité des études. L'importance des symptômes négatifs est liée au score des deux mains au PPT (Hidese et Sasayama 2018, Sasayama et Hori 2014)(241,255), à l'assemblage du PTT et FTT (Schwartz et Munich 1991)(258). Le PPT deux mains simultanée et autres tâches de conflits bimanuels sont liés à la SANS mais pas le PPT unilatéral (Fuller et Jahanshahi 1999)(238). Les tests portant uniquement sur la rapidité comme le FTT est lié au score retrait émotionnel et ralentissement psychomoteur de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Bervoets et Doxc 2014(259) expliquent que les symptômes négatifs seraient corrélés avec les temps d'initiation et non d'exécution du mouvement d'écriture. Le temps d'initiation implique les fonctions attentionnelles et de mémoire visuospatiale sollicitée dans la reconnaissance et copiage de figures.

Le test bimanuel de Crawford ne montrait pas d'association avec les symptômes négatifs (Goode et Manning 1981)(260). Les variations des scores au PPT ne seraient pas sensibles aux symptômes négatifs pour Hanes et Andrewes 1996(261).

Le niveau de désorganisation à la PANSS est rarement en lien avec les déficits. Excepté pour deux études isolées ; avec les scores de FTT main dominante (Gold et Arndt 1999)(252) et uniquement avec la sous-composante de séquence de rappel de mouvement digital au Finger Force Manipulamdum (Térémetz 2016)(239).

Aucune étude ne retrouve d'arguments pour stipuler que le niveau de déficit moteur serait lié au degré de symptômes positifs.

La dextérité est impactée au test bimanuel de Crawford par la sévérité du tableau clinique globale aux scores de BPRS totale (Goode et Manning 1981)(260), de même pour le PPT unilatéral, le O'Connor, en condition simple et d'autant plus en condition de tâche de distraction cognitive (Liu et Huang 2020)(262). Les scores sont exceptionnellement analysés en fonction du mode de soins. Les patients en ambulatoire ont de meilleurs scores que les patients hospitalisés (Midorikawa et Hashimoto 2008)(263).

Conclusion : Les déficits en dextérité sont essentiellement en lien avec la gravité de la symptomatologie négative, d'autant plus lorsque les tâches sollicitent davantage les ressources attentionnelles.

- **Lien avec les fonctions cognitives**

Les scores de dextérité sont comparés aux scores des tests cognitifs, mais il est important de rappeler que la fonction de motricité volontaire fait appel aux fonctions cognitives. Certaines études ont analysé le niveau de chevauchement ou d'interdépendance entre mouvements manuels et fonctions cognitives, pour savoir s'il était judicieux d'analyser ces variables séparément ou conjointement en score composite pour améliorer la sensibilité et spécificité des tests. Midorikawa et Hashimoto 2008(263) distinguent leur test de manœuvre manuelle de décalage de placement des doigts en opposition, des tests plus classiques de tablettes car étant indépendant des résultats aux tests cognitifs. Les scores ne dépendent pas de la vitesse de traitement de l'information et des déficits de fonction exécutives.

A l'inverse, Térémetz et Carment 2017(239) avancent que seule la composante de degré d'individualisation des doigts, (et non la perception visuomotrice, le tapping, le rappel de séquence), est corrélée à des déficits cognitifs, aux sous-tests de l'attention et mémoire de travail.

- **Lien avec le fonctionnement**

Le score composite du PPT unilatéral et deux mains synchrones est parmi les tests de la batterie cognitive le plus corrélé à la SOFAS (Roy et Lehoux 2003, Lehoux et Everett 2003)(264,265). Les scores du GPT main dominante sont d'autant plus impactés chez les sujets qui ne travaillent pas (Shi et Chuan 2019)(248). Dans l'étude de Liu et Huang 2020(262), le PPT, main dominante uniquement, et le O'Connor sont corrélés au niveau d'activités basiques et instrumentales de la vie quotidienne à l'*Activities Daily Living Rating Scale III* (ADLRS-III). Le fonctionnement dans la vie quotidienne est associé aux des difficultés bimanuelles en condition de tâche duelle cognitivo-motrice (calcul mental pendant le test moteur), ce n'est pas le cas en tâche unilatérale ou bilatérale sans contrainte cognitive concomitante (Lin et Wu 2015)(242). Le PPT main dominante serait un bon outil pour prédire la qualité de vie à trois ans et de bons scores seraient liés à un moindre risque de réhospitalisation (Sota et Heinrichs 2004)(266).

Conclusion : Le niveau de fonctionnement des PWS est corrélé à l'importance du déficit de dextérité pour les 6 études explorant le sujet. Ceci à travers des mesures de l'autonomie au quotidien, du niveau d'activité personnelle et professionnelle, de la qualité de vie et du fonctionnement social.

- **Différentes formes de schizophrénie**

La dextérité a été évaluée comme critère discriminant des formes différentes de schizophrénie. Divers moyens de classification se sont succédé au fil des décennies pour distinguer des sous-types de schizophrénie, au pronostic plus ou moins favorable. Les patients avec syndrome déficitaire, c'est-à-dire forme à prédominance de symptômes négatifs au long cours impactant le fonctionnement, se

distinguent du groupe sans syndrome déficitaire par le sous-score d'assemblage du PPT, mais pas par les tests cognitifs (Wagman et Heinrichs 1987)(267). Roy et Lehoux 2003(264) incluent le PPT aux côtés des fonctions exécutives, comme le test le plus discriminant les patients aux formes Kraepelinienne des patients aux formes non-Kraepelinienne. La définition de forme Kraepelinienne est basée sur l'importance et la persistance d'une symptomatologie négative, très peu d'autonomie, des antécédents d'hospitalisations très longues, la résistance au traitement (Keefe et Lobelc1991)(268). Perlick et Mattis 1992(269) identifient les scores du PPT deux mains et main non-dominante comme coefficients les plus discriminants de la batterie neurocognitive, entre les patients ambulatoires et les patients hospitalisés à long terme, et ce indépendamment du niveau de sévérité des symptômes à la BPRS. Les patients avec des formes paranoïdes semblent plus opérants que ceux avec formes indifférenciées (Gorynia et Campman 2003)(270).

Conclusion : Les déficits en dextérité seraient un bon indicateur de sévérité de la pathologie. Une étude longitudinale seulement évoque la piste vers un marqueur prédictif de l'évolution de la pathologie.

- **Lien avec le traitement**

Médication antipsychotique

Nous nous sommes demandé si le traitement antipsychotique pouvait avoir un impact sur la dextérité, à court ou à plus long terme. Il est important de distinguer les variations des performances avant et après l'instauration d'un traitement au décours d'un épisode aigu, notamment en début de maladie, pour évaluer l'intérêt de la dextérité comme marqueur de bonne réponse au traitement, du déclin des mesures en population chronique lié l'impact des molécules au long cours. Nous souhaitons aussi vérifier que l'idée trop souvent admise d'une dégradation systématique de la motricité par les AP était infondée.

Il y a peu d'études qui évaluent les performances chez les patients sans AP. Ils ont pu être évalués après une période de washout, avant la reprise d'un autre traitement. Des études prennent en compte le type de molécules administrées, NL versus APA. Certains résultats étaient ajustés au dosage d'antipsychotiques exprimés en équivalent-chlorpromazine. Une autre donnée s'avère intéressante : la

dose cumulée estimée d'AP ou le nombre d'années sous AP, pour étudier l'éventuel impact au long cours de l'exposition au traitement. Enfin, certaines études ont tenu compte de la présence d'anticholinergiques et autres psychotropes potentiellement connu pour affecter la psychomotricité.

Comparaison des patients sous AP et sans traitements

Les patients non traités pourraient performer aussi rapidement que les contrôles au PPT pour tous les sous-scores (Sasayama et Hori 2014)(241). Cependant, la préservation de la dextérité serait plutôt due au fait qu'ils ne prennent pas non plus de benzodiazépines dans ce groupe. Dans une autre étude, ayant recours à l'analyse 3D, les patients sans molécules présentent une meilleure qualité de mouvement en termes d'amplitude et de rapidité que les patients traités par antipsychotique atypique et typique, d'autant plus lorsque la contrainte de rapidité est amplifiée (Putzhammer et Perfahl 2005)(271) ; mais ils restent plus lents que les contrôles. Cependant, il se peut que les patients non traités soient pour la plupart des patients plus jeunes, en premier épisode. Pour Sweeney et Haas 1991(272), les patients sous AP sans précision seraient plus lents au FTT que ceux non traités.

A l'inverse, dans l'étude de Earl-Boyer et Serper 1991(273), les patients sans traitement sont encore plus en difficulté que les patients sous haloperidol forte dose lors de tâches unilatérales de tablette perforée et bilatérales de placement d'objets.

Il n'y aurait pas de différence au FFT alterné intermanuel pour Gorynia et Campman 2003(270) entre les groupes avec ou sans traitement AP.

Performances en fonction du type d'antipsychotique employé

Les patients sous APA sont moins lents que ceux sous NL au FTT (Hoff et Faustman 1996)(236) et en pronosupination répétée de la main (Putzhammer et Perfahl 2005)(271). Dans cette même étude la composante d'automatisation du mouvement est impactée seulement par les NL. Il n'y a pas de différence aux 4 sous-scores du PPT entre APA et NL (Hidese et Sasayama 2018)(255), sur autre tablette ou traçage de lignes (Classen et Laux 1988)(235).

Selon l'ECR de Kern et Green 1998(274) sur un groupe de 56 PWS résistants, la risperidone et l'haloperidol améliorent la dextérité bilatérale sur une tâche de perçage de trous sur tablette, à 4 semaines de l'instauration, avec un effet positif 2,5 fois supérieur pour la risperidone que pour l'haloperidol, mais l'amélioration n'est pas couplée significativement à une amélioration symptomatique. Goode et Manning 1981(260) ne notent pas d'aggravation sous NL un mois après traitement pour épisode aigu, ni au Crawford ni au FTT.

Impact du dosage du traitement antipsychotique

Il existe une corrélation entre baisse des performances au PPT (Sasayama et Hori 2014)(241) et la dose des NL mais pas des APA. Pour tous AP confondus, plus les doses sont importantes et plus les performances sont faibles : au sous-score d'assemblage du PPT (Hidese et Sasayama 2018)(255), au PPT unilatéral (Flyckt et Sydow 1999)(188), au test de O'Connor (Liu et Huang 2020)(262), sur la vitesse d'écriture (VanHoof et Jogems-Koster 1998)(275) et sur la précision du suivi de cible au manipulandum (Térémetz et Carment 2017)(239), mais pas des autres scores portant sur le tapping, le degré d'individualisation digitale, le rappel de séquence.

De nombreuses études retrouvent une baisse de performances dont le degré de déficit est indépendant de la dose des APA sur le FTT, des tâches de tracé, de suivi de cible (Silver, Schlomo et Hiemke 2002, ainsi que Silver, Schlomo et Schwartz 2002)(237,257), sur tâche d'écriture, de dessin, de tapping, de force de préhension (Tabares-Seisdedos et Salazar-Fraile 2013, Bervoets et Docx 2014, Docx et Sabbe 2013, Fuller et Janhansahi 1999, Lin et Wu 2015, Sasayama et Hori 2014)(238,240,241,259,276) et sur le GPT (Sponheim et Jung 2010)(247). Le même constat est retrouvé, que ce soit pour les doses d'APA ou de NL, sur le PPT uni ou bilatéral (Lehoux et Everett 2003)(265), le FTT (Bervoets et Docx 2014, Docx et Sabbe 2013, Fuller et Jahansahi 1999, Zemankova et Lungu 2016)(238,259,276,277) et de FTT alterné intermanuel (Gorynia et Campman 2003)(270). Midorikawa et Hashimoto 2008(263) proposent d'utiliser un test intermanuel de mouvement en opposition des doigts et de rotation, sans contrainte de temps et qui ne serait pas dépendant de la dose du traitement.

Conclusion : Des fortes doses d'AP, notamment les NL, induiraient un Ralentissement PsychoMoteur (RPM). La qualité du mouvement n'est pas forcément altérée par les AP, elle peut même être améliorée. On retrouve peu d'ECR en population chronique contrairement aux études des PEP.

Autres psychotropes

Le GPT et le PPT étaient impactés par les anticholinergiques (Sponheim et Jung 2010, Keefe et Sweeney 2007, Purdon et Jones 2000, Heinrichs et Awad 1993, Hidese et Sasayama 2018)(222,224,247,255,278). Les scores du FTT étaient corrélés au dosage des anticholinergiques en équivalent de Benztropine (Sweeney et Haas 1991)(272). Les déficits étaient indépendants de l'usage ou du dosage des anticholinergiques pour Gold et Arndt 1999, Térémetz et Carment 2017, Silver et Schlomo et Schwartz 2002, Lehoux et Everett 2003, Keefe et Sweeney 2007(224,237,239,252,265).

Il n'y avait pas de lien avec les antidépresseurs et normothymiques (Térémetz et Carment 2017)(239). Tous les scores du PPT étaient impactés par les BZD (Sasayama et Hori 2014, Hidese et Sasayama 2018)(241,255). Les anxiolytiques en général jouaient sur la variabilité de fréquence de tapping et l'individualisation des doigts (Térémetz et Carment 2017)(239).

La plupart des études ne mentionnent pas les anticholinergiques et autres psychotropes.

Usage de substances

L'usage de substances constitue presque toujours un critère d'exclusion. Les patients qui fument du tabac sont plus rapides au FFT que les non-fumeurs (Silver, Schlomo et Hiemke 2002)(257). Les patients avec usage de cocaïne sont plus en difficultés au GPT que les patients non-consommateurs, selon Smelson et Davis 2003(279).

Autres

La présence des symptômes dépressifs majore nettement le déficit au PPT (Fuller et Jahanshahi 1999)(238).

- **Lien avec les substrats neuronaux sous-jacents**

Anomalies cérébrales structurelles

Dans l'étude d'IRM de Hidesse et Sasayama 2018(255), les déficits en dextérité sont couplés à des anomalies de l'insula. De façon inattendue, les autres structures plus fréquemment impliquées dans les déficits moteurs (frontales et subcorticales) ne le sont pas dans cette étude. Une baisse volume de l'insula droite est corrélée positivement aux difficultés à la main non dominante au PPT. L'opercule de l'insula (zone pariétale, frontale et temporale qui encerclent l'insula), est aussi concerné par une perte de volume bilatérale, corrélée à la tâche bilatérale simultanée au PPT. Dans cette même étude, des anomalies structurelles de la matière blanche étaient retrouvées de manière diffuse à l'IRM cerveau entier, et consistaient en une dégénération axonale liée aux scores de la tâche bilatérale simultanée, et une démyélinisation liée à la tâche plus complexe d'assemblage. Les difficultés main dominante n'étaient pas associées aux pertes de volume de matière grise insulaire mais aux anomalies diffuses de substance blanche.

Le volume des ganglions de la base peut se retrouver augmenté (Hokama et Shenton 1995)(280), les noyaux caudés étant plus gros lorsque les performances baissent en tâche de tapping des doigts de la main dominante, et le volume du globus pallidus pour la main non dominante. L'augmentation du volume du putamen n'était pas en lien avec la vitesse motrice. Granholm et Bartzolis 1992(281) ont suggéré l'implication de dépôts de fer traduite en IRM par des temps de relaxation T2 plus courts au niveau des noyaux caudés pour l'altération de l'apprentissage moteur au Pursuit Rotor Task, et au niveau des putamens pour la vitesse motrice au FTT.

Anomalies cérébrales fonctionnelles

Des anomalies de la connectivité fronto-pariétale liées à des problèmes de séquençage (opposition de chacun des doigts avec le pouce en tapping) sont rapportées en IRM fonctionnelle dans l'étude de Zemankova et Lungu 2016(277). Les réseaux impliqués fronto-pariétaux s'activent de façon bilatérale mais les signaux sont plus intenses en controlatéral à la main exécutante. L'hémisphère gauche est plus sollicité de façon physiologique dans le séquençage moteur que ce soit chez les droitiers ou

gauchers. Le groupe de PWS sans problème de séquençage montrait une hyperactivation dans le cortex prémoteur controlatéral et une connexion excitatrice entre le cortex prémoteur gauche et le lobule pariétal supérieur gauche, qui n'existait pas chez les contrôles. Ils avaient les mêmes connexions inhibitrices entre les cortex prémoteurs droit et gauche que chez les témoins. Les PWS avec difficultés de séquençage n'avaient pas l'activation attendue lors de la tâche dans le cortex prémoteur et le précuneus (gyrus supérieur de la face interne du lobe pariétal) ipsilatérale à la main exécutante (**figure 10**). Cependant, ils avaient une suractivation dans le cortex du lobule pariétal supérieur. Dans les deux groupes, des PWS avec ou sans problème de séquençage, on observait une connectivité retardée (entre la condition de tâches et la condition de repos) du cortex prémoteur droit au cortex prémoteur gauche, par rapport au groupe contrôle. Ainsi, la suractivation du cortex prémoteur gauche semble être une bonne stratégie de compensation, alors que la suractivation du cortex pariétal supérieur est liée au déficit moteur. Cette suractivation persistante traduit un déficit de l'inhibition des connexions fronto-pariétales sensées opérer dans le processus d'automatisation d'une tâche motrice.

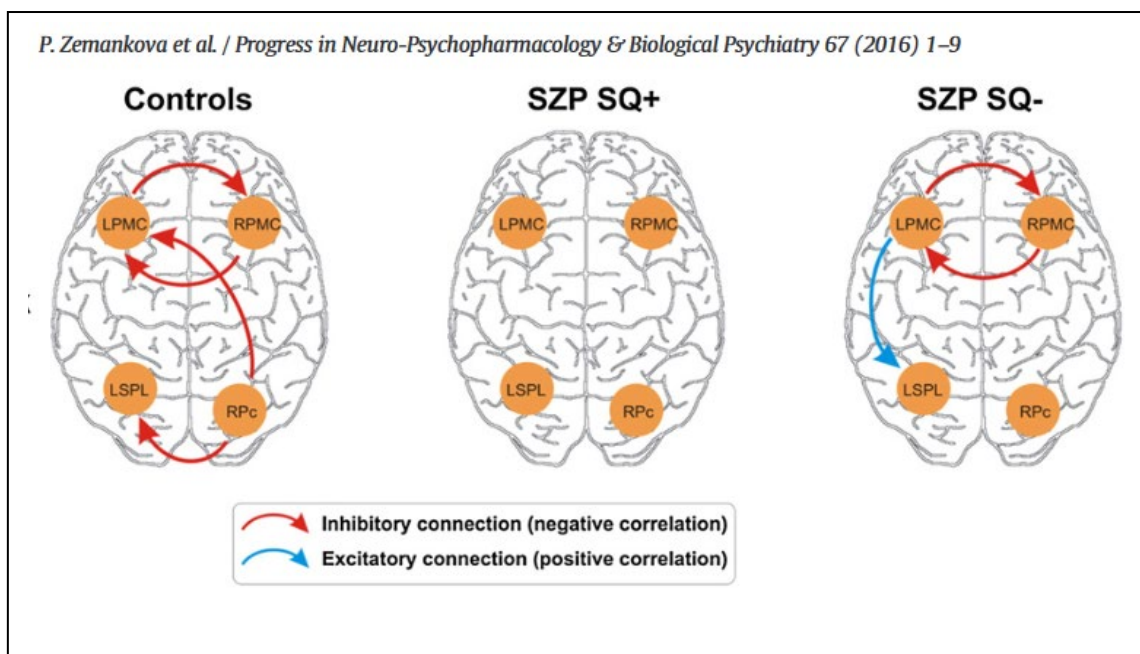


Figure 10. Connexions inhibitrices entre la tâche de séquençage et la condition de repos et connexion excitatrice pendant la tâche, d'après Zemankova et Lungu 2016(277)

SQ+ : PWS avec difficultés de séquençage SQ - : PWS sans difficultés de séquençage

Toujours en tâche d'opposition doigts-pouce en IRM fonctionnelle, nous avons retrouvé des anomalies similaires, mais sur deux études à taille d'échantillon très modestes (9 et 10 patients). Sont rapportées aussi une baisse d'activation du cortex sensorimoteur et de l'AMS, ainsi qu'une perte de l'effet de la latéralisation attendue chez les sujets contrôles, c'est-à-dire plus d'activation du cortex gauche que droite (Schroder et Wenz 1995)(282). Une hypo-activation du cortex prémoteur ressortait de l'étude de (Kodama et Fukuzako 2001)(283) mouvement suivi d'une hyperactivation de cette zone après une semaine d'entraînement à la répétition de ce mouvement de séquençage digital. Chez les contrôles, l'activation initiale laissait place à une diminution dans cette zone, après l'automatisation de cette tâche. Des anomalies de la connectivité fronto-striatales sont révélées par une lenteur en tâche d'écriture et de dessin sur tablette digitalisée, dans un groupe de 19 PWS (Viher et Docx 2019)(284). L'altération de la connectivité concerne dans cette étude le réseau entre le noyau caudé gauche et le cortex préfrontal-dorso-latéral bilatéral, et entre le putamen gauche et l'AMS bilatérale (**figure 11**).

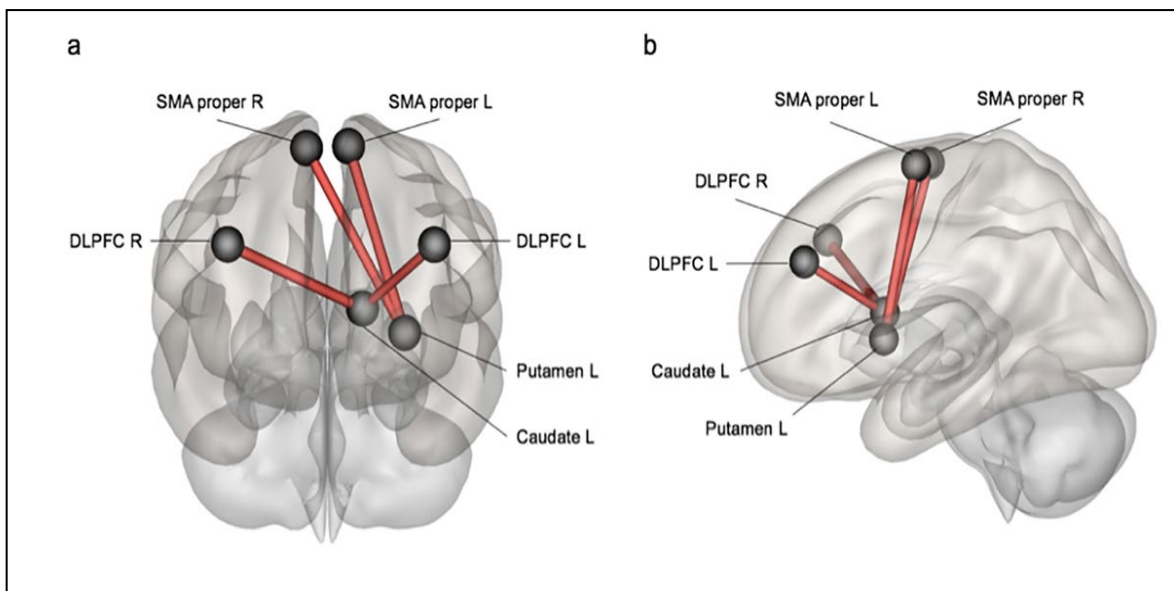


Figure 11. Différence de connectivité fonctionnelle frontostriatale
d'après Viher et Docx 2019(284)

a) vue antérieure b) vue latérale gauche

Deux études de TEP montrent une corrélation forte entre une moins grande vitesse motrice en tapping et une moindre densité de récepteurs dopaminergiques D2 du striatum. Les auteurs suggèrent une responsabilité importante des AP dans cette altération motrice et cérébrale (Yang et Yeh 2004, Yang et Lee 2003)(285,286).

Conclusion : Les réseaux moteurs impliqués dans la dextérité sont concernés par une dysconnectivité en IRM fonctionnelle, même chez les patients qui ont une dextérité préservée, les réseaux sont remodelés par le développement d'une connectivité alternative compensatoire.

III – 4 – 2 – 5 – Comparaisons entre schizophrénie et autres diagnostics

Comparaison entre schizophrénie et troubles de l'humeur

Il ne ressort aucune différence significative entre la schizophrénie et les troubles bipolaires d'après 4 études concernant la dextérité dans la méta-analyse de Krabbendam et Arts 2005(233) sur les atteintes des fonctions neurocognitives. Les résultats se basent sur des scores composites de la moyenne des deux mains au PPT et au FTT. Il n'y a pas de déficit au Pursuit Rotor Task dans les deux groupes par rapport au groupe contrôle.

Nous avons retrouvé d'autres articles sur une comparaison avec les troubles de l'humeur. Une étude chez 20 PWS montre un déficit plus marqué que chez les patients hospitalisés pour épisode dépressif caractérisé, sur des tâches diverses de dessin, de poursuite de cible, de tapping des mains (McGhie et Chapman 1965)(243). Pour le même type de tâches, Janssens et Moens 2016(234) ne retrouvent pas plus de déficit chez les PWS que chez les patients avec épisode dépressif avec symptômes psychotiques, hospitalisés. Alors que dans une étude chez des patients hospitalisés au long cours (Schwartz et Carr 1990)(287), les PWS étaient plus en difficultés que les patients avec troubles de l'humeur avec symptômes psychotiques, au FTT et à la batterie motrice de Luria sur 4 tests de coordination manuelle et digitale, mais pas sur la force de préhension.

Comparaison entre schizophrénie et trouble schizo-affectif

Concernant la possibilité de distinguer les PWS des patients avec trouble SA, les résultats sont variables. Pour Schwartz et Carr 1990(287), il n'y a pas de différence au FTT, ni au score composite de tests de Luria consistant en force de préhension, opposition doigts-pouce, fist-edge-palm, mouvements en alternance ou simultané bimanuel et test graphique. De même, Janssens et Moens 2016(234) ne retrouvent pas de distinctions en copiage de lignes et de figures, ni au FTT mais chez des patients en phase aigüe. Gorynia et Campman 2003(270) proposent un FTT bilatéral alternatif (test de coordination rythmique intermanuelle) pour identifier des difficultés nettement plus importantes chez les PWS aux formes indifférenciées que pour les patients avec trouble SA. Les patients avec formes paranoïdes performeraient presque aussi bien que pour le trouble SA, dont les résultats seraient proches de ceux des contrôles et des troubles psychotiques induits par les substances.

Comparaisons entre TSS et autres troubles psychotiques

Janssens et Moens 2016(234) avancent que les PWS ou trouble schizo-affectif pourraient se distinguer des patients hospitalisés pour trouble psychotique induit par une substance, sur les performances main dominante du temps d'exécution du Figure Copying Test et Line Copying Test, et de la main non-dominante du FTT.

Comparaison avec des troubles à présentation neuropsychiatrique

Pour Hanes et Andrewes 1996(261), les PWS performant aussi bien que les contrôles au PPT main dominante, alors que les patients avec maladie de Parkinson et Huntington ont un déficit avéré. Cette étude est menée sur un petit échantillon.

IV – DISCUSSION

IV – 1 – Une altération de la dextérité avérée dans la schizophrénie

Les constatations issues de notre revue de la littérature, qui s'est voulue la plus exhaustive possible, nous permettent d'affirmer que la dextérité est significativement déficitaire dans la schizophrénie de façon consensuelle et élargie. Les études en population avec premier épisode et population chronique sont au nombre de 90 environ. Les deux tiers des études comprennent un groupe contrôle. L'altération de la dextérité dans la schizophrénie est constante mais modérée.

La diversité des tests utilisés permet d'évaluer les fonctions manuelles de préhension et de manipulation d'objets, des mouvements uni et bimanuels, ressemblant plus ou moins aux gestes de la vie de tous les jours. De plus, l'utilisation de mesures plus expérimentales très précises ou encore de tablettes graphiques digitalisées, et examen neurologique des fonctions manuelles, renseignent sur l'atteinte des diverses composantes de la dextérité.

IV – 1 – 1 – Outils de mesure de la dextérité répertoriés

Par ordre de fréquence d'utilisation des tests, nous retrouvons une large utilisation des tablettes perforées, le Purdue Pegboard Test et le Grooved Pegboard Test essentiellement. Ensuite viennent le Finger Tapping Test ainsi que le séquençage de mouvements d'alternance des mains (Fist-Edge-Palm) et d'opposition des doigts intégrés dans les échelles neurologiques de NSS. Ces manœuvres neurologiques évaluent les sous-dimensions des NSS « coordination motrice » et « séquençage de tâches complexes ». D'autres tablettes perforées et manipulation de matériel ont été retrouvées, le O'Connor, le Crawford et le Minnesota, mais utilisés de façon isolée. Enfin, le Finger Force Manipulandum a été utile pour l'analyse précise des composantes de la dextérité.

IV – 1 – 2 – Composantes de la dextérité impactées

Toutes les catégories de tests et de mesures sont systématiquement impactées.

Rappelons que les composantes de la dextérité peuvent être catégorisées ainsi : la vitesse du mouvement, l'ajustement de la force de préhension manuelle ou digitale, la précision visuomotrice (coordination œil-main), le rappel de séquence de mouvements temporelle, l'individualisation des doigts. Les tests de tablettes perforées font appel conjointement à ces composantes dans un but de précision et de rapidité.

Une exception a été retrouvée en ce qui concerne la fréquence d'oscillation digitale rapide, en test de tapping des doigts ou FTT, qui semble parfois préservée. Le Finger Force Manipulandum (Térémetz 2016)(107) qui l'évalue aussi, montre en effet une conservation de la fréquence de tapping mais un manque de régularité du rythme des oscillations. Cela pourrait expliquer pourquoi certains résultats ne montrent pas de déficit en tapping dont seule la fréquence est mesurée par bouton clic ou tablette digitale dans la quasi-totalité des études utilisant le FTT. Par ailleurs, lorsque les sessions de FTT se prolongent, les patients peuvent même montrer un gain en rapidité avec le nombre d'essai, a contrario des contrôles. Ce phénomène peut être mis sur le compte du déficit d'inhibition intracorticale, s'exprimant sur le plan moteur et cognitif, connu dans la schizophrénie (Zhu et Xu 2024)(288). Dans la plupart des protocoles, le score retenu est la moyenne des 3 essais et ne reflète donc pas une progression ou détérioration de la vitesse. Bien qu'il soit très simple d'utilisation et peu coûteux, nous émettons des réserves quant à son utilisation.

IV – 1 – 2 – 1 – Un ralentissement psychomoteur

En dehors de cette tâche d'oscillations rapides très spécifique, les déficits sont marqués par une lenteur d'exécution, démontrée par divers tests (tablettes chronométrées, vitesse d'écriture sur tablettes digitalisées, FTT dans sa globalité...). Elle est mise en parallèle aux scores des échelles de symptômes négatifs notamment d'avolition, et des examens ou échelles de RPM, ainsi qu'en parallèle de l'actigraphie. Les symptômes négatifs et les anomalies de la motricité volontaire ont des mécanismes pathologiques partagés, la définition des symptômes négatifs étant chevauchante avec les concepts des mécanismes de génération et d'exécution de l'acte moteur. Le RPM est lié à un temps de réaction, d'initiation et d'exécution du mouvement augmenté. L'apragmatisme (défaut d'initiation motrice) en soi

n'est pas retenu dans les critères de symptômes négatifs, mais recoupe la notion d'avolition ou d'apathie dans sa manifestation motrice.

Certaines équipes pointent le rôle de marqueur de progression ou de rétablissement du RPM (Osborne et Walther 2020)(289). Pour cela, l'actigraphie paraît être une méthode de référence pour en comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents (Nadesalingam et Lefebvre 2022)(290), mais celle-ci ne mesure pas la dextérité manuelle.

Ainsi, certains tests d'évaluation de la dextérité peuvent être un moyen de mesurer le RPM propre à la schizophrénie, mais l'évaluation de la dextérité ne semble pas être une mesure de choix pour refléter de façon la plus précise la bradykinésie.

IV – 1 – 2 – 2 – Altération de la qualité du mouvement

La lenteur psychomotrice n'explique pas à elle seule l'altération des scores de dextérité. La qualité du mouvement est mise en cause, par l'implication d'un manque de tonus musculaire et d'un manque d'ajustement de la force de préhension, d'un mauvais degré d'individualisation des doigts, de coordination bimanuelle, et de mauvaise coordination œil-main.

Conclusion :

Les tests mettent en évidence une altération de la dextérité manuelle, plus grossière, et digitale, plus fine, qu'elles impliquent ou non une manipulation d'objets de taille différente. Les difficultés sont bilatérales, concernent la main dominante et non dominante, bien que moins souvent testée. Elles sont aussi bimanuelles, que les tâches soient simples et synchrones, ou qu'elles soient non simultanées, intermanuelles ou indépendantes.

Remarques sur les mouvements bilatéraux

L'utilisation de la main controlatérale peut être un perturbateur majeur, plus que chez les témoins, comme elle peut être une aide facilitatrice en tapping pour marquer le tempo par exemple, plus que chez les témoins (Fuller et Jahanshahi 1999)(238). Le mouvement controlatéral peut ajouter une charge supplémentaire sur les ressources attentionnelles. Mais il peut aussi aider la génération et le maintien de l'acte moteur, les déficits d'auto-initiation du mouvement et de la pensée étant une caractéristique de la pathologie. Ceci dépend du degré d'automatisation de ce mouvement controlatéral ou si les hautes fonctions cognitives sont sollicitées. Différents circuits neuronaux sont impliqués. Dans la schizophrénie, il a été décrit une altération des actions autogénérées dirigées vers un but, mais la préservation d'actions plus stéréotypées avec déclenchement par stimulus externe (Bulot et Thomas 2007, Fuller et Nathaniel-James 1999)(17,291), éléments qui peuvent rejoindre la théorie sur le manque de sens de l'agentivité, et de la volition, notamment décrite par Frith(292). Les stimulations et indiçages par un cadre externe pallieraient l'apragmatisme. Comparer les mécanismes de compensation de l'avolition et de l'apragmatisme retrouvés dans la maladie de Parkinson peut être une aide dans la compréhension de la physiopathologie de la schizophrénie (Fuller et Nathaniel-James 1999)(291). De même ces éléments sont à prendre en considération dans les programmes de réhabilitation d'entraînement psychomoteur qui ont aussi leur intérêt dans la prise en charge de la schizophrénie.

IV – 1 – 2 – 3 – Capacités d'apprentissage du geste

Les tests peuvent renseigner sur la capacité à exécuter des tâches motrices simples mais aussi sur les aptitudes d'apprentissage en mémoire procédurale de mouvements plus complexes. Cet apprentissage implique le respect d'une séquence temporelle d'actes moteurs successifs et s'évalue par la progression au fil de la passation, ou lors d'une réévaluation après entraînement.

Les résultats sont contradictoires concernant les capacités d'apprentissage de nouveaux schémas. Il faudrait plutôt distinguer des sous-groupes de patients : ceux qui peuvent acquérir ces compétences,

dont l'apprentissage est plus lent et progressif (avec ou sans indice ou temps supplémentaires) mais préservé dans l'absolu, et ceux chez qui les difficultés persistent malgré une aide à l'apprentissage.

IV – 1 – 3 – Anomalies de la latéralité

Une baisse de l'asymétrie motrice

Quelques études ont porté sur les anomalies de latéralité motrice, c'est-à-dire une moindre différence de performances entre main droite et main gauche chez les patients. Ceci est congruent avec les données de la littérature qui stipulent une prévalence plus importante d'ambimanés, mesurée par des questionnaires de préférence manuelle (Hirnstein et Hugdahl 2014)(110).

Pistes de recherche sur les anomalies de latéralisation cérébrale

La schizophrénie, comme pour certains troubles neurodéveloppementaux (dyslexie, TSA), est connue pour compter plus d'individus ambivalents manuels qu'en population générale (Packheiser et Papadatou-Pastou 2023, Markou et Ahtam 2017)(72,73).

Ce phénomène serait le reflet d'une asymétrie hémisphérique altérée sur le plan structurel et fonctionnel, visible par différentes techniques d'IRM. Les éléments qui vont suivre sont issus de la revue de Ocklenburg et Berretz 2021(293). Dans le champ de la schizophrénie, ces défauts d'asymétrie pourraient en partie expliquer l'intensité des hallucinations acoustico-verbales, notamment par une anomalie de la latéralisation anatomique des aires du langage et des processus fonctionnels du langage. Ces anomalies concernent le corps calleux et autres voies de matière blanche. Les difficultés motrices en lien avec un défaut de latéralisation ont été étudiées dans le champ des TSA. Dans les TSA, un défaut d'asymétrie de volume et de connectivité des réseaux moteurs revient au profit de l'hémisphère droit. Rappelons que certains processus du réseau moteur dans l'action volontaire sont plus l'apanage d'un hémisphère, que ce soit chez les gauchers ou chez les droitiers. Par exemple, l'hémisphère gauche semble spécialisé dans l'organisation temporelle de la tâche motrice autant chez les droitiers que chez les gauchers (Serrien et

Sovijarvi-Spape 2015)(129), impliquant différentes aires cérébrales. De plus, il y aurait physiologiquement plus de connectivité (plus de « cablage actif » en IRM) intrahémisphérique à gauche qu'à droite. Les hémisphères ont leur spécificité dans les processus de traitement de l'information visuospatiale, de régulation émotionnelle... Des atypicités de cette spécialisation associée au défaut de connectivité pourraient en partie expliquer les déficits moteurs, et certains champs symptomatiques de la schizophrénie. Une différence d'asymétrie de volume et de formes des certaines structures cérébrales a été rapportée dans le méta-analyse de Gutman et vanErp 2022(294). Une baisse de l'asymétrie physiologique concerne le striatum ventral (rôle dans la motivation et préparation des actes) et le thalamus ventral et dorsal, zones recevant des afférences d'autres NGC et du cervelet. Ces zones projettent des efférences vers le cortex moteur, entre autres. Une exagération de l'asymétrie est retrouvée pour d'autres zones thalamiques, l'hippocampe et l'amygdale.

On peut se demander si les défauts d'asymétrie causent les symptômes, parfois communs aux troubles neurodéveloppementaux, ou s'ils ne sont qu'un épiphénomène des changements des processus neurobiologiques impliqués dans la pathologie. Des facteurs communs influenceraient les profils de la latéralisation et la genèse des troubles neurodéveloppementaux ou psychiatriques. Ces facteurs peuvent être génétiques, (études de GWAS récentes), ou environnementaux, comme un stress maternel intra-utéro. Rappelons que la latéralisation hémisphérique commence au début du 2^{ème} trimestre de la grossesse, et se poursuit pendant l'enfance. Ces hypothèses répondent au modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie.

Aussi, quelques pistes récentes (Ocklenburg et Berretz 2021)(293) suggèrent que des profils d'asymétrie atypique peuvent être des facteurs de réponse aux thérapies. Par exemple, les patients dépressifs avec une forte latéralisation à gauche du langage (90% des droitiers) répondent mieux à la TCC que ceux qui ont une latéralisation du langage bilatérale (30% des gauchers).

Conclusion :

Ainsi, les méthodes d'imagerie, de neuromodulation ou d'électrophysiologie, en population avec schizophrénie, en regard des particularités de dominance motrice et des performances manuelles,

renseigneraient sur l'identification de sous-groupes de patients. Chez certains PWS, le manque de latéralisation cérébrale et une dysconnectivité accentuée serait une explication aux difficultés motrices et cognitives, et par extension une plus grande sévérité dans le fonctionnement. Chez d'autres PWS, des particularités anatomiques et fonctionnelles formant des réseaux de suppléance compensatoires seraient un atout pour conserver de bonnes performances cognitivo-motrices et un degré moindre de handicap, et potentiellement meilleurs répondeurs aux traitements, pharmacologiques ou non.

Impact probable d'autres particularités de la dominance motrice sur les résultats

Dans cette même optique, il y aurait un intérêt à évaluer la latéralité visuelle, c'est-à-dire déterminer l'œil directeur, comme covariable des tests de dextérité. Une étude sur la latéralité croisée œil-main montre de meilleurs résultats au PPT unilatéral chez les PWS lorsqu'elle est croisée (Liu et Yang 2004)(295). En population générale, quelques données suggèrent qu'une latéralité croisée œil-main chez les droitiers comme chez un sous-groupe de gauchers (dont le quotient de latéralité n'est pas fort et correspond à « moyennement » gaucher) serait un atout avec de meilleure performance au FTT (Gorynia et Egenter 2000)(296). De plus, le fait d'être gaucher, et le fait d'avoir une latéralité croisée, a été étudié dans certains sports et chez les musiciens comme étant un atout. Elle serait la manifestation d'un meilleur contrôle bi-hémisphérique, avec des connexions très efficaces des réseaux de traitement de l'information visuospatiale et de la réponse motrice, dans certains sports d'équipe ou de balles par exemple (Villar-Rodriguez et Palomar-Garcia 2020, Moreno et Capdevila 2022)(297,298). Aussi, la sinistralité (le fait d'être gaucher) chez un apparenté du premier degré d'un droitier peut expliquer une meilleure coordination intermanuelle que chez les droitiers sans apparentés gauchers (Gorynia et Egenter 2000)(296).

Désigner au moins l'œil directeur est très rapide et simple. Il s'agit de tester l'alignement d'une cible proche avec une cible lointaine en fermant un œil puis l'autre.

Remarques sur le manque de prise en compte de la latéralité

La quasi-totalité des sujets recrutés sont droitiers. Il serait intéressant d'inclure et d'analyser des sujets gauchers ou ambilatéraux, fait plus représentatif de la schizophrénie (Hirnstein et Hugdahl 2014)(110). Ils sont très fréquemment exclus. Et lorsqu'ils ne le sont pas, ils ne sont pas suffisamment nombreux dans les études, pour que ce paramètre soit intégré dans l'analyse du degré de performance.

D'autre part, il nous paraît indispensable d'évaluer la dominance manuelle des patients via des mesures plus précises que leur simple préférence manuelle pour l'écriture. Parmi les tests de latéralité manuelle existants, le questionnaire d'Edinburgh est ressorti plusieurs fois.

Intérêt à évaluer la main non dominante et la coordination bimanuelle

De plus, de nombreuses études se sont limitées à la mesure unique de la main dominante, pour différents tests. Beaucoup de tests sont ainsi tronqués dans leur passation. Il serait pertinent de plus souvent étudier la main non dominante, le degré d'automatisation du geste étant moins présent en comparaison avec la main dominante et permettrait éventuellement de détecter des déficits qui passeraient au travers. Par ailleurs, les sous-tests de coordination bimanuelle ne doivent pas être exclus de la passation, pour l'exemple du PPT, dont le sous-score assemblage est parfois non testé. Les manipulations bimanuelles sont très informatives sur les possibles déficits de connectivité interhémisphérique, notamment via le corps calleux, mais aussi intra-hémisphérique (rôle de l'AMS).

Le temps alloué au recueil des différents paramètres de dominance motrice (œil-main) nous paraît envisageable dans des protocoles de recherche.

IV – 1 – 4 – Un outil de compréhension des processus neurobiologiques sous-jacents

Les techniques d'IRM sont multiples. La puissance des appareils est variable et les analyses sont soit étendues à l'ensemble du cerveau, soit ciblées par région d'intérêt. Certaines études plus anciennes

ont donc pu ne pas détecter certaines anomalies par manque de sensibilité, ou sont centrées sur des zones d'intérêts trop restreintes.

Anomalies cérébrales structurelles

Les données portent sur moins d'une dizaine d'études seulement, à taille d'échantillon petite à modérée. Nous avons vu sur le plan anatomique l'implication d'une baisse de volume de matière grise de certaines structures dans le déficit en dextérité : thalamus, cervelet, hippocampe antérieur, noyau caudé (dès le 1^{er} épisode), globus pallidus et l'insula. Est mentionnée aussi une augmentation du volume des ganglions de la base chez des patients beaucoup plus âgés et chroniques résistants, en lien avec l'exposition aux neuroleptiques. Ceci converge avec les données de la méta-analyse de Gutman et Van Erp 2022(294), stipulant une plus grande convexité (largeur) de la plupart des NGC avec la dose d'AP et la sévérité de la symptomatologie positive. Cette même méta-analyse avance des anomalies de formes à titre de concavité (perte de matière grise) du thalamus et de l'hippocampe. Des formes plus convexes du putamen et du pallidum sont présentes chez les PWS, ce qui pourrait traduire un élargissement des noyaux. Le noyau caudé est autant concerné par des concavités que convexités.

Certains tests sont plus spécifiques d'une atteinte d'une structure particulière. Par exemple, le cervelet dans les tâches d'apprentissage séquentiel complexe, et les ganglions de la base dans les tâches plus stéréotypées (FTT). Les études dans les PEP sont concernées par l'utilisation de scores composites. Cela peut avoir son intérêt, car combiner plusieurs composantes permettrait de mieux détecter les différentes structures cérébrales dans des analyses cerveau entier. La reproductibilité de ces paradigmes expérimentaux est cependant plus compliquée.

Les études anatomiques retrouvées n'apportent pas ou trop peu d'éléments en lien avec la sévérité de la schizophrénie ou d'orientation vers des sous-typages de patients, alors que l'imagerie fonctionnelle est plus informative. Dans la littérature, la sévérité de la symptomatologie négative serait fortement corrélée au niveau de dysconnectivité au sein des réseaux, plus particulièrement entre le cortex moteur primaire et les ganglions de la base (Bernard et Goen 2017)(299).

Anomalies cérébrales fonctionnelles

Nos constatations s'appuient sur une poignée d'études, de taille d'échantillon modeste. Des anomalies de l'intégrité de la matière blanche diffuses sont rapportées, associées aux données d'imagerie fonctionnelle de dysconnectivité. Sont impliqués : le circuit cortico-striato-thalamo-cortical, des défauts de connectivité frontale avec des perturbations de l'activation du cortex moteur secondaire (aire motrice supplémentaire et aires prémotrices), cortex préfrontal dorso-latéral (impliqué dans les processus attentionnels, de mémoire de travail, décisionnels) et dorso-médian (impliqué dans les processus de prise de décision et de l'intégration socio-émotionnelle), et les connexions fronto-pariétales. Les études utilisant des tâches d'apprentissage ou de difficultés croissantes, montrent que les mécanismes d'automatisation ne sont pas opérants. Cela se manifeste par une suractivation persistante inefficace de l'aire prémotrice après une semaine d'entraînement au séquençage, le relais de prise en charge physiologiquement attendu par d'autres aires ne s'effectuant pas. Une étude isolée mais très informative, de Zemankova et Lungu 2016(277), a permis de mettre à jour des mécanismes compensatoires chez les PWS sans difficultés de séquençage, différents de ceux des sujets contrôle, par hyperactivation de l'aire prémotrice controlatérale. Chez les patients avec difficultés de séquençage, une hyperactivation pariétale supérieure contribue au déficit, par un défaut d'inhibition corticale.

Conclusion :

En résumé, des pertes de matière grise multiples impliquant tout le réseau moteur, des anomalies diffuses de structure de la substance blanche et les multiples dysfonctionnements de connectivité en imagerie fonctionnelle, prédisent les déficits en dextérité par des tests spécifiques. Différentes composantes de la dextérité sont explorées. Le FTT reflète plus les dysfonctionnements de certains ganglions de la base, alors que les tâches plus complexes requièrent des structures de plus haut niveau et une interconnectivité opérantes entre ces structures.

Cependant, ces constats s'appuient sur un faible nombre d'études, et de surcroît de petite taille d'échantillon pour la plupart. Nous n'excluons pas l'omission d'autres études dans notre recherche.

L'intérêt des mouvements alternatifs des mains ou d'opposition des doigts des sous-échelles de NSS (fist-edge-palm, opposition des doigts) réside dans le fait qu'ils peuvent être exécutés pendant la réalisation de l'examen d'imagerie, en position allongée.

IV – 2 – Un potentiel marqueur pour mieux caractériser différents phénotypes cliniques, marqueur de sévérité et marqueur de réponse aux traitements

Les déficits sont présents en phase aiguë et subaiguë, ils tendent à diminuer avec l'amélioration des symptômes. Cependant, ils persistent et sont encore suffisamment impactants en phase de stabilité clinique, bien que cette phase soit difficile à caractériser (présence de symptômes résiduels). Ils préexistent en phase prémorbide. Certains pans de la dextérité déficitaires sont un marqueur « trait » de la pathologie.

IV – 2 – 1 – Evolution des déficits

Les déficits en dextérité sont présents tout au long de la pathologie, notamment en dehors des phases de décompensation aiguë, et font ainsi partie intégrante du trouble. L'altération de la dextérité est présente dès l'enfance des futurs patients. Les études menées lors du PEP montrent que les déficits préexistent bien à la mise sous traitement AP. Il ressort de la plupart des études que cette fonction motrice décline avec la durée d'évolution de la maladie. Ceci n'est pas flagrant dans les premières années suivant le PEP mais ce déclin est largement démontré avec des stades plus avancés. Ce déclin pourrait s'expliquer par le nombre d'hospitalisations et la durée cumulée de temps passé en institution, le nombre d'épisode probablement, et surtout une longue exposition aux NL (nombre d'années d'exposition ou estimation de la dose cumulée). L'apparition de dyskinésies tardives ou plus largement l'importance d'un syndrome extrapyramidal en lien avec la chronicité de la médication par NL impacte de façon majeure les tests de dextérité. Les déficits sont tout de même présents en phase chronique indépendamment de la présence de signes extrapyramidaux marqués. La trajectoire d'évolution de la fonction de dextérité correspond

globalement aux données de la littérature sur l'évolution des NSS dans la schizophrénie (Bachmann et Degen 2014)(102).

Nous ne nous sommes pas focalisés sur la population avec schizophrénie vieillissante.

Enfin, le niveau de déficit ne semble pas avoir de lien avec la durée de psychose non traitée mais cette observation s'appuie sur un faible nombre d'études.

IV – 2 – 2 – Corrélations avec la dimension psychopathologique négative

Les phases d'évaluation des tests étaient parfois difficiles à situer en rapport avec l'épisode et le niveau symptomatique, ce qui peut biaiser les analyses. Globalement, l'importance de la dimension psychopathologique négative et cognitive est très fortement liée au degré d'altération de la dextérité alors que la dimension positive ne ressort pas comme ayant une influence sur les performances. Cependant, les patients très symptomatiques et peu coopérants ne sont évidemment pas inclus pour les évaluations. On retrouve ces mêmes fortes associations entre ces grandes dimensions cliniques négatives et les NSS dans la méta-analyse de Chan et Xu 2010(300) d'une part, et pour les anomalies motrices en général (Walther et Strik 2012)(301).

IV – 2 – 3 – Un indicateur du niveau de fonctionnement

Au niveau du fonctionnement des PWS, le parallèle avec une altération de la dextérité est clairement établi. Plus les patients ont de performances déficitaires, et moins ils sont autonomes, insérés socialement et professionnellement. Des fonctions manuelles altérées peuvent clairement expliquer le niveau de handicap et la qualité de vie. Aussi, un manque de stimulation au quotidien, manque de loisirs et d'activités sportives, peuvent contribuer à une sous-utilisation des fonctions de coordination manuelle qui seront donc moins développées. Dans un cas extrême, c'est aussi ce que l'on peut constater chez les patients hospitalisés au long cours (Karine Létourneau 2004)(302), les faibles sollicitations motrices peuvent contribuer à une diminution de la force musculaire par exemple, de même qu'une moindre

sollicitation des fonctions exécutives peut amoindrir la fluidité de la motricité. Globalement, l'autonomie fonctionnelle est diminuée parallèlement à la dextérité. Les explications causales peuvent être un déficit spécifique des habilités motrices ou bien la cause d'un facteur général d'affaïssement cognitif, sous-tendant la motricité volontaire.

IV – 2 – 4 – Un indicateur de sévérité

Pour mieux comprendre l'hétérogénéité phénotypique de la schizophrénie, plusieurs auteurs ont fait l'hypothèse que l'évaluation de la dextérité aux côtés d'autres marqueurs moteurs et cognitifs, pouvait être pertinente pour classifier des sous-groupes de patients. La définition des différents groupes s'appuie sur les critères de sévérité et persistance des symptômes notamment négatifs, la présence de troubles cognitifs importants, le niveau de handicap par l'estimation de la qualité de vie, le degré d'autonomie, le fonctionnement social, et la résistance au traitement. Ces classifications varient d'une étude à l'autre : formes Kraepelinienne, déficitaire, hébéphrénique... Les études recensées couvrent une large période, depuis 1964, marquée par des systèmes nosographiques évolutifs. Le PPT dans l'analyse de ses différents sous-tests, notamment celui d'assemblage, ressort comme étant un bon outil d'identification de ces sous-groupes. La contribution de ce test affine la sensibilité des batteries neurocognitives pour discriminer ces profils. Il serait intéressant d'étudier la capacité du PPT à supplanter les batteries cognitives chez une population dont les capacités cognitives et attentionnelles sont déjà éprouvées.

Concernant une population dont le fonctionnement est connu pour être de pronostic intermédiaire entre la schizophrénie et les troubles bipolaires, nous nous sommes interrogés sur la fonction de dextérité dans le trouble schizo-affectif (Marneros et Deister 1992)(303). De nombreuses études ont considéré le trouble schizophrénique et SA dans une même population. Rares sont les études qui analysent séparément ou comparativement leur performance. Nous développerons plus en détail cette comparaison ultérieurement, dans la section sur les diagnostics différentiels.

Déficits en dextérité et âge de début de la maladie

Nous n'avons presque pas de données sur le lien avec l'âge de début de la maladie. Nous avons limité nos recherches aux études en population adulte. Quelques études ont inclus des mineurs, mais en faible nombre. Il y aurait des déficits en dextérité d'autant plus marqués dans les formes précoces de schizophrénie (White et Ho 2006)(220). En effet, les déficits moteurs comme pour d'autres troubles du neurodéveloppement (langage), sont plus marqués dans les formes de schizophrénie à début précoce et très précoce. Les déficits touchent la motricité globale et fine, et la coordination manuelle serait fortement associée à la sévérité des symptômes positifs et négatifs à la PANSS (Byrial et Nyboe 2021)(304). Les réseaux moteurs sont marqués par une forte dysconnectivité chez les enfants avec schizophrénie, et serait corrélée au niveau de sévérité (Berman et gotts 2016)(79). Ceci serait surtout lié au fait que les formes génétiques sont surreprésentées dans cette forme du trouble (Fernandez et Drozd 2019)(79). Les déficits prémorbides sont d'autant plus présents (Vourdas et Pipe 2003)(78).

Pistes pour un marqueur prédictif de l'évolution de la pathologie

Nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'attribuer à l'évaluation de la dextérité une valeur de marqueur pronostique. Quelques pistes sont en faveur d'un indicateur de prédiction de qualité de vie et de risque de réhospitalisation dans les années à venir, mais ces résultats sont très parcimonieux. En effet, il existe peu d'études longitudinales sur la dextérité et encore moins d'études qui exploiteraient une relation entre déficit en dextérité initial et prédiction d'une évolution plus ou moins favorable du trouble, ou prédiction d'une réponse au traitement.

IV – 2 – 5 – Un potentiel marqueur de réponse aux stratégies thérapeutiques

Plusieurs essais cliniques contrôlés ont mis en lumière un parallèle entre rémission symptomatique et fonctionnelle, et amélioration de la dextérité suite à l'instauration d'un AP, notamment pour les PEP. Cela remet en question l'idée qui était communément admise que les AP altéraient systématiquement la motricité. La mesure de la dextérité pourrait permettre d'identifier les mauvais répondeurs afin

d'optimiser les stratégies médicamenteuses mais ces pistes restent à explorer. Il existe des données dans la littérature qui appuient l'utilité d'évaluer les anomalies motrices comme marqueur de réponse au traitement. Par exemple, moins de symptômes extrapyramidaux à l'instauration et à deux semaines de traitement AP serait prédictif d'une amélioration précoce indépendamment du dosage et de la molécule. De même, un bas niveau initial de NSS et de parkinsonisme lors d'un PEP, et leur diminution dans le temps, serait associé à un plus fort taux de rémission et d'amélioration sous traitement (méta-analyse de Pieters et Nadesalingam 2022)(98).

- **Suggestions d'utilisation des tests :**

Traitements pharmacologiques

Des futures ECR avec monitoring de la dextérité permettraient d'étayer l'hypothèse de marqueur de réponse aux traitements, à condition de choisir de façon consensuelle un outil standardisé. Tester le PPT avec tous ses sous-scores serait peut-être plus informatif que de tester seulement la main dominante au PPT ou GPT. Mais l'unique étude de validation du PPT en population avec schizophrénie chronique rapporte une détection de changement minimale non négligeable (Lee et Liu 2013)(305). Ceci signifie qu'il faut que la différence de scores entre deux temps de mesure chez le même patient soit suffisamment grande pour qu'elle soit considérée comme une évolution réelle et non une erreur liée au hasard. Cet outil peut faire l'objet d'autres études de fiabilité et validité surtout en population jeune, où les enjeux de l'évaluation de la réponse aux traitements sont d'autant plus importants. L'outil expérimental le Finger Force Manipulandum pourrait faire l'objet de mesure dans l'évaluation de la réponse aux AP.

Psychothérapies

Concernant l'évolution sous thérapie non médicamenteuse, Térémetz et Carment 2017(239) mettent en exergue un effet positif de la remédiation cognitive sur deux composantes de la dextérité mesurées au Finger Force Manipulandum : la précision visuomotrice et le rappel de séquence. Le tapping et le degré d'individualisation des doigts est inchangé. Ainsi, certains pans de la dextérité pourraient constituer un marqueur « état », c'est-à-dire dépendant de l'état clinique, potentiellement sensible aux effets des

interventions thérapeutiques. D'autres composantes seraient des marqueurs « traits », constants sur la durée quel que soit le niveau symptomatique et peu sensible aux effets des interventions.

Conclusion :

Les déficits en dextérité peuvent être des indicateurs d'identification de profils de patients. Le rôle prédictif de progression de la maladie ou d'évolution sous traitement reste encore à démontrer mais les pistes sont intéressantes.

IV – 3 – Un marqueur de susceptibilité génétique, un endophénotype

Il y a plusieurs façons d'étudier la charge génétique d'un phénotype ou trait comportemental de la schizophrénie : les études familiales, concernant les apparentés d'un PWS, et les études génomiques qui ont établi des scores de risque polygéniques pour la schizophrénie, chez des patients issus souvent des échantillons familiaux, ou de population générale, de tout âge.

L'analyse de notre revue nous a permis d'établir une surreprésentation d'une altération de la dextérité de façon significative en population à risque familial, à tout âge, et indépendamment du développement ultérieur du trouble. Ces conclusions se basent sur un nombre de patients non négligeable concernant la progéniture et plus restreint pour les apparentés adultes.

Les déficits peuvent fluctuer durant l'enfance et l'adolescence des enfants de parents avec schizophrénie mais sont globalement présents. Les mesures sont standardisées, avec les tablettes (PPT et GPT) et batterie psychomotrice de référence (MABC-2). Ce n'est pas le cas des mesures des gestes de la vie quotidienne mais qui sont cependant très représentatives. Les sujets inclus dans certaines études de cohortes bénéficiaient d'un suivi suffisamment long pour être déclarés indemnes de la maladie. Ceci indique qu'une altération de la dextérité n'est pas qu'un déficit prémorbide et reflète d'autant plus la susceptibilité héréditaire du trouble.

La dextérité est altérée chez les apparentés sains adultes, de façon intermédiaire entre leurs proches atteints et les sujets contrôles, et répond ainsi aux critères d'un endophénotype. Le poids génétique semble influencer les performances de la main non dominante, mais elle n'est pas systématiquement testée. Les résultats sont inconstants sur le type de test à utiliser mais les tablettes perforées semblent convenir, à condition d'une évaluation bilatérale. Les déficits peuvent porter sur des composantes différentes en fonction de l'étude de la susceptibilité génétique en population non affectée, du risque cumulé clinique et génétique, ou en tant que signe neurodéveloppemental préschizophrénique sans prédisposition héréditaire connu.

La charge génétique est aussi soulignée par des déficits d'autant plus marqués chez les apparentés sains de famille à cas de schizophrénie multiple que de cas sporadique. Cependant ces constats sont sur la base de très peu de données.

Par ailleurs, les déficits semblent plus spécifiques au risque familial pour la schizophrénie que pour les troubles bipolaires, mais en population mineure. La vitesse motrice manuelle, via des scores du FTT, peut être aussi considérée comme un endophénotype du trouble bipolaire (Correa-Ghisays et Balanza-Martinez 2017)(306). Un antécédent familial de schizophrénie peut être un facteur de risque pour la déclaration ultérieure d'un trouble bipolaire (Van Snellenberg et De Candia 2009)(307). L'expression des déficits moteurs chez les mineurs sont peut-être des signes prémorbides d'un trouble ou de l'autre. Ces deux troubles psychiques graves partagent un background génétique commun, dont l'expression phénotypique manifeste peut être des déficits moteurs. Certaines composantes de la dextérité seraient-elle plus l'apanage de la susceptibilité génétique pour la schizophrénie ? Cette question reste pour le moment en suspens.

Les études du génome en lien avec l'expression de traits comportementaux n'en sont encore qu'à leur début. Les associations entre score polygénique élevé pour la schizophrénie et expression de troubles de la motricité fine chez l'enfant ne sont pas concluants, hormis une étude, à l'inverse de troubles neurodéveloppementaux classiques (TDAH, TSA, handicap intellectuel...). Dans ces grands troubles, les déficits moteurs sont plus marqués, plus précoces et plus constants que dans la schizophrénie, et sûrement plus facilement observables. La part génétique de ces troubles neurodéveloppementaux est

plus démontrée que pour la schizophrénie. Les biais méthodologiques sont liés au recueil des mesures chez les enfants (questionnaires aux parents, et recueils rétrospectifs). Une étude soulève une différence au niveau du développement de la motricité fine entre PRS-SCZ élevé et PRS élevé pour le trouble bipolaire. Les projets de recherche n'en sont qu'à leur début et des pistes prometteuses sont à explorer, à l'instar des études de PRS-SCZ et lien avec les troubles cognitifs, la symptomatologie négative ou le nombre d'hospitalisations (Mistry et Harrison 2018)(49).

D'autre part, il serait pertinent d'étudier les déficits en dextérité en population avec syndrome génétique, comme le syndrome de délétion 22q11.2, où d'une part, le risque pour la schizophrénie est très important, et où d'autre part, le Trouble Développementale de la Coordination (TDC) peut être présent dans 60 à 80% des cas (Cunningham et Delport 2018)(308). Le TDC est un trouble neurodéveloppemental consistant en la présence de dyspraxies majeures primaires, aboutissant à une maladresse pathologique et handicapante(5). La littérature récente se penche sur les altérations neurochimiques comme biomarqueur de vulnérabilité génétique pour la schizophrénie avec notamment les apports de la TEP. Des anomalies dopaminergiques sont rapportées concernant la disponibilité des récepteurs D2/D3 en population à risque familial, et des capacités de synthèse de la dopamine striatale en population avec syndrome de délétion 22q11.2 (Van Hooijdonk et Drukker 2022)(309). Un examen de la dextérité en confrontation des données cérébrales (neuroimagerie, neuromodulation, électrophysiologie) en population avec syndrome de del22q11.2, jeune et adulte, serait pertinente pour mieux comprendre la physiopathologie de la schizophrénie avec ses fondements génétiques et neurodéveloppementaux. Nous avons trouvé une étude qui ne concluait pas à un déficit au FTT dans les deux groupes, schizophrénie et syndrome del22q11.2 (Goldbenberg et Kalkins 2012)(310) sur un très faible échantillon. Il serait pertinent d'utiliser des tests de dextérité plus précis, mais pas trop complexe, comme le GPT, ou le PPT sans l'assemblage.

Anomalies cérébrales et susceptibilité génétique

A notre connaissance, rares sont les données de neuroimagerie à disposition concernant la corrélation entre déficits en dextérité et leurs substrats cérébraux, en population avec susceptibilité génétique.

Une étude désigne les difficultés de séquençage au FEP comme endophénotype : ils sont corrélés à des déficits d'activation fronto-pariétale et en zones frontales, sont intermédiaires entre le niveau d'activation des PWS et celui du groupe contrôle (Chan et Huang 2015)(195).

Ce constat va dans le sens des résultats de la méta-analyse de Rupert et Pogue-Geile 2024(311). Des anomalies fronto-pariétales en population à risque familial pour la schizophrénie sont retrouvées notamment au niveau du précuneus gauche au niveau du lobe pariétal, et du gyrus frontal médial gauche. Par ailleurs, ces anomalies ne sont pas retrouvées pour un risque familial de trouble bipolaire. Par contre, dans la méta-analyse de Cattarinussi et Kubera 2022(312), une dysconnectivité fronto-pariétale n'était pas spécifique de la schizophrénie car aussi présente chez les individus à risque familial pour le trouble bipolaire.

Sur le plan anatomique, une seule étude, sous réserve de l'exhaustivité de notre recherche, établit des anomalies structurelles avec la dextérité spécifiquement. Cependant, le GPT ne serait pas assez sensible pour être corrélé aux pertes de matière grise cérébelleuses intermédiaires à l'IRM, chez les sujets à risque familial asymptomatiques. Son utilisation présente un intérêt en population à haut risque clinique ayant en plus un risque familial (Roman-Urrestarazu et Murray 2014)(196). Deux méta-analyses (De Zwarte et Brouwer 2022, Luna et Radua 2022)(313,314) confirment des pertes de matière grise étendues incluant des zones du cervelet en population à risque familial pour la schizophrénie.

Conclusion :

En résumé, une exploration de l'aptitude des outils de dextérité à mettre en évidence ces anomalies cérébrales est souhaitable. Autant les anomalies cérébrales en elle-même peuvent constituer des endophénotypes, autant les déficits en dextérité corrélés à celles-ci seraient de bons marqueurs cliniques endophénotypiques plus facilement mesurables.

IV – 4 – Un signe d’atteinte neurodéveloppementale

La motricité globale est impactée dès les premières années de vie mais les problèmes de motricité fine aux stades les plus précoces sont moins bien identifiés. On peut supposer que la détection d’anomalies de la saisie d’objets et de la pince pouce-index est plus difficile à mettre en évidence, et pour les examinateurs et pour les parents. Cependant, il apparaît que pour les formes de schizophrénie familiale, il y ait plus de manifestations d’anomalies portées spécifiquement sur la fonction de la pince pouce-index chez le nourrisson. Les anomalies en dextérité dans l’enfance des PWS ou TSS sont plus flagrantes lorsque l’enfant est en âge scolaire, apte à utiliser des outils et quand les tests de motricité fine sont plus subtils et sophistiqués. Les évaluations montrant des déficits rapportent des altérations à différents âges et par différents outils : outils validés et standardisés comme la MABC-2, les tablettes perforées PPT et GPT pour les enfants plus grands, et des outils non standardisés mais pragmatiques reflétant les capacités manuelles en condition écologique, par exemple de l’utilisation d’objets ou le travail artisanal en milieu scolaire. La population étudiée représente un large échantillon. Le design longitudinal prospectif prédominant permet de pallier le biais de mémoire des recueils rétrospectifs. Aussi, plusieurs temps de mesures prédéfinis à des âges différents permettent de détecter des signes dont la présence se voudrait fluctuante au cours de l’enfance et de l’adolescence, ce que les études transversales peuvent ne pas détecter. Certains déficits, différenciés par les sous-tests des outils notamment le PPT, vont se relever plus ou moins stables au fil de l’enfance et de l’adolescence. Certains retards par rapport aux enfants qui n’évolueront pas vers un trouble schizophrénique, peuvent être rattrapés comme d’autres peuvent se pérenniser voire s’accroître avec la déclaration du trouble.

Dickson et Laurens 2012(66), via une méta-analyse de 33 études, de la naissance à 16 ans montrent, à travers 4 études traitant des anomalies neuromotrices mais ne traitant pas de la dextérité, qu’un déficit à ce niveau est un antécédent prémorbide de schizophrénie, aux côtés d’un plus bas Quotient Intellectuel (QI), alors que les performances scolaires ne le sont pas. Nous avons retrouvé des résultats en ce sens.

Des facteurs augmenteraient à la fois le risque d’avoir un trouble schizophrénique et de présenter plus d’anomalies motrices. Par exemple, des infections génitales chez la mère pendant la grossesse ont été

mises en lien avec un taux plus élevé de troubles moteurs de dextérité chez la progéniture adulte avec schizophrénie (Brown et Vinogradov 2011)(315).

Sur le plan des facteurs génétiques, qui contribuent aux altérations du neurodéveloppement, les formes les plus précoces, à forte composante génétique sont aussi celles où l'on retrouve des déficits moteurs les plus sévères.

Conclusion :

L'altération de la dextérité peut être considérée comme un signe précurseur suffisamment constant de la schizophrénie. Ces constatations d'un marqueur de susceptibilité génétique d'une part et d'atteinte développementale précoce d'autre part, s'inscrivent dans le cadre de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie.

IV – 5 – Un signe prodromique chez les individus à risque mental de transition ?

Nos constatations sur plusieurs études de taille d'échantillon plutôt modérée, nous permettent d'affirmer que les symptômes psychotiques brefs ou atténués sont associés à des déficits en dextérité, sur une diversité de tests standardisés. L'utilisation des sous-scores du PPT révèlent des déficits subtils. Des études longitudinales permettent de mettre à jour des déficits transitoires, simples retards ou déficits fluctuants, qui possiblement se réancreront plus tard. On peut facilement imaginer que la présence de symptômes positifs puisse perturber la passation des tests moteurs, de même que l'association d'autres prodromes de l'ordre d'une symptomatologie négative, cognitive, anxiodépressive, la consommation de substances... peuvent exercer une influence négative sur les performances. Tous ces facteurs sont à prendre en compte. Le niveau de déficits en dextérité, l'ancrage de ceux-ci ou leur intensification lors d'une réévaluation, peuvent être des indicateurs d'un état mental à risque.

Nous suggérons d'intégrer un outil d'évaluation de la dextérité, en l'occurrence le PPT dans la passation de tous ses sous-scores, aux échelles d'évaluation des symptômes prodromiques. Les évaluations motrices seraient des indicateurs plus fiables et plus facilement mesurables dans cette population, que certains symptômes, internalisés, ou que les fonctions cognitives dont les atteintes ne sont pas

suffisamment prononcées, ni spécifiques. Cela pourrait être une aide supplémentaire à l'identification des individus à haut risque de transition vers la psychose.

Anomalies cérébrales

Des anomalies structurelles à l'imagerie concernant le cervelet principalement, sont reflétées par des tests d'apprentissage en mémoire procédurale ou tablettes perforées, en population à risque clinique d'autant plus lorsqu'il y a un risque familial. Cependant cela ne concerne que deux études à notre connaissance. Les études sur les anomalies structurelles et fonctionnelles en population à risque se multiplient et la littérature converge vers une implication du cervelet (Del Fabro et Schmidt 2021)(316). Des anomalies structurelles seraient liées à l'importance de la symptomatologie négative, et une dysconnectivité cérébello-corticale est établie. L'avantage du PPT en population jeune est déjà cité dans la section précédente, il est validé en population adolescente. Cependant, d'autres tests reflèteraient plus l'apprentissage procédural (Pursuit Rotor Task ou FEP), qui pourrait être associé à l'étude du cervelet. Plusieurs zones sont impliquées dans l'exécution des gestes sollicités dans le PPT. Par ailleurs, les anomalies macro-anatomiques ne seraient peut-être pas suffisamment informatives pour renseigner sur le statut de CHR et le risque de conversion, hormis une diminution de l'épaisseur corticale en région temporale (Haas et Ge 2024)(317), et en région paracentrale qui est une zone fronto-pariétale en arrière de l'AMS (ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group, Jalbrzikowski et Hayes 2021)(42). Le lobule paracentral est concerné par les processus moteurs. Les études fonctionnelles étudiant la dysconnectivité seraient plus pertinentes (Del Fabro et Schmidt 2021)(316). Le PPT, pour certains de ses sous-scores, reflète des anomalies de la matière blanche. Le FEP ou opposition des doigts sont réalisables pendant le déroulement de l'examen d'IRM.

Le couplage de marqueurs cliniques et paracliniques a tout son intérêt pour mieux comprendre les atteintes précoces et les facteurs prédictifs du risque de transition dans des études supplémentaires longitudinales.

A notre connaissance, il n'y a pas assez d'arguments dans la littérature pour établir un rôle prédictif de transition du niveau de déficit en dextérité en population symptomatique. L'hypothèse d'une valeur

pronostique de la dextérité reste à étayer, à l'instar d'autres anomalies motrices telles que les mouvements anormaux involontaires et le risque de conversion indépendamment de la présence d'un traitement, les NSS et l'ancrage des symptômes négatifs ou le fonctionnement, l'apparition d'anomalies diffuses de la substance blanche à l'IRM à un an (Pieters et Nadesalingam 2022).

L'investigation de la fonction de la motricité fine peut donc contribuer à la détection précoce de la schizophrénie, dans un faisceau d'arguments cliniques. Il est difficile de désigner ces déficits comme des signes prémorbides, appuyant l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, ou d'établir un caractère prodromique de l'accentuation de ces signes en phase subclinique. Les déficits en dextérité seraient d'autant plus flagrants chez les individus à risque familial cumulé pour la schizophrénie.

L'exploration initiale et lors du suivi rapproché de ces patients des fonctions de dextérité pourrait aider à établir des stratégies d'interventions spécifiques et précoces de plus en plus personnalisées.

Conclusion : La dextérité aide à identifier les EMR-P mais pas à prédire leur évolution dans l'état actuel des connaissances.

IV – 6 – Un outil aidant à établir des diagnostics différentiels ?

Nous nous sommes demandé si lors d'un PEP, une évaluation de la dextérité pouvait contribuer à mieux préciser le diagnostic dans lequel s'inscrivent ces premières manifestations psychotiques franches nécessitant une intervention thérapeutique par antipsychotique le plus rapidement possible. En fonction de l'orientation vers un diagnostic de trouble de l'humeur avec symptômes psychotiques ou d'un diagnostic de schizophrénie, les recommandations médicamenteuses diffèrent par l'adjonction d'un régulateur de l'humeur / antidépresseur ou non à l'antipsychotique atypique. D'autre part, les enjeux diagnostiques et pronostiques sont cruciaux quant à la possibilité d'une d'évoluer vers un trouble chronique tel que la schizophrénie ou trouble schizo-affectif, par rapport à un trouble psychotique bref ou induit par une substance par exemple. Le cas du diagnostic de trouble schizophréniforme est complexe car c'est souvent un diagnostic temporaire, le PEP ayant été pris en charge à temps et donc de durée plus courte, ou que le début des symptômes est difficile à dater.

Par ailleurs, étudier les TSS et les troubles de l'humeur sous l'angle d'un continuum psychotique, permettrait d'en comprendre les mécanismes neurobiologiques et génétiques partagés, et les facteurs qui interviennent dans l'expression d'un phénotype plutôt qu'un autre.

IV – 6 – 1 – Diagnostic différentiel avec les troubles de l'humeur

Concernant la spécificité des déficits de la dextérité entre schizophrénie et troubles bipolaires ou plus largement troubles de l'humeur avec symptômes psychotiques, nous constatons qu'il y a peu d'études sur le sujet, a contrario de l'exploration globale des NSS (Bora et Akgul 2018)(103). Toutefois, nous admettons la possibilité d'avoir omis des publications sur le sujet lors de notre screening. Les résultats ne sont pas concluants.

Par ailleurs, il existe des biais importants dans l'analyse des quatre études de la méta-analyse de Krabbendam et Arts 2005(233) concernant la dextérité dans les batteries neurocognitives. L'absence de significativité pourrait être due à l'utilisation de scores composites de tests différents, ne permettant pas l'analyse par sous-composantes de la dextérité. De plus, il n'y avait que des mesures unimanuelles et aucune testant la coordination bimanuelle. D'autres biais étaient aussi liés à la composition très hétérogène de la population du groupe des troubles bipolaires. Enfin, on peut déceler un biais de mesure non négligeable vis-à-vis de l'hétérogénéité du moment de l'évaluation (en phase aiguë, subaiguë ou en rémission, partielle ou complète). L'évaluation motrice en phase non stabilisée est-elle vraiment pertinente ? Elle pourrait l'être dans une perspective longitudinale prospective avec une évaluation initiale en phase psychotique aiguë et en suivant son évolution.

Sur la base d'autres études que celles incluses dans cette méta-analyse, les déficits seraient moins marqués dans les troubles de l'humeur sauf lorsqu'il y a des symptômes psychotiques au décours des épisodes thymiques. Les anciennes études désignent ces sous-groupes par le terme de psychoses affectives. Pour autant, il est difficile d'en conclure si les déficits sont dépendants de l'état clinique avec leur apparition en phase de décompensation, ou s'ils sont un marqueur « trait » ou marqueur

physiopathologique des troubles de l'humeur en particulier troubles bipolaires, moins marqué cependant.

Des altérations de la substance blanche au niveau du corps calleux sont retrouvées dans la schizophrénie comme dans les troubles bipolaires. Des anomalies de la matière blanche sont plus accentuées au niveau du bras antérieur droit de la capsule interne, dans la schizophrénie par rapport au trouble bipolaire (Zhao et Lau 2022)(32). Ce segment de matière blanche correspond aux fibres thalamo-corticales, réseaux fortement impliqués dans les processus cognitifs exécutifs mais aussi moteurs. Il serait souhaitable d'explorer d'avantage les différences cérébrales des circuits moteurs en lien avec des tests de dextérité spécifiquement liés à ces réseaux.

Conclusion :

Nous ne pouvons pas avancer que la dextérité puisse aider à mieux distinguer le cadre diagnostique dans lequel s'inscrit le PEP. De plus, à des stades plus chroniques, on ne peut conclure si les déficits sont plus l'apanage de la schizophrénie. Nous pensons que les formes de troubles bipolaires avec symptômes psychotiques sont plus marquées par les déficits moteurs que les formes sans symptômes psychotiques.

Suggestions :

Nous proposons éventuellement le test du PPT dans tous ses sous-scores, pour avoir une comparaison de mouvements unimanuels et de coordination intermanuelle, chez les PEP pour d'éventuelles applications cliniques.

Des études supplémentaires en population stabilisée permettraient d'approfondir la compréhension physiopathologique de ces deux troubles psychiques graves dont les frontières cliniques et nosographiques sont parfois floues mais dont les stratégies thérapeutiques peuvent être très différentes. Les tests peuvent être très variés et nous ne pouvons émettre de suggestions à cet effet. Les tâches manuelles et digitales séquentielles réalisables dans les appareils d'imagerie peuvent être très utiles. Tester les NSS dans leur composante motrice et sensorielle peut être plus pertinent que l'étude de la dextérité. Les patients avec troubles bipolaires devraient être testés en phase euthymique, et comparés en fonction de la présentation de symptômes psychotiques ou non au décours des épisodes.

IV – 6 – 2 – Troubles du spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques

Pour évoquer d'autres diagnostics différentiels, au sein des troubles psychotiques, des pistes, parcimonieuses, existent quant à la possibilité de distinguer un trouble schizophrénique ou schizo-affectif du trouble psychotique bref, des troubles psychotiques induits par une substance, d'autres psychoses non spécifiées.

Dans le cas du trouble SA, les résultats sont contradictoires. Les études ne concluant pas à de différences ne testent que des mesures unilatérales ou composites. Les deux études en faveur d'un déficit moins marqué dans le trouble SA utilisent des paradigmes expérimentaux beaucoup plus complexes, de vitesse intermanuelle, et de capacité à corriger ses erreurs ou non lors de séquençage manuel. Il semblerait que dans le groupe des troubles SA, les capacités de mettre en place des gestes auto-correcteurs lors de séquences de mouvements complexes soient préservées (Zaytseva et Korsakova 2014)(165). Les difficultés de séquençage dans le groupe SA sont en lien avec de pauvres difficultés d'abstraction et un pauvre contrôle des impulsions, ce qui est plutôt retrouvé dans les troubles de l'humeur bipolaires (Santana et Kerr-Gaffney 2022)(318), et non en lien avec le dysfonctionnement exécutif prononcé avec persévération de l'erreur et le manque d'insight dans le groupe schizophrénie. Dans la littérature, les échelles de NSS ont montré leur pertinence. L'utilisation de tests oculomoteurs et de stéréognosie d'identification droite-gauche permet d'identifier des déficits similaires entre groupe des troubles SA et bipolaire, mais moins prononcés que dans la schizophrénie (Walker 1981)(319). Il est possible que le trouble SA partage davantage les déficits de « coordination motrice » et de « séquençage de tâches motrices complexes » avec la schizophrénie d'une part, et d'autre part, partage le même niveau de déficits de l'« intégration sensorielle » avec les troubles bipolaires.

Des méta-analyses récentes de neuroimagerie fonctionnelle ne désignent pas les réseaux neuronaux moteurs comme point de différence entre la schizophrénie, le trouble SA, et le TB (Liang et Pearlson 2023, Ji et Pearlson 2024)(320,321).

En revanche, il est rapporté des différences d'activité dans l'AMS communes entre schizophrénie et trouble SA, mais absente dans le TB. Un déficit d'activation dans l'insula est présent dans la

schizophrénie mais pas dans le trouble SA, alors qu'un déficit d'activation est retrouvé au niveau de l'hippocampe dans le trouble SA comme dans le TB, mais pas dans la schizophrénie (Yan et Zhao 2022)(322). L'étude de Bilder et Bogerts 1995(230) dans notre revue, démontrant une réduction de volume de l'hippocampe antérieure, incluait indifféremment les patients avec schizophrénie et avec trouble SA.

Des données isolées avancement des différences au niveau des ganglions de la base entre schizophrénie et trouble SA, reposant sur des anomalies de surface ou de formes, et non pas de différence de volume (Cobia et Rich 2021)(323). Des pertes de matière localisées sont à l'origine de ces déformations. Elles concerneraient les différents NGC (putamen, noyau caudé et globus pallidus) pour le trouble SA, et seulement le putamen pour la schizophrénie, en comparant aux sujets contrôles. Seulement dans la schizophrénie, les déformations du putamen sont corrélées à des difficultés cognitives de flexibilité mentale pouvant s'apparenter à des tâches de vitesse motrice. Le Trail Making Test n'a pas retenu notre attention dans les tests manuels car il repose plus sur les fonctions cognitives de flexibilité que de dextérité. Il s'agit de relier des points dans un ordre précis avec un stylo, le plus rapidement possible. Les autres anomalies de surface dans le trouble schizo-affectif concernent des sous-régions des ganglions de la base impliquées dans la motivation et la régulation émotionnelle.

Suggestions :

Des études supplémentaires comparatives des fonctions motrices dont la dextérité entre schizophrénie et trouble SA, pourraient aider à mieux comprendre la pathogénie de ces troubles dont le handicap est plus ou moins sévère, et dont les stratégies médicamenteuses ne sont pas exactement communes. Cependant, il ne s'agit pas de l'explorer avec les tests les plus utilisés, tablettes ou FTT. En effet l'étude des NSS par ses sous-dimensions sensorielle et motrice semble plus pertinente que l'étude de la dextérité. Les tests de dextérité explorent les fonctions sensori-motrices sous-jacentes à l'acte moteur volontaire, mais l'exploration distincte de la composante sensorielle de la composante motrice est très complexe, et impossible avec les outils classiques.

Nous pouvons émettre une autre suggestion dans l'étude de la dextérité en tant que marqueur de la schizophrénie. Il ne faudrait pas inclure les patients avec trouble schizo-affectif ou étudier ce groupe séparément dans les analyses.

IV – 6 – 3 – Conclusion sur le continuum psychotique

En somme, le pouvoir discriminant de l'évaluation de la dextérité est loin d'être démontré, toujours dans l'idée d'un diagnostic combiné à l'aide de multiples marqueurs, mais mériterait d'être plus amplement exploré tant les enjeux de précision diagnostique précoce sont primordiaux.

La spécificité de chacun des déficits moteurs pour chaque catégorie nosographique seraient-elles l'expression phénotypique de processus neurobiologiques distincts pouvant être démontrés par l'apport de la neuroimagerie et neuromodulation à venir ?

Sous un autre angle, il semble exister un continuum psychotique entre les troubles du spectre de la schizophrénie dont le trouble schizo-affectif, les troubles bipolaires jusqu'au troubles de l'humeur unipolaires, qui se manifesterait entre autres par des déficits communs dans le domaine moteur. Un gradient d'intensité des phénomènes propres à la psychose serait parallèle au gradient d'intensité des troubles de la motricité ? Ou bien, le phénotype moteur serait le dénominateur commun de ces grandes entités.

En effet, en dehors de l'intérêt d'évaluer ces outils psychomoteurs en pratique clinique, l'étude des troubles de la motricité volontaire manuelle en lien avec les traits psychotiques communs à ces grandes catégories pathologiques d'un même continuum, peuvent aider à la compréhension de mécanismes notamment génétique partagés.

IV – 7 – Remarques générales sur l’ensemble des sections

IV – 7 – 1 – Remarques liées aux caractéristiques de la population

Sur le plan sociodémographique, la population étudiée est surtout masculine et ceci pourrait influencer les résultats. Nous ne pouvons affirmer si c’est une tendance ou s’il y a une réelle différence statistiquement significative de la représentation du genre, à travers cette revue narrative. Les hommes, d’autant plus qu’ils présentent une forme déficitaire, seraient plus marqués sur le plan moteur, il y aurait donc une surestimation possible des déficits observés. De plus, cela dépend des tests utilisés. En population générale, les hommes sont plus performants que les femmes au FTT, et inversement pour le GPT et PPT. Il est difficile d’estimer la reproductibilité de cette différence homme-femme physiologique dans la population avec trouble schizophrénique (Rubin et Haas, Ayesa-Arriola et Rodriguez-Sanchez 2014)(211,324).

L’origine ethnique des patients est souvent prise en compte, et concerne des populations diverses. La dextérité dans la schizophrénie semble être déficitaire de façon ubiquitaire mais l’on retrouve des particularités de performances cognitivo-motrices en lien avec des paramètres culturels et éducatifs très différents. La validité des tests n’est pas établie dans certaines populations. En Asie, l’évaluation des tests de dextérité aurait d’autant plus de poids au sein des batteries neurocognitives, et serait plus pertinente que certains tests cognitifs. La population est moins alphabétisée et plus concernée par les travaux manuels. Ces compétences professionnelles et personnelles sont plus valorisées que certaines compétences académiques (Shi et Kang 2019)(325). La question se pose de savoir s’il faut standardiser les batteries neurocognitives de façon internationale en recherche clinique, comme la *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB), où s’il est plus pertinent d’appliquer des versions modifiées adaptées à la population locale (langage et éducation). L’intégration d’évaluations motrices permettrait de pallier ces biais méthodologiques et leur validité reste à tester.

Suggestions :

Nous proposons les recommandations suivantes pour des études à venir : tenir compte des facteurs confondants tels que l’âge, le sexe et le niveau d’éducation, mais aussi la médication antipsychotique,

anticholinergique et autres psychotropes (benzodiazépines, lithium, antidépresseurs...) l'usage de substances, la présence d'une symptomatologie anxio-dépressive, la présence de signes extrapyramidaux, et la précision de la latéralité.

IV – 7 – 2 – Utilisation des outils d'évaluation

Les protocoles d'évaluation de la dextérité renseignés dans les études sont très précis dans leur choix et leur utilisation. La grande majorité des études recensées font appel à des outils standardisés et largement utilisés en psychomotricité, en médecine physique et de réadaptation, et en neurologie. Cependant, la passation des tests sur tablettes perforées est souvent tronquée. Les outils d'évaluation semblaient être adaptés à l'âge des sujets. La MABC-2 étant un outil largement utilisé en psychomotricité de l'enfant, l'utilisation de tablettes perforées est répétée en population adolescente avec respect des passations des sous-tests mesurant des composantes différentes. Les évaluations de la coordination manuelle et digitale étaient mesurées méthodiquement par des examens neurologiques. Le recueil des mesures effectuées par les professeurs et les parents sont discutables en termes de fiabilité, d'autant plus lorsqu'ils sont rétrospectifs sur questionnaires de rappel. Cependant, ils ont l'avantage d'avoir été réalisés en milieu écologique, s'affranchissant des contraintes protocolaires anxiogènes pour les enfants.

Avantages de l'étude de la dextérité

Les mesures de la motricité manuelle se sont avérées parfois plus pertinentes que la mesure d'autres domaines moteurs. Les déficits en dextérité semblent plus faciles à mesurer que la coordination globale, la démarche, l'équilibre. D'autre part, les échelles de NSS sont longues et intègrent de multiples composantes sensorimotrices. Les difficultés à effectuer des examens semblent d'autant plus fastidieux que les enfants sont jeunes et moins coopérants. Les outils de dextérité peuvent avoir un intérêt ludique et plus attractif dans cette population.

Un marqueur plus pertinent que les déficits cognitifs ?

Nous avons comparé les déficits moteurs avec les déficits cognitifs. Les déficits dans les deux domaines sont présents dès la phase prémorbide, mais les déficits moteurs semblent plus marqués, tout au long de la trajectoire du trouble. La dextérité va décliner avec la chronicité du trouble ce qui ne semble pas être le cas de la plupart des fonctions cognitives qui resteront stables après le PEP. Les profils cognitifs sont hétérogènes. Les déficits en dextérité sont plus systématiques et plus importants, en dehors du FTT. Ainsi, l'altération de la dextérité est un marqueur plus pertinent que les déficits cognitifs de notre point de vue, et une mesure plus aisée à recueillir.

Conseils d'utilisation :

Pour une évaluation transversale d'identification de sous-types de schizophrénie en regard des données d'imagerie, le PPT est un outil complet, pratique, suffisamment sensible et spécifique. L'avantage du séquençage (sous-tests de NSS) est la possibilité d'exécuter la tâche en temps réel pendant l'examen d'imagerie. Pour des évaluations longitudinales, c'est-à-dire avec une réévaluation du patient et dans un temps relativement rapproché, les propriétés du PPT sont à tester davantage. Le Finger Force Manipulandum a le mérite d'être complet et moins concerné par l'effet d'entraînement ou effet de pratique, mais il n'évalue pas la coordination bimanuelle. L'effet de pratique explique la surestimation des scores lors de la 2^{ème} passation, surtout lorsque ces deux mesures sont peu espacées dans le temps.

Place de la prise en charge psychomotrice en soins de réhabilitation

Enfin, les intérêts thérapeutiques d'une remédiation par le biais d'activités manuelles ne faisaient pas l'objet de notre travail mais ces aspects nécessiteraient d'être plus amplement explorés.

IV – 8 – Forces et points faibles de l'étude

IV – 8 – 1 – Forces

La présente revue de la littérature s'est voulue la plus exhaustive possible, notamment pour les parties qui concernent la dextérité dans la pathologie avérée.

Alors que notre pratique actuelle privilégie le recueil des symptômes et des données internalisées, nous souhaitons redonner à l'examen des signes moteurs une place d'importance dans le champ d'étude de la schizophrénie.

IV – 8 – 2 – Points faibles

Il est très probable que nous ayons manqué des articles sur le sujet, concernant les différentes sections. Les difficultés de screening rencontrées sont notamment liées au fait que la dextérité fait fréquemment l'objet d'une sous-mesure, soit de batteries neuromotrices, soit intégrée aux batteries cognitives.

Nous n'avons pas retenu les tests qui analysaient préférentiellement la composante sensorielle / perceptuelle à la composante motrice, avec comme exemple la *Motor Screening Task* (MOT) de la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB). Cependant, cet outil est largement utilisé et sur de gros échantillons.

D'autre part, concernant la population étudiée, nous avons écarté les âges extrêmes.

CONCLUSION

Le domaine de la motricité est encore insuffisamment exploré dans la compréhension de la schizophrénie et l'amélioration de sa prise en charge. Notre objectif était de clarifier le potentiel de marqueur clinique des déficits en dextérité dans la schizophrénie. Nous avons mené une revue narrative de la littérature avec analyse critique en plusieurs sections : marqueur d'identification diagnostique, pronostique, physiopathologique.

Premièrement, l'altération de la dextérité est constamment retrouvée, et ce dès l'enfance des futurs patients. L'utilisation des tablettes perforées Purdue Pegboard Test et Grooved Pegboard Test a montré son intérêt, à condition d'évaluer les deux mains, en tant que marqueur de susceptibilité génétique.

Deuxièmement, des déficits plus marqués signent une plus grande sévérité, une prédominance de la dimension négative et un moins bon niveau de fonctionnement. Le PPT semble avoir une bonne valeur discriminante de sous-groupes de schizophrénie.

Ensuite, nous avançons que la dextérité peut avoir une valeur de marqueur de réponse aux traitements, à condition de trouver le ou les tests les plus appropriés dans cette indication. Le PPT mérite d'être exploré davantage, sur sa sensibilité à détecter un changement réel entre deux temps d'évaluation, et en tenant compte d'un effet de pratique non négligeable. L'outil Finger Force Manipulandum, semble intéressant à tester, car il détecterait des changements plus subtils sur certaines composantes sensibles aux traitements (pharmacologiques ou non).

L'évaluation de la dextérité pourrait aussi aider à mieux identifier les individus à risque mental de transition vers la psychose grâce aux différents scores du PPT. Cependant, il y

a peu d'éléments à notre connaissance, permettant d'attribuer une valeur prédictive de transition, ou une valeur pronostique à plus long terme.

Lors d'un premier épisode psychotique, nous ne concluons pas à un apport de l'évaluation de la dextérité pour établir une aide à l'évocation d'un diagnostic différentiel, de troubles de l'humeur avec symptômes psychotiques ou autres troubles du spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques. Concernant la spécificité des déficits en dextérité à la schizophrénie, à tous stades confondus, la littérature est très hétérogène sur la méthodologie d'évaluation. Il y a un intérêt à poursuivre les investigations par sous-composantes et éviter le recours à des scores composites.

Dans ces différents champs d'investigation, quelques données d'imagerie montrent les corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels sous-jacents aux scores de dextérité.

Quoiqu'il en soit, dans ces différents domaines de recherche, nous suggérons un test plus précis que la désignation de la main d'écriture pour définir la latéralité, sans exclure les sujets non-droitiers des protocoles.

Enfin, il serait intéressant de disposer d'études de validité et de fiabilité supplémentaires de l'outil PPT. L'acceptabilité et faisabilité de ce test de psychomotricité paraît très satisfaisante. Rappelons que l'évaluation des déficits en dextérité est à prendre en compte dans une logique de combinaison de marqueurs cliniques et paracliniques.

Signature du Doyen-directeur

UFR de Médecine



Signature du Président
du jury

Le 31/10/2024

A BOURSES

ANNEXE

Annexe I : Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-V

A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes.
2. Hallucinations.
3. Discours désorganisé (p. ex. incohérences ou déraillements fréquents).
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).

B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A (c.-à-d. les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace) ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent ne se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes listés dans le critère A présents sous une forme atténuée (p. ex. croyances étranges ou expériences de perceptions inhabituelles).

D. Un trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes, 2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.

F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry*. déc 2023;28(12):5319-27.
2. Chan JKN, Correll CU, Wong CSM, Chu RST, Fung VSC, Wong GHS, et al. Life expectancy and years of potential life lost in people with mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. nov 2023;65:102294.
3. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. juin 2022;21(2):248-71.
4. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 nov 2013;39(6):1296-306.
5. Crocq MA, Guelfi JD. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
6. Tamminga CA, Buchanan RW, Gold JM. The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *Int Clin Psychopharmacol*. mars 1998;13:S21.
7. Fond G, Boyer L, Andrianarisoa M, Godin O, Brunel L, Bulzacka E, et al. Risk factors for increased duration of untreated psychosis. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophr Res*. mai 2018;195:529-33.
8. van Dee V, Schnack HG, Cahn W. Systematic review and meta-analysis on predictors of prognosis in patients with schizophrenia spectrum disorders: An overview of current evidence and a call for prospective research and open access to datasets. *Schizophr Res*. avr 2023;254:133-42.
9. 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*. janv 2020;29(1):71-90.
10. Tschentscher N, Woll CFJ, Tafelmaier JC, Kriesche D, Bucher JC, Engel RR, et al. Neurocognitive Deficits in First-Episode and Chronic Psychotic Disorders: A Systematic Review from 2009 to 2022. *Brain Sci*. 10 févr 2023;13(2):299.
11. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426-45.
12. Weinreb S, Li F, Kurtz MM. A meta-analysis of social cognitive deficits in schizophrenia: Does world region matter? *Schizophr Res*. mai 2022;243:206-13.
13. Hirjak D, Thomann PA, Kubera KM, Wolf ND, Sambataro F, Wolf RC. Motor dysfunction within the schizophrenia-spectrum: A dimensional step towards an underappreciated domain. *Schizophr Res*. 1 déc 2015;169(1):217-33.
14. Hirjak D, Meyer-Lindenberg A, Fritze S, Sambataro F, Kubera KM, Wolf RC. Motor dysfunction as research domain across bipolar, obsessive-compulsive and neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 déc 2018;95:315-35.
15. Walther S, van Harten PN, Waddington JL, Cuesta MJ, Peralta V, Dupin L, et al. Movement disorder and sensorimotor abnormalities in schizophrenia and other psychoses - European consensus on assessment and perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 sept 2020;38:25-39.

16. Neelam K, Garg D, Marshall M. A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 22 août 2011;11:139.
17. Bulot V, Thomas P, Delevoye-Turrell Y. Agentivité : se vivre ou se juger agent ? *L'Encéphale*. 1 sept 2007;33(4, Part 1):603-8.
18. Hirjak D, Meyer-Lindenberg A, Fritze S, Sambataro F, Kubera KM, Wolf RC. Motor dysfunction as research domain across bipolar, obsessive-compulsive and neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 déc 2018;95:315-35.
19. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2012;69(3):220-9.
20. Krebs MO, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, et al. Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS. *L'Encéphale*. 1 déc 2014;40(6):447-56.
21. Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*. 1 mars 2015;172(3):249-58.
22. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. août 2006;40(8):616-22.
23. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. juill 2016;15(7):485-515.
24. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet Lond Engl*. 30 oct 1976;2(7992):924-6.
25. Qi Z, Wang J, Gong J, Su T, Fu S, Huang L, et al. Common and specific patterns of functional and structural brain alterations in schizophrenia and bipolar disorder: a multimodal voxel-based meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2022;47(1):E32-47.
26. Cui Y, Li C, Liu B, Sui J, Song M, Chen J, et al. Consistent brain structural abnormalities and multisite individualised classification of schizophrenia using deep neural networks. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. déc 2022;221(6):732-9.
27. Chee TT, Chua L, Morrin H, Lim MF, Fam J, Ho R. Neuroanatomy of Patients with Deficit Schizophrenia: An Exploratory Quantitative Meta-Analysis of Structural Neuroimaging Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 27 août 2020;17(17):6227.
28. Ding Y, Ou Y, Pan P, Shan X, Chen J, Liu F, et al. Cerebellar structural and functional abnormalities in first-episode and drug-naive patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 janv 2019;283:24-33.
29. Gao X, Zhang W, Yao L, Xiao Y, Liu L, Liu J, et al. Association between structural and functional brain alterations in drug-free patients with schizophrenia: a multimodal meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN*. mars 2018;43(2):131-42.
30. Sun S, Xiao S, Guo Z, Gong J, Tang G, Huang L, et al. Meta-analysis of cortical thickness reduction in adult schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2023;48(6):E461-70.
31. Banaj N, Vecchio D, Piras F, De Rossi P, Bustillo J, Ciufolini S, et al. Cortical morphology in patients with the deficit and non-deficit syndrome of schizophrenia: a worldwide meta- and mega-analyses. *Mol Psychiatry*. oct 2023;28(10):4363-73.

32. Zhao G, Lau WKW, Wang C, Yan H, Zhang C, Lin K, et al. A Comparative Multimodal Meta-analysis of Anisotropy and Volume Abnormalities in White Matter in People Suffering From Bipolar Disorder or Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 21 janv 2022;48(1):69-79.
33. Carreira Figueiredo I, Borgan F, Pasternak O, Turkheimer FE, Howes OD. White-matter free-water diffusion MRI in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* juin 2022;47(7):1413-20.
34. Torres US, Duran FLS, Schaufelberger MS, Crippa JAS, Louzã MR, Sallet PC, et al. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *NeuroImage Clin.* 2016;12:1-15.
35. Roeske MJ, Konradi C, Heckers S, Lewis AS. Hippocampal volume and hippocampal neuron density, number and size in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem studies. *Mol Psychiatry.* juill 2021;26(7):3524-35.
36. Arnold SE, Trojanowski JQ. Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol (Berl).* sept 1996;92(3):217-31.
37. Yao Y, Zhang S, Wang B, Lin X, Zhao G, Deng H, et al. Neural dysfunction underlying working memory processing at different stages of the illness course in schizophrenia: a comparative meta-analysis. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 3 juill 2024;34(7):bhae267.
38. Grot S, Smine S, Potvin S, Darcey M, Pavlov V, Genon S, et al. Label-based meta-analysis of functional brain dysconnectivity across mood and psychotic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 20 avr 2024;131:110950.
39. Percie du Sert O, Unrau J, Gauthier CJ, Chakravarty M, Malla A, Lepage M, et al. Cerebral blood flow in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of MRI-based studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 8 mars 2023;121:110669.
40. Sydnor VJ, Roalf DR. A meta-analysis of ultra-high field glutamate, glutamine, GABA and glutathione 1HMRS in psychosis: Implications for studies of psychosis risk. *Schizophr Res.* déc 2020;226:61-9.
41. Bioulac B, Debré P, Hauw JJ, Galibert F. Rapport 19-13. Les biomarqueurs en psychiatrie. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 mai 2020;204(5):444-54.
42. ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group, Jalbrzikowski M, Hayes RA, Wood SJ, Nordholm D, Zhou JH, et al. Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis: An ENIGMA Working Group Mega-analysis. *JAMA Psychiatry.* 1 juill 2021;78(7):753-66.
43. Weinberger DR. On the Plausibility of "The Neurodevelopmental Hypothesis" of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* mars 1996;14(1):1-11.
44. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies. *Arch Gen Psychiatry.* 1 déc 2003;60(12):1187-92.
45. Dennison CA, Legge SE, Pardiñas AF, Walters JTR. Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective. *Schizophr Res.* 1 mars 2020;217:4-12.
46. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes.* 23 nov 2021;12(12):1850.
47. Cheon EJ, Bearden CE, Sun D, Ching CRK, Andreassen OA, Schmaal L, et al. Cross disorder comparisons of brain structure in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, and 22q11.2 deletion syndrome: A review of ENIGMA findings. *Psychiatry Clin Neurosci.* mai 2022;76(5):140-61.

48. Provenzani U, Damiani S, Bersano I, Singh S, Moschillo A, Accinni T, et al. Prevalence and incidence of psychotic disorders in 22q11.2 deletion syndrome: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* 2022;34(7-8):676-88.
49. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ, Escott-Price V, Zammit S. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophr Res.* juill 2018;197:2-8.
50. Davies C, Segre G, Estradé A, Radua J, De Micheli A, Provenzani U, et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* mai 2020;7(5):399-410.
51. Varchmin L, Montag C, Treusch Y, Kaminski J, Heinz A. Traumatic Events, Social Adversity and Discrimination as Risk Factors for Psychosis - An Umbrella Review. *Front Psychiatry.* 2021;12:665957.
52. Grover S, Varadharajan N, Venu S. Urbanization and psychosis: an update of recent evidence. *Curr Opin Psychiatry.* 1 mai 2024;37(3):191-201.
53. Pignon B, Szöke A, Ku B, Melchior M, Schürhoff F. Urbanicity and psychotic disorders: Facts and hypotheses. *Dialogues Clin Neurosci.* déc 2023;25(1):122-38.
54. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull.* sept 2016;42(5):1262-9.
55. European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), van Os J, Rutten BP, Myin-Germeys I, Delespaul P, Viechtbauer W, et al. Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull.* juill 2014;40(4):729-36.
56. Clouston TS. The Neuroses of Development. *Edinb Med J.* mars 1891;36(9):785-801.
57. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J Clin Res Ed.* 19 sept 1987;295(6600):681-2.
58. Tau GZ, Peterson BS. Normal Development of Brain Circuits. *Neuropsychopharmacology.* janv 2010;35(1):147-68.
59. Tromp A, Mowry B, Giacomotto J. Neurexins in autism and schizophrenia-a review of patient mutations, mouse models and potential future directions. *Mol Psychiatry.* mars 2021;26(3):747-60.
60. Schmitt A, Falkai P, Papiol S. Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors. *J Neural Transm.* 1 mars 2023;130(3):195-205.
61. Notaras M, Lodhi A, Dündar F, Collier P, Sayles NM, Tilgner H, et al. Schizophrenia is defined by cell-specific neuropathology and multiple neurodevelopmental mechanisms in patient-derived cerebral organoids. *Mol Psychiatry.* mars 2022;27(3):1416-34.
62. Lipska BK. Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci JPN.* juill 2004;29(4):282-6.
63. Fish B. An Approach to Prevention in Infants at Risk for Schizophrenia: Developmental Deviations from Birth to 10 Years. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1976;15(1):62-82.
64. Uher R, Pavlova B, Najafi S, Adepalli N, Ross B, Howes Vallis E, et al. Antecedents of major depressive, bipolar, and psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2024;160:105625.

65. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet Lond Engl.* 19 nov 1994;344(8934):1398-402.
66. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med.* avr 2012;42(4):743-55.
67. Thomas G, Genest P, Walter M. L'enfance des schizophrènes : Revue de la littérature. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* févr 2010;168(2):127.
68. Filatova S, Koivumaa-Honkanen H, Khandaker GM, Lowry E, Nordström T, Hurtig T, et al. Early Motor Developmental Milestones and Schizotypy in the Northern Finland Birth Cohort Study 1966. *Schizophr Bull.* 20 août 2018;44(5):1151-8.
69. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* janv 2007;89(1-3):72-85.
70. Bora E. Minor physical anomalies in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* déc 2022;65:4-11.
71. Golembo-Smith S, Walder DJ, Daly MP, Mittal VA, Kline E, Reeves G, et al. The presentation of dermatoglyphic abnormalities in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Res.* déc 2012;142(1-3):1-11.
72. Markou P, Ahtam B, Papadatou-Pastou M. Elevated Levels of Atypical Handedness in Autism: Meta-Analyses. *Neuropsychol Rev.* 1 sept 2017;27(3):258-83.
73. Packheiser J, Papadatou-Pastou M, Koufaki A, Paracchini S, Stein CC, Schmitz J, et al. Elevated levels of mixed-hand preference in dyslexia: Meta-analyses of 68 studies. *Neurosci Biobehav Rev.* nov 2023;154:105420.
74. Schiffman J, Pestle S, Mednick S, Ekstrom M, Sorensen H, Mednick S. Childhood laterality and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Schizophr Res.* 1 janv 2005;72(2-3):151-60.
75. Akabalieva K. Significant gender-specific difference in brain lateralization of schizophrenia patients assessed by new combined foot dominance scale. *Front Psychiatry.* 2023;14:1276920.
76. Akabalieva K. Eye dominance and minor physical anomalies in schizophrenia: relations between two biological markers of abnormal neurodevelopment. *Front Psychiatry.* 2023;14:1145578.
77. Kasprian G, Langs G, Brugger PC, Bittner M, Weber M, Arantes M, et al. The prenatal origin of hemispheric asymmetry: an in utero neuroimaging study. *Cereb Cortex N Y N 1991.* mai 2011;21(5):1076-83.
78. Vourdas A, Pipe R, Corrigan R, Frangou S. Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 1 juill 2003;62(1-2):13-22.
79. Fernandez A, Drozd MM, Thümmler S, Dor E, Capovilla M, Askenazy F, et al. Childhood-Onset Schizophrenia: A Systematic Overview of Its Genetic Heterogeneity From Classical Studies to the Genomic Era. *Front Genet.* 2019;10:1137.
80. Cannon M, Murray RM. Neonatal origins of schizophrenia. *Arch Dis Child.* 1 janv 1998;78(1):1-3.
81. Walker EF, Lewine RR, Neumann C. Childhood behavioral characteristics and adult brain morphology in schizophrenia. *Schizophr Res.* 15 nov 1996;22(2):93-101.
82. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;172(33):53-9.

83. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* juin 2001;178:506-17.
84. Devoe DJ, Farris MS, Townes P, Addington J. Interventions and Transition in Youth at Risk of Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Clin Psychiatry.* 19 mai 2020;81(3):17r12053.
85. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* févr 2013;14(1):2-44.
86. Nasrallah HA. The Roles of Efficacy, Safety, and Tolerability in Antipsychotic Effectiveness: Practical Implications of the CATIE Schizophrenia Trial. *J Clin Psychiatry.* 15 janv 2007;68(suppl 1):18737.
87. Diniz E, Fonseca L, Rocha D, Trevizol A, Cerqueira R, Ortiz B, et al. Treatment resistance in schizophrenia: a meta-analysis of prevalence and correlates. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 2023;45(5):448-58.
88. Franco-Rubio L, Puente-Martínez A, Ubillos-Landa S. Factors associated with recovery during schizophrenia and related disorders: A review of meta-analysis. *Schizophr Res.* mai 2024;267:201-12.
89. Solmi M, Croatto G, Piva G, Rosson S, Fusar-Poli P, Rubio JM, et al. Efficacy and acceptability of psychosocial interventions in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *Mol Psychiatry.* janv 2023;28(1):354-68.
90. Rißmayer M, Kambeitz J, Javelle F, Lichtenstein TK. Systematic Review and Meta-analysis of Exercise Interventions for Psychotic Disorders: The Impact of Exercise Intensity, Mindfulness Components, and Other Moderators on Symptoms, Functioning, and Cardiometabolic Health. *Schizophr Bull.* 30 avr 2024;50(3):615-30.
91. Korman N, Stanton R, Vecchio A, Chapman J, Parker S, Martland R, et al. The effect of exercise on global, social, daily living and occupational functioning in people living with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* juin 2023;256:98-111.
92. Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res.* avr 2009;109(1-3):24-37.
93. Xu T, Chan RCK, Compton MT. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(9):e24129.
94. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Gong Q yong. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2010;34(6):889-96.
95. Koning JPF, Tenback DE, van Os J, Aleman A, Kahn RS, van Harten PN. Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* juill 2010;36(4):723-31.
96. Gur RC, Braff DL, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, et al. Neurocognitive performance in family-based and case-control studies of schizophrenia. *Endophenotypes Schizophr.* 1 avr 2015;163(1):17-23.
97. Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull.* janv 2006;32(1):179-94.
98. Pieters LE, Nadesalingam N, Walther S, van Harten PN. A systematic review of the prognostic value of motor abnormalities on clinical outcome in psychosis. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2022;132:691-705.

99. Mundorf A, Lischke A, Peterburs J, Alexander N, Bonnekoh LM, Brosch K, et al. Handedness in schizophrenia and affective disorders: a large-scale cross-disorder study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 25 juin 2024;
100. Panov G. Comparative Analysis of Lateral Preferences in Patients With Resistant Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2022;13:868285.
101. van Harten PN, Walther S, Kent JS, Sponheim SR, Mittal VA. The clinical and prognostic value of motor abnormalities in psychosis, and the importance of instrumental assessment. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 sept 2017;80:476-87.
102. Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. Neurological Soft Signs in the Clinical Course of Schizophrenia: Results of a Meta-Analysis. *Front Psychiatry* [Internet]. 23 déc 2014 [cité 11 juin 2024];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2014.00185/full>
103. Bora E, Akgül Ö, Ceylan D, Özerdem A. Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. nov 2018;28(11):1185-93.
104. Samson GD, Lahti AC, Kraguljac NV. The neural substrates of neurological soft signs in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Heidelberg Ger*. 26 avr 2022;8(1):42.
105. Lallart E, Jouvent R, Herrmann FR, Perez-Diaz F, Lallart X, Beauchet O, et al. Gait control and executive dysfunction in early schizophrenia. *J Neural Transm*. 1 avr 2014;121(4):443-50.
106. Scialom P, Canchy-Giromini F, Albaret JM. Manuel d'enseignement de psychomotricité. Marseille: Solal; 2011. (Psychomotricité).
107. Térémets M. Développement, validation clinique et valorisation d'une nouvelle technologie pour la rééducation de la dextérité manuelle. 2016;
108. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. mars 1971;9(1):97-113.
109. Papadatou-Pastou M, Ntolka E, Schmitz J, Martin M, Munafò MR, Ocklenburg S, et al. Human handedness: A meta-analysis. *Psychol Bull*. 2020;146(6):481-524.
110. Hirnstein M, Hugdahl K. Excess of non-right-handedness in schizophrenia: meta-analysis of gender effects and potential biases in handedness assessment. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. oct 2014;205(4):260-7.
111. Albaret JM, Régis S. Précis de rééducation de la motricité manuelle (2ème éd.). 2012.
112. Sobinov AR, Bensmaia SJ. The neural mechanisms of manual dexterity. *Nat Rev Neurosci*. déc 2021;22(12):741-57.
113. Blakemore SJ, Wolpert DM, Frith CD. Abnormalities in the awareness of action. *Trends Cogn Sci*. 1 juin 2002;6(6):237-42.
114. Wolpert DM, Ghahramani Z. Computational principles of movement neuroscience. *Nat Neurosci*. nov 2000;3 Suppl:1212-7.
115. Anderson JR. Acquisition of cognitive skill. *Psychol Rev*. 1982;89(4):369-406.
116. Chauvel G, Maquestiaux F, Didierjean A, Joubert S, Dieudonné B, Verny M. Use of nondeclarative and automatic memory processes in motor learning: how to mitigate the effects of aging. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 déc 2011;9(4):455-63.

117. Taylor JA, Ivry RB. Chapter 9 - Cerebellar and Prefrontal Cortex Contributions to Adaptation, Strategies, and Reinforcement Learning. In: Ramnani N, éditeur. *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 6 oct 2024]. p. 217-53. (Cerebellar Learning; vol. 210). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444633569000091>
118. Kumar N, Sidarta A, Smith C, Ostry DJ. Ventrolateral Prefrontal Cortex Contributes to Human Motor Learning. *eNeuro* [Internet]. 1 sept 2022 [cité 6 oct 2024];9(5). Disponible sur: <https://www.eneuro.org/content/9/5/ENEURO.0269-22.2022>
119. Cataldi S, Stanley AT, Miniaci MC, Sulzer D. Interpreting the role of the striatum during multiple phases of motor learning. *FEBS J.* 2022;289(8):2263-81.
120. Doyon J, Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol.* avr 2005;15(2):161-7.
121. U H, Rk L. Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris* [Internet]. juin 2006 [cité 6 oct 2024];99(4-6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16730432/>
122. Miyaguchi S, Inukai Y, Takahashi R, Miyashita M, Matsumoto Y, Otsuru N, et al. Effects of stimulating the supplementary motor area with a transcranial alternating current for bimanual movement performance. *Behav Brain Res.* 1 sept 2020;393:112801.
123. Haar S, Donchin O. A Revised Computational Neuroanatomy for Motor Control. *J Cogn Neurosci.* 1 oct 2020;32(10):1823-36.
124. Wenderoth N, Debaere F, Sunaert S, van Hecke P, Swinnen SP. Parieto-premotor areas mediate directional interference during bimanual movements. *Cereb Cortex N Y N 1991.* oct 2004;14(10):1153-63.
125. Naito E, Morita T, Asada M. Importance of the Primary Motor Cortex in Development of Human Hand/Finger Dexterity. *Cereb Cortex Commun.* 2020;1(1):tgaa085.
126. Lemon RN. Neural control of dexterity: what has been achieved? *Exp Brain Res.* sept 1999;128(1-2):6-12.
127. Caspers S, Zilles K. Microarchitecture and connectivity of the parietal lobe. *Handb Clin Neurol.* 2018;151:53-72.
128. Alahmadi AAS. Investigating the sub-regions of the superior parietal cortex using functional magnetic resonance imaging connectivity. *Insights Imaging.* 13 avr 2021;12(1):47.
129. Serrien DJ, Sovijärvi-Spapé MM. Hemispheric asymmetries and the control of motor sequences. *Behav Brain Res.* 15 avr 2015;283:30-6.
130. Hummel F, Kirsammer R, Gerloff C. Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity: representation of movement difficulty or memory load? *Clin Neurophysiol.* 1 avr 2003;114(4):605-13.
131. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_06/a_06_cr/a_06_cr_mou/a_06_cr_mou.html
132. Gigi I, Senatore R, Marcelli A. The onset of motor learning impairments in Parkinson's disease: a computational investigation. *Brain Inform.* 29 janv 2024;11(1):4.
133. Quartarone A, Cacciola A, Milardi D, Ghilardi MF, Calamuneri A, Chillemi G, et al. New insights into cortico-basal-cerebellar connectome: clinical and physiological considerations. *Brain J Neurol.* 1 févr 2020;143(2):396-406.

134. Neudorfer C, Kultas-Ilinsky K, Ilinsky I, Paschen S, Helmers AK, Cosgrove GR, et al. The role of the motor thalamus in deep brain stimulation for essential tremor. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. avr 2024;21(3):e00313.
135. Billeri L, Naro A. A narrative review on non-invasive stimulation of the cerebellum in neurological diseases. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. juin 2021;42(6):2191-209.
136. Guerra A, Paparella G, Passaretti M, Costa D, Birreci D, De Biase A, et al. Theta-tACS modulates cerebellar-related motor functions and cerebellar-cortical connectivity. *Clin Neurophysiol*. 1 févr 2024;158:159-69.
137. Guell X, Schmähmann J. Cerebellar Functional Anatomy: a Didactic Summary Based on Human fMRI Evidence. *The Cerebellum*. 1 févr 2020;19(1):1-5.
138. Beuriat PA, Cristofori I, Gordon B, Grafman J. The shifting role of the cerebellum in executive, emotional and social processing across the lifespan. *Behav Brain Funct BBF*. 28 avr 2022;18(1):6.
139. Cardoso de Oliveira S. The neuronal basis of bimanual coordination: recent neurophysiological evidence and functional models. *Acta Psychol (Amst)*. juin 2002;110(2-3):139-59.
140. Pauwels L, Gooijers J. The Role of the Corpus Callosum (Micro)Structure in Bimanual Coordination: A Literature Review Update. *J Mot Behav*. 2023;55(5):525-37.
141. Gressens P. Le développement du système nerveux : de la neurogénèse à la structuration des réseaux neuronaux. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 oct 2021;205(8):901-7.
142. Fuelscher I, Hyde C, Efron D, Silk TJ. Manual dexterity in late childhood is associated with maturation of the corticospinal tract. *NeuroImage*. 1 févr 2021;226:117583.
143. ALBARET JM, AUBERT E. Vieillesse et psychomotricité. Paris: De Boeck-Solal; 2001. 1 vol. (253 p.). (Psychomotricité).
144. Summers JJ, Lewis J, Fujiyama H. Aging effects on event and emergent timing in bimanual coordination. *Hum Mov Sci*. 1 oct 2010;29(5):820-30.
145. Tiffin J, Asher EJ. The Purdue Pegboard: norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol*. 1948;32(3):234-47.
146. Almli CR, Rivkin MJ, McKinstry RC. The NIH MRI study of normal brain development (Objective-2): Newborns, infants, toddlers, and preschoolers. *NeuroImage*. 2007;35(1):308-25.
147. Purdue Pegboard™ [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: <https://lafayetteevaluation.com/products/purdue-pegboard>
148. Lee P, Liu CH, Fan CW, Lu CP, Lu WS, Hsieh CL. The test-retest reliability and the minimal detectable change of the Purdue pegboard test in schizophrenia. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. juin 2013;112(6):332-7.
149. Pegboard test assessing movement could aid Parkinson's research, study shows » McKnight Brain Institute » University of Florida [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: <https://mbi.ufl.edu/2023/06/05/pegboard-test-assessing-movement-could-aid-parkinsons-research-study-shows/>
150. Heaton AE, Gooding A, Cherner M, Umlauf A, Franklin DR, Mindt MR, et al. Demographically-Adjusted Norms for the Grooved Pegboard and Finger Tapping Tests in Spanish-Speaking adults: Results from the Neuropsychological Norms for the U.S.-Mexico Border Region in Spanish (NP-NUMBRS) Project. *Clin Neuropsychol*. févr 2021;35(2):396-418.

151. Skogan AH, Oerbeck B, Christiansen C, Lande HL, Egeland J. Updated developmental norms for fine motor functions as measured by finger tapping speed and the Grooved Pegboard Test. *Dev Neuropsychol.* 2018;43(7):551-65.
152. Wilcox G, Nordstokke D. Pediatric Co-Norms for Finger Tapping, Grip Strength, and Grooved Pegboard in a Community Sample. *Int J Neuropsychopharmacol.* 22 mars 2021;28:1-9.
153. Hupfeld K, Ketcham C, Schneider H. Transcranial direct current stimulation (tDCS) to the supplementary motor area (SMA) influences performance on motor tasks. *Exp Brain Res.* 1 mars 2017;235:1-9.
154. O'Connor D, Kortman B, Smith A, Ahern M, Smith M, Krishnan J. Correlation between objective and subjective measures of hand function in patients with rheumatoid arthritis. *J Hand Ther.* 1 oct 1999;12(4):323-9.
155. Osborne RT, Sanders WB. The Crawford Small Parts Dexterity Test as a Time-Limit Test. *Pers Psychol.* 1956;9(2):177-80.
156. Chen LJ, Hao JC, Ku PW, Stubbs B. Prospective associations of physical fitness and cognitive performance among inpatients with Schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1 déc 2018;270:738-43.
157. Amirjani N, Ashworth NL, Gordon T, Edwards DC, Chan KM. Normative values and the effects of age, gender, and handedness on the Moberg Pick-Up Test. *Muscle Nerve.* 2007;35(6):788-92.
158. Desrosiers J, Rochette A, Hébert R, Bravo G. The Minnesota Manual Dexterity Test: Reliability, Validity and Reference Values Studies with Healthy Elderly People. *Can J Occup Ther.* 1 déc 1997;64(5):270-6.
159. Adams JA. Warm-up Decrement in Performance on the Pursuit-Rotor. *Am J Psychol.* 1952;65(3):404-14.
160. Hirano D. Reduction in Cortical Activation in the Sensorimotor Cortex during Motor Skill Learning of a Pursuit Rotor Task: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *Int J Phys Med Rehabil [Internet].* 2014 [cité 25 sept 2024];02(05). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/reduction-in-cortical-activation-in-the-sensorimotor-cortex-during-motor-skill-learning-of-a-pursuit-2329-9096.1000232.php?aid=31800>
161. Rattan G, Dean RS, Fischer WE. Response time as a dependent measure on the category test of the Halstead-Reitan neuropsychological test battery. *Arch Clin Neuropsychol.* 1 janv 1986;1(2):175-82.
162. Causby R, Reed L, McDonnell M, Hillier S. Use of objective psychomotor tests in health professionals. *Percept Mot Skills.* juin 2014;118(3):765-804.
163. Luria AR. *Higher Cortical Functions in Man.* Springer Science & Business Media; 2012. 524 p.
164. Jo W, Cheon K min, Rew KH. Motion Sensing System for Automation of Neuropsychological Test. *J Sens Sci Technol Sens Soc.* 20 avr 2017;26:128-34.
165. Zaytseva Y, Korsakova N, Gurovich IYa, Heinz A, Rapp MA. Luria revisited: Complex motor phenomena in first episode schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 15 déc 2014;220(1):145-51.
166. Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry Suppl.* sept 2002;43:s50-57.
167. Henderson SE, Sugden D, Barnett AL. *Movement Assessment Battery for Children-2 [Internet].* 2019 [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/t55281-000>
168. M B, Jean-Michel A. Etalonnage du Purdue Pegboard sur une population d'enfants de 6 à 10 ans. *ANAE APPROCHE Neuropsychol Apprentiss CHEZ ENFANT.* 1998;(46-I vol 10):19-25.

169. Pan W, Song Y, Kwak S, Yoshida S, Yamamoto Y. Quantitative evaluation of the use of actigraphy for neurological and psychiatric disorders. *Behav Neurol.* 2014;2014:897282.
170. Keskinen E, Marttila A, Marttila R, Jones PB, Murray GK, Moilanen K, et al. Interaction between parental psychosis and early motor development and the risk of schizophrenia in a general population birth cohort. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* sept 2015;30(6):719-27.
171. Agnew-Blais J, Seidman LJ. Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review. *Cognit Neuropsychiatry.* 2013;18(1-2):44-82.
172. Lifshitz M, Kugelmass S, Karov M. Perceptual-motor and memory performance of high-risk children. *Schizophr Bull.* 1985;11(1):74-84.
173. Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, Stone WS, Glatt SJ, Meyer E, et al. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophr Bull.* juill 2006;32(3):507-24.
174. Marcus J, Auerbach J, Wilkinson L, Burack CM. Infants at risk for schizophrenia: The Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;38(6):703-13.
175. Hans SL, Marcus J, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Styr B, Auerbach JG. Neurobehavioral Deficits at Adolescence in Children at Risk for Schizophrenia: The Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1 août 1999;56(8):741-8.
176. Myles-Worsley M, Ord LM, Ngiralmu H, Weaver S, Blailes F, Faraone SV. The Palau Early Psychosis Study: Neurocognitive functioning in high-risk adolescents. *Schizophr Res.* 2007;89(1):299-307.
177. Burton BK, Hjorthøj C, Jepsen JR, Thorup A, Nordentoft M, Plessen KJ. Research Review: Do motor deficits during development represent an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* avr 2016;57(4):446-56.
178. Manschreck TC, Chun J, Merrill AM, Maher BA, Boshes RA, Glatt SJ, et al. Impaired motor performance in adolescents at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;168(1):44-9.
179. Burton BK, Krantz MF, Skovgaard LT, Brandt JM, Gregersen M, Søndergaard A, et al. Impaired motor development in children with familial high risk of schizophrenia or bipolar disorder and the association with psychotic experiences: a 4-year Danish observational follow-up study. *Lancet Psychiatry.* févr 2023;10(2):108-18.
180. Burton BK, Thorup AAE, Jepsen JR, Poulsen G, Ellersgaard D, Spang KS, et al. Impairments of motor function among children with a familial risk of schizophrenia or bipolar disorder at 7 years old in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Psychiatry.* 1 mai 2017;4(5):400-8.
181. Dickson H, Roberts RE, To M, Wild K, Loh M, Laurens KR. Adolescent trajectories of fine motor and coordination skills and risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* janv 2020;215:263-9.
182. Molina JL, González Alemán G, Florenzano N, Padilla E, Calvo M, Guerrero G, et al. Prediction of Neurocognitive Deficits by Parkinsonian Motor Impairment in Schizophrenia: A Study in Neuroleptic-Naïve Subjects, Unaffected First-Degree Relatives and Healthy Controls From an Indigenous Population. *Schizophr Bull.* nov 2016;42(6):1486-95.
183. Hu M, Chen J, Li L, Zheng Y, Wang J, Guo X, et al. Semantic fluency and executive functions as candidate endophenotypes for the early diagnosis of schizophrenia in Han Chinese. *Neurosci Lett.* 20 sept 2011;502(3):173-7.

184. Murillo-García N, Díaz-Pons A, Fernández-Cacho LM, Miguel-Corredera M, Martínez-Barrio S, Ortiz-García de la Foz V, et al. A family study on first episode of psychosis patients: Exploring neuropsychological performance as an endophenotype. *Acta Psychiatr Scand.* avr 2022;145(4):384-96.
185. Schubert EW, McNeil TF. Neuropsychological impairment and its neurological correlates in adult offspring with heightened risk for schizophrenia and affective psychosis. *Am J Psychiatry.* avr 2005;162(4):758-66.
186. Schäppi L, Stegmayer K, Viher PV, Walther S. Distinct Associations of Motor Domains in Relatives of Schizophrenia Patients-Different Pathways to Motor Abnormalities in Schizophrenia? *Front Psychiatry.* 2018;9:129.
187. Seidman LJ, Helleman G, Nuechterlein KH, Greenwood TA, Braff DL, Cadenhead KS, et al. Factor structure and heritability of endophenotypes in schizophrenia: Findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS-1). *Endophenotypes Schizophr.* 1 avr 2015;163(1):73-9.
188. Flyckt L, Sydow O, Bjerkenstedt L, Edman G, Erik Rydin, Wiesel FA. Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry Res.* 31 mai 1999;86(2):113-29.
189. Sautter FJ, McDermott BE, Cornwell J, Black F [William, Borges A, Johnson J, et al. Patterns of neuropsychological deficit in cases of schizophrenia spectrum disorder with and without a family history of psychosis. *Psychiatry Res.* 1994;54(1):37-49.
190. Serdarevic F, Jansen PR, Ghassabian A, White T, Jaddoe VWV, Posthuma D, et al. Association of Genetic Risk for Schizophrenia and Bipolar Disorder With Infant Neuromotor Development. *JAMA Psychiatry.* 1 janv 2018;75(1):96-8.
191. Hannigan LJ, Askeland RB, Ask H, Tesli M, Corfield E, Ayorech Z, et al. Developmental milestones in early childhood and genetic liability to neurodevelopmental disorders. *Psychol Med.* avr 2023;53(5):1750-8.
192. Riglin L, Tobarra-Sanchez E, Stergiakouli E, Havdahl A, Tilling K, O'Donovan M, et al. Early manifestations of genetic liability for ADHD, autism and schizophrenia at ages 18 and 24 months. *JCPP Adv.* sept 2022;2(3):e12093.
193. Bowler A, Arichi T, Fearon P, Meaburn E, Begum-Ali J, Pascoe G, et al. Phenotypic and Genetic Associations Between Preschool Fine Motor Skills and Later Neurodevelopment, Psychopathology, and Educational Achievement. *Biol Psychiatry.* 1 déc 2023;S0006-3223(23)01746-8.
194. Germine L, Robinson E, Smoller J, Calkins M, Moore T, Hakonarson H, et al. Association between polygenic risk for schizophrenia, neurocognition and social cognition across development. *Transl Psychiatry.* 18 oct 2016;6:e924.
195. Chan RCK, Huang J, Zhao Q, Wang Y, Lai Y yao, Hong N, et al. Prefrontal cortex connectivity dysfunction in performing the Fist-Edge-Palm task in patients with first-episode schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives. *NeuroImage Clin.* 2015;9:411-7.
196. Roman-Urrestarazu A, Murray GK, Barnes A, Miettunen J, Jääskeläinen E, Mäki P, et al. Brain structure in different psychosis risk groups in the Northern Finland 1986 Birth Cohort. *Schizophr Res.* 2014;153(1):143-9.
197. Sørensen HJ, Mortensen EL, Schiffman J, Reinisch JM, Maeda J, Mednick SA. Early developmental milestones and risk of schizophrenia: A 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophr Res.* mai 2010;118(1-3):41-7.
198. Laurens KR, Luo L, Matheson SL, Carr VJ, Raudino A, Harris F, et al. Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and

- antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry*. 25 août 2015;15:205.
199. Rosso IM, Bearden CE, Hollister JM, Gasperoni TL, Sanchez LE, Hadley T, et al. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull*. 2000;26(2):367-78.
 200. Schiffman J, Sorensen HJ, Maeda J, Mortensen EL, Victoroff J, Hayashi K, et al. Childhood motor coordination and adult schizophrenia-spectrum disorder. *Am J Psychiatry*. sept 2009;166(9):1041-7.
 201. Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, et al. School Performance in Finnish Children and Later Development of Schizophrenia: A Population-Based Longitudinal Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1 mai 1999;56(5):457-63.
 202. Isohanni M, Isohanni I, Koponen H, Koskinen J, Laine P, Lauronen E, et al. Developmental precursors of psychosis. *Curr Psychiatry Rep*. juin 2004;6(3):168-75.
 203. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, Keefe RSE, Fisher HL, Harrington H, et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry*. janv 2014;171(1):91-101.
 204. Rakhshan P, Sørensen H, DeVyllder J, Mittal V, Mortensen EL, Michelsen NM, et al. Childhood pegboard task predicts adult-onset psychosis-spectrum disorder among a genetic high-risk sample. *Schizophr Res*. déc 2016;178(1-3):68-73.
 205. Blanchard MM, Jacobson S, Clarke MC, Connor D, Kelleher I, Garavan H, et al. Language, motor and speed of processing deficits in adolescents with subclinical psychotic symptoms. *Schizophr Res*. oct 2010;123(1):71-6.
 206. Carrión RE, Goldberg TE, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*. août 2011;168(8):806-13.
 207. Lindgren M, Manninen M, Laajasalo T, Mustonen U, Kalska H, Suvisaari J, et al. The relationship between psychotic-like symptoms and neurocognitive performance in a general adolescent psychiatric sample. *Schizophr Res*. oct 2010;123(1):77-85.
 208. Gschwandtner U, Pflüger M, Aston J, Borgwardt St, Drewe M, Stieglitz R –D., et al. Fine motor function and neuropsychological deficits in individuals at risk for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1 juin 2006;256(4):201-6.
 209. Hawkins KA, Keefe RSE, Christensen BK, Addington J, Woods SW, Callahan J, et al. Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: Findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophr Res*. 1 oct 2008;105(1):1-9.
 210. Dean DJ, Bernard JA, Orr JM, Pelletier-Baldelli A, Gupta T, Carol EE, et al. Cerebellar Morphology and Procedural Learning Impairment in Neuroleptic-Naive Youth at Ultrahigh Risk of Psychosis. *Clin Psychol Sci J Assoc Psychol Sci*. mars 2014;2(2):152-64.
 211. Ayesa-Arriola R, Rodriguez-Sanchez JM, Gomez-Ruiz E, Roiz-Santiáñez R, Reeves LL, Crespo-Facorro B. No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:149-54.
 212. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. févr 1994;51(2):124-31.

213. Galderisi S, Davidson M, Kahn RS, Mucci A, Boter H, Gheorghe MD, et al. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: The EUFEST study. *Schizophr Res.* déc 2009;115(2-3):104-14.
214. González-Blanch C, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, Pardo-García G, Martínez-García O, Vázquez-Barquero JL, et al. First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: Evidence of deterioration in speed of processing. *Schizophr Res.* 2010;119(1):18-26.
215. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry.* avr 2000;157(4):549-59.
216. Williams LM, Whitford TJ, Flynn G, Wong W, Liddell BJ, Silverstein S, et al. General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. *Schizophr Res.* févr 2008;99(1-3):182-91.
217. Rodríguez-Sánchez JM, Crespo-Facorro B, González-Blanch C, Pérez-Iglesias R, Álvarez-Jiménez M, Martínez O, et al. Cognitive functioning and negative symptoms in first episode schizophrenia: Different patterns of correlates. *Neurotox Res.* 1 juin 2008;14(2):227-35.
218. Schuepbach D, Keshavan MS, Kmiec JA, Sweeney JA. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 15 janv 2002;53(3):249-61.
219. Heeramun-Aubeeluck A, Liu N, Fischer F, Huang N, Chen F, He L, et al. Effect of time and duration of untreated psychosis on cognitive and social functioning in Chinese patients with first-episode schizophrenia: A 1-year study. *Nord J Psychiatry.* mai 2015;69(4):254-61.
220. White T, Ho BC, Ward J, O'Leary D, Andreasen NC. Neuropsychological Performance in First-Episode Adolescents with Schizophrenia: A Comparison with First-Episode Adults and Adolescent Control Subjects. *Biol Psychiatry.* 2006;60(5):463-71.
221. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry.* oct 2007;64(10):1115-22.
222. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2000;57(3):249-58.
223. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry.* juin 2009;166(6):675-82.
224. Keefe RSE, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP, et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry.* juill 2007;164(7):1061-71.
225. Houthoofd SAMK, Morrens M, Sabbe BGC. Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Ther.* 2008;30(9):1565-89.
226. Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A, Galderisi S, Davidson M, et al. Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: Effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. *Schizophr Res.* 1 juin 2013;147(1):132-9.
227. Coscia DM, Narr KL, Robinson DG, Hamilton LS, Sevy S, Burdick KE, et al. Volumetric and shape analysis of the thalamus in first-episode schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* avr 2009;30(4):1236-45.

228. Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, Diwadkar VA, Goldstein G, Pettegrew JW, et al. Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *Am J Psychiatry*. juill 2003;160(7):1298-304.
229. Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Goldman RS, Bates J, Ashtari M, Snyder PJ, et al. Lack of normal association between cerebellar volume and neuropsychological functions in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. oct 2003;160(10):1884-7.
230. Bilder RM, Bogerts B, Ashtari M, Wu H, Alvir JM, Jody D, et al. Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. sept 1995;17(1):47-58.
231. Szeszko PR, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Goldman RS, Reiter G, et al. Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 16 juin 2000;43(2-3):97-108.
232. Pérez-Iglesias R, Tordesillas-Gutiérrez D, McGuire PK, Barker GJ, Roiz-Santiañez R, Mata I, et al. White Matter Integrity and Cognitive Impairment in First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry*. avr 2010;167(4):451-8.
233. Krabbendam L, Arts B, Os J [van, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophr Res*. 2005;80(2):137-49.
234. Janssens S, Moens H, Coppens V, Vandendriessche F, Hulstijn W, Sabbe B, et al. Psychomotor assessment as a tool to differentiate schizophrenia from other psychotic disorders. *Schizophr Res*. 1 oct 2018;200:92-6.
235. Classen W, Laux G. Sensorimotor and cognitive performance of schizophrenic inpatients treated with haloperidol, flupenthixol, or clozapine. *Pharmacopsychiatry*. nov 1988;21(6):295-7.
236. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M, Espinoza S, Costa M, Wolkowitz O, et al. The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. oct 1996;15(4):361-9.
237. Silver H, Shlomo N, Schwartz M, Hocherman S. Impaired visuomotor function in schizophrenic patients compared with control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(1):72-6.
238. Fuller R, Jahanshahi M. Concurrent performance of motor tasks and processing capacity in patients with schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mai 1999;66(5):668-71.
239. Térémétz M, Carment L, Brénugat-Herne L, Croca M, Bleton JP, Krebs MO, et al. Manual Dexterity in Schizophrenia-A Neglected Clinical Marker? *Front Psychiatry*. 2017;8:120.
240. Tabarés-Seisdedos R, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Balanzá-Martínez V, Ballester-Sánchez F, Cózar-Santiago R, et al. Abnormal motor asymmetry only during bimanual movement in schizophrenic patients compared with healthy subjects. *Schizophr Res*. 2003;61(2):245-53.
241. Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, et al. Benzodiazepines, benzodiazepine-like drugs, and typical antipsychotics impair manual dexterity in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1 févr 2014;49:37-42.
242. Lin K chung, Wu Y fang, Chen I chen, Tsai P luen, Wu C yi, Chen C ling. Dual-task performance involving hand dexterity and cognitive tasks and daily functioning in people with schizophrenia: a pilot study. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc*. juin 2015;69(3):6903250020p1-7.
243. McGhie A, Chapman J, Lawson JS. The Effect of Distraction on Schizophrenic Performance (2) Psychomotor Ability. *Br J Psychiatry*. mai 1965;111(474):391-8.

244. Sakuma M, Hoff AL, DeLisi LE. Functional asymmetries in schizophrenia and their relationship to cognitive performance. *Psychiatry Res.* 1 nov 1996;65(1):1-13.
245. Blyler CR, Maher BA, Manschreck TC, Fenton WS. Line drawing as a possible measure of lateralized motor performance in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;26(1):15-23.
246. Hu M, Chen J, Li L, Zheng Y, Wang J, Guo X, et al. Semantic fluency and executive functions as candidate endophenotypes for the early diagnosis of schizophrenia in Han Chinese. *Neurosci Lett.* 20 sept 2011;502(3):173-7.
247. Sponheim SR, Jung RE, Seidman LJ, Mesholam-Gately RI, Manoach DS, O'Leary DS, et al. Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res.* mai 2010;44(7):421-8.
248. Shi C, Kang L, Yao S, Ma Y, Li T, Liang Y, et al. What is the optimal neuropsychological test battery for schizophrenia in China? *Schizophr Res.* 2019;208:317-23.
249. Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R, Periañez JA, Martínez-García O, Gómez-Ruiz E, et al. Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: A 3-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2013;150(1):121-8.
250. Antonova E, Kumari V, Morris R, Halari R, Anilkumar A, Mehrotra R, et al. The Relationship of Structural Alterations to Cognitive Deficits in Schizophrenia: A Voxel-Based Morphometry Study. *Biol Psychiatry.* 15 sept 2005;58(6):457-67.
251. Premkumar P, Fannon D, Sapara A, Peters ER, Anilkumar AP, Simmons A, et al. Orbitofrontal cortex, emotional decision-making and response to cognitive behavioural therapy for psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2015;231(3):298-307.
252. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry.* sept 1999;156(9):1342-8.
253. Matsuda Y, Sato S, Hatsuse N, Watanabe Y, Kishimoto T, Ikebuchi E. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia 1 year from onset in comparison with patients 5 years from onset. *Int J Psychiatry Clin Pract.* janv 2014;18(1):63-9.
254. Kurtz MM, Seltzer JC, Ferrand JL, Wexler BE. Neurocognitive function in schizophrenia at a 10-year follow-up: a preliminary investigation. *CNS Spectr.* avr 2005;10(4):277-80.
255. Hidese S, Ota M, Sasayama D, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, et al. Manual dexterity and brain structure in patients with schizophrenia: A whole-brain magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018;276:9-14.
256. Heinrichs RW, Awad AG. Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 1993;9(1):49-58.
257. Silver H, Shlomo N, Hiemke C, Rao ML, Ritsner M, Modai I. Schizophrenic patients who smoke have a faster finger tapping rate than non-smokers. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 avr 2002;12(2):141-4.
258. Schwartz F, Munich RL, Carr A, Bartuch E, Lesser B, Rescigno D, et al. Negative symptoms and reaction time in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1 janv 1991;25(3):131-40.
259. Bervoets C, Docx L, Sabbe B, Vermeylen S, Bossche MJVD, Morsel A, et al. The nature of the relationship of psychomotor slowing with negative symptomatology in schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry.* 2 janv 2014;19(1):36-46.
260. Goode DJ, Manning AA, Middleton JF, Williams B. Fine motor performance before and after treatment in schizophrenic and schizoaffective patients. *Psychiatry Res.* 1 déc 1981;5(3):247-55.

261. Hanes KR, Andrewes DG, Pantelis C, Chiu E. Subcortical dysfunction in schizophrenia: a comparison with Parkinson's disease and Huntington's disease. *Schizophr Res.* 1996;19(2):121-8.
262. Liu YC, Huang PC, Lee YC, Chu CL, Yang YK, Chen PS, et al. Effects of adding a concurrent cognitive task on manual dexterity in people with schizophrenia: Implications for performance of daily life activities. *Asian J Psychiatry.* 1 déc 2020;54:102456.
263. Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, Saitoh O, Kunugi H, Nakamura K. Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger movement test. *Psychiatry Res.* 30 juin 2008;159(3):281-9.
264. Roy MA, Lehoux C, Émond C, Laplante L, Bouchard RH, Everett J, et al. A pilot neuropsychological study of Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia. *Schizophr Res.* 1 juill 2003;62(1):155-63.
265. Lehoux C. Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1 août 2003;62(3):269-73.
266. Sota TL, Heinrichs RW. Demographic, clinical, and neurocognitive predictors of quality of life in schizophrenia patients receiving conventional neuroleptics. *Compr Psychiatry.* sept 2004;45(5):415-21.
267. Wagman AMI, Heinrichs DW, Carpenter WT. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: Neuropsychological evaluation. *Psychiatry Res.* 1 déc 1987;22(4):319-30.
268. Keefe RSE, Lobelo DS, Mohs RC, Silverman JM, Harvey PD, Davidson M, et al. Diagnostic issues in chronic schizophrenia: kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, and state-independent negative symptoms. *Schizophr Res.* 1 mars 1991;4(2):71-9.
269. Perlick D, Mattis S, Stastny P, Teresi J. Neuropsychological discriminators of long-term inpatient or outpatient status in chronic schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(4):428-34.
270. Gorynia I, Campman V, Uebelhack R. Intermanual coordination in relation to different clinical subgroups in right-handed patients with schizophrenic and other psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2003;253(1):53-9.
271. Putzhammer A, Perfahl M, Pfeiff L, Ibach B, Johann M, Zitzelsberger U, et al. Performance of diadochokinetic movements in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 15 nov 2005;79(2-3):271-80.
272. Sweeney JA, Haas GL, Keilp JG, Long M. Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one-year followup study. *Psychiatry Res.* juill 1991;38(1):63-76.
273. Earle-Boyer EA, Serper MR, Davidson M, Harvey PD. Continuous performance tests in schizophrenic patients: Stimulus and medication effects on performance. *Psychiatry Res.* 1 avr 1991;37(1):47-56.
274. Kern RS, Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk S, et al. Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 15 oct 1998;44(8):726-32.
275. Hoof JJM [van, Jogems-Kosterman BJM, Sabbe BGC, Zitman FG, Hulstijn W. Differentiation of cognitive and motor slowing in the Digit Symbol Test (DST): differences between depression and schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1998;32(2):99-103.
276. Docx L, Sabbe B, Provinciael P, Merckx N, Morrens M. Quantitative psychomotor dysfunction in schizophrenia: a loss of drive, impaired movement execution or both? *Neuropsychobiology.* 2013;68(4):221-7.
277. Zemankova P, Lungu O, Huttlova J, Kerkovsky M, Zubor J, Lipova P, et al. Neuronal substrate and effective connectivity of abnormal movement sequencing in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 3 juin 2016;67:1-9.

278. Heinrichs RW, Awad AG. Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 1 mars 1993;9(1):49-58.
279. Smelson DA, Davis CW, Eisenstein N, Engelhart C, Williams J, Losonczy MF, et al. Cognitive disparity in schizophrenics with and without cocaine dependency. *J Subst Abuse Treat.* 2003;24(1):75-9.
280. Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, Kikinis R, Levitt JJ, Metcalf D, et al. Caudate, putamen, and globus pallidus volume in schizophrenia: A quantitative MRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 10 nov 1995;61(4):209-29.
281. Granholm E, Bartzokis G, Asarnow RF, Marder SR. Preliminary associations between motor procedural learning, basal ganglia T2 relaxation times, and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Psychiatry Res.* avr 1993;50(1):33-44.
282. Schröder J, Wenz F, Schad LR, Baudendistel K, Knopp MV. Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. A study with functional magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 1995;167(2):197-201.
283. Kodama S, Fukuzako H, Fukuzako T, Kiura T, Nozoe S, Hashiguchi T, et al. Aberrant brain activation following motor skill learning in schizophrenic patients as shown by functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med.* août 2001;31(6):1079-88.
284. Viher PV, Docx L, Van Hecke W, Parizel PM, Sabbe B, Federspiel A, et al. Aberrant fronto-striatal connectivity and fine motor function in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 30 juin 2019;288:44-50.
285. Yang YK, Yeh TL, Chiu NT, Lee IH, Chen PS, Lee LC, et al. Association between cognitive performance and striatal dopamine binding is higher in timing and motor tasks in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2004;131(3):209-16.
286. Yang YK, Chiu NT, Chen CC, Chen M, Yeh TL, Lee IH. Correlation between fine motor activity and striatal dopamine D2 receptor density in patients with schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2003;123(3):191-7.
287. Schwartz F, Carr A, Munich R, Bartuch E, Lesser B, Rescigno D, et al. Voluntary motor performance in psychotic disorders: a replication study. *Psychol Rep.* juin 1990;66(3 Pt 2):1223-34.
288. Zhu M, Xu Y, Zhang Q, Cheng X, Zhang L, Tao F, et al. Reduction of intracortical inhibition (ICI) correlates with cognitive performance and psychopathology symptoms in schizophrenia. *Schizophr Heidelberg Ger.* 14 sept 2024;10(1):78.
289. Osborne KJ, Walther S, Shankman SA, Mittal VA. Psychomotor Slowing in Schizophrenia: Implications for Endophenotype and Biomarker Development. *Biomark Neuropsychiatry.* 2020;100016.
290. Nadesalingam N, Lefebvre S, Alexaki D, Baumann Gama D, Wüthrich F, Kyrou A, et al. The Behavioral Mapping of Psychomotor Slowing in Psychosis Demonstrates Heterogeneity Among Patients Suggesting Distinct Pathobiology. *Schizophr Bull.* 22 nov 2022;sbac170.
291. Fuller R, Nathaniel-James D, Jahanshahi M. Movement-related potentials prior to self-initiated movements are impaired in patients with schizophrenia and negative signs. *Exp Brain Res.* 2 juin 1999;126(4):545-55.
292. de Vignemont F, Fournieret P. The sense of agency: A philosophical and empirical review of the “Who” system. *Conscious Cogn.* 1 mars 2004;13(1):1-19.
293. Ocklenburg S, Berretz G, Packheiser J, Friedrich P. Laterality 2020: entering the next decade. *Laterality.* 4 mai 2021;26(3):265-97.

294. Gutman BA, van Erp TGM, Alpert K, Ching CRK, Isaev D, Ragothaman A, et al. A meta-analysis of deep brain structural shape and asymmetry abnormalities in 2,833 individuals with schizophrenia compared with 3,929 healthy volunteers via the ENIGMA Consortium. *Hum Brain Mapp.* janv 2022;43(1):352-72.
295. Liu YC, Yang YK, Lee IH, Lin KC, Jeffries KJ, Lee LC. Eye-hand preference in schizophrenia: sex differences and significance for hand function. *Percept Mot Skills.* juin 2004;98(3 Pt 2):1225-33.
296. Gorynia I, Egenter D. Intermanual Coordination in Relation to Handedness, Familial Sinistrality and Lateral Preferences. *Cortex.* 2000;36(1):1-18.
297. Villar-Rodríguez E, Palomar-García MÁ, Hernández M, Adrián-Ventura J, Olcina-Sempere G, Parcet MA, et al. Left-handed musicians show a higher probability of atypical cerebral dominance for language. *Hum Brain Mapp.* 1 juin 2020;41(8):2048-58.
298. Moreno M, Capdevila L, Losilla JM. Could hand-eye laterality profiles affect sport performance? A systematic review. *PeerJ.* 2022;10:e14385.
299. Bernard JA, Goen JRM, Maldonado T. A case for motor network contributions to schizophrenia symptoms: Evidence from resting-state connectivity. *Hum Brain Mapp.* sept 2017;38(9):4535-45.
300. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* nov 2010;36(6):1089-104.
301. Walther S, Strik W. Motor Symptoms and Schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2012;66(2):77-92.
302. Létourneau K. La dextérité manuelle fine des personnes souffrant de schizophrénie en relation avec leur autonomie fonctionnelle. 2004 [cité 21 juin 2024]; Disponible sur: <http://hdl.handle.net/20.500.11794/44696>
303. Marneros A, Deister A, Rohde A. [Affective, schizoaffective and schizophrenic psychoses. A comparative long-term study]. *Monogr Aus Dem Gesamtgeb Psychiatr.* 1991;65:1-454.
304. Byrial P, Nyboe L, Thomsen PH, Clausen L. Motor impairments in early onset schizophrenia. *Early Interv Psychiatry.* 18 juill 2021;
305. Lee P, Liu CH, Fan CW, Lu CP, Lu WS, Hsieh CL. The test-retest reliability and the minimal detectable change of the Purdue pegboard test in schizophrenia. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* juin 2013;112(6):332-7.
306. Correa-Ghisays P, Balanzá-Martínez V, Selva-Vera G, Vila-Francés J, Soria-Olivas E, Vivas-Lalinde J, et al. Manual motor speed dysfunction as a neurocognitive endophenotype in euthymic bipolar disorder patients and their healthy relatives. Evidence from a 5-year follow-up study. *J Affect Disord.* 2017;215:156-62.
307. Van Snellenberg JX, de Candia T. Meta-analytic Evidence for Familial Coaggregation of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juill 2009;66(7):748-55.
308. Cunningham AC, Delpont S, Cumines W, Busse M, Linden DEJ, Hall J, et al. Developmental coordination disorder, psychopathology and IQ in 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* janv 2018;212(1):27-33.
309. van Hooijdonk CFM, Drukker M, van de Giessen E, Booij J, Selten JP, van Amelsvoort TAMJ. Dopaminergic alterations in populations at increased risk for psychosis: A systematic review of imaging findings. *Prog Neurobiol.* juin 2022;213:102265.
310. Goldenberg PC, Calkins ME, Richard J, McDonald-McGinn D, Zackai E, Mitra N, et al. Computerized neurocognitive profile in young people with 22q11.2 Deletion syndrome compared to youths with schizophrenia and at-risk for psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* janv 2012;159B(1):87-93.

311. Rupert PE, Pogue-Geile M. Familial Risk for Schizophrenia vs Bipolar Disorder and Task-Based Neural Activation: A functional Magnetic Resonance Imaging Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 1 janv 2024;50(1):177-86.
312. Cattarinussi G, Kubera KM, Hirjak D, Wolf RC, Sambataro F. Neural Correlates of the Risk for Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Meta-analysis of Structural and Functional Neuroimaging Studies. *Biol Psychiatry.* 1 sept 2022;92(5):375-84.
313. de Zwarte SMC, Brouwer RM, Agartz I, Alda M, Alonso-Lana S, Bearden CE, et al. Intelligence, educational attainment, and brain structure in those at familial high-risk for schizophrenia or bipolar disorder. *Hum Brain Mapp.* janv 2022;43(1):414-30.
314. Luna LP, Radua J, Fortea L, Sugranyes G, Fortea A, Fusar-Poli P, et al. A systematic review and meta-analysis of structural and functional brain alterations in individuals with genetic and clinical high-risk for psychosis and bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 13 juill 2022;117:110540.
315. Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Bao Y, Kern D, et al. Association of maternal genital and reproductive infections with verbal memory and motor deficits in adult schizophrenia. *Psychiatry Res.* juill 2011;188(2):179-86.
316. Del Fabro L, Schmidt A, Fortea L, Delvecchio G, D'Agostino A, Radua J, et al. Functional brain network dysfunctions in subjects at high-risk for psychosis: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Neurosci Biobehav Rev.* sept 2021;128:90-101.
317. Haas SS, Ge R, Agartz I, Amminger GP, Andreassen OA, Bachman P, et al. Normative Modeling of Brain Morphometry in Clinical High Risk for Psychosis. *JAMA Psychiatry.* janv 2024;81(1):77-88.
318. Santana RP, Kerr-Gaffney J, Ancane A, Young AH. Impulsivity in Bipolar Disorder: State or Trait? *Brain Sci.* 5 oct 2022;12(10):1351.
319. Walker E. Attentional and Neuromotor Functions of Schizophrenics, Schizoaffectives, and Patients With Other Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1 déc 1981;38(12):1355-8.
320. Liang C, Pearlson G, Bustillo J, Kochunov P, Turner JA, Wen X, et al. Psychotic Symptom, Mood, and Cognition-associated Multimodal MRI Reveal Shared Links to the Salience Network Within the Psychosis Spectrum Disorders. *Schizophr Bull.* 3 janv 2023;49(1):172-84.
321. Ji Y, Pearlson G, Bustillo J, Kochunov P, Turner JA, Jiang R, et al. Identifying psychosis subtypes use individualized covariance structural differential networks and multi-site clustering. *Schizophr Res.* févr 2024;264:130-9.
322. Yan W, Zhao M, Fu Z, Pearlson GD, Sui J, Calhoun VD. Mapping relationships among schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: A deep classification and clustering framework using fMRI time series. *Schizophr Res.* juill 2022;245:141-50.
323. Cobia D, Rich C, Smith MJ, Mamah D, Csernansky JG, Wang L. Basal ganglia shape features differentiate schizoaffective disorder from schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 30 nov 2021;317:111352.
324. Rubin LH, Carter CS, Drogos LL, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM. Effects of sex, menstrual cycle phase, and endogenous hormones on cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;166(1):269-75.
325. Shi C, Kang L, Yao S, Ma Y, Li T, Liang Y, et al. What is the optimal neuropsychological test battery for schizophrenia in China? *Schizophr Res.* 2019;208:317-23.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

La dextérité comme marqueur de la schizophrénie : une revue narrative de la littérature avec analyse critique

Résumé :

CONTEXTE : La schizophrénie est un trouble psychique grave, du sujet jeune. Ses mécanismes physiopathologiques sont encore mal élucidés. L'étude de la motricité pourrait avoir un intérêt dans la recherche d'identification de marqueurs de la pathologie. La littérature émergente sur le sujet appelle à définir des phénotypes moteurs facilement mesurables, avec une standardisation des outils d'évaluation.

OBJECTIF : Nous nous sommes interrogés sur l'intérêt de l'évaluation des performances en dextérité dans la schizophrénie, en tant que marqueur physiopathologique, d'identification diagnostique et pronostique.

METHODE : Nous avons mené une revue narrative de la littérature avec analyse critique, en plusieurs sections pour chacun des champs d'investigations d'utilité de marqueur.

RESULTATS : Nous avons constaté que l'altération de la dextérité reflétait bien la susceptibilité génétique du trouble et répondait bien au critère de marqueur neurodéveloppemental par l'étude de la motricité dans l'enfance des futurs patients. Ensuite, l'évaluation de la dextérité semble avoir un apport dans la détection précoce des individus à risque mental de transition vers la psychose. Puis, nous avons constaté que la dextérité pourrait aider à distinguer des sous-groupes de patients, aux formes et pronostics différents. Des pistes intéressantes soulèvent la question d'un marqueur de réponse aux traitements. Enfin, les données sont rares et peu concluantes quant au pouvoir de discriminer la schizophrénie d'autres troubles psychiques, tels qu'un trouble de l'humeur avec symptômes psychotiques, ou d'autres troubles du spectre schizophrénique au pronostic plus favorable.

CONCLUSION : L'évaluation de la dextérité dans ses différentes composantes a plusieurs intérêts en pratique clinique et en recherche, à condition de bien choisir les outils de mesures en fonction du champ d'investigation.

Mots-clés :

Schizophrénie, dextérité, marqueur physiopathologique, neurodéveloppemental, susceptibilité génétique, identification diagnostique, diagnostic précoce, rôle pronostique