



Maladies Rares du Développement Cérébral
et Déficience Intellectuelle

FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Schizophrénie à début précoce

Centre de Référence des maladies rares
à Expression Psychiatrique
(Pr. David Cohen)

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Paris

PNDS coordonné par le Dr. Claudine Laurent-Levinson

Septembre 2022

Partie 1 – Texte du PNDS

Sommaire

Texte du PNDS	6
1. Introduction	6
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	7
3. Diagnostic et évaluation initiale	7
3.1 Objectifs	7
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	8
3.3 Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic	9
3.4 Confirmation du diagnostic	14
3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie	19
3.6 Recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	19
3.7 Parcours de l'annonce diagnostique. Information à l'enfant/adolescent et à sa famille	21
3.8 Etiologies	23
3.9 Génétique	25
3.10 Conseil génétique et tests génétiques	29
3.11 Consommation de toxiques	32
4. Prise en charge	33
4.1 Objectifs	33
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	34
4.3 Recherche de contre-indications au traitement	36
4.4 Prise en charge thérapeutique pharmacologique	37
4.5 Effets secondaires des antipsychotiques de seconde génération	39
4.6 Utilisation des spécialités pharmaceutiques non prévues dans l'AMM	41
4.7 Psychothérapies	42
4.8 Recours aux associations de patients et de familles	43
5. Suivi	44
5.1 Objectifs	44
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	44
5.3 Rythme et contenu des consultations	44
5.4 Examens complémentaires	45
5.5 Transition de suivi de la pédopsychiatrie vers la psychiatrie adulte	45
Annexe 1. Liste des participants	47
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients.....	49
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic clinique de schizophrénie à début précoce et biologique dans un contexte d'épisode psychotique.....	51
Annexe 4. Bilan biologique	52
Références bibliographiques	54

Liste des abréviations

AAH Allocation Adulte Handicapé
ACPA Analyse Chromosomique par Puce à ADN
AED Assistance d'Éducative à Domicile
AEEH Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé
AEMO Action Éducative en Milieu Ouvert
AESH Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap, ex Auxiliaire de Vie Scolaire (AVS)
ALD Affection de Longue Durée
AMM Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
Anticorps antirécepteurs NMDA : anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate
AP2G AntiPsychotiques de seconde Génération
APADHE Accompagnement Pédagogique à Domicile, à l'Hôpital, à l'Ecole
ASAT/ALAT : aspartame aminotransférase (**ASAT** ou TGO), alanine aminotransférase (**ALAT** ou TGP).
ASE Aide Sociale à l'Enfance
AVS Auxiliaire de Vie Scolaire
C4 Complément composant 4
CAARMS Comprehensive Assessment of At Risk Mental States
CAMSP Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CAT Centre d'Aide par le Travail (ancien nom des ESAT)
CCMR Centre de Compétences Maladies Rares
CDAPH Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CIM (10) Classification Internationale des Maladies (10^{ème} édition)
CLIS Classes d'Insertion Scolaire (Maintenant nommées ULIS)
CMA Chromosomal microarray analysis
CMP Centre Médico-Psychologique
CMPP Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CNSA Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
CNV Copy Number Variation
COS Childhood Onset Schizophrenia
CRM Centre de Référence Maladies Rares
DI Déficience Intellectuelle
DIGS Le Diagnostic Interview for Genectis Studies est un entretien semi-structuré
DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5e version)
ECG électrocardiogramme
EEG ÉlectroEncéphaloGramme
EIM Erreurs Innées du Métabolisme
EME Externat Médico-Educatif
EPS Extra Pyramidal Syndrome
ESMS Etablissement Social et Médico-Social

EREA Etablissement Régional d'Enseignement Adapté
 ESAT Établissement et Service d'Aide par le Travail (ex CAT)
 ESS Equipe de Suivi de Scolarisation
 FAM Foyer d'Accueil Médicalisé
 Gamma GT glutamyl-transpeptidases ou encore gammaglutamyl-transférases
 GB Globules Blancs
 GWAS Genome-wide association studies
 HAS Haute Autorité de Santé
 HDJ Hôpital De Jour
 HDL : High-Density Lipoprotein Cholestérol (HDL-c) ou « bon cholestérol »
 IMAO Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase
 IME Institut Médico- Educatif
 IMOC Infirmité Motrice d'Origine Cérébrale
 IMP Institut Médico-Pédagogique (= IME)
 IMPRO Institut Médico- Professionnel
 IRM Imagerie par Résonance Magnétique
 ITEP Institut Thérapeutique, Educatif et Pédagogique
 Kiddie-SADS La Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia est un entretien semi-structuré
 LDL : Low-Density Lipoprotein Cholestérol (LDL-c) ou « mauvais » cholestérol
 LDPS Lifetime Dimensions of Psychosis Scale
 LEA Lycée d'Enseignement Adapté
 MDPH Maison Départementale des Personnes Handicapées
 MH Maladie de Huntington
 NFS Numération Formule Sanguine
 NIMH National Institute of Mental Health
 PAP Projet d'Accompagnement Personnalisé
 PAI Projet d'Accueil Individualisé
 PANSS Positive and Negative Syndrome Scale
 PGC Psychiatric Genomics Consortium
 PJJ Protection Judiciaire de la Jeunesse
 PNDS Protocole National de Diagnostic et de Soins
 PNN PolyNucléaires Neutrophiles
 PPH Personne Polyhandicapée
 PPRE Programme Personnalisé de Réussite Educative
 PRS Polygenic Risk Score, « scores de risque polygénique »
 PPS Projet Personnel de Scolarisation
 QI Quotient Intellectuel
 RCP Reunion de Concertation Pluridisciplinaire
 RQTH Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
 RTU Recommandation Temporaire d'Utilisation

SAMSAH Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SANS Scale for the Assesment of Negative Symptoms
SAPS Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SCZ Schizophrénie
SEGPA Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté
SESSAD Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile
SESSD Service d'Education et de Soins Spécialisés à Domicile
SIP Substance-Induced Psychosis
SNP Single-Nucleotide Polymorphism
SPW/SA Syndrome de Prader-Willi - Syndrome d'Angelman
TDC Troubles de Développement de Coordination
TDAH Troubles de l'Attention/Hyperactivité
TED Trouble Envahissant du Développement
TG : Triglycérides
TND Trouble du NeuroDéveloppement
TSA Troubles du Spectre Autistique
UE Unité d'Enseignement rattachée à un établissement sanitaire ou médico-social
ULIS Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire (anciennement CLIS)
URV Ultrarare variants < 100 000 individus dans population générale - Variant Ultra Rares
VLCFA : a very-long-chain fatty acid acide gras d'au moins 22 carbones.

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome schizophrénique est caractérisé par des symptômes psychotiques, évoluant typiquement vers une altération progressive de la personnalité. Idéalement, l'évaluation psychiatrique s'accompagne de la réalisation d'examen paracliniques ciblés pour éliminer des diagnostics différentiels ou des étiologies curables de ce syndrome.

Les critères diagnostiques pour la schizophrénie sont les mêmes chez les adultes et les enfants, mais le début précoce porte un pronostic plus sévère. Il y a deux ensembles de critères couramment utilisés : le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / DSM-5) (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) de l'Association Américaine de Psychiatrie (American Psychiatric Association, 2013), et la CIM-10 (10^{ème} version de la Classification Internationale des Maladies) (World Health Organisation, 1992). Ils sont très similaires ; ci-après nous discutons les critères DSM-5.

Pour poser le diagnostic de « schizophrénie », il faut que les critères suivants soient présents :

- Au moins 2 des 5 types de symptômes principaux pendant au moins un mois (ou moins en cas de prise d'un traitement): (i) **idées délirantes** ; (ii) **hallucinations** ; (iii) **discours désorganisé** (incohérences ; déraillements fréquents) ; (iv) **comportement grossièrement désorganisé ou catatonique** ; (v) **symptômes négatifs** (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle) ;
- Une réduction significative du **niveau de fonctionnement** (relations interpersonnelles, scolarité) ;
- une **durée supérieure ou égale à 6 mois**, en incluant les symptômes prodromiques ou résiduels (atténués) ;
- Les diagnostics de troubles schizo-affectif, dépressif ou bipolaire ont été exclus (des épisodes de **trouble de l'humeur** étaient présents pendant une **courte période** sur la durée totale ;
- En présence de **troubles du spectre autistique** ou du **neurodéveloppement**, il faut qu'il y ait la présence d'hallucinations ou de délires importants pendant au moins un mois.

La prévalence de la schizophrénie dans la population générale est comprise entre 0,2-1,0%. Avant 15 ans, la prévalence est de 0.046 % (0.9/2 000) (Kleinhaus et al., 2011) ce qui répond à la définition d'une maladie rare en France ; quelques chercheurs suggèrent une définition plus stricte (avant 13 ans) (Rapoport et al., 2012). Les données actuelles suggèrent plusieurs facteurs de risque épidémiologique : les complications péri-natales (infection maternelle ; hypoxie), un environnement urbain, une migration, une naissance en hiver (avec probablement un effet des infections virales maternelles sur le fœtus), ou d'importants traumatismes psychologiques pendant l'enfance. Pendant l'adolescence, on trouve un début plus précoce avec une consommation et/ou un abus de drogues, et une prévalence élevée en cas de forte consommation du cannabis.

La pathophysiologie de la schizophrénie est inconnue. Les études des jumeaux démontrent que les facteurs génétiques expliquent 60-85% du risque, dont la plupart (selon les études en génétique moléculaire) est due aux effets combinés d'un grand nombre de variants communs dans la séquence d'ADN du génome qui ont chacun individuellement un effet mineur. Il existe également des variants très rares avec des effets majeurs sur le risque, y compris des variants du nombre de copies (« Copy Number Variants », CNVs -- microdélétions ou microduplications de segments d'ADN) ; ou encore des mutations *de novo* d'une seule base ou nucléotide (ou d'un petit nombre d'entre elles) de la séquence d'ADN avec un retentissement fonctionnel important. Ces associations impliquent plutôt des gènes qui conduisent au développement et au fonctionnement des synapses [zone située entre deux neurones (ou cellules nerveuses)] assurant la communication des informations d'une cellule à l'autre] dans le système nerveux central (Legge et al., 2021, Trubetskoy et al., 2022).

Une autre piste de recherche suggère que la schizophrénie serait le stade final de processus neuro-développementaux anormaux. Les neurosciences mettent en évidence que durant l'adolescence, il existe une réorganisation cérébrale majeure qualifiée de « maturation ». Durant cette maturation, qui débute aux alentours de 12-14 ans intervient un nouvel élagage synaptique avec perte neuronale

(perte de substance grise), mais chez les enfants avec schizophrénie la perte de substance grise est fortement accentuée.(Driver et al., 2020, Rapoport et al., 2012) En accord avec ce modèle et avec les résultats des associations génétiques entre la schizophrénie et des gènes des voies synaptiques, les schizophrénies à début précoce se caractérisent par la présence plus fréquente d'anomalies pré-morbides neuro-développementales comme une plus grande fréquence de déficience intellectuelle, d'intelligence limitée, de retards simples psychomoteur ou de langage, de troubles de l'acquisition de la coordination et des apprentissages. Il y a également un chevauchement entre des facteurs génétiques moléculaires (communs ou rares) associés à la schizophrénie et aux troubles du spectre autistique et/ou à la déficience intellectuelle (Giannitelli et al., 2018).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de schizophrénie à début précoce (critères diagnostiques de schizophrénie et début des symptômes psychotiques avant le 15^{ème} anniversaire). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de schizophrénie à début précoce. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence. **[URL à ajouter]**

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

L'objectif de ce PNDS est de guider le circuit de diagnostic et de soins des enfants et adolescents de moins de 15 ans qui présentent des symptômes psychotiques. Même si les critères diagnostiques de schizophrénie sont identiques pour l'enfant, l'adolescent et l'adulte, la démarche diagnostique chez l'enfant implique également de s'intéresser à sa trajectoire développementale qui combinée à la psychose rend ces formes plus sévères.

Dans un premier temps, il faut s'assurer de l'existence de symptômes psychotiques. S'ils sont présents, il faut les intégrer à un diagnostic psychiatrique afin de poser un diagnostic selon des critères standardisés (DSM-5 ou CIM-10). En parallèle, il faut éliminer une étiologie organique à ces troubles. Un paragraphe est consacré aux étiologies d'origine somatique des symptômes psychotiques.

Une fois le diagnostic confirmé, il faut évaluer le retentissement fonctionnel : scolarité, vie familiale et sociale.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Chez l'enfant ou adolescent avec schizophrénie à début précoce, la prise en charge est pluridisciplinaire. Elle associe des professionnels de santé pour les parcours de diagnostic et de soins, des enseignants et le médecin scolaire pour le parcours scolaire, d'autres intervenants en fonction de la gravité du tableau clinique et du handicap qui en résulte (professionnels de la MDPH) ou encore parfois d'une prise en charge sociale.

Chaque situation étant unique, les besoins varient selon les difficultés de l'enfant ou de l'adolescent et ses éventuelles comorbidités (notamment troubles des apprentissages, troubles du comportement, ou déficience intellectuelle). Il existe différents parcours de Diagnostic et de Soins, de Scolarisation, qui peuvent être mixtes avec des structures incluant les soins et la scolarité (établissement soins études). Ces parcours nécessitent l'implication du psychiatre référent et éventuellement des rééducateurs intervenant dans la prise en charge pour la partie médicale, l'aide de l'Education Nationale pour la partie scolaire (équipe d'établissement ou enseignant référent MDPH), et parfois des services sociaux (assistante sociale et/ou Aide Sociale à l'Enfance).

Professionnels du parcours de soins :

Une fois les symptômes psychotiques repérés, le **pédopsychiatre** va poser le diagnostic de schizophrénie et va coordonner les soins. Du fait des troubles du neurodéveloppement associés dans près de 70% des cas (Giannitelli et al., 2020), des évaluations, et suivis si nécessaires, seront organisés **en fonction du besoin de l'enfant et de l'adolescent** : le parcours de soins peut impliquer un·e **neuropsychologue/psychologue, orthophoniste** (retard de langage fréquent), **psychomotricien·ne, ergothérapeute**. Les bilans seront restitués à la famille et à l'enfant s'il est en âge et en capacité de les comprendre. Un réseau de rééducateurs sera mis en place en fonction du profil développemental de l'enfant.

Si le diagnostic initial n'a pas été posé par un pédopsychiatre, il est important que celui-ci puisse être confirmé, dans la mesure du possible, par une consultation en pédopsychiatrie. Un médecin coordonnateur de l'enfant ou de l'adolescent doit être clairement identifié en accord avec le patient et sa famille.

Une **évaluation somatique** sera également réalisée en parallèle et de façon systématique afin d'éliminer une cause organique et/ou une maladie rare [par exemple dans la file active de notre centre de référence de la Pitié- Salpêtrière à Paris ces causes organiques ou maladies rares sont identifiés chez au moins 12,5% des enfants et adolescents évalués pour un épisode psychotique (Giannitelli et al., 2018)]. Cependant, la proportion de maladies rares associées aux schizophrénies à début précoce dans la population générale n'est pas connue. Dans ce contexte, du fait de la fréquence de facteurs organiques, il sera aussi fait appel à **des spécialistes en fonction des points d'appel** (neuropédiatre, infectiologue, endocrinologue, métabolicien...) afin d'éliminer une cause organique aux symptômes psychotiques. Un électroencéphalogramme et une IRM cérébrale seront réalisés au cours du premier épisode psychotique de la schizophrénie dans la mesure du possible afin d'éliminer une cause organique comme une tumeur cérébrale ou une épilepsie.

En résumé, l'enfant ou l'adolescent et sa famille ou tout professionnel impliqué dans les soins pourront demander un **avis expert sur le syndrome schizophrénique dans un centre de référence (CRMR) et/ou de compétence (CCMR) à expression psychiatrique au sein de leurs régions**. Selon les centres, ce pourra être pour une consultation initiale de diagnostic et de synthèse selon les besoins du patient et les compétences disponibles dans le CRMR. Dans certains centres, une évaluation pluridisciplinaire et un suivi (bi)annuel en fonction de l'évolution des troubles pourront s'organiser. Ce suivi ne peut se substituer au suivi plus rapproché du psychiatre référent de la prise en charge de l'enfant ou de l'adolescent.

3.3 Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic

Le diagnostic de schizophrénie est difficile à poser, ce d'autant plus que le début est précoce. Il est exceptionnellement posé d'emblée (voir ci-dessus). Cette démarche diagnostique peut se faire dans un contexte ambulatoire de consultation ou dans le cadre d'une hospitalisation s'il existe des symptômes plus florides comme des hallucinations ou des éléments délirants sévères. Parfois, le diagnostic a été prématurément posé devant un tableau clinique grave alors que les éléments psychotiques et le tableau clinique dans lesquels ils s'insèrent ne sont pas encore caractérisés. Il est important de connaître les circonstances de découverte, et les éléments de suspicion diagnostique avant de poser un diagnostic.

Circonstance de découverte :

Chez l'enfant ou l'adolescent, les premiers symptômes qui amènent à la consultation en pédopsychiatrie sont le plus souvent des hallucinations auditives ou visuelles isolées avec absence d'éléments délirants. Les hallucinations sont des expériences et des perceptions qui surviennent en l'absence de stimulus sensoriel (on parle aussi de « perception sans objet »). Elles peuvent faire appel aux cinq sens (vue, odorat, ouïe, toucher, goût). Les hallucinations sont différentes du rêve (car elles surviennent en plein éveil) et de l'imagination. Dans la schizophrénie, les hallucinations surviennent de façon imprévisible en journée et ne sont pas spécifiquement majorées aux frontières du sommeil. Parfois, le tableau est d'emblée plus avancé.

Donc, très souvent, au début des troubles psychotiques, l'enfant ou l'adolescent a des hallucinations auditives à contenu positif (encourageant l'enfant) et relayées parfois comme un ami imaginaire. Les hallucinations n'impactent pas ses résultats scolaires mais peuvent être source d'inattention. Ces voix peuvent se transformer ultérieurement (quelques mois ou années plus tard) avec un contenu négatif, et une augmentation du temps de la présence des hallucinations auditives ou visuelles (qui sont fractionnées sur la journée). Elles peuvent alors venir parasiter de façon plus sévère, l'enfant ou l'adolescent qui aura plus de mal à se montrer attentif aux discussions. L'enfant concerné pourra alors avoir des attitudes d'écoute, d'observation, des soliloques (parler tout seul), ou des démangeaisons (ex sensation d'insectes sous la peau).

En début des troubles, le contact avec l'enfant est généralement conservé avec une absence de syndrome de persécution. Parfois l'évolution des troubles psychotiques est plus aigue d'emblée mais le contact est également généralement préservé en comparaison avec l'adulte. L'enfant ou l'adolescent communiquent plus facilement leur ressenti (par exemple « comme l'impression que mon cerveau ne fonctionne plus... »). Typiquement, l'enfant aura éventuellement des idées délirantes comme une croyance que quelqu'un le/la persécute (essaie de lui faire mal ou de le tuer) qui arrive en général dans une période plus avancée du syndrome. Cette dimension de persécution (malveillance perçue dans le regard ou les attitudes des autres, sentiment d'être surveillé ou suivi, crainte d'être empoisonné, etc.) sont souvent moins bien structurées que dans les formes adultes, et livrées avec moins de réticence (Hollis, 2000).

Dans leur évolution, les troubles psychotiques et parmi eux, les schizophrénies se manifestent par des poussées (dites dans le langage commun « décompensations ») et des phases de rémissions entre lesquelles peuvent persister des symptômes plus ou moins sévères. Parfois, les symptômes

sont légers, évoluent sur plusieurs mois ou années et seront détectés plus tardivement avec une acutisation (épisode psychotique) ou un seuil plus prononcé de la pauvreté du fonctionnement. Dans ce second cas, on pose alors le diagnostic d'une schizophrénie déjà évoluée et ressemblant aux formes de l'adulte.

Il est utile de reconnaître la différence entre les deux types de symptômes les plus courants de la schizophrénie (Kay et al., 1987) : (i) les symptômes « positifs » tels que hallucinations et délires, qui sont assez sévères pendant les épisodes aigus, puis sont soit rémittents ou bien quelque peu améliorés par le traitement pharmacologique par antipsychotiques ; et (ii) les symptômes « négatifs » qui s'apparentent à un tableau clinique de « retrait » relationnel, comportemental et affectif et qui s'accompagnent souvent de troubles cognitifs associés en particulier à une désorganisation cognitive. Les symptômes négatifs sont moins sensibles aux traitements et peuvent persister comme atteinte résiduelle.

Le tableau ci-dessous montre les fréquences des symptômes chez 88 enfants et adolescents (de 6-17 ans ; avec un diagnostic du spectre large de la schizophrénie dont 81% avec un diagnostic de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs) dans notre étude à l'hôpital Pitié Salpêtrière (Giannitelli et al., 2020), vs. 2 420 adultes (schizophrénie et troubles schizoaffectif) dans une étude américaine/australienne (Shi et al., 2009). Dans ces études, les enfants ont été malades pendant des mois ou sur plusieurs années, et les adultes pendant des décennies dans la plupart des cas. Donc, chez les enfants, les symptômes avaient dans une certaine mesure déjà évolué.

Tableau 1 : Fréquence des symptômes dans les enfants et les adultes

Symptômes	Enfants	Adultes
Hallucinations	64%	78%
Hallucinations visuelles	51%	48%
Conversations/commentaires	58%	41%
Pensées diffusées/écho de la pensée/pensées audibles	19%	26%
Délires	68%	88%
Délires de contrôle des actions/pensées	52%	34%
Paranoïa (persécution) ou paranoïde (persécution moins systématisée)	43%	76%
Délires de référence (envers soi-même)	31%	NA
Symptômes négatifs		
Affect émoussé	39%	42%
Pauvreté du discours	33%	26%
Retrait social	52%	NA
Désorganisation de pensée	40%	46%
Détérioration sociale	19%	84%
Dépression	22%	36%

Les différences étaient moins marquées chez les enfants (vs. les adultes) avec : moins de **détérioration** (19% vs. 84%), **paranoïa** (43% vs. 76%), **délires** (68% vs. 88%) ou **dépression** (22% vs. 36%).

Plus rarement, on retrouve des hallucinations tactiles, comme l'impression d'être touché par une main invisible ou d'être traversé par une sensation (de picotement, de chaleur, de froid ou d'électricité, d'insectes sous la peau...). Elles sont plus rarement olfactives, gustatives comme précédemment cité. Des illusions, perceptions déformées de stimuli sensoriels réels, peuvent aussi être présentes et parfois très tôt dans le tableau clinique de la schizophrénie (prodromales) mais qui ne sont pas de vraies hallucinations. Ces phénomènes sont peu spécifiques de la schizophrénie et peuvent se voir dans d'autres tableaux cliniques comme la schizotypie sans évoluer vers une schizophrénie. Des distorsions perceptuelles, comme par exemple une personne sent qu'elle n'est

pas seule en l'absence de stimulus externe, peuvent également être présentes. Un autre exemple de distorsion est celle d'une personne qui peut être dérangée car elle a l'impression d'une présence derrière elle).

Pour mieux comprendre les symptômes de la schizophrénie, de nombreuses études d'analyse factorielle des symptômes ont été conduites et ont permis d'identifier des dimensions cliniques dans les schizophrénies à début précoce identiques à celles décrites chez l'adulte avec schizophrénie. Ainsi, on retrouve la présence de dimensions positive/paranoïaque, positive/bizarre, négative/désorganisée et de dimension de l'humeur (maniaque ou dépressive).

Tableau 2 : Dimensions observées dans la schizophrénie

Dimension	Symptômes
Positive/Paranoïaque	Délires (non systématisé), Délire de référence, Paranoïa
Positive/Bizarre	Hallucinations, Voix conversantes ou commentantes, Idées délirantes de contrôle, Hallucinations visuelles, Pensées diffusées/répétées en écho/audibles
Négative/Désorganisée	Pauvreté du discours, Affect atténué ou plat, Trouble formel du cours de la pensée, Retrait social, Détérioration globale
Dépression	Symptômes dépressifs, Symptômes psychotiques avec des thèmes dépressifs (mort, catastrophe, maladie, inutilité..)
Maniaque	Symptômes maniaques, Symptômes psychotiques avec des thèmes maniaques (puissance, richesse, idée de grandeur, religiosité...)

On peut comprendre la psychopathologie d'un patient en terme des **dimensions des symptômes** selon des analyses factorielles sur les cohortes cliniques. Le tableau 2 résume les résultats dans la cohorte de la Pitié-Salpêtrière, très similaires aux résultats observés dans une cohorte de grande taille adulte (Giannitelli et al., 2020) qui utilise la même échelle d'évaluation (Lifetime Dimensions of Psychosis Scale (Levinson et al., 2002). Chaque facteur reflète un groupe de symptômes bien corrélés les uns aux autres. Le score de chaque facteur est statistiquement indépendant (absence de corrélation) avec les autres facteurs, ce qui suggère des mécanismes au moins partiellement différents. Ces mécanismes ne sont pas connus.

Si l'échelle d'évaluation est assez complète, on retrouve deux **dimensions positives** :

- Une dimension **positive globale** et peu spécifique de la schizophrénie. Dans cette étude, parmi les enfants et les adolescents en phase initiale de leur maladie, on observe un pourcentage de délires non systématisés et aussi de paranoïa (dimension de persécution), y compris une expérience psychotique qui contiennent de nombreux éléments banaux de l'environnement et qui font référence au patient lui-même ;

- Une dimension **positive bizarre**, comprenant des symptômes qui prédisent un pronostic plus sévère. Le patient peut entendre des voix multiples qui dialoguent entre elles ou qui commentent sur les actes/pensées du patient. Il existe des éléments délirants que ses actes/pensées soient littéralement contrôlés par une personne ou par une force extérieure ; l'expérience que ses pensées soient diffusées aux autres personnes, ou répétées comme en écho, ou qu'elles soient entendues à voix haute. Dans notre cohorte, ce facteur inclut aussi l'ensemble des hallucinations et en particulier les hallucinations visuelles. Ce score était élevé chez les patients avec l'âge de début le plus précoce.

On retrouve également une **dimension négative** qui mesure :

(i) affectivement un **manque d'émotion** [comme un émoussement affectif, un « affect plat », une **hypomimie** (peu d'expressions) avec voix monocorde, une **attitude figée**, un **manque de contact** visuel/émotionnel (contact détaché ou indifférent), une **anhédonie** (incapacité à éprouver du plaisir pour les activités habituellement agréables)] ;

(ii) d'un point de vue comportemental, un **apragmatisme** (incapacité à initier des actions ou à les planifier), une **aboulie** (perte de motivation pour initier ou maintenir une action), ou encore un **évitement de contact social** ; et enfin

(iii) *cognitivement* une **réduction de la quantité de discours**, avec une **détérioration globale** dans le niveau de fonctionnement.

Chez les enfants et les adultes, ce score reflète aussi des « **troubles formels du cours de la pensée** » qui sont communs dans la schizophrénie (un manque d'association logique entre les pensées dans le discours, un mauvais usage des mots, un discours désorganisé...). Dans certaines études, ce type de troubles du cours de la pensée est observé comme une dimension plus indépendante.

Enfin, on retrouve des **symptômes dépressifs** très communs dans la schizophrénie. Les **symptômes maniaques** sont moins communs mais peuvent être présents plutôt dans la phase initiale. Ci-dessous, nous discutons les difficultés du diagnostic différentiel entre la schizophrénie, les troubles schizo-affectifs et les troubles de l'humeur avec symptômes psychotiques.

Indépendamment de l'approche dimensionnelle, il faut mentionner certains symptômes qui sont des indicateurs de sévérité. L'enfant peut avoir un sentiment de porosité psychique qui peut aller d'une perte d'intimité psychique (sensation de vol de pensée, divinement, transmission, pensées imposées, écho de la pensée) au grand automatisme mental avec désappropriation de pensées, intrusions, impression d'être contrôlé par une force extérieure (souvent interprété comme de l'influence ou de la télépathie). Également, il/elle peut entendre des injonctions hallucinatoires c'est-à-dire des demandes ou ordres que donnent les hallucinations verbales, des conversations à la 2^{ème} ou la 3^{ème} personne, qui peuvent parfois faire des commentaires au contenu dévalorisant ou menaçant. Mais, il existe en général une période prodromique d'hallucinations avec une simple et seule voix.

En conclusion, les circonstances de découverte peuvent donc être variables dans leurs tableaux cliniques avec une prédominance de certains symptômes qui évoluent de façon diachronique. Les symptômes peuvent se manifester au domicile ou sur le lieu scolaire. De plus, il existe plusieurs modes de présentation avec un début insidieux ou plus aigu. Certaines formes se présentent sous une forme plus chronique au moment de la consultation et du mode d'entrée dans une psychose déjà constituée comme la schizophrénie. Dans les formes plus aiguës, les symptômes psychotiques sont très présents initialement. Il peut y avoir une chute des résultats scolaires repérée par l'enseignant. Les symptômes psychotiques peuvent émerger suite à un harcèlement scolaire en primaire ou début de secondaire (6^{ième} et 5^{ième}) qu'il faut systématiquement rechercher. Dans notre expérience clinique, il est important de rechercher systématiquement d'autres facteurs de stress aigu environnementaux comme des abus sexuels, la perte d'un proche, des effractions dans la vie comme un cambriolage... Les symptômes peuvent apparaître dans un contexte de consommation de substance y compris le cannabis (cf paragraphe 3.10).

Suspicion du diagnostic

Lors d'une prise en charge d'un premier épisode psychotique de l'enfant et de l'adolescent, afin de distinguer l'impact du syndrome schizophrénique sur le fonctionnement, il est important de recueillir dans un premier temps le profil développemental de l'enfant et de l'adolescent précédant l'entrée dans la psychose et de se poser la question du fonctionnement de l'enfant ou de l'adolescent préalablement à l'épisode et en particulier de l'existence ou non :

- (1) d'un retard global de développement/déficiences intellectuelles ;
- (2) de Troubles neuro-développementaux (DSM-5 : Trouble de la communication, Troubles du Spectre Autistique [TSA], des Troubles déficits de l'attention/hyperactivité [TDAH], Troubles du développement de la coordination, Troubles spécifiques des apprentissages) ;

- (3) d'une dimension catatonique renvoyant à une plus forte suspicion organique (Consoli et al., 2012) et indépendamment du diagnostic initial parfois difficile à poser (Centre de Référence Maladies rares à expression psychiatrique, 2021) ;
- (4) de la présence concomitante de troubles affectifs qui pourra alors parfois faire poser le diagnostic de troubles schizo-affectifs ou des troubles de l'humeur avec symptômes psychotiques.

Dans un second temps, la démarche sera de déterminer de quel type de psychose, l'enfant est porteur. Le diagramme 2 en page 21 résume les diagnostics différentiels. Dans la population adolescente et adulte, il existe une constellation de psychoses appartenant ou non au spectre large de la SCZ et qui ne remplissent pas soit les critères DSM ou CIM du phénotype SCZ ou soit les critères de durée. Certaines ressemblent à une schizophrénie atténuée, d'autres psychoses au contraire vont évoluer assez vite vers des troubles affectifs avec des symptômes psychotiques après un premier épisode psychotique.

Ainsi, le spectre de la schizophrénie est défini comme des anomalies dans un ou plus des 5 domaines suivants : délire, hallucination, pensée désorganisée (langage), comportement moteur grossièrement désorganisé ou anormal (incluant la catatonie) et symptômes négatifs (American Psychiatric Association, 2013). Ceci est à mettre en parallèle avec les études d'analyse factorielle des symptômes dans la schizophrénie qui observent des dimensions communes à l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Dans notre pratique clinique, on retrouve plusieurs profils cliniques de troubles psychotiques de l'enfant ou de l'adolescent :

(a) Schizophrénie typique. Ces formes cliniques sont identiques aux formes adultes. A noter toutefois un meilleur contact avec l'enfant ou l'adolescent avec moins de réticence à parler de ses symptômes. Une proportion importante de ce groupe présente des symptômes positifs prédominants, avec hallucinations et/ou délires, y compris des voix conversant entre elles ou donnant un commentaire sur les actes de la personne, des pensées audibles et la présence d'éléments délirants comme la diffusion et l'écho de la pensée et d'autres délires « bizarres » (impossible dans la vie réelle). Le contact émotionnel est très fréquemment conservé (en comparaison aux adultes), même en présence des hallucinations. Un autre sous-groupe de cette forme clinique présente plus de symptômes négatifs. On retrouve plus souvent des troubles des apprentissages ou des retards en particulier du langage, ce d'autant plus que la maladie débute plus jeune. Le degré de sévérité est en moyenne plus marqué que chez les adultes.

(b) Schizophrénie intervenant sur un terrain pré-morbide de Troubles du Spectre Autistique (TSA). Dans un sous-groupe de patients schizophrènes, on observe des TSA. Le plus souvent ce n'est pas un tableau d'autisme classique, mais plutôt des formes moins sévères anciennement appelées a- « syndrome d'Asperger » et b- « troubles envahissants de développement non-spécifiés » pour les autres. Avant le développement de la psychose, ces enfants présentaient un retard de développement, des troubles de communication, des intérêts limités, une tendance à être isolé en classe, et très souvent, bénéficiaient d'aménagements scolaires. Les troubles psychotiques tendent à être moins sévères, même s'ils remplissent par ailleurs les critères diagnostiques de la schizophrénie.

(c) Co-occurrence de symptômes psychotiques et affectifs. Ce groupe est plus hétérogène, avec plus d'instabilité diagnostique au cours de l'évolution de la maladie :

(i) le diagnostic de troubles schizo-affectifs est posé lorsque le patient répond aux critères de la schizophrénie et en même temps présente un syndrome dépressif ou maniaque. Cependant, les symptômes psychotiques persistent après la rémission des troubles de l'humeur. A plus long terme, dans ce groupe, les symptômes positifs et la détérioration cognitive tendent à être moins sévères.

(ii) Parfois, les symptômes initiaux suggèrent un diagnostic de schizophrénie, mais la maladie pourra également évoluer rapidement vers des troubles bipolaires.

(iii) Certains patients sont d'emblée atteints de dépression ou de manie avec symptômes psychotiques. Il est primordial de ne pas passer à côté de ce diagnostic, car la prise en charge médicamenteuse est différente.

(iv) D'autres patients jeunes présentent des symptômes psychotiques atypiques sur un terrain de troubles anxieux (et/ou dépressifs). On retrouve souvent dans l'anamnèse un contexte de traumatisme (harcèlement à l'école, maladie chronique de l'enfant, deuil dans la famille, maltraitance...). Les troubles psychotiques peuvent alors être rapidement résolutifs en fonction du contexte traumatique apaisé.

(d) Troubles psychotiques « atypiques » (symptômes atténués) : les enfants ou adolescents présentant ces troubles ne remplissent pas les critères diagnostiques des autres psychoses. Il existe une présence *a minima* des symptômes psychotiques ou de désorganisation qui parfois tendent à s'aggraver au cours de l'année qui précède le début des premiers symptômes. Ces symptômes interfèrent avec le fonctionnement de l'adolescent. Il n'existe pas de notion de prise de toxiques et pas suffisamment d'arguments pour porter le diagnostic de SCZ.

(e) Episodes psychotiques dans un contexte de traumatisme psychologique (stress post traumatique). On retrouve généralement dans l'environnement immédiat de l'enfant un stress, le plus souvent : harcèlement en classe, maltraitance.

(g) Troubles psychotiques induits par une substance. Ils surviennent quand il y a une intoxication ou un sevrage, le plus souvent une intoxication aigue chez un adolescent. Ils persistent sur une durée courte de 1 à 4 semaines et se différencient ainsi des troubles du spectre de la SCZ avec psychose qui persiste sur une plus longue période. Le terme de « bouffée délirante aigue » est encore souvent utilisée pour ce type d'épisode.

(h) Troubles psychotiques dans un contexte de maladie somatique. Il existe un certain nombre de maladies pour lesquelles peuvent apparaître au cours de leur évolution des troubles psychotiques. Les tableaux cliniques sont parfois typiques des schizophrénies ou s'inscrivent dans le spectre de la SCZ. Un syndrome catatonique sévère accompagne parfois ces troubles en particulier dans des conditions auto immunes (ex : maladie lupique).

(i) Il existe également des épisodes psychotiques aigus brefs dans un contexte de personnalité borderline au moment des épisodes de fugues avec déréalisation et dépersonnalisation qui s'estompent rapidement en quelques jours et constituent un diagnostic différentiel.

Autres spécificités des schizophrénies à début précoce

Outre les spécificités liées à l'âge dans l'expression des symptômes, la littérature disponible sur les schizophrénies à début précoce retrouve des différences avec les schizophrénies débutant à l'âge adulte, notamment :

- Des formes familiales plus nombreuses ;
- D'avantage des symptômes négatifs ;
- Une plus grande représentation des garçons que des filles (Russell et al., 1989, Spencer and Campbell, 1994) ;
- Une évolution plus sévère (Giannitelli et al., 2020) ;
- Plus d'antécédents développementaux (Vyas et al., 2011) ;
- Plus d'association avec des pathologies organiques (Giannitelli et al., 2018).

Les comorbidités seront traitées dans une partie spécifique.

3.4 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic est clinique et repose sur les critères sémiologiques que nous venons de décrire. Il est confirmé si les critères diagnostiques DSM-5 ou CIM-10 sont remplis (diagramme 2).

Les spécificités de l'âge et la rareté d'apparition précoce du trouble imposent d'éliminer les principaux diagnostics différentiels (cf paragraphe 3.5). Il existe des outils d'aide au diagnostic : certaines échelles ou entretiens semi-structurés en français peuvent aider au dépistage des

symptômes cliniques de la schizophrénie (DIGS, Kiddie-SADS <http://sfpeada.fr/k-sads-pl-dsm-5-version-francaise-2018/>). Il convient aussi de rechercher une organicité associée (plus fréquente dans les populations à début précoce) surtout en présence de certains signes d'alerte : les hallucinations visuelles, la catatonie, la dimension confusionnelle, les fluctuations, les réactions paradoxales aux antipsychotiques, le début aigu ou à un âge très précoce, les antécédents familiaux de psychose, l'inefficacité des antipsychotiques, la régression cognitive, ou les points d'appels physiques vers une pathologie organique.

Pour confirmer le diagnostic :

Les deux étapes les plus importantes pour confirmer le diagnostic sont :

(1) D'exclure un **diagnostic étiologique** si possible : Il faut établir la liste des antécédents médicaux, chirurgicaux et psychiatriques complets et définir un bilan pour explorer toute étiologie possible d'une cause organique, en particulier mais pas seulement, si les symptômes psychiatriques sont atypiques. Un bilan biologique doit être proposé de façon systématiquement (cf annexe 4). Il est important de le faire tôt, car si une cause traitable peut être trouvée, le patient et sa famille éviteront de nombreuses difficultés (effets secondaires de médicaments inefficaces, perte de temps dans la vie scolaire et sociale...).

(2) **Diagnostic clinique** : une évaluation clinique complétée par un pédopsychiatre comprenant des entretiens cliniques séparés avec l'enfant et avec les parents ; recueillir toutes les informations disponibles auprès de sources supplémentaires telles que les professionnels de santé, l'école, toute autre structure impliquée auprès de l'enfant, d'autres membres de la famille.

Les sujets abordés dans les entretiens cliniques sont listés en détails dans des instruments appelés « entretiens semi-structurés » qui sont principalement utilisés par les chercheurs (DIGS Adulte <https://www.nimhgenetics.org/resources/clinical-instruments/digs/list-of-digs> ; certaines versions plus récentes diffèrent légèrement mais les modules principaux sont similaires).

- Entretien historique avec les parents (1-2 heures) si possible en présence du patient si c'est un enfant et s'il le souhaite et de façon systématique s'il est adolescent ;
- Etablissement des critères diagnostiques présents ou entretien diagnostique structuré (Diagnostic Interview for Genetic Studies, française, SADS-LA enfant) (1-2 heures) ;
- Les échelles pour l'évaluation des symptômes positifs et négatifs (Scales for the Assessment of Positive and Negative Symptoms) (SAPS/SANS) [symptômes actuels - cotés pendant la passation du Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS)] ou Échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS) qui n'existe cependant pas dans une version française spécifique à l'enfant ;

Des questionnaires existent pour détecter les "prodromes" de la psychose, fondée sur l'hypothèse que certains symptômes prédisent un risque élevé de maladie psychotique future (à très haut risque -- Ultra High Risk, UHR ou « at risk mental states », ARMS). Le diagnostic des personnes à très haut risque de psychose (UHR) pourrait améliorer l'accès précoce au traitement. Le risque de transition de ces symptômes vers des troubles psychotiques a été estimé à 36 %, ce qui est bien supérieur au risque de la population (Yung, 2017), bien qu'une méta-analyse récente ait estimé un risque de 16 % qui semblait s'expliquer par des biais de recrutement dans les études (Lang et al., 2021).

L'évaluation passe par un premier dépistage utilisant des autoquestionnaires ; ex. PQ16 qui liste 16 expériences psychotiques fréquemment rapportées suivi d'une évaluation qualitative de ces symptômes (Lejuste et al., 2021) ou PRIME « psychosis screen » (version française, <https://www.esantementale.ca/index.php?m=survey&ID=6>) suivi d'une hétéroévaluation (CAARMS (Yung et al., 2005). Ces questionnaires ne sont pas utilisés pour confirmer le diagnostic mais sont spécifiquement ciblés pour les jeunes adolescents et adultes (McGorry et al., 2018).

Diagnostic différentiel

Dans le diagramme 2 ci-dessous, on voit que le diagnostic d'une maladie appartenant au spectre large de la schizophrénie doit être différenciée des trois autres groupes de diagnostics :

(1) **Les troubles de l'humeur.** Certains patients avec dépression majeure ou ayant des troubles bipolaires (enfants ou adultes) ont également des hallucinations et/ou des éléments délirants. Normalement, dans ce contexte, le contenu des symptômes concerne des thèmes cohérents (« congruents ») avec l'épisode de troubles de l'humeur. Par exemple chez les patients avec dépression, on retrouve des thèmes de mort, suicide, catastrophe, maladie, culpabilité, perte de l'estime de soi ; et chez les patients maniaques, des thèmes de puissance, grandiosité, signification religieuse, richesse, extase. Mais, dans une minorité des cas, les thèmes sont « non-congruents » à l'humeur, et peuvent être paranoïaques, paranoïde ou bizarres comme dans la schizophrénie. Chez les enfants et les adolescents, pendant les premières années de la maladie, le diagnostic peut être instable et il peut être difficile de différencier entre des troubles de l'humeur et les pathologies du spectre de la schizophrénie. Les patients avec d'éventuels troubles de l'humeur peuvent se présenter initialement avec des symptômes plutôt bizarres, menant à une erreur diagnostique conduisant à un diagnostic de schizophrénie. En parallèle, on peut voir une présentation initiale de manie avec une évolution vers une schizophrénie chronique. Les troubles de l'humeur ont des traitements spécifiques et portent souvent un pronostic moins sévère, donc il est important de poser un « bon » diagnostic. La différence principale est que, dans les troubles de l'humeur les symptômes psychotiques (s'il y en a) disparaissent rapidement après la résolution de l'épisode dépressif ou maniaque, c'est-à-dire « moins de deux semaines de persistance des symptômes psychotiques » après cette résolution (DSM-5).

(2) **Les troubles neurodéveloppementaux.** Une proportion d'enfants avec schizophrénie a une histoire préalable de Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) (environ 12% dans notre étude). Les critères DSM-5 pour la schizophrénie exigent une présence importante d'hallucinations et/ou d'idées délirantes pendant un mois (et non seulement de symptômes négatifs et désorganisés) pour diagnostiquer la schizophrénie dans ce contexte. Plus généralement, il y a un chevauchement génétique et clinique entre la schizophrénie et les troubles neurodéveloppementaux (incluant les TSA mais aussi la déficience intellectuelle et les troubles multiples spécifiques des apprentissages). Il y a des patients avec retard de langage, de la communication et du comportement chez qui il est difficile d'évaluer la présence réelle de « vrais » symptômes psychotiques.

(3) **Les symptômes psychotiques dûs à une cause médicale, à une drogue ou à un médicament.** De façon indépendante au spectre de la schizophrénie, il existe des psychoses avec des causes médicales. La proportion de tels cas est plus élevée chez les enfants (12.5% dans notre service (Giannitelli et al., 2018)). Il existe également des psychoses induites par l'abus de drogues ou par un traitement pharmacologique. Dans le paragraphe sur l'étiologie, nous recommandons un dépistage médical complet pour les enfants présentant des troubles psychotiques, parce qu'il existe des étiologies médicales que l'on peut améliorer ou même prévenir par un traitement précoce. D'autres psychoses commencent ou s'aggravent dans un contexte d'abus de drogues ou d'effets secondaires d'un médicament. Nous discuterons ce problème dans le paragraphe 3.9.

Le spectre large de la SCZ incluant la schizophrénie [295.90 (F20.9)] se diagnostiquent séparément des autres psychoses parce qu'ils ont des différences dans leur pronostic ou leur traitement. Ces pathologies du spectre large de la schizophrénie sont plus communes dans les familles où il existe des personnes atteintes de schizophrénie.

(1) Les troubles schizo-affectifs [295.7 (F25.0), 295.7 (F25.1)] se manifestent par des symptômes qui remplissent les critères A de la schizophrénie et en même temps celui d'un épisode dépressif ou maniaque, avec les symptômes psychotiques qui persistent (parfois chroniquement) après les troubles de l'humeur. De plus, les épisodes de troubles de l'humeur doivent être présents pendant au moins 50% de la durée totale de la maladie, y compris les périodes prodromales et résiduelles. Il n'y a pas de ligne rouge entre les troubles de l'humeur, les troubles schizo-affectifs et la schizophrénie. La catégorie existe parce qu'il faut reconnaître que les troubles schizo-affectifs doivent être traités plus comme une schizophrénie plutôt que comme des troubles de l'humeur, mais son pronostic à long terme est intermédiaire entre ces deux pathologies.

(2) Le trouble schizophréniforme [295.40 (F20.81)] comprend les critères A de la schizophrénie mais avec une durée de moins de six mois. Les cas avec une durée plus longue évoluent presque toujours vers une schizophrénie, mais les cas avec une durée plus courte peuvent évoluer vers des troubles bipolaires, ou une rémission totale.

(3) Les autres catégories diagnostiques assez communes comprennent : les troubles psychotiques brefs (moins d'un mois ; 298.8, DSM-5 ; troubles psychotiques aigus et transitoires, F23, CIM-10) ; d'« autres troubles psychotiques » qui présentent des hallucinations ou des troubles délirants sans remplir les critères des autres diagnostics ; la personnalité schizotypique [297.1 (F22)] ou paranoïaque [301.0, F60], qui comprennent des traits non-psychotiques de la schizophrénie à long terme, mais qui ne sont pas généralement diagnostiqués avant l'âge de 18 ans, même si ces traits peuvent exister plus tôt.

(4) Enfin, le terme « bouffée délirante aigue » est parfois utilisée en première admission d'hospitalisation pour coder le diagnostic F23 (troubles psychotiques aigus et transitoires) dans la CIM-10. Ce code est souvent utilisé dans la pratique clinique, pour permettre la possibilité d'une évolution prometteuse de la maladie, mais il n'est pas bien établi à l'échelle internationale en tant que trouble spécifique.

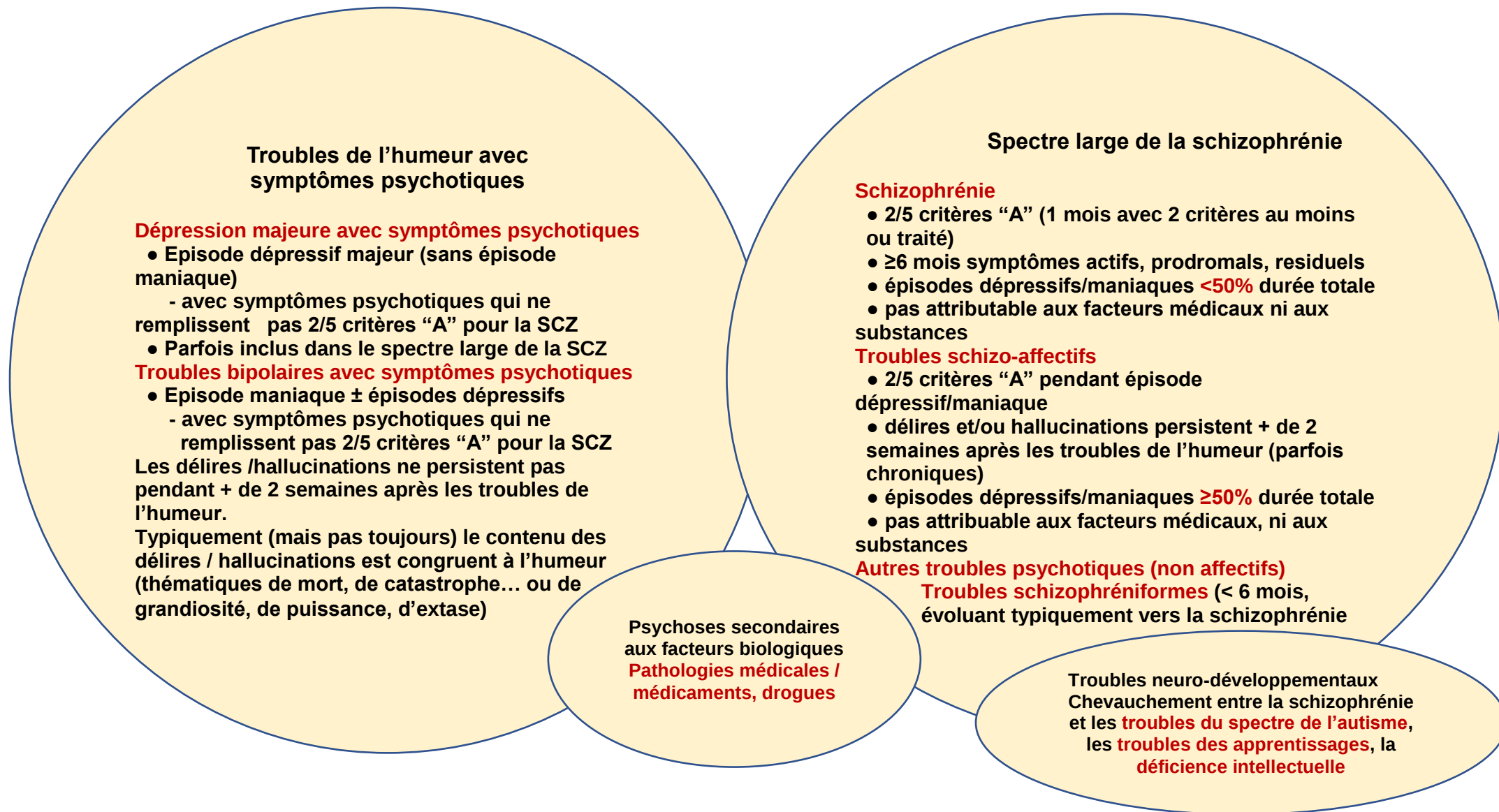


Diagramme 2 : Chez les enfants et les adolescents, **les symptômes évoluent** : les délires bizarres peuvent évoluer vers des troubles bipolaires typiques ; des symptômes maniaques vers une schizophrénie chronique. Le diagnostic est évolutif ; l'observation longitudinale est **essentielle** pour arriver au meilleur diagnostic.

3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie

Il existe plusieurs facteurs de sévérité incluant les facteurs de risque et les facteurs évolutifs du syndrome schizophrénique.

Age : La schizophrénie toucherait environ 0,7 à 1% de la population mondiale, et environ 600 000 personnes en France. Elle concerne aussi bien les femmes que les hommes, ces derniers semblant touchés par des formes plus précoces et invalidantes. L'adolescence est une période critique de vulnérabilité car elle correspond à une période de maturation cérébrale. Parmi les facteurs de risque, on retrouve ainsi des schizophrénies d'autant plus sévères qu'elles ont débutées à un âge de début plus précoce (Bartlett, 2014).

Environnement urbain ou migration : Elle semble plus fréquente chez les personnes vivant en milieu urbain (Vassos et al., 2012) et celles ayant un parcours d'immigration.

Comorbidités : L'existence de co-morbidités telles que les troubles neuro-développementaux (cf section 3.6) va également aggraver le tableau clinique.

Prise de toxiques : Les troubles psychotiques peuvent également être précipités par la prise de toxiques dont le cannabis (Cf section 3.10). La prise de psychostimulants tel que le méthylphénidate a été également évoqué même si la littérature est pauvre dans ce domaine et relate principalement à des cas cliniques isolés (Hanin et al., 2021).

Evolution : Enfin la sévérité peut également se définir en fonction de l'évolution de la pathologie. Si la schizophrénie débute à la suite d'un premier épisode psychotique, celle-ci évolue de façon fluctuante, soit chronique avec recrudescence d'épisodes aigus psychotique et se stabiliser. Elle peut aussi se stabiliser avec des symptômes résiduels d'intensité variable selon les individus ou répondre de façon très complète au traitement. Le pronostic varie en fonction du tableau clinique (âge de début plus précoce dont le pronostic est plus péjoratif) et de la prise en charge (durée de psychose non traitée, importance des symptômes résiduels)

Tentative de Suicide et Suicide : En dépit de l'emphase donnée à certains faits divers, les patients avec schizophrénie dangereux pour la société sont une très grande minorité. Seuls de rares cas donnent lieu à des accès de violence au cours d'une crise, et cette agressivité est le plus souvent tournée vers le patient lui-même. Jusqu'à la moitié des patients souffrant de schizophrénie font au moins une tentative de suicide au cours de leur vie (Cassidy et al., 2018, Lu et al., 2019).

Des études épidémiologiques ont suggéré que la mort par suicide est élevée dans la schizophrénie à la fois au cours de son évolution, et plus spécialement en phase initiale du syndrome ; 5 % des patients avec schizophrénie meurent de suicide, et 10% des suicides sont réalisés par des patients avec schizophrénie (Hor and Taylor, 2010). La schizophrénie est associée de manière disproportionnée à des taux élevés de méthodes de suicide atypiques et souvent extrêmes (par exemple, auto-immolation, auto-coup de poignard, saut de hauteur, ou entrer dans la circulation) plutôt que par balle, asphyxie ou poison/surdosage médicamenteux.

3.6 Recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

De nombreuses comorbidités sont associées à la schizophrénie (SCZ) à début précoce. Des informations détaillées sur les comorbidités sont disponibles pour plusieurs cohortes pertinentes : 125 cas de COS (NIMH ; âge de début <13 ans) (Craddock et al., 2017, Driver et al., 2013) ; 88 cas de psychoses non-bipolaires (Pitié-Salpêtrière ; âge de début <18) (Giannitelli et al., 2020) ; 82 cas de COS ou des troubles schizo-affectifs (Colorado ; âge de début <13) (Ross et al., 2006) ; 20 COS (Nice (Fernandez et al., 2021) ; et 448 cas du système de santé mentale de Caroline du sud (Etats-Unis) (Jerrell et al., 2017), utilisant uniquement les archives électroniques pour récupérer tous les

diagnostics historiques pour l'ensemble des cas avec un diagnostic de schizophrénie, hormis ceux avec une étiologie médicale certaine.

Il est très commun que les patients aient de multiples diagnostics psychiatriques, soit parce qu'il existe des caractéristiques cliniques concomitantes, soit par une évolution du diagnostic principal. Les comorbidités principales sont des **troubles neurodéveloppementaux** présents au préalable de la schizophrénie, des **troubles de l'humeur**, des **troubles anxieux**, des **troubles du comportement**, et **un abus des substances**.

Les troubles neurodéveloppementaux (TND) sont fréquemment retrouvés. La plupart des patients ont une histoire préalable **de troubles des apprentissages verbal et/ou non-verbal**, de **retards de développement**. Les **troubles du langage oral** sont caractérisés par une absence de langage au-delà de 24 mois. Lorsque le langage apparaît ensuite et se développe normalement, on parle de retard de langage. Lorsque des troubles du langage persistent au-delà de 6 ans, cela peut orienter vers des troubles spécifiques du langage. Le **trouble du développement de la coordination (TDC)**, aussi connu communément sous le nom de dyspraxie, est caractérisé par un retard des acquisitions et de l'exécution de bonnes compétences de coordination motrice, c'est-à-dire une maladresse, une lenteur et une imprécision dans la réalisation des tâches motrices (DSM-5, APA, 2013). Dans la cohorte NIMH, est observé dans 50.9% des troubles du langage oral et dans 44.1% des troubles de la coordination (Driver et al., 2013); dans la cohorte Pitié-Salpêtrière les taux étaient 26% et 34% (Giannitelli et al., 2020).

Au plan cognitif, nous recommandons un **bilan neuropsychologique** et dans certains cas un **bilan orthophonique** ou **psychomoteur**. Les principales difficultés concernent les fonctions exécutives, l'attention, la mémoire épisodique verbale, la vitesse de traitement, la cognition sociale. Ces atteintes peuvent occasionner un retentissement fonctionnel important et motiver la mise en place de programmes de remédiation cognitive. Les atteintes des fonctions cognitives supérieures peuvent apparaître pendant l'évolution de la schizophrénie, précèdent parfois de deux années les symptômes psychotiques, et tendent à persister par la suite ; ou elles peuvent être associées à des troubles neurodéveloppementaux préexistants ou être majorées par certains traitements. Une vigilance accrue pour les troubles psychotiques est donc recommandée chez les enfants présentant des troubles du neurodéveloppement, cependant, la grande majorité d'entre eux ne développeront pas de schizophrénie.

Les analyses de regroupement dans les cohortes de la schizophrénie à début précoce trouvent un sous-groupe caractérisé par une histoire préalable de **troubles du spectre autistique (TSA)**, de **déficience intellectuelle (ID)** et/ou **d'autres retards de développement**. Ce sous-groupe comprend 12% de la cohorte Pitié-Salpêtrière (Giannitelli et al., 2020), 16.8% de la cohorte NIMH (Craddock et al., 2017), et 46% dans la cohorte du système public de Caroline du Sud (Jerrell et al., 2017).

On observe également un risque élevé d'**épilepsie** (Jerrell et al., 2017), cohérent avec l'association bien connue de l'épilepsie et des autres troubles neurodéveloppementaux. La prescription de certains traitements antipsychotiques peut, elle aussi, abaisser le seuil épileptogène.

Parmi les patients atteints de schizophrénie à début précoce, il y a une importante prévalence du **Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)** et/ou des **troubles du comportement** (y compris le trouble oppositionnel avec provocation, le trouble des conduites). Cependant, certains de ces troubles semblent s'intégrer à un tableau clinique prodromique de la schizophrénie et pas une entité clinique indépendante. Certains auteurs conseillent une vigilance accrue lors de la prescription de stimulants (par exemple, du méthylphénidate) chez les jeunes atteints de schizophrénie à début précoce car ces traitements peuvent aggraver les symptômes psychotiques (hallucinations et idées délirantes) (Ross et al., 2006) ou déclencher des symptômes sur un terrain prédisposé.

Les troubles anxieux sont très fréquemment retrouvés en association avec la SCZ à début précoce avec une prédominance de phobie spécifique, d'anxiété sociale et d'anxiété de séparation (Fernandez et al., 2021, Ross et al., 2006). Il y a également un risque élevé de **troubles de l'humeur** (plutôt dépressifs mais parfois maniaques), dont 16.5% dans la cohorte NIMH (Craddock et al., 2017) et 34% dans la cohorte Colorado (Ross et al., 2006). Le grand défi est de différencier entre le spectre de la schizophrénie (incluant les troubles schizo-affectifs) et les troubles de l'humeur avec des symptômes psychotiques, dont les traitements diffèrent.

Parmi les **pathologies somatiques** plus souvent associées à la SCZ à début précoce, on retrouve des troubles métaboliques (diabète, dyslipidémies, obésité, hyperprolactinémie) et cardiovasculaires qui sont particulièrement rapportés du fait de la prescription de traitements antipsychotiques (Driver et al., 2013). Selon le traitement prescrit, les jeunes peuvent en effet présenter des dyskinésies, une sédation, une constipation, une prise de poids, une hypotension orthostatique, une gynécomastie voire une galactorrhée liées à l'hyperprolactinémie, une neutropénie voire une agranulocytose, une cardiomyopathie, une hypersalivation, une énurésie (Starling and Feijo, 2019). Certains de ces effets secondaires peuvent s'amender en quelques semaines voire quelques mois, d'autres peuvent être améliorés par un traitement complémentaire comme pour les dyskinésies et la constipation. L'efficacité et la tolérance des traitements doivent ainsi toujours être réévaluées afin d'éviter une détérioration de la santé globale et de la qualité de vie.

3.7 Parcours de l'annonce diagnostique. Information à l'enfant/adolescent et à sa famille

Généralement, l'hypothèse diagnostique est évoquée auprès du patient et/ou de sa famille au cours des consultations visant à préciser la symptomatologie psychotique. Peu à peu, les différentes informations données par le patient et sa famille, ainsi que les observations du pédopsychiatre, vont aider à étayer l'hypothèse diagnostique. Une évaluation de la durée d'évolution des symptômes, et la réalisation d'examens complémentaires et bilans pluridisciplinaires, seront des éléments contributifs pour poser le diagnostic définitif.

Progressivement, le patient et sa famille vont reconnaître l'existence des symptômes psychotiques préparant à une meilleure acceptation du diagnostic.

L'annonce du diagnostic médical est une obligation déontologique. Elle a par ailleurs l'intérêt pour le patient de permettre une meilleure reconnaissance des symptômes du trouble et une meilleure compréhension des traitements qui seront proposés dans un second temps. Ces informations permettront de favoriser l'observance et l'alliance thérapeutique.

Il est recommandé que l'annonce soit effectuée à l'issue des bilans pluridisciplinaires par le médecin référent le plus souvent le pédopsychiatre pour les formes très précoces des schizophrénies. Celui-ci coordonne la démarche diagnostique ; si possible en présence des deux parents ou titulaires de l'autorité parentale, dans une consultation dédiée avec ce médecin et si besoin un autre professionnel impliqué dans l'évaluation ou la prise en charge ; en utilisant le terme de schizophrénie à début précoce en référence au DSM-5. Si l'enfant a reçu un diagnostic qui n'est pas en référence avec la CIM-10 ou le DSM-5 (par exemple : psychose infantile, dysharmonie évolutive), une démarche de réactualisation du diagnostic peut être proposée aux parents au regard de l'actualisation des connaissances.

Il est recommandé que l'annonce diagnostique comporte :

- l'annonce du diagnostic de schizophrénie à début précoce et des éventuels troubles associés
- un éclairage précis sur le fonctionnement de l'enfant en soulignant ses compétences, potentialités et difficultés dans les divers domaines de développement ;
- un temps d'échange offrant aux parents et au patient la possibilité de poser des questions et de les informer sur ce qu'est la schizophrénie à début précoce, la façon dont cette pathologie est susceptible d'affecter le développement et l'évolution du patient ainsi que sur les traitements

médicamenteux et non médicamenteux (psychothérapies) et les effets secondaires potentiels des médicaments.

- des indications pour l'élaboration à venir d'un projet personnalisé d'interventions thérapeutiques adaptées aux besoins et aux demandes de l'enfant et de sa famille ainsi qu'à leurs priorités et leurs choix.

L'information délivrée se doit d'être simple et progressive, répétée et cohérente. Il convient :

- d'évaluer au préalable l'état des connaissances du patient et de ses parents ainsi que leurs représentations de la maladie;

- de s'assurer de la compréhension de ce qui a été dit auprès des parents et du jeune patient lui-même; d'adapter le dispositif et les explications à chaque situation clinique et aux capacités de compréhension du patient;

- de respecter ce que le patient et ses parents souhaitent savoir;

- de remettre des outils (sites internet ou brochures d'information) permettant de guider les parents et le patient et de les accompagner dans leur démarche d'annonce du diagnostic aux autres membres de leur famille et à leurs proches. Si l'annonce diagnostique peut parfois rassurer les parents en permettant un meilleur repérage des troubles, elle peut également entraîner une émergence de troubles anxieux chez les apparentés et il est important de rester disponible et de proposer un espace d'écoute à la famille (psychiatre, psychologue) et/ou des programmes d'Education Thérapeutique (par exemple programme Profamille, <https://profamille.site/>).

- de proposer une seconde consultation et/ou les coordonnées d'une personne compétente à contacter. Il est, en effet, recommandé de laisser au patient et à ses parents la possibilité de poser des questions au moment de l'annonce mais aussi plus tard quand ils auront assimilé l'information ; envisager également de répondre aux questions de la fratrie du patient. L'impact sur la fratrie peut être sévère et la question de la représentation de la maladie est à travailler en commun.

- de remettre un compte rendu médical écrit faisant état du diagnostic médical, comportant la synthèse des observations cliniques, des principaux résultats des bilans et des préconisations d'interventions thérapeutiques adaptées. Il est recommandé que ce compte-rendu contenant les informations strictement nécessaires à la coordination ou à la continuité des soins soit adressé systématiquement aux médecins et professionnels concernés, dans les conditions légales et réglementaires du partage d'informations.

- de proposer au patient et à ses parents des séances d'information ou de guidance parentale sous forme de programme de psychoéducation ou d'éducation thérapeutique.

- de pouvoir informer l'établissement scolaire si besoin. En effet, en cas de nécessité de mise en place d'un traitement sur le temps scolaire, ou si un plan d'accompagnement personnalisé définissant des mesures pédagogiques adaptés était nécessaire, des informations de secret médical tel que le diagnostic pourraient être communiquées en contactant le médecin scolaire par l'intermédiaire du médecin référent de l'enfant/adolescent qui est le plus souvent le pédopsychiatre ou le médecin traitant du patient. Les équipes de suivi de scolarisation (ESS) sont aussi un moment privilégié pour communiquer avec l'équipe pédagogique et éviter les fausses représentations sur la maladie.

Il est recommandé de prendre en compte les besoins d'accompagnement aux démarches administratives des parents sur les ressources disponibles sur le territoire. Une attention accrue est nécessaire pour les familles en situation de vulnérabilité sociale, culturelle, ou bien dans les cas où les parents sont eux-mêmes en situation de handicap, étant donné la complexité et les difficultés du parcours diagnostique.

Le dossier médical portera la trace de l'information donnée tant aux titulaires de l'autorité parentale qu'au mineur.

3.8 Etiologies

De nombreux enfants ont des expériences délirantes ou hallucinatoires qui sont en rémission sans évoluer vers des troubles cliniquement significatifs (Fusar-Poli et al., 2016, Linscott and van Os, 2013) ; peu est connu sur la contribution des troubles médicaux à ces phénomènes, bien que l'expérience clinique suggère qu'ils sont parfois liés à divers problèmes neurodéveloppementaux. L'objectif est de se concentrer sur les enfants et les jeunes adolescents présentant des symptômes psychotiques comme composante majeure de leur présentation pour une évaluation clinique, conduisant à des diagnostics dans le spectre de la schizophrénie.

Le dilemme clinique est quand et comment effectuer une évaluation médicale appropriée, compte tenu qu'il n'est pas possible de tester toutes les causes très rares possibles. Peut-être en raison de ce dilemme, le dépistage est actuellement souvent limité à l'EEG et la neuroimagerie cérébrale (pour rechercher l'épilepsie, les tumeurs cérébrales ou altérations vasculaires) et à la détection des toxiques dans les urines (Adams et al., 1996, McKay et al., 2006). Il existe plusieurs raisons évidentes de prioriser l'évaluation médicale pour ces patients. Premièrement, les facteurs organiques sont relativement courants – nous avons identifié de tels facteurs chez plus de 20 % des enfants et adolescents atteints de syndrome catatonique (Consoli et al., 2012) (avec des conditions médicales associées à la catatonie comprenant des encéphalites auto-immune ou médicamenteuse, et des conditions génétiques ou métaboliques) et dans au moins 12,5% des enfants et adolescents avec premier épisode psychotique de toutes les références à notre centre de référence maladies rares à expression psychiatrique. Deuxièmement, des traitements spécifiques et parfois curatifs sont disponibles pour certains troubles, par exemple, des immunomodulateurs pour le traitement de l'encéphalite à anticorps antirécepteurs NMDA ou des traitements pharmacologiques ou des régimes pour les maladies héréditaires [également appelées Erreurs Innées du Métabolisme (EIM)] qui peuvent rarement présenter des troubles à prédominance psychiatrique plutôt que des signes neurologiques (Bonnot et al., 2014). Troisièmement, même là où un traitement spécifique n'est pas disponible, le diagnostic peut avoir des implications importantes pour les aspects des soins du patient, par exemple, les nombreux aspects médicaux et neurologiques comorbidités du syndrome de microdélétion du 22q11.2 et d'autres variants du nombre de copies génomiques (CNV, Copy Number Variant). Quatrièmement, une connaissance accrue sur les associations entre les troubles psychotiques et médicaux va probablement attirer l'attention sur le besoin de recherche sur les mécanismes biologiques sous-jacents à ces associations, par exemple, la survenue d'une déficience intellectuelle, avec autisme et épilepsie chez les individus porteurs d'un ensemble de CNV et qui confèrent également un risque élevé de troubles psychotiques (Rees et al., 2014).

3.9 Génétique

Les facteurs « étiologiques » sont des mécanismes spécifiques impliqués dans le développement d'une maladie. De nombreux facteurs de risque pour la schizophrénie ont été discutés ci-dessus. Cependant jusqu'à très récemment, il n'y avait que peu d'informations sur des mécanismes étiologiques spécifiques de la Schizophrénie. Récemment, deux domaines de recherche illustrent des exemples de progrès dans la compréhension des mécanismes causaux : les **études de la structure cérébrale** fondées sur la neuro-imagerie ; et la mise en évidence de différences dans **les fréquences des variants dans la séquence d'ADN** dans les études à l'échelle du génome entier. Cependant, nous manquons encore d'une vision complète d'une théorie de l'étiologie qui permettrait à la fois d'avoir des tests diagnostiques et de trouver des traitements spécifiques permettant d'inverser les mécanismes étiologiques.

Neuro-imagerie et hypothèse neuro-développementale.

Des études en neuro-imagerie ont montré des différences dans la structure cérébrale entre les patients avec schizophrénie et les témoins, mais il y avait une controverse quant à savoir si elles

étaient dues à un développement cérébral anormal pendant l'enfance (hypothèse neurodéveloppementale) ou à des changements dégénératifs à un âge plus avancé (hypothèse neurodégénérative). L'étude de la schizophrénie infantile (Childhood Onset Schizophrenia, COS) à l'Institut national américain de santé mentale [National Institute of Mental Health (NIMH)] a produit des preuves solides en faveur de l'hypothèse neuro-développementale (Driver et al., 2013, Driver et al., 2020, Rapoport et al., 2012).

Ces chercheurs ont suivi 125 patients atteints de COS (schizophrénie avec début avant 13 ans) pendant l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte, en utilisant des analyses longitudinales d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et des évaluations cliniques approfondies. Ils ont également étudié des enfants atteints de troubles psychotiques qui ne répondaient pas aux critères diagnostiques de schizophrénie (« psychose atypique »), les frères et sœurs de patients atteints de COS et des enfants témoins normaux.

« L'élagage » (élimination sélective) des synapses neuronales appelé « pruning » se produit normalement pendant l'adolescence, vraisemblablement pour augmenter l'efficacité des connexions synaptiques. Les patients atteints de COS, par rapport aux psychoses atypiques, aux frères et sœurs sains et aux témoins, perdent progressivement 7 à 8 % de plus de matière grise corticale et sous-corticale (neurones) à l'âge de 20 ans (et leurs imageries cérébrales ressemblent au cerveau des patients adultes atteints de schizophrénie), ce qui soutient l'hypothèse d'un élagage synaptique excessif. D'autres techniques de neuroimagerie ont démontré une « connectivité » réduite dans certaines régions du cerveau.

Résultats génétiques

GWAS – variants communs. Des études de jumeaux et des familles suggèrent que 65 à 85 % de la vulnérabilité à la schizophrénie s'explique par des différences génétiques. Les premières études génétiques de la schizophrénie étaient limitées à un petit nombre de loci génomiques (liés à des neurotransmetteurs modifiés par des médicaments antipsychotiques) et à des cohortes de dizaines ou de centaines d'individus. Ces études n'ont pas été productives. Au cours des années 2000, des programmes à grande échelle ont permis de déterminer la séquence complète du génome humain et d'identifier des millions de loci génomiques où la séquence d'ADN diffère chez de nombreux individus (« variants communs »). Des technologies abordables de « puces à ADN » ont été développées pour analyser avec précision des centaines de milliers ou des millions de variants communs (« Single Nucleotide Polymorphisms », SNPs).

Ces puces à ADN ont été utilisées pour des études d'association pangénomique (« genome-wide association studies », GWAS). Les conclusions de ces études sont que les variants communs ne sont généralement responsables que de très petites augmentations du risque de développer la schizophrénie (par exemple, 10 % ou moins), ce qui est logique : un variant ne serait pas si fréquent dans une population donnée s'il entraînait en général une maladie grave. Par conséquent, des cohortes de dizaines ou de centaines de **milliers** de cas et de témoins ont été nécessaires pour obtenir des preuves statistiquement significatives de l'association d'un variant commun au risque de maladie.

Pour réaliser ces études à large échelle, des généticiens spécialisés en génétique psychiatrique et des psychiatres ont formé le Psychiatric Genomics Consortium (PGC), une collaboration internationale incluant de nombreux groupes de recherche qui ont accepté de combiner les données de leurs études en utilisant un contrôle qualité et des analyses statistiques rigoureux.

Le PGC a réalisé 3 grandes analyses GWAS (Genome-wide association studies) de la schizophrénie avec des cohortes de plus en plus importantes en taille. La première analyse en 2011 a identifié 5 loci génomiques avec des preuves significatives d'association avec la schizophrénie, la deuxième analyse en 2014 en a rapporté 108, et l'analyse la plus récente de 76,755 cas et 243,649 témoins en a détecté 287 (Trubetskoy et al., 2022). On s'attend à ce que ce nombre augmente lorsque des cohortes plus importantes seront étudiées.

Des variants communs peuvent être trouvés dans les exons (les séquences codantes des gènes), les introns (segments non codants des gènes), les régions connues pour réguler les niveaux d'expression des gènes ou enfin dans les régions de grande taille entre les gènes. Il n'est pas toujours possible de déterminer si un variant particulier influencera le fonctionnement de gènes spécifiques, mais il existe des méthodes bio-informatiques pour l'estimer. On peut ensuite examiner les caractéristiques de l'ensemble des gènes impliqués dans la schizophrénie sur la base de l'ensemble des variants associés dans les GWAS. Par exemple, dans la récente étude PGC, des analyses bioinformatiques supplémentaires ont produit une liste de 120 gènes "priorisés" susceptibles de jouer un rôle dans l'étiologie de la schizophrénie chez certains individus. De même, on peut comparer si les résultats de GWAS pour différents troubles impliquent les mêmes régions génomiques.

L'ensemble des gènes impliqués semblait avoir plusieurs caractéristiques communes :

- Ils sont souvent impliqués dans le développement et le fonctionnement des synapses – les connexions entre les neurones (Hall et al., 2015 ; Schizophrenia Workgroup, 2013).
- Ils sont relativement intolérants aux changements de séquence dans leurs exons, suggérant qu'ils sont essentiels au fonctionnement.
- Ils sont plus susceptibles d'être également associés à un risque accru de troubles du spectre de l'autisme et de déficience intellectuelle.(Brainstorm Consortium et al., 2018)

GWAS – variants du nombre de copies. Les puces à ADN utilisées dans les GWAS peuvent également détecter des segments d'ADN (10 000 acides nucléiques ou plus, sur les 3,3 milliards de paires de base du génome) qui sont soit dupliqués (« duplicated »), soit supprimés (« deleted ») sur un ou les deux chromosomes (variation dans le nombre de copies, « copy number variants », **CNV**). Un ensemble de CNV très rares sont beaucoup plus fréquents dans la schizophrénie, chacun produisant une augmentation importante du risque (par exemple, 10 fois plus) (Marshall et al., 2017, Rees et al., 2014). La plupart sont également associés à l'autisme/TSA, à la déficience intellectuelle et/ou à l'épilepsie, et ils entraînent des complications médicales significatives. Seulement, de l'ordre de **2 %** des patients atteints de schizophrénie sont porteurs de l'un de ces CNVs (davantage chez les patients atteints de COS), mais le dépistage précoce de ces CNVs chez les patients peut fournir des informations cliniques utiles. Les tests pour identifier des CNVs, appelés « Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) est une technique d'étude disponible en routine dans les laboratoires spécialisés de génétique clinique en France.

Tableau 3 : Syndromes génétiques et CNVs retrouvés le plus souvent dans les psychoses

Type de mutation	Pathologies
Répétition de triplets	Maladie de Huntington juvénile (9/1,000,000 [†]) (6% de l'ensemble des cas de MH)
Anomalie Chromosomique	Klinefelter (47, XXY aneuploidie ; <i>de novo</i> ; 0.06-0.09% [†]) Turner (<i>de novo</i> ; absence complète/partielle du ChrX; 1-5/10,000 [†])
Variants génomiques de nombre de copies (copy number variants ; CNV)	Syndrome de Prader-Willi (SPW ; 15q11-q13, mutations hétérogènes ; 1-9/100,000 [†])
	1q21.1 délétion (0.17%*) ; 1q21.1 duplication (0.13%*)
	NRXN1 (délétions des exons du gène neurexin-1 ; 0.18%*)
	3q29 délétion (0.082%*)
	Williams-Beuren région (7q11.23) duplication (0.066%*)
	15q11-q13 duplication (SPW/SA region) (0.083%*)
	15q11.2 délétion la plus commune dans la région SPW/SA (0.59%*)
	15q13.3 délétion (0.14%*)
	16p11.2 duplication (0.35%*)
	16p13.11 duplication (0.31%*)
	22q11.2 délétion syndrome (0.29%*)

Légende : † Les fréquences d'un syndrome dans la population. * La fréquence de chaque CNV parmi les personnes atteintes de schizophrénie dans la plus grande méta-analyse (12 029-21 269 cas, 24 851-81 821 témoins).(Rees et al., 2014)

Séquençage du génome. Dans les années 2010, il est devenu possible et plus en plus abordable d'analyser la séquence de l'ensemble du génome d'un individu ou de « l'exome » (les segments de gènes qui codent pour des protéines ou des facteurs de régulation des gènes). Des études de séquençage de l'exome ont été utilisées pour rechercher des variants dans la séquence de l'ADN très rares (« Variants Ultra-Rares », URV) ayant un impact important sur le risque de maladie. Une analyse combinée des études de séquençage de l'exome de la schizophrénie (24 000 cas et 97 000 témoins) a identifié 10 gènes dans lesquels les patients étaient significativement plus susceptibles que les témoins d'avoir un URV, avec 22 gènes supplémentaires considérés comme très susceptibles d'être associés selon des critères statistiques moins stricts (Singh et al., 2022).

De grandes cohortes sont nécessaires car de nombreux gènes différents peuvent affecter le risque de développer une schizophrénie, et très peu de patients sont porteurs des URV dans chaque gène. Des études plus vastes de séquençage de l'exome ou de nombreuses études de séquençage du génome entier seront nécessaires pour fournir une compréhension complète de la base génétique de la schizophrénie et pour rendre les tests cliniques plus utiles (cf. ci-dessous).

Mécanismes étiologiques : Complément 4 et élagage synaptique. En 2016, McCarroll et ses collègues ont présenté une nouvelle analyse des données GWAS sur la schizophrénie (Sekar et al., 2016). Le résultat le plus significatif dans les méta-analyses PGC est trouvé dans une large région du chromosome 6 qui contient les gènes de l'antigène des leucocytes humains qui jouent un rôle central dans l'immunité. Le pic d'association était localisé proche du gène du complément 4 (C4), un composant de la réponse immunitaire qui est également nécessaire pour l'élagage synaptique. Les auteurs avaient connaissance du fait que différentes personnes portent un nombre différent de copies des gènes apparentés C4a et C4b.

Ces chercheurs ont développé des tests pour identifier les différentes formes des gènes du C4. Ils ont testé plusieurs centaines d'individus et développé un algorithme pour prédire les génotypes C4 des individus en se basant sur les génotypes des variants communs de la région. Ils ont utilisé des données GWAS et des données d'expression génique (niveaux d'ARN messager de C4) provenant de tissus cérébraux post-mortem pour développer un algorithme prédictif des niveaux d'expression cérébrale de C4 basé sur des génotypes des variants communs. Ils ont montré que le signal d'association sur le chromosome 6 pouvait s'expliquer par le niveau d'expression cérébrale de C4a prédit de chaque individu.

Il semble probable, bien que non encore prouvé, qu'un C4a cérébral élevé soit l'un des nombreux facteurs qui peuvent augmenter l'élagage synaptique pendant le développement du cerveau et que cela joue un rôle dans le développement de la schizophrénie. De nombreux chercheurs tentent maintenant de comprendre le rôle du système du complément et de l'élagage synaptique dans la schizophrénie (Germann et al., 2021, Woo et al., 2020).

La schizophrénie comme maladie multifactorielle. La théorie actuelle la plus généralement acceptée de l'étiologie de la schizophrénie est qu'il s'agit d'une maladie complexe et multifactorielle. Des centaines ou des milliers de variants génétiques communs dans l'ensemble du génome interagissent (**hérédité polygénique**) pour expliquer une proportion substantielle du risque de développer une schizophrénie. Les variants de séquence rares et les variants structuraux de plus grande taille (CNV) ont des effets importants sur certains patients, mais des études de séquençage beaucoup plus vastes seront nécessaires pour obtenir une compréhension complète des contributions des différents types de différences génétiques. Il est probable que de nombreux facteurs de risque non génétiques discutés dans les chapitres précédents (consommation de substances, infections maternelles, complications à la naissance...) interagissent avec des facteurs génétiques pour déterminer qui tombe réellement malade. Des progrès substantiels sont en cours et il est

probable que nous en saurons suffisamment sur les mécanismes étiologiques dans un avenir proche pour permettre le développement de traitements plus spécifiques pour la schizophrénie.

Autres étiologies

En pratique, des symptômes psychotiques sont observés chez des patients présentant de nombreuses maladies médicales, neurologiques et génétiques de l'enfant et de l'adolescent, bien que la fréquence et les caractéristiques cliniques de ces associations ne soient pas bien étudiées (Trifiletti and Packard, 1999). Ainsi des symptômes psychotiques peuvent se présenter dans le cadre d'un syndrome qui comprend des symptômes physiques (par exemple, le syndrome de Prader-Willi), ou ils peuvent prédominer un tableau clinique au début de conditions systémiques comme dans des maladies auto-immunes comme par exemple, lupus érythémateux disséminé (cf tableau 4). Le bilan des enfants présentant des troubles psychotiques est difficile en raison du grand nombre de facteurs organiques possibles, beaucoup d'entre eux étant assez rares – Benjamin et al. ont décrits 60 maladies congénitales et acquises qui peuvent se présenter comme une psychose organique chez les jeunes (Benjamin et al., 2013) - et du fait de la variabilité du mode d'apparition et de l'évolution de certains des maladies (cf tableau 5).

Tableau 4 : Principales étiologies auto-immunes ou infectieuses générant des troubles psychotiques
(Extrait et traduit de Giannitelli et al., 2018)

Maladies Auto-immunes	Traitement
Encéphalite avec AC Anti-NMDA receptor	Corticostéroïdes + ImmunoGlobuline IV, échange plasmatique; agents immunosuppresseurs et traitement par anticorps monoclonal spécifique du CD20 (rituximab)
Lupus érythémateux systémique (LES), ou lupus érythémateux disséminé neuro-psychiatrique	Hydroxychloroquine, corticostéroïdes, agents immunosuppresseurs
Encéphalopathie autoimmune associée à une pathologie thyroïdienne	Méthylprednisolone, L-thyroxine, thyroïdectomie
Maladies infectieuses	
Maladie de Lyme	Antibiothérapie (i.v. quand atteinte neurologique)
Toxoplasmose	Antibiothérapie
Encéphalite virale	Traitement anti-viral ciblé ; corticostéroïdes; traitement anti-épileptique

Le tableau répertorie les troubles auto-immuns et infectieux les plus susceptibles de présenter des symptômes psychotiques. La catégorie auto-immune comprend principalement l'encéphalite à anticorps anti-récepteur NMDA, le lupus et les pathologies thyroïdiennes auto-immunes. La catégorie infectieuse comprend la maladie de Lyme - causée par une infection à *Borellia* due à des piqûres de tiques - ainsi que la toxoplasmose et l'encéphalite causée par divers virus tels que l'herpès.

Tableau 5 : Principales causes d'Erreurs Innées du Métabolisme induisant des troubles psychotiques
(Extrait et traduit de Giannitelli et al., 2018)

ERREURS INNEES DU METABOLISME	COMMENTAIRE
Traitements médicamenteux disponibles	
Xanthomatose CérébroTendineuse (synthèse des acides biliaires)	Acide chénodésoxycholique
Hyperhomocystéinémie (transport/métabolisme des cobalamines et des folates)	Hydroxycobalamine et apparentés ; bétaine orale
Niemann-Pick type C (métabolisme des sphingolipides)	Miglustat
Wilson (transport du cuivre)	Agents chélatants
Régimes d'intervention précoce disponibles	
Porphyries aiguës (biosynthèse de l'hème)	↑ carbohydate, hème arginate
Acidémie propionique (acidurie organique à chaîne ramifiée)	↓ protéine; ↑ L-carnitine, biotine
Déficit en ornithine transcarbamylase (cycle de l'urée)	↓ Protéine ; TTT Ammonul
Maladie urinaire du sirop d'érable (acidurie organique à chaîne ramifiée)	↓ Acides aminés ramifiés ; ↑ isoleucine, valine
Grefe de cellules souches hématopoïétiques disponibles	
α- et β--mannosidose, oligosaccharidose	
Krabbe (métabolisme des sphingolipides)	
Leucodystrophie métachromatique (métabolisme des sphingolipides)	
Mucopolysaccharidoses de type IIIa-d (lysosomales)	
X-adrénoleucodystrophie	↓ VLCFA saturés (acides gras à très longue chaîne)
Uniquement traitements symptomatiques disponibles	
Neuroferritinopathie (accumulation de fer dans le cerveau)	Avec surveillance nutritionnelle (apport calorique approprié)

Le tableau 5 répertorie les troubles de cette catégorie les plus susceptibles de présenter des symptômes psychotiques, regroupés selon les traitements disponibles – médicaments, régime ou greffe de cellules souches. Des essais de thérapie génique sont également en cours pour certains EIM. La colonne de droite du tableau mentionne quelques détails supplémentaires sur les traitements ou les mécanismes. Ces troubles sont des exemples de la raison pour laquelle la détection des causes médicales traitables de la psychose est si importante.

Un algorithme pratique pour évaluer les facteurs organiques chez les enfants et les jeunes adolescents atteints de troubles psychotiques, est proposé en annexe 4 en se concentrant sur les maladies accessibles à un traitement spécifique.

3.10 Conseil génétique et tests génétiques

Conseil génétique basé sur les antécédents familiaux. Le conseil génétique psychiatrique traditionnel est basé sur le schéma des diagnostics psychiatriques au sein de chaque famille. Le conseil génétique pour la schizophrénie est le plus souvent recherché par les personnes ayant un frère ou un parent atteint de schizophrénie, qui s'intéressent à la probabilité que la schizophrénie survienne chez elles-mêmes ou chez leurs enfants. Actuellement, les antécédents familiaux restent le meilleur prédicteur du risque de schizophrénie pour tout individu.

Il y a eu de nombreuses études sur les risques de schizophrénie pour différents types de membres de la famille. Certaines de ces études ont mené des entretiens avec des proches de personnes atteintes de schizophrénie ou d'autres troubles psychiatriques par rapport à des proches de personnes témoins. D'autres études ont utilisé des informations provenant de grands registres nationaux de santé tenus dans certains pays.

Le tableau suivant a été présenté (en anglais) sur le site Web d'un organisme canadien de conseil génétique, « Genetics Education Canada – Knowledge Organization » (Genetics Education Canada - Knowledge Organization, 2022) :

Membre de la famille touché par la schizophrénie	Estimation du risque empirique de la schizophrénie
Population (pas d'histoire familiale)	1%
Frère ou sœur	7-10%
Jumeau fraternel (dizygote)	7-28%
Jumeau identique (monozygote)	33-65%
Un parent (père ou mère)	7-16%
Deux parents (père et mère)	27-67.5%
Un frère/sœur et un parent	15-17%
Parent au deuxième degré (oncle, demi-frère...)	2.5%

Le tableau 6 présente une fourchette de pourcentages pour chaque catégorie de membre de la famille, en raison des différences dans les résultats des études toutes bien conçues. Par exemple, 7 à 10 % des personnes ayant un frère ou une sœur atteint de schizophrénie développeront elles-mêmes une schizophrénie, comparativement à environ 1 % de l'ensemble de la population. Le plus grand risque concerne les personnes dont un jumeau identique ou deux parents sont atteints de schizophrénie.

Les études familiales qui sont résumées dans le tableau incluaient principalement des patients adultes (mais incluait une petite proportion dont la maladie avait débuté dans l'enfance) et des membres de leur famille. Il existe des études qui montrent que les membres de la famille sont plus à risque si la personne malade dans la famille a un âge plus jeune plutôt que plus avancé au début (Peralta and Cuesta, 2007, Sham et al., 1994). Mais dans la seule grande étude pertinente portant sur des patients atteints de schizophrénie infantile (N = 148), 5 % des parents souffraient de schizophrénie et 4 % souffraient d'un trouble de la personnalité schizotypique, une affection plus bénigne qui semble être génétiquement liée à la schizophrénie (Asarnow et al., 2001). Ces risques sont similaires à ceux observés pour les membres de la famille des patients adultes atteints de schizophrénie.

Des études de grands registres nationaux de santé montrent également une légère augmentation du risque de schizophrénie chez les proches parents de personnes atteintes d'autres troubles psychiatriques. Par exemple, le risque de schizophrénie est environ le double du risque dans la population générale pour les frères et sœurs de personnes atteintes de trouble bipolaire ou de trouble

dépressif majeur (Aukes et al., 2012) ou pour les parents de personnes atteintes d'autisme (Daniels et al., 2008).

Tests génétiques.

Variantes de nombre de copies (CNV). Pour les enfants et les adolescents atteints de schizophrénie, le test génétique le plus courant est une puce à ADN qui détecte de grands segments rares d'ADN qui peuvent être dupliqués ou supprimés chez certains individus, ce qui peut parfois produire des changements tels que des malformations physiques, des anomalies cognitives, psychiatriques et/ ou des problèmes médicaux (comme décrit ci-dessus). Il existe 15 à 20 CNV qui augmentent considérablement le risque de schizophrénie chez une personne (CNV « à haut risque » ; environ 10 fois ou plus que le risque dans la population générale). Dans des études portant sur de grandes cohortes de patients avec schizophrénie, environ 2 % des patients ont l'un de ces CNV (Marshall et al., 2017, Rees et al., 2014). La plupart d'entre eux sont également associés à un risque accru d'autisme, de déficience intellectuelle et parfois aussi d'épilepsie, ils sont donc parfois appelés « CNV neuropsychiatriques ». On ne connaît pas la raison pour laquelle des personnes porteuses du même CNV développent différents types de problèmes psychiatriques.

En France, des tests microarrays pour détecter ces CNV peuvent être prescrits par les médecins. Il a été suggéré que la fréquence de ces CNV à haut risque est plus élevée dans la schizophrénie chez les enfants que chez les adultes, mais des études beaucoup plus importantes seront nécessaires pour déterminer la fréquence réelle de ceux-ci chez des enfants avec schizophrénie. Il existe sans doute d'autres CNV à haut risque qui peuvent augmenter le risque de schizophrénie mais qui n'ont pas encore été trouvés chez suffisamment de personnes pour fournir des preuves statistiques.

Ceci n'est pas un test de diagnostic. La schizophrénie et d'autres troubles psychiatriques sont diagnostiqués en fonction des symptômes du patient au fil du temps. Il n'existe aucun test génétique qui prouve que quelqu'un est atteint de schizophrénie. Alors que les CNV à haut risque augmentent considérablement le risque d'une personne, aucun d'entre eux ne conduit à la schizophrénie dans la majorité des cas.

Certains experts estiment que tous les patients atteints de schizophrénie devraient se voir proposer une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) / [Chromosomal Microarray Analysis (CMA)] (qui sont beaucoup moins chers que les tests de séquençage). Les avantages incluent :

(1) Chacun des CNV neuropsychiatriques à haut risque entraîne également des problèmes médicaux qui peuvent nécessiter des soins ou des précautions particulières. Ceux-ci peuvent inclure des problèmes qui passent souvent inaperçus avec les soins médicaux de routine. Une fois le CNV détecté, l'enfant peut être référé à un généticien médical qui connaît quels tests supplémentaires effectuer et quels soins complémentaires à apporter.

(2) Dans certains cas, les patients ou les parents peuvent vouloir des informations sur le risque possible qu'un futur enfant soit porteur du même CNV. Dans la majorité des cas, le CNV à haut risque n'a pas été hérité d'un parent ; il s'est plutôt produit en raison d'une erreur dans le processus de copie de l'ADN d'un parent pour produire un spermatozoïde ou un ovule -- une mutation nouvelle ou « *de novo* ». Mais si quelqu'un avec un CNV a des enfants, le CNV peut être hérité. Parce que ces CNV sont rares dans la population, la plupart des patients ont le CNV sur une seule de leurs deux copies d'un chromosome particulier, de sorte que chaque enfant aurait une probabilité de 50% d'hériter du CNV s'il est localisé sur un chromosome autosome (chromosomes non sexuels). Le test des deux parents du patient peut déterminer s'il a été hérité ou si le CNV est *de novo*.

(3) Certains parents ou patients préfèrent avoir plus d'informations sur la cause de la schizophrénie. Même si un patient est porteur d'un CNV à haut risque, ce n'est pas le seul facteur de risque de schizophrénie, mais cela peut être un facteur très important.

D'autres experts ne sont pas d'accord pour dire que tous les patients devraient se voir proposer un test de puce à ADN. Ils soutiendraient qu'un CNV à haut risque ne sera généralement pas détecté et que les tests augmentent les coûts du système de soins de santé. Une option consiste à réserver les

tests de puces à ADN aux personnes ayant des retards de développement, des troubles d'apprentissage ou d'autres diagnostics psychiatriques tels que les troubles du spectre de l'autisme ou le TDAH ; ces caractéristiques peuvent identifier environ 60 % des patients qui ont des CNV à haut risque (Foley et al., 2020). Mais la plupart des enfants et des jeunes adolescents atteints de la schizophrénie ont une ou plusieurs de ces caractéristiques.

Nous sommes d'avis que les tests par puce à ADN en valent la peine pour tous les nouveaux patients avec schizophrénie qui souhaitent être testés, dans les limites des budgets de santé. Pour chaque CNV à haut risque, il existe des changements bénéfiques dans les soins médicaux et les soutiens éducatif/développementaux/reconnaissance et ciblage des besoins pour un handicap donné qui peuvent être offerts une fois que le CNV a été détecté. Nous ne refuserions pas de tester le cancer du sein, par exemple, simplement parce que la plupart des tests seront négatifs.

Séquençage du génome entier ou séquençage de l'exome. Les deux types de séquençage sont actuellement utilisés comme tests génétiques pour des patients individuels :

Le séquençage de l'exome peut détecter des variants génomiques ultra-rares (URV). Il est particulièrement utile lorsqu'une évaluation médicale complète suggère un syndrome médical génétique rare connu dont les caractéristiques peuvent inclure des symptômes psychotiques, ou chez les patients ayant des antécédents de spectre de l'autisme, de déficience intellectuelle, de retard de développement et/ou d'épilepsie (et chez qui un test de puce à ADN n'a pas détecté un CNV neuropsychiatrique). Il est particulièrement utile de séquencer l'enfant et les deux parents, car de nombreuses mutations génétiques nocives ne sont pas portées par les parents, elles sont nouvelles (« de novo ») chez l'enfant : les mutations de novo résultent d'une erreur dans la copie de l'ADN dans une des deux gamètes l'ovule ou le spermatozoïde (maternelle ou paternelle) ou lors des premières divisions du zygote. La mutation sera identifiée dans le génome de l'enfant mais ne sera présente ni chez l'un ni chez l'autre des deux parents.

La valeur du séquençage de l'exome pour la schizophrénie précoce est toujours en cours d'évaluation. Comme indiqué ci-dessus, il n'y a que 10 gènes (SETD1A, CUL1, XPO7, TRIO, CACNA1G, SP4, GRIA3, GRIN2A, HERC1, RB1CC1) dans lesquels il est prouvé que l'URV est un facteur étiologique, et 22 autres gènes avec des arguments moins forts. (Singh et al., 2022) Seuls 3% des 24 000 patients de l'étude de Singh et al. avaient un URV dans l'un de ces 32 gènes. Il n'y a pas eu d'étude de séquençage à grande échelle sur la schizophrénie infantile, mais il est possible que le séquençage de l'exome ait un "rendement" plus élevé chez les enfants parce qu'ils ont une forme plus sévère de schizophrénie et parce que certains d'entre eux ont des syndromes génétiques rares qui sont susceptibles d'être diagnostiqués tôt dans la vie.

Par comparaison, chez les patients atteints de troubles neurodéveloppementaux (TND) inexplicables (y compris l'autisme, la déficience intellectuelle et le retard de développement), une URV potentiellement nocive est détectée par séquençage de l'exome dans 36 % des cas (Srivastava et al., 2019). Des articles récents répertorient 1 586 « gènes TND à haute confiance » (Leblond et al., 2021) ou 167 « gènes de l'autisme à haute confiance » (Choi and An, 2021). Cela suggère que les variants communs jouent un rôle plus important dans la schizophrénie que dans les autres TND, et/ou que des types de variants autres que les URV et les CNV restent à découvrir par des études de séquençage du génome entier.

La détection d'un URV éventuellement nocif ne produira généralement pas d'informations qui améliorent le traitement de l'enfant, car le traitement des patients présentant des mutations spécifiques n'a pas encore été étudié. Mais le nombre de gènes pertinents augmentera à mesure que les études de séquençage deviendront plus importantes, ce qui permettra des études cliniques de groupes d'études avec des mutations similaires.

Le séquençage du génome entier détecte les URV ainsi que de nombreux autres types de variants génomiques (petites insertions et délétions, élargissement de séquences répétitives, inversions et translocations de segments d'ADN...). Il est plus puissant que le séquençage de l'exome mais aussi plus coûteux et plus difficile à interpréter, car la plupart des variants ne sont pas dans les gènes (« variants non codants ») et donc leurs effets sur la santé sont plus difficiles à prédire.

Scores de risque polygénique. Les chercheurs en génétique utilisent les données GWAS d'une grande cohorte (telle que la méta-analyse PGC de la schizophrénie) pour calculer les « scores de risque polygénique » (PRS) chez les individus d'une deuxième étude. Les scores sont des estimations du risque génétique de schizophrénie de chaque individu basé entièrement sur les variants communs. Au niveau du groupe, ces scores peuvent être utilisés pour déterminer si le risque génétique est corrélé avec d'autres variables. Cependant, les experts conviennent que ces scores ne sont pas suffisamment précis pour poser un diagnostic ou pour prédire le risque futur de développer une schizophrénie chez une personne. Par exemple, de nombreux adultes qui n'ont jamais développé de schizophrénie ont un PRS de schizophrénie dans la même gamme que les personnes atteintes de schizophrénie sévère.

Disponibilité en France. Les familles qui s'intéressent à obtenir **le séquençage du génome entier** pour leur enfant peuvent discuter avec leur psychiatre une participation éventuelle dans le programme Plan France Médecine Génomique 2025. Ce programme permet d'obtenir le séquençage pour un ensemble de « pré-indications » y compris « la schizophrénie syndromique » dont les critères cliniques, suggérant la présence d'un syndrome génétique rare, s'affichent ici : <https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/schizophrenies-syndromiques/>. L'acceptation se fait après indication validée lors de réunions de concertation clinique pluridisciplinaire. La plupart des enfants atteints de schizophrénie ne répondront pas à ces critères limités. Le séquençage est réalisé sur des deux plate-formes : Sequoia (niveau national, <https://laboratoire-segoia.fr/>) et Auragen (Rhône-Alpes, <https://www.auragen.fr/>). Les tests **ACPA pour les CNVs** sont normalement disponibles sur prescription dans les centres hospitalo-universitaires. **Le séquençage de l'exome** est également disponible dans les grands centres hospitalo-universitaires sur prescription via les laboratoires de cytogénétique qui ont accès aux plateformes hospitalières.

3.11 Consommation de toxiques

La consommation de substances comme l'alcool, les stimulants, les hallucinogènes ou le cannabis provoquent des symptômes psychotiques chez certaines personnes, dont une minorité développe une schizophrénie chronique (Alderson et al., 2017, Kendler et al., 2019, Niemi-Pynttari et al., 2013). De nombreux chercheurs ont tenté de déterminer si cela était dû à une vulnérabilité génétique préexistante à la schizophrénie et/ou aux effets biologiques directs du médicament.

Pour examiner cette question, Kendler et coll. (2019) ont étudié les données du registre médical suédois pour 7 606 personnes dont le premier épisode psychotique a été diagnostiqué comme une psychose induite par une substance (Substance-Induced Psychosis ; SIP) (Kendler et al., 2019). Pour chaque cas de psychose induite par les substances, et en se fondant sur le modèle des données diagnostiques de leurs proches du registre, ils ont calculé trois « scores de risque familial » comme indice de vulnérabilité génétique (1) à la psychose du spectre de la schizophrénie, (2) à la toxicomanie et (3) à l'abus d'alcool. Les personnes atteintes de SIP présentaient un risque familial élevé de troubles liés à l'utilisation de substances et un risque familial modérément accru de schizophrénie. Cependant, les 11% de cas de SIP qui développent une schizophrénie ultérieurement, avaient des scores de risque familial de schizophrénie les plus élevés, identiques aux individus atteints de schizophrénie mais sans SIP. Ainsi, la schizophrénie chez les gros consommateurs de drogues est probablement principalement due à une vulnérabilité génétique. La schizophrénie commence également plus tôt chez les personnes qui ont consommé des substances (Hunt et al., 2018), probablement parce que la consommation de substances provoque l'apparition d'une psychose plus tôt que cela ne se serait produit sans la consommation de substances.

La consommation de cannabis préoccupe particulièrement les chercheurs dans le domaine de la schizophrénie. Une forte consommation de cannabis est associée à un risque accru de schizophrénie (Marconi et al., 2016), et il a été suggéré que cela était dû à un effet nocif du cannabis sur le

développement neurologique (Murray et al., 2013). Hjorthøj et coll. ont étudié si le cannabis augmentait directement le risque de schizophrénie chez certaines personnes, probablement en interagissant avec des facteurs de risque génétique et autres (Hjorthøj et al., 2021). Ils ont émis l'hypothèse que la prévalence de la schizophrénie devrait augmenter en raison de la consommation accrue de cannabis et de la puissance accrue du cannabis vendu. Dans les données des registres danois de 1972 et 2016, la proportion de cas de schizophrénie pouvant être attribués à l'abus de cannabis est passée de 2% à 6-8% entre 1995-2010, soutenant l'hypothèse d'une composante d'effet direct du cannabis.

Ainsi, la consommation de substances provoque des symptômes psychotiques chez certaines personnes, dont une minorité développe alors une schizophrénie d'apparition plus précoce. Cela est probablement dû principalement à une interaction de la drogue avec la vulnérabilité génétique de la personne à la schizophrénie, mais pour au moins certaines drogues telles que le cannabis, il pourrait également y avoir un effet nocif direct. Chez les patients atteints de schizophrénie, les symptômes psychotiques ont également tendance à s'aggraver lorsqu'ils abusent de substances. Bien que la légalisation du cannabis ait été accomplie dans certains pays, de nombreux pédopsychiatres craignent que cela ne conduise à une augmentation de l'incidence et de la gravité de la schizophrénie, en particulier chez les adolescents.

4. Prise en charge

4.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge sont multiples et celle-ci comprend plusieurs axes thérapeutiques : pharmacologique, psychothérapeutique patient et famille et une prise en charge scolaire.

Les trois principales phases de **traitement pharmacologique** seront discutées : l'amélioration des symptômes aigus pendant les périodes de décompensation ; la prévention des rechutes ; et le traitement d'entretien dans les cas où l'interruption du traitement ne peut pas être envisagée.

La prise en charge des **pathologies co-morbides** sera également prise en compte dans la prise en charge de l'enfant ou de l'adolescent en particuliers un épisode dépressif concomittent ou précédent l'entrée dans la SCZ.

L'exception qui contreindique la prescription d'antipsychotiques chez des patients avec SCZ est la présence d'un **syndrome catatonique**. Dans ce cas, le traitement de référence sera les benzodiazépines et si il existe une absence de réponse à celui-ci et un pronostic vital en jeu, une l'électroconvulsivothérapie sera alors proposée en urgence dans certaines situations (Centre de Référence Maladies rares à expression psychiatrique, 2021).

En parallèle du traitement symptomatique, chez l'enfant et l'adolescent un **bilan biologique et paraclinique** seront réalisés pour déterminer si un traitement étiologique doit être envisagé (bilan pour déterminer et éliminer les causes curables de SCZ) et pour disposer d'une référence de base pour les paramètres à surveiller au cours du traitement.

Les objectifs sont expliqués au patient et à sa famille, et des rendez vous médicaux réguliers sont proposés afin d'aider le patient à les atteindre. Ceux-ci peuvent être espacés lorsque la rémission se prolonge, ou rapprochés en cas d'apparition de difficultés ou de prodromes d'un nouvel épisode du trouble. Une hospitalisation peut être proposée en cas d'épisode plus sévère, ou si des explorations où l'instauration d'un nouveau traitement nécessite une surveillance particulière.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués ont été décrits dans le paragraphe 3.2 ce sont les mêmes professionnels qui vont intervenir dans la prise en charge sur une version multimodale. L'ensemble des catégories professionnelles pourra également être sollicité comme ressources pour intervenir dans le parcours de soins des épisodes psychotiques (travail avec les ergothérapeutes, psychomotriciennes, neuropsychologues pour prise en charge en psychothérapie (remédiation cognitive), relaxation (psychomotricité)... Habituellement dans cette pathologie, c'est le pédopsychiatre référent (en CMP, CMPP, Centre de Référence, Hôpital ou consultation libérale) qui coordonne les soins auprès des différents intervenants, du patient et de sa famille. Ces prises en charge seront en lien avec la coordination des soins afin de ne pas multiplier les intervenants.

Les enfants ou adolescents avec schizophrénie à début précoce sont souvent déscolarisés. Il est important de proposer une adaptation de l'emploi du temps en fonction de la stabilité et de la sévérité des troubles. Ainsi, pour les enfants ou adolescents présentant les troubles les plus sévères, il pourra être proposé un suivi en HDJ combiné à une adaptation de l'emploi du temps scolaire. En général, il y aura des réunions de suivi de la scolarité avec l'établissement scolaire concerné en interaction avec la MDPH, le rectorat, le médecin scolaire et le médecin référent avec une mise à jour des aménagements en fonction des besoins de l'enfant et de l'évolution des symptômes.

A plus long terme, l'enfant ou l'adolescent peut être suivi par un nutritionniste et ou endocrinologue du fait des effets secondaires plus fréquents des traitements antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent (Cohen et al., 2012). Il est aussi important que le médecin référent puisse guider l'enfant ou l'adolescent vers des informations sur la maladie ou les orienter ainsi que leurs familles vers des associations concernées par la pathologie. Ces associations peuvent constituer un soutien majeur et/ou partager des informations de programmes de psychoéducation. Il ne faudra pas oublier la prise en charge de la famille, et en particuliers des fratries d'enfants ayant un frère ou sœur avec schizophrénie. Il convient de proposer un espace pour leur permettre de poser des questions, de détecter d'éventuelles réactions anxieuses ou de culpabilité nécessitant un accompagnement individuel vers laquelle les orienter (associations spécialisées pour les fratries tel que Les Funambules <https://www.santementale.fr/2019/10/l-association-funambules/>, plateformes, psychothérapies individuelles, psychothérapies familiales, etc.).

Parcours scolaire

Les adaptations hors reconnaissance de handicap simple

Pour répondre au mieux aux besoins éducatifs d'un élève tout au long de sa scolarité, différents dispositifs existent qui se déclinent en :

PPRE (Programme Personnalisé de Réussite Educative) : Soutien scolaire organisé par l'équipe pédagogique.

PAP (Plan d'Accompagnement Personnalisé) : Lorsque les difficultés sont liées à un trouble spécifique des apprentissages (dyslexie, dysphasie, TDAH, ...) des aménagements pédagogiques tels que le temps scolaire pour des prises en charge extérieures, le recours à un ordinateur, des supports et des évaluations adaptées sont mis en place avec le médecin scolaire en lien avec les partenaires. Parmi les enfants avec schizophrénie à début précoce, les troubles des apprentissages se rencontrent dans le cadre de comorbidités.

PAI (Projet d'Accueil Individualisé) : Lorsqu'il s'agit de troubles de la santé, le PAI permet l'aménagement du temps scolaire et la prise de traitements au sein de l'établissement. Il peut se combiner avec un PAP, là encore avec le médecin scolaire et les partenaires.

APADHE (Accompagnement Pédagogique à Domicile, à l'Hôpital, à l'Ecole) : permet d'assurer des cours individuels auprès de l'élève (6h00 hebdomadaires maximum) lorsque sa santé le tient éloigné de son établissement scolaire. Ce dispositif relève de l'Education Nationale, les demandes se font par le biais du site de l'Académie du département de l'élève.

Par ailleurs, il existe des établissements scolaires dédiés aux élèves ayant d'importantes difficultés d'apprentissage avec ou sans reconnaissance de handicap, proposant un enseignement adapté orienté vers une formation professionnalisante : ce sont les **SEGPA** (Section d'Enseignement

Général et Professionnel Adapté) implantées dans les collèges, les **EREA** (Etablissement Régional d'Enseignement Adapté) et les **LEA** (Lycée d'Enseignement Adapté).

Projet scolaire dans un contexte de reconnaissance de handicap :

PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation) :

Lorsque les troubles de la santé d'un élève impactent durablement sa scolarité, le recours à une reconnaissance de handicap via la MDPH permet de répondre à ses besoins par la mise en œuvre d'aménagements pédagogiques étendus, d'aménagements du temps scolaire (partagé ou adapté pour assurer les soins), de mesures d'accompagnement par un·e **AESH** (Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap) ou un **SESSAD** (Service Educatif et de Soins Spécialisés à Domicile), d'aide matérielle (ordinateur, micro, ...) éventuellement d'une orientation vers une **ULIS** (Unité Localisée d'Inclusion Scolaire), une **UE** (Unité d'Enseignement rattachée à un établissement sanitaire ou médico-social). La liaison entre les différents partenaires (famille, école, santé, éducatif, MDPH) est assurée par un enseignant référent, notamment lors d'Equipes de Suivi de Scolarisation (ESS) organisée au moins une fois par an en principe.

Parcours médico-social :

Dans le champ du médico-social on retient un dispositif ambulatoire et trois principaux types de structures d'accueil spécialisées. Le **SESSAD** est un service d'accompagnement ambulatoire multidisciplinaire incluant des soins, de l'éducatif, et du soutien à la scolarité en milieu ordinaire. Le SESSAD intervient sur le lieu de vie de l'enfant (école, maison). Les **IME** sont des institutions spécialisées proposant parfois un accueil en internat, et qui accueillent des enfants et adolescents avec déficience intellectuelle associée au trouble psychiatrique ou au polyhandicap. Elles ne concernent donc pas tous les patients. Elles dispensent des enseignements spécialisés, une prise en charge éducative ainsi qu'un accompagnement par une équipe pluridisciplinaire médicalisée. Les **IMPro** sont des structures proches des IME dans leur fonctionnement et le public accueilli. Ils reçoivent plutôt des adolescents, et débouchent généralement vers une formation professionnelle adaptée au handicap pouvant aboutir à un emploi protégé ou à un poste en **ESAT** (Etablissement et Service d'Aide par le Travail). Enfin, les **ITEP** reçoivent des enfants et adolescents sans déficience intellectuelle mais avec troubles du comportement en lien avec leur pathologie qui gênent la scolarité en milieu ordinaire. Un important accompagnement éducatif y est effectué.

Parcours mixte scolarité et soins :

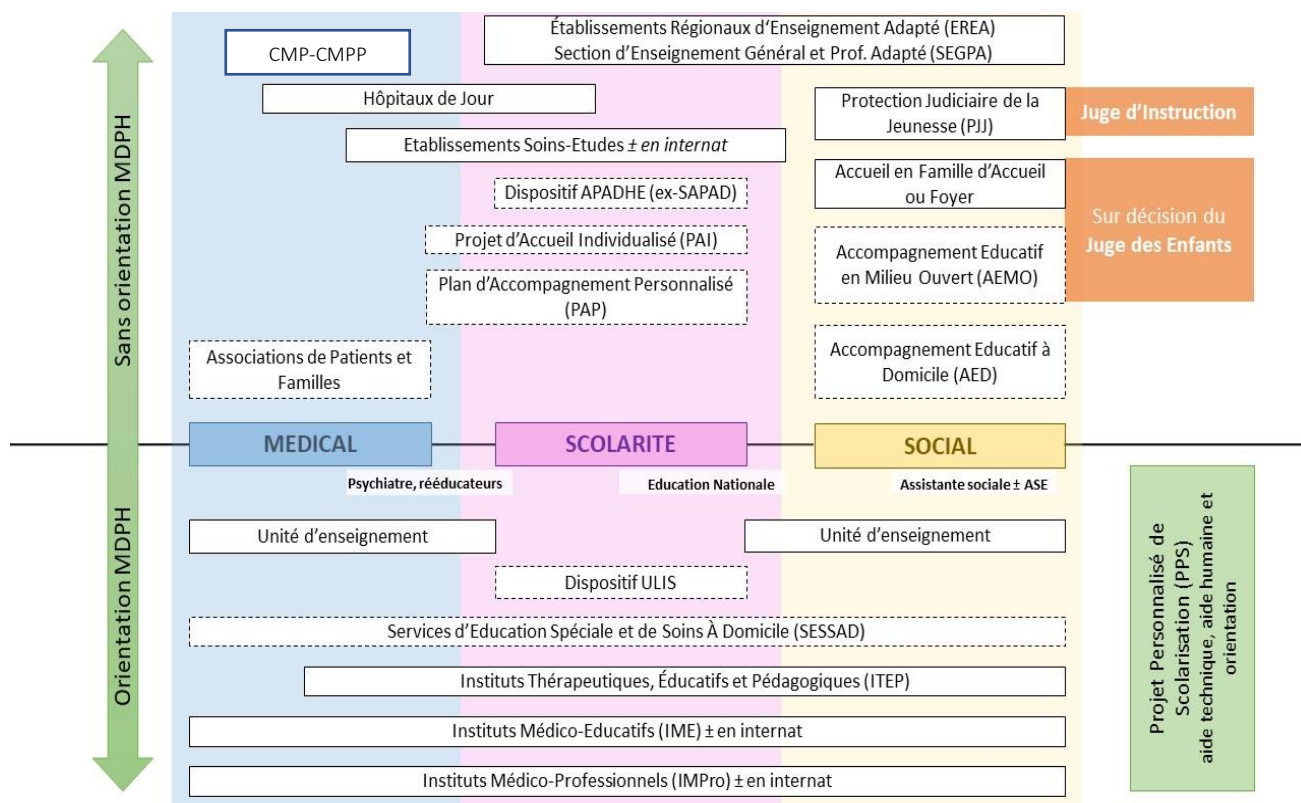
Dans le champ du soin, les **dispositifs Soins-Etudes** sont des établissements scolaires accueillant des jeunes (adolescents ou jeunes adultes) avec peu ou sans difficulté scolaire (sans troubles des apprentissages ayant nécessité l'orientation en ULIS ou en SEGPA) mais qui nécessitent un étayage quotidien par une équipe pluridisciplinaire médicalisée. Des accueils en internat sont parfois possibles, si une séparation du milieu familial semble utile aux soins. Les hôpitaux de jours accueillent des patients aux profils variés qui intègrent plus ou moins d'enseignements dans leur prise en charge. Le soin est ici au premier plan.

Parcours éducatif :

Sur le plan éducatif, plusieurs mesures d'accompagnement en ambulatoire existent lorsque l'introduction d'un tiers ou d'un soutien à l'éducation parentale est jugée nécessaire. L'AED peut être mise en place à la demande de la famille ou sur proposition de l'ASE, tandis que l'AEMO nécessite la décision d'un juge. Enfin, des programmes sociaux particuliers sont plus rarement nécessaires dans certaines situations, comme le placement d'un jeune en famille d'accueil ou foyer pendant une période plus ou moins longue et régulièrement réévaluée, ou l'assistance de la PJJ.

Le diagramme 1 récapitule les principales mesures et structures d'accompagnements en pédopsychiatrie.

Diagramme 1 : Principales mesures et structures d'accompagnements en pédopsychiatrie



Le Diagramme 1 ci-dessus synthétise les principales mesures et structures d'accompagnements susceptibles d'être proposées aux enfants et adolescents avec schizophrénie à début précoce, ainsi que les autres professionnels impliqués. Les dispositifs encadrés par des pointillés sont des aménagements en milieu ordinaire, tandis que les dispositifs encadrés par un trait plein sont des structures spécialisées dont certaines d'entre elles sont accessibles avant même la réalisation d'un dossier MDPH.

4.3 Recherche de contre-indications au traitement

Dans un premier temps, il faut cliniquement examiner l'enfant et l'adolescent initialement puis à chaque visite et établir une fiche de suivi avec :

- Mesure de son périmètre abdominal et son indice de masse corporelle (IMC), seul indice validé par l'Organisation mondiale de la santé pour évaluer la corpulence d'un individu en se basant sur son poids et sa taille.
- Mesure de la tension artérielle, le pouls et la température.
- Évaluation du stade pubertaire

Un bilan biologique et paraclinique sera ensuite conduit afin de rechercher des contre indications au traitement (cf annexe 4 et tableau 7) puis au cours des visites de suivi des effets secondaires du traitement.

- Bilan biologique standard de la psychose : préthérapeutique (NFS Plaquettes, ionogramme sanguin, bilan hépatique (ALAT, ASAT, gammaGT, Bilirubine normale conjuguée, glycémie à jeun, insulinémie), immunologique, infectieux, biochimique et endocrinologique spécifique dont bilan thyroïdien.
- ECG (préthérapeutique)

- Evaluer les traitements déjà reçus et les prescriptions susceptibles de générer des interactions médicamenteuses comme par exemple des traitements par thymo-régulateurs (carbamazépine, valproate de sodium, sels de lithium..) déjà en cours lors de l'admission, par inducteurs enzymatiques (carbamazépine, barbituriques, phénytoïne.) ou inhibiteurs enzymatiques ayant une action sur le système nerveux central (IMAO)

4.4 Prise en charge thérapeutique pharmacologique

La prise en charge va différer en fonction du contexte aigu ou chronique.

Pour les patients avec **épisodes aigus**, il s'agit de traiter les épisodes de décompensation pendant lesquels le fonctionnement est le plus altéré et les symptômes les plus marqués (en particulier les symptômes positifs et la désorganisation).

Cette étape passe par la prescription de psychotropes, en particulier des antipsychotiques de seconde génération, traitement pharmacologique de première intention des schizophrénies à début précoce. En fonction de l'état du patient, il pourra être proposé d'autres traitements à visée symptomatique comme de la mélatonine pour des difficultés d'endormissements ou des correcteurs des antipsychotiques, médicaments utilisés pour corriger les effets secondaires des antipsychotiques, comme améliorer le tremblement, la sécheresse de la bouche, l'hypotension orthostatique bénigne, les dyskinésies.

Le traitement pourra se faire en ambulatoire lors des consultations avec le pédopsychiatre référent, ou au cours d'une hospitalisation de jour ou de temps plein. La prise en charge vise alors à une diminution voire une disparition des symptômes dans les meilleurs cas. Cet objectif médical doit tenir compte du patient et de ses proches, une rémission fonctionnelle pouvant être priorisée à une rémission symptomatologique complète pour conserver une tolérance acceptable aux traitements et respecter le souhait du malade (Lahera et al., 2018).

Une fois que le trouble est stabilisé, l'objectif est en effet d'abord celui de **la prévention des rechutes**. Pour le premier traitement d'un enfant ou d'un adolescent de moins de 15 ans, on continue normalement le traitement antipsychotique pendant 1-2 ans, après rémission des symptômes psychotiques, avant d'essayer de le diminuer quand l'état est stable pour obtenir la dose minimale efficace. Si possible, on essaie de l'arrêter si les symptômes ne ré-apparaissent pas pendant la période de la diminution.

A long terme, dans la plupart des cas, les symptômes reviennent pendant la période de diminution du traitement pharmacologique, ou bien le patient reste trop instable pour envisager une diminution. Dans ce contexte il est important de maintenir un suivi de soins régulier avec un **traitement d'entretien** à la dose minimale efficace pour éviter les rechutes. Mais dans certains cas, la maladie évolue vers un autre diagnostic (ex., les troubles bipolaires ou dépressifs) ce qui requiert un traitement différent. Dans de rares cas, les symptômes disparaissent définitivement.

Cela passe par la prescription au long cours d'un traitement antipsychotique de fond à la dose minimale efficace et tolérée, le plus souvent en monothérapie.

Il faut veiller à prévenir les discontinuités dans la prise du traitement, en aidant le patient à mettre en place des rappels ou astuces pour éviter les oublis. En dernier recours (mauvaise compliance au traitement entraînant des rechutes) des formes injectables retard peuvent être proposées chez les jeunes. Avant 15 ans, la présence de la famille est en général impliquée dans les soins, ce qui permet une bonne compliance au traitement.

Pour les patients et leurs proches, il existe des **associations de patients** (annexe 2) et des **programmes de psychoéducation** (groupe Profamille par exemple) ou d'autres interventions qui

visent à expliquer le trouble, déstigmatiser, et à permettre aux patients et familles d'acquérir une expertise (pour plus de détails, voir la partie Psychothérapies, 4.7). Des aménagements de l'environnement du patient peuvent être proposés, notamment sur le lieu scolaire (PAP, PAI, PPS, orientation en établissement scolaire adapté) (cf. section aménagements).

Les séquelles des SCZ peuvent altérer la trajectoire du développement émotionnel, cognitif et social chez les enfants et les jeunes si elles ne sont pas traitées. Des interventions précoces et appropriées peuvent améliorer les résultats et il est important de connaître les meilleures pratiques dans la gestion de pharmacothérapie des enfants et des jeunes atteints de troubles du spectre de la schizophrénie (Abidi et al., 2017).

Une prise en charge pharmacologique est recommandée dès que le diagnostic de schizophrénie précoce est retenu en association aux autres mesures thérapeutiques telles que les psychothérapies et les interventions psychosociales (Driver et al., 2020, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013).

A l'heure actuelle, et compte tenu des données de la littérature, il n'est pas licite d'utiliser les antipsychotiques de 1^{ère} génération (AP1G) qui ne sont pas plus efficaces et sont moins bien tolérés (plus d'effets indésirables) que les antipsychotiques de 2^{ème} génération (AP2G) ; les AP2G ont par ailleurs démontré une efficacité supérieure au traitement placebo (McClellan et al., 2013).

En France, les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) chez l'enfant et l'adolescent concernant les antipsychotiques portaient uniquement, jusqu'en 2007, sur les antipsychotiques de première génération (Cohen et al., 2012). Depuis, la seule spécialité ayant une AMM pour la prise en charge pharmacologique de la schizophrénie précoce par AP2G est l'aripiprazole (dès l'âge 15 ans) bien qu'en pratique l'usage de la rispéridone et de la quétiapine (AMM à l'âge de 18 ans) soit largement répandu. L'équivalent de l'AMM aux Etats-Unis d'Amérique (approbation par la U.S. Food & Drug Administration - <https://www.fda.gov/>) autorise l'utilisation de ces molécules dès l'âge de 13 ans dans les schizophrénies à début précoce. Concernant la rispéridone, elle possède une AMM en France à partir de l'âge de 5 ans dans le traitement symptomatique de courte durée, des troubles du comportement qui sont associés à une déficience intellectuelle et les syndromes autistiques entre 6 et 11 ans ; ainsi que pour les schizophrénies et les psychoses à partir de 18 ans comme mentionné précédemment.

Dans ce contexte, on privilégie d'emblée les antipsychotiques de seconde génération (AP2G) afin d'éviter trop d'effets secondaires plus fréquents dans les psychoses à début précoce.

La réponse au traitement est généralement basée sur les symptômes positifs et négatifs évalués à l'aide de la Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987c, Kay et al., 1987, Kay, 1987b) ; et sur le fonctionnement global évalué à l'aide de l'échelle Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I) (Guy, 1976, Driver et al., 2020).

En cas de forme résistante au traitement pharmacologique (définie chez l'adulte par l'échec d'au moins 2 antipsychotiques différents chacun à bonne dose et sur une durée suffisante d'au moins 6-8 semaines), l'utilisation de la clozapine est recommandée avec une surveillance étroite de sa tolérance. Malgré son AMM à partir de 16 ans, son utilisation devrait être discutée chez l'enfant et adolescent plus jeune qui présente une forme résistante de schizophrénie précoce. De plus, la clozapine présente une meilleure réponse et a un meilleur bénéfice-risque dans la schizophrénie à début précoce que l'halopéridol (AMM à partir de l'âge de 13 ans pour les schizophrénies précoces et résistantes ; FDA à partir de l'âge de 18 ans) et l'olanzapine (AMM à partir de l'âge de 18 ans ; FDA à partir de l'âge de 13 ans) (Driver et al., 2020, Kasoff et al., 2016, Schneider et al., 2014, Schneider et al., 2015). Enfin, la clozapine possède également une meilleure réponse dans les schizophrénies précoces que son utilisation dans celles de l'adulte (Abidi et al., 2017, Findling et al., 2011).

La limitation de clozapine aux formes résistantes aux antipsychotiques standards est dûe au **risque élevé d'agranulocytose** (0.5-1%) pendant le traitement avec clozapine. Donc, selon l'AMM

(https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15021_LEPONEX_PIS_RI_Avis2_CT15021.pdf), en France comme dans les autres pays, la prescription de clozapine requiert une surveillance à vie du nombre de globules blancs (GB) et de polynucléaires neutrophiles (PNN). En bref, le médecin doit effectuer un numération - formule sanguine une fois par semaine pendant les 18 premières semaines et au moins toutes les quatre semaines par la suite. Le médecin a la responsabilité de valider les résultats des GB et PNN pour chaque bilan et de les renseigner dans le livret clozapine, remis au pharmacien avant de renouveler chaque ordonnance. L'AMM liste la conduite à tenir selon les nombres de cellules : continuer le traitement (GB $\geq$ 3500 et PNN $\geq$ 2000) ; continuer le traitement et contrôler la NFS deux fois par semaine jusqu'à ce que les numérations se stabilisent ou augmentent (GB entre $\geq$ 3000 et $<$ 3500 ; ou PNN entre $\geq$ 1500 et $<$ 2000) ; ou arrêter immédiatement le traitement par LEPONEX, contrôler la NFS tous les jours jusqu'à normalisation hématologique et surveiller les signes d'infection et ne pas réexposer le patient à la clozapine (GB $<$ 3000 ou PNN $<$ 1500).

Une surveillance initiale des patients traités par clozapine pour myocardite est également recommandée dans de nombreux pays (Knoph et al., 2018) ; les directives australiennes sont un modèle utile https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/PD2012_005.pdf. (Ronaldson et al., 2011)

Malgré les risques élevés de ces complications rares, un traitement par clozapine peut être très efficace dans les schizophrénies à début précoce, donc il est recommandé « d'offrir » un essai de traitement par clozapine à chaque patient dont les symptômes n'ont pas été améliorés par deux autres antipsychotiques de deuxième génération, et dont le patient et la famille acceptent la recommandation et peuvent suivre le protocole de surveillance.

De façon plus générale, en cas de pharmacorésistance et/ou des effets indésirables répétés ou graves, un bilan de comorbidités (inflammatoire-infectieux, génétique, métabolique, pharmacogénétique) devrait être discuté (cf 5.4 Examens complémentaires et annexe biologique 4). Concernant le bilan pharmacogénétique (prestations non-remboursées), un génotypage du cytochrome P450 (CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 - impliqués dans le métabolisme de nombreux antipsychotiques – avec recherche des anomalies du métabolisme de type lent ou ultrarapide doit être discuté, notamment des gènes CYP2D6, CYP1A2 et CYP2C19 (Thummler et al., 2018, van der Weide and Hinrichs, 2006).

4.5 Effets secondaires des antipsychotiques de seconde génération

Les effets indésirables des antipsychotiques étant fréquents (plus fréquent que chez l'adulte) et parfois graves (De Hert et al., 2011, Menard et al., 2019), il est nécessaire d'associer une vigilance clinique et paraclinique systématique (tableau 7). Cette surveillance est adaptable au cas par cas en fonction du terrain du patient et des comorbidités éventuelles (Canadian Institute for Health Research, 2018, SFPEADA, 2021).

Cependant si chez les adultes, les antipsychotiques de deuxième génération ont une faible fréquence de syndrome extrapyramidal (EPS) et une fréquence modérée d'effets indésirables métaboliques, l'étude des effets indésirables des ASG évalués à court terme chez les enfants et les adolescents à partir des études pertinentes dans MEDLINE et EMBASE (1996-2010), de la Food and Drug Administration et des registres d'essais cliniques de l'Agence européenne des médicaments montrent une augmentation de ceux-ci chez les sujets jeunes (Cohen et al., 2012). Ces effets indésirables incluent une augmentation significative liée au traitement pour le **gain de poids** avec l'olanzapine, la clozapine, la rispéridone, la quétiapine et l'aripiprazole ; de la **glycémie** avec la rispéridone et l'olanzapine ; du **taux de cholestérol** avec la quétiapine et l'olanzapine ; du **taux de triglycérides** avec olanzapine et quétiapine ; une **hyperprolactinémie** avec rispéridone, olanzapine et ziprasidone ; et des **signes extrapyramidaux** (EPS) avec ziprasidone, olanzapine, aripiprazole et rispéridone. Par ailleurs, tous les antipsychotiques de seconde génération (ASG) augmentent le risque de

somnolence/sédation (Cohen et al., 2012). Les effets métaboliques à court terme et les signes extrapyramidaux sont fréquents chez les enfants traités par ASG (Cohen et al., 2012). Les antipsychotiques de deuxième génération ont des profils distincts d'effets secondaires, qui doivent être pris en compte dans la prise de décisions thérapeutiques. Ci-dessous, le **tableau 7** liste les paramètres cliniques et biologiques utilisées pour la surveillance des effets secondaires des ASG et le **tableau 8** liste la sévérité des effets secondaires en fonction de la molécule utilisée (Canadian Institute for Health Research, 2018, SFPEADA, 2021).

Tableau 7 : Surveillance des paramètres cliniques et biologiques au cours d'un traitement par antipsychotique

Surveillance des Antipsychotiques	Début	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	9 mois	1 an
Paramètres cliniques							
Taille, poids et IMC	X	x	x	x	x	x	x
Tour de taille	X	x	x	x	x	x	x
Tension artérielle	X	x	x	x	x	x	x
Examen physique neurologique	X	x	x	x	x	x	x
Paramètres biologiques							
Numération formule sanguine - Plaquettes	X	x	x	x	x	x	x
Bilan glucidique (glycémie et insulïnémie à jeun)	X	x	x	x	x	x	x
Bilan lipidique (cholestérol total, HDL, LDL, TG)	X	x	x	x	x	x	x
Transaminases (ASAT, ALAT)	X	x	x	x	x	x	x
Bilan rénal (urée, créatinine)	X	x	x	x	x	x	x
Prolactine	X	x				x	
Vitamine D (25-OH)	X						x

Tableau 8 : Effets indésirables des antipsychotiques de 2^{ème} génération

Effets indésirables	Clozapine (Leponex)	Risperidone (Risperdal)	Aripiprazole (Abilify)	Quétiapine (Seroquel)	Olanzapine (Zyprexa)
Neurologique					
Sédation	+++	0/+	0	++	++
Parkinsonisme	0	++	0/+	0	+
Syndrome extra-pyramidal	0	0/+	0	0/+	+
Dyskinésie tardive	0	+	0/+	0/+	0/+
Dyskinésie à l'arrêt	+	+	++	+	0/+
Akathisie	++	0/+	0/+	0/+	+
Crise comitiale	0/+	0	0	0	0/+
Cardiaque					
Allongement QT	+++	++	0	+	0
Tachycardie/hypotension	+++	+	0/+	++	+
Prise de poids	+++	+	0/+	++	+++
Endocrinologique-métabolique					
Syndrome métabolique	0	+++	0	0	+++
Hyperprolactinémie	+++	+	0	0/+	0
Autre					
Anticholinergique	+++	0/+	0/+	0/+	+
Neutropénie	+++	0/+	0/+	0/+	0/+

4.6 Utilisation des spécialités pharmaceutiques non prévues dans l'AMM

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- *la prescription de la spécialité est possible¹, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :*
 - *le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;*
 - *la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;*
 - *la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;*
- *l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée².*

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation³ ».

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁴.

Les **galéniques retard (traitements injectables)** en formes mensuelles, bimensuelles, ou trimestrielles existent chez l'adulte mais n'ont pas l'AMM chez l'enfant et l'adolescent, et aucun essai clinique n'est encore conduit (ABILIFY MAINTENA (aripiprazole), s. d.; XEPLION, s. d.; ZYPADHERA (pamoate monohydraté d'olanzapine/ olanzapine (pamoate d') monohydraté), s. d.). Ces formes peuvent parfois être proposées hors AMM après information du patient et avec son accord pour favoriser l'observance.(Benarous et al., 2022)

Les autres mesures de prévention des rechutes consistent à éviter les facteurs favorisant un nouvel épisode (exposition aux toxiques dont cannabis [paragraphe 3.9 ci-dessus], les stress importants, les dettes de sommeil, et des facteurs spécifiques au patient que celui-ci pourra identifier en éducation thérapeutique). Il convient par ailleurs de prendre en charge le handicap fonctionnel éventuel en fonction des symptômes résiduels. Des programmes psychothérapeutiques peuvent être mis en place et cibler les difficultés spécifiques liées au trouble ou à ses comorbidités : remédiation cognitive

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

³ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

⁴ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

centrée sur les difficultés cognitives, travail des compétences en cognition sociale, ou autres thérapies structurée ou de soutien ciblant les comorbidités psychiatriques ou psychologiques.

ABILIFY MAINTENA (aripiprazole). (s. d.). Haute Autorité de Santé. Consulté 1 novembre 2021, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/c_2566812/fr/abilify-maintena-aripiprazole.

XEPLION. (s. d.). Haute Autorité de Santé. Consulté 1 novembre 2021, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/c_1218117/en/xeplion.

ZYPADHERA (pamoate monohydraté d'olanzapine/ olanzapine (pamoate d') monohydraté). (s. d.). Haute Autorité de Santé. Consulté 1 novembre 2021, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/c_866771/fr/zypadhera-pamoate-monohydrate-d-olanzapine/-olanzapine-pamoate-d-monohydrate.

4.7 Psychothérapies

Un traitement psychothérapeutique devrait idéalement être proposé au patient, soit par le psychiatre, soit par un autre professionnel de santé ayant reçu une formation et une expérience dans ce domaine. En fonction des cas, un soutien aux aidants pourra être proposé (psychoéducation dans la mesure du possible, et en fonction des besoins psychothérapie). Les efforts pour développer des stratégies psychothérapeutiques efficaces pour les patients atteints de schizophrénie ne datent pas d'hier. Des recherches antérieures ont démontré que les psychothérapies fondées sur des théories psychanalytiques/psychodynamiques n'étaient pas utiles en tant que traitement unique ou en complément d'un traitement antipsychotique, mais que des approches plus pragmatiques pouvaient être bénéfiques lorsqu'elles étaient associées à un traitement médicamenteux (Anagnostopoulou et al., 2019, Bighelli et al., 2021, Eells, 2000, Fenton, 2000, Herz et al., 2000, Jauhar et al., 2019, Moritz et al., 2022, Penney et al., 2022, Rodolico et al., 2022, Stafford et al., 2015, van Meijel et al., 2006)).

De récentes méta-analyses d'études contrôlées sur les thérapies non pharmacologiques de la schizophrénie ont démontré que les thérapies individuelles (Bighelli et al., 2021) et/ou familiales (Rodolico et al., 2022) apportent un bénéfice significatif. Les programmes psychoéducatifs destinés au patient et/ou aux membres de sa famille se distinguent par leur utilité et leur rentabilité. Cette approche fournit des informations sur la schizophrénie et son traitement. Le patient et sa famille sont rassurés sur le fait que la schizophrénie peut être gérée avec succès, en mettant l'accent sur la stricte observance du traitement, l'évitement de la consommation de substances (en particulier le cannabis, l'alcool et les stimulants), la reconnaissance des signes précoces de rechute et la compréhension de la relation entre la maladie et les symptômes tels que les hallucinations et les délires. On pense généralement qu'il est également utile d'identifier les familles dans lesquelles le patient est la cible de critiques virulentes sur les comportements liés à la maladie (comme les idées délirantes et les symptômes négatifs) et de les aider à développer des stratégies de communication plus positives. Certains modèles de thérapie familiale se concentrent sur la formation des familles pour améliorer ces compétences, mais les données méta-analytiques suggèrent que les stratégies psychoéducatives sont tout aussi efficaces, voire plus, dans l'ensemble.

Une méta-analyse de 72 études portant sur 20 interventions psychologiques pour la schizophrénie (combinées à des médicaments) (Bighelli et al., 2021) a montré qu'un an après le début du traitement, la probabilité de rechute était significativement réduite par la thérapie familiale, par la psychoéducation pour le patient ou la famille, et par la thérapie cognitivo-comportementale ciblant les symptômes psychotiques (TCCp). La TCCp est aujourd'hui largement utilisée en France et dans de nombreux autres pays, même si une controverse subsiste quant à savoir si elle réduit significativement la sévérité des symptômes psychotiques (Anagnostopoulou et al., 2019, Bighelli et al., 2021, Eells, 2000, Fenton, 2000, Herz et al., 2000, Jauhar et al., 2019, Moritz et al., 2022, Penney et al., 2022, Rodolico et al., 2022, Stafford et al., 2015, van Meijel et al., 2006). La TCCp ne cherche pas à éliminer les hallucinations et les délires. L'objectif est de modifier la façon dont le patient pense

à ses symptômes et les gère, par exemple en apprenant à reconnaître qu'ils font partie de la maladie schizophrénique, qu'ils peuvent être aggravés par des facteurs tels que l'omission de doses de médicaments ou l'augmentation du stress, et que les réactions nocives aux symptômes peuvent être évitées. Dans la pratique, il existe un chevauchement entre la TCCp et les programmes psychoéducatifs. Une autre approche bénéfique, selon la méta-analyse, est la participation à un programme de "prévention des rechutes" qui implique à la fois le patient et sa famille pour apprendre à identifier et à rechercher de l'aide pour les premiers signes de rechute psychotique (Anagnostopoulou et al., 2019, Bighelli et al., 2021, Eells, 2000, Fenton, 2000, Herz et al., 2000, Jauhar et al., 2019, Moritz et al., 2022, Penney et al., 2022, Rodolico et al., 2022, Stafford et al., 2015, van Meijel et al., 2006). Les groupes de thérapie de soutien ont également été utiles.

Ce résumé de la recherche sur les psychothérapies de la schizophrénie est fondé presque entièrement sur des études de patients adultes, y compris de jeunes adultes et des adolescents tardifs (Armando et al., 2015). Il y a eu très peu de recherches portant spécifiquement sur les enfants ou les jeunes adolescents atteints de troubles psychotiques, et la plupart de ces recherches se sont concentrées sur la remédiation des déficits cognitifs (Anagnostopoulou et al., 2019, Bighelli et al., 2021, Eells, 2000, Fenton, 2000, Herz et al., 2000, Jauhar et al., 2019, Moritz et al., 2022, Penney et al., 2022, Rodolico et al., 2022, Stafford et al., 2015, van Meijel et al., 2006). Dans notre expérience clinique, cependant, les conclusions décrites ci-dessus sont pertinentes pour le traitement des enfants et des adolescents. Nos patients semblent bénéficier de consultations régulières avec un psychiatre, d'une à quatre fois par mois selon la situation. L'un des parents ou les deux sont inclus chaque fois que possible, certaines parties de la séance étant consacrées à l'enfant seul, à l'enfant et au(x) parent(s) ensemble, ou (principalement pour les enfants plus jeunes) au(x) parent(s) seul(s). Les principaux objectifs de ces séances sont les suivants

- (1) la construction et le maintien d'une alliance thérapeutique de soutien (ceci est facilité par l'implication active du thérapeute dans la défense du patient et dans l'aide à la résolution des problèmes concrets qui se présentent) ;
- (2) éducation du patient et des parents sur la schizophrénie ;
- (3) promotion de l'observance du traitement médicamenteux ;
- (4) promotion de la communication positive et de la résolution des problèmes dans la famille ;
- (5) identifier les facteurs susceptibles de provoquer une rechute (consommation de substances psychoactives, stress accru à la maison ou à l'école) et travailler à les modifier ;
- (6) en surveillant les signes précoces de rechute ;
- (7) appliquer les principes de la TCCp lorsque cela est possible dans les cas où les symptômes psychotiques persistent après l'optimisation du traitement médicamenteux.

4.8 Recours aux associations de patients et de familles

Les associations de famille (ou aidants) et de patients ont pour objectif de contribuer au bien être des patients et de leurs familles remplissant des fonctions à la fois d'entraide et de pair-aidance. Ces associations de familles jouent un rôle important dans le soutien des personnes. La notion de réseaux pour ne pas rester seuls est fondamentale. C'est un formidable appui pour garder espoir et commencer soi même un parcours de rétablissement.

La schizophrénie étant souvent une maladie sévère chronique et invalidante, les familles peuvent trouver dans ses associations un soutien psychologique. Les familles peuvent aussi identifier au sein des associations des ressources pour leur enfant atteint.

Les associations ont en effet un rôle propre d'information aux patients et à leurs parents et fratrie dès les stades précoces de la prise en charge. Pour ce faire, elles ont pour objectif de donner une information générale sur la maladie, de permettre d'échanger ces informations et le vécu de la maladie avec d'autres patients et leurs familles ou entre familles.

Pour ce faire, les associations organisent des formations et assurent à la famille une formation continue par des colloques, des revues, des flashinfo. Une association c'est aussi un lieu où il y a possibilité de mieux connaître ses droits et de partager ses connaissances pour mieux franchir ensemble les obstacles. Les associations travaillent également à la déstigmatisation de ces maladies, une manière importante pour changer le regard.

En fonction des étiologies (maladies rares associées), il pourra être proposé aux patients et/ou leurs familles les coordonnées d'associations concernant la maladie mentale et/ou la pathologie rare (Annexe 2, liste des Associations).

Dans les maladies rares identifiées comme syndrome avec un risque élevé de développer des troubles psychiatriques, les associations alertent les familles sur ces risques, les informent sur les signes précurseurs pour leur apprendre à les identifier. Cette information est proposée par divers moyens : journaux, brochures, site internet, conférences avec des experts des centres de référence à expression psychiatrique. Une mission importante est de sensibiliser à la prévention, l'intérêt d'une prise en charge précoce, le travail sur le « tabou de la prise de médicaments » lorsque cela est nécessaire. Elles orientent également les familles vers les différents centres de référence à expression psychiatrique et recommandent aux familles qu'un bilan sur le fonctionnement cognitif de leur enfant soit réalisé par des professionnels qui connaissent le syndrome.

Les associations travaillent en lien étroit avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien de la filière DéfiScience. Ainsi, par exemple pour des rédactions de référentiel distribués aux familles comme celui de la « Synthèse de recommandations pour la prise en charge psychiatrique dans le syndrome de délétion 22q11.2 » (Brochure à télécharger sur <https://www.generation22.fr/parcours-de-soins/>).

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Suivi régulier pour prévenir les rechutes notamment en cas d'arrêt des traitements pharmacologiques. Informer et éduquer sur le traitement pharmacologique
- Prise en charge des comorbidités qui alourdissent le tableau clinique (>70% de TND) par mise en place d'un réseau pluridisciplinaire : orthophonie, psychomotricité, psychothérapie
- S'assurer d'une intégration scolaire adaptée aux difficultés de l'enfant et d'une intégration sociale (retrait affectif souvent présent).
- Assurer le suivi médical des pathologies somatiques associées si la psychose s'inscrit dans un contexte de maladie génétique
- Informer le patient et sa famille des aides existantes (par le médecin référent, l'assistant.e social.e, et l'enseignant.e référent.e MDPH éventuellement), et remplir le certificat médical pour la MDPH.
- Informer le patient et sa famille de la maladie et des réseaux et structures de soins existantes
- Informer de l'existence d'associations de parents et de patients

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est primordial à la fois pour anticiper la prévention des rechutes et pour permettre une bonne compliance au traitement. Il est coordonnée le plus souvent au sein d'une équipe de secteur par un psychiatre référent (CMP, CMPP) et si possible en co-coordination avec un centre référent maladies rares à expression psychiatrique. Les mêmes professionnels sont impliqués dans ce parcours de soins.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le pédopsychiatre ou psychiatre adulte (après 15 ans) référent ont un rôle essentiel dans le suivi des soins afin de repérer les phases de rechute et assurer au long cours le suivi du traitement pharmacologique et psychothérapeutique. Ils ont également un rôle central dans l'accompagnement de la situation de handicap pour permettre l'intégration scolaire en articulation avec les CRMR-EP.

Les Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares à expression psychiatrique apporteront un accompagnement aux médecins référents en particuliers les centres pourront être consultés pour rechercher une étiologie, en cas d'impasse thérapeutique, ou encore pour orienter et/ou coordonner l'accompagnement psychologique, le projet scolaire (aménagements scolaires) Des évaluations pluridisciplinaires (orthophonie, cognitive psychomoteurs, neuropsychologique) si nécessaire seront régulièrement organisées (environ tous les 2 ans chez les plus jeunes et plus espacées à l'adolescence). Les CRMR-EP informeront aussi sur les prestations et les aides apportées par la MDPH et les médecins traitants référents rédigeront le certificat médical. Les familles pourront s'appuyer sur les services sociaux des institutions (CMP, CMPP, Hôpital) pour compléter le dossier administratif du patient.

Le suivi au sein du CRMR-EP se fera de l'ordre d'une à deux fois par an afin de s'assurer de la stabilité des troubles.

De façon plus large, le dossier de l'enfant ou adolescent avec schizophrénie à début précoce pourra être présenté lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) organisées au sein du réseau CRMR-EP.

Au-delà de la crise, les praticiens de ville, y compris les pédopsychiatres (enfants et adolescents) au premier rang, psychiatres adultes (adolescents à partir de 15 ans), parfois pédiatres, médecins généralistes, neuro pédiatres auront un rôle important dans la prévention et la surveillance du risque de récurrence et devront être informés du traitement.

Si une maladie rare a été identifiée, le patient sera également orienté dans le CRMR spécialisé dans la maladie identifiée afin d'assurer un dépistage, une prévention des troubles associés si possible et un traitement des problèmes médicaux qui y sont associés.

Il est enfin important de faire connaître au patient et à sa famille les ressources disponibles sur le territoire et les associations de parents et de patients afin de construire une collaboration entre l'équipe de soins, la famille et les associations, pour consolider le suivi des soins du patient en développant . (« développer le réseau pour plus de fluidité »)

5.4 Examens complémentaires

Des prises de sang seront réalisées régulièrement afin de détecter des effets secondaires du traitement (cf paragraphe 4.3 et 4.4 et tableau 7 et 8), et d'autres examens peuvent être proposés pour le dépistage de comorbidités (cardiovasculaire, sommeil, addictions, etc.).

5.5 Transition de suivi de la pédopsychiatrie vers la psychiatrie adulte

L'âge administratif effectif d'évaluation et de suivi des soins pour les services de pédiatrie et pédopsychiatrie est celui de 17 ans révolus. Au-delà de cet âge le jeune n'est plus sous la responsabilité légale de ses parents et peut prendre seul ses décisions. Dans le cas où sa pathologie altérerait la capacité à prendre de bonnes décisions pour lui-même, la constitution d'une aide pour les difficultés à gérer son budget et à réaliser ses démarches administratives peut passer par la mise en place d'une mesure de curatelle ou de tutelle. Ces mesures judiciaires doivent être anticipées et les dossiers pourront se faire également avec l'aide d'une assistante sociale.

Le relais des soins entre la pédopsychiatrie vers la psychiatrie adulte est un enjeu majeur de santé. Cette phase de relais est généralement appelée une « phase de transition » des soins. Le succès de cette phase de transition est d'autant plus « challenging » qu'il s'agit d'un syndrome chronique et sévère comme celui de la schizophrénie à début précoce. Pendant cette période de transition, il est souvent proposé une poursuite de l'accompagnement par l'équipe de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent le temps de la mise en place de la continuité des soins auprès des services pour adultes. Le pédopsychiatre est responsable de cette transition puisqu'il connaît déjà les besoins du jeune.

Les adolescents sont définis par l'Organisation mondiale de la santé sur le plan biologique comme étant les jeunes de 10 à 19 ans. Selon d'autres études, la période de l'adolescence s'étendrait jusqu'à 25 ans, c'est-à-dire la période comprise entre le début de la puberté et le début de l'âge « adulte jeune » qui correspond à la période de 19-25 ans.

En réalité, l'âge de transition vers le service adulte est beaucoup plus fluctuant que le seuil de la majorité (18 ans). Différents facteurs sont susceptibles d'intervenir pour retarder cet âge de transition qui sont le faible nombre de structures disponibles, le degré de stabilité des troubles chez l'adolescent au moment de la transition où il est préférable de prolonger des soins avec un psychiatre qui connaît déjà l'adolescent plutôt que de commencer un nouveau suivi qui pourrait être vécu comme une rupture, la maturité de l'enfant qui peut se retrouver transplanter dans un milieu très adultomorphe. Le patient et sa famille peuvent être très attachés à la pédopsychiatrie et la transition en service adulte peut-être abrupte pour l'entourage également, moins de lien avec le psychiatre adulte. Enfin, l'adolescent peut être très attaché à son pédopsychiatre référent et l'équipe de la structure de soins, qui l'ont connu au début de l'adolescence et des soins adultes peuvent marquer une rupture pour le jeune. Une préparation aux soins est essentielle avec une collaboration entre équipe adolescente et équipe adulte, par la réalisation de réunions de synthèse, d'échanges téléphoniques ou visio entre psychiatres.

Ce qui complique également la transition c'est qu'elle intervient dans une période de vie marquée par les changements de l'adolescence tant au niveau physique que psychique auquel l'adolescent doit également s'ajuster. La représentation de soi et la construction de l'identité qui interviennent à cette période sont d'autant plus difficiles à se construire que le jeune souffre de troubles psychiques chroniques tels que les troubles schizophréniques. La projection vers l'avenir est extrêmement difficile quand les propositions de soins reposent sur des hôpitaux de jour ou autres structures de soins à un moment de la vie où l'adolescent aspire à une émancipation, une autonomisation. Les soins psychiatriques peuvent interférer avec les aspirations de l'adolescent.

La transition est également parfois difficile par manque de dispositif encadrant la période de l'adolescence (15-25 ans) au niveau du territoire national. Cela peut conduire au risque majeur de rupture de suivi et de soins dans une période essentielle pour les soins. L'objectif de cette transition est de guider le jeune vers un parcours de soins approprié en mettant en place une préparation et une organisation permettant de faciliter le transfert et ainsi de permettre d'avoir un suivi de soins ininterrompu en évitant les ruptures entre l'adolescence et l'âge adulte.(Rosen et al., 2003)

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par Dr. Claudine Laurent-Levinson, Centre de référence de référence Maladies Rares à expression psychiatrique du Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (Pr. David Cohen), AP-HP Sorbonne Université, GHU Pitié Salpêtrière & Faculté de Médecine - Sorbonne Université - GRC n°15 - PSYDEV, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13.
Secrétariat Mme Catherine Le Mené Tel 01 42 16 23 32 - Fax 01 42 16 23 31.
Email : claudine.laurent@aphp.fr, claudine.laurent-levinson@sorbonne-universite.fr

Ont participé à l'élaboration du PNDS

Rédacteur coordonnateur

Claudine Laurent-Levinson, Pédiopsychiatre, MCU-PH, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, Paris

Groupe de rédaction multidisciplinaire

Dr. Aveline Aouidad, Pédiopsychiatre, PH, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, Paris

Dr. Juliette Bouzy, Pédiopsychiatre, Assistante Spécialiste partagée, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière Paris & Clinique FSEF, Neufmoutiers en Brie

Dr. Arnaud Fernandez, Pédiopsychiatre, PH, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval Paris

Dr. Cyril Hanin, Pédiopsychiatre, CCA Recherche, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, Paris

Mr. Nicolas Hespel, Directeur Centre Scolaire Georges Heuyer, GHU Pitié Salpêtrière Paris

Mme. Anne Hugon, Cheffe de Projets ERN ITHACA & CR-AD IDF, département de génétique, Hôpital Universitaire Robert Debré University - AP-HP. Nord – Université de Paris

Pr. Douglas F. Levinson, Professeur Emerite, Department Psychiatry, Stanford University, CA, USA

Mme Anne-Sophie Pellen, ARC, GHU Pitié Salpêtrière Paris

Dr. Suzanne Thummler, Pédiopsychiatre, MCU-PH Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval

Groupe de relecteurs

Pr. Florence Askenazy, Pédiopsychiatre, PUPH, Nice

Pr. Olivier Bonnot, Pédiopsychiatre, PUPH, Nantes

Dr. Marie Hélène Buc, Médecin DR1 retraitée, Paris

Madame Dominique Chauvin, Cadre orthophoniste, retraitée

Pr. David Cohen, Pédiopsychiatre, GHU Pitié Salpêtrière Paris

Pr. Angèle Consoli, Pédiopsychiatre, PUPH, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, Paris

Pr. Marie-Odile Krebs, Pédiopsychiatre, GHU Psychiatrie et Neurosciences Paris

Pr Priscille Gérardin, Pédiopsychiatre, Responsable des unités universitaires de Psychiatrie de l'enfant et de l'Adolescent - CHU/CH Rouvray, Rouen. Chef de pôle de Psychiatrie Enfants et Adolescents CH Rouvray.

Dr. Marianna Giannitelli, Pédiopsychiatre, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, Paris

Dr. Marie-Laure Paillière, Pédiopsychiatre, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, Paris & Université Paris-Saclay - Ecole Normale Supérieure Paris-Saclay, CNRS ; Centre Borelli ; INSERM U1299 "Trajectoires développementales & psychiatrie", Gif sur Yvette.

Dr. Paloma Torres, Pédiopsychiatre, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, Paris

Associations de patients

Association Génération 22 avec la collaboration de Mesdames Sandrine Daugy présidente et de Françoise Neuhaus ex-présidente

Association PromesseS avec la collaboration de Monsieur Pascal Brisset et de Madame Pascale Machelot, membre du CA

Association SCHIZO Oui avec la collaboration de Madame Marie-Agnès Letrouit, présidente.

Association UNAFAM avec la collaboration de Madame Marie-Jeanne Richard, présidente

Déclarations d'intérêt Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

ANNEXE 2. COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement

Animateur : Pr Vincent Des Portes

DéfiScience Téléphone : 04 27 85 54 58 Courriel : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Source internet : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

Centre de Référence des maladies rares à expression psychiatrique

Centre de référence Coordonnateur des maladies rares à expression psychiatrique

Pr. David Cohen, Pédo-Psychiatre, coordonnateur du réseau des Centres de Référence Maladies Rares à Expression Psychiatrique - Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Universitaire de la Pitié Salpêtrière - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Centre de référence promoteur du PNDS

Dr. Claudine Laurent-Levinson, coordinatrice du PNDS,
Centre de Référence Maladies Rares à Expression Psychiatrique (coordinatrice Pr. A. Consoli)
Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, AP-HP Sorbonne Université,
Hôpital Universitaire de la Pitié Salpêtrière - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Centres de référence constitutifs des maladies rares à expression psychiatrique

Centre de Référence Constitutif	CH Le Vinatier, Bron	Pr. Caroline Demily
Centre de Référence Constitutif	CH Sainte Anne, Paris	Pr. Marie-Odile Krebs

Centres de compétences des maladies rares à expression psychiatrique

Centre Compétence	CHRU Lille	Pr. Renaud Jardri
Centre Compétence	CHU Nantes	Pr. Olivier Bonnot
Centre Compétence	CHU Nice	Pr. Florence Askenazy
Centre Compétence	CHU Toulouse	Pr. Jean-Philippe Raynaud
Centre Compétence	APHM Marseille	Pr. Christophe Lançon
Centre Compétence	APHP Necker Paris	Pr. Arnold Munnich
Centre Compétence	CHU Rennes	Pr. Sylvie Tordjman
Centre Compétence	CHU Poitiers	Pr. Jaafari Nematollah
Centre Compétence	CH Le Vinatier, Bron	Pr. Nicolas Franck
Centre Compétence	CHS CHI Clermont de l'Oise	Dr. Marie-Cécile Bralet
Centre Compétence	CH La Chartreuse, Dijon	Dr. Martin Juliette
Centre Compétence	CHU Clermont Ferrand	Pr. Pierre-Michel Llorca
Centre Compétence	CHU Rennes	Pr. Sylvie Tordjman
Centre Compétence	CHU Montpellier	Pr. Amaria Baghdali
Centre Compétence	CHU Rouen	Pr. Priscille Gerardin
Centre Compétence	Fondation Ophtalmologique Rothschild, Paris	Dr. Paola Atzori
Centre Compétence	CHU Strasbourg	Pr. Carmen M. Schröder

Sites internet des centres de référence :

CRMR Service de psychiatrie de l'enfant et l'adolescent. Assistance Publique Hôpitaux de Paris-Sorbonne Université, GHU Pitié- Salpêtrière (Paris)

<http://speapsl.aphp.fr/#/cref/mr>

CRMR Service de psychiatrie adulte, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences Sainte- Anne, Paris

<https://www.ghu-paris.fr/fr/annuaire-des-structures-medicales/centre-de-reference-pour-les-maladies-rares-expression>

CRMR Génopsy-Pôle Ouest Psychiatrie, CH Le Vinatier, Lyon

<http://www.ch-le-vinatier.fr/offre-de-soins/la-recherche/genopsy-2098.html>

Sites internet des centres de compétences :

Carte Générale :

<https://www.defiscience.fr/vous-reperer/>

Fondation Rothschild :

<https://www.fo-rothschild.fr/patient/departements-et-services/ccmr-maladies-rares-expression-psychiatrique>

Nantes

<https://u2peanantes.org/axes-principaux-du-service/maladies-rares-a-expressions-psychiatriques-et-troubles-organique-en-psychiatrie/>

Toulouse

<https://www.chu-toulouse.fr/centre-de-competence-maladies-rares-a-expression>

Sites internet des associations de patients :

UNAFAM Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques

<https://www.unafam.org/schizophrenies>

Association Schizo-oui

<https://www.schizo-oui.com/>

Association PromesseS

<https://www.promesses-sz.fr/>

Association Collectif schizophrénie

<https://www.collectif-schizophrenies.com/>

Association Schizo espoir

<https://www.schizoespoir.com/>

Association Schiz'osent être

<http://www.schiz-osent-etre.org/>

Association Schizo jeunes

<https://www.facebook.com/schizojeunes/>

Association Génération 22

<http://www.generation22.fr/>

Association Profamille

<https://profamille.org/qui-sommes-nous/>

Site d'information :

<https://www.ma-schizophrenie.com/>

Site internet d'Orphanet

https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12850

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic clinique de schizophrénie à début précoce et biologique dans un contexte d'épisode psychotique

La psychose précoce évolue souvent vers une schizophrénie chronique
Écarter les causes médicales et rechercher des facteurs génétiques ou des facteurs de risque qui peuvent être diagnostiqués (et parfois traités).



Objectifs (en parallèle)	
Recommandations médicales : Examiner les facteurs de risque médicaux	Etablissement du diagnostic selon les critères DSM-5 ou CIM-10 (cf diagramme 2)
Grandes catégories diagnostiques à explorer : ✓ Syndromes génétiques ✓ Erreurs innées du métabolisme ✓ Maladies infectieuses, encéphalopathies infectieuses, Infections SNC ✓ Pathologies endocriniennes ✓ Maladies autoimmunes, encéphalopathies auto-immunes ✓ Carences nutritionnelles ✓ Autres troubles neurologiques	- Schizophrénie - Troubles du spectre de la schizophrénie - Symptômes psychotiques dans un contexte de Troubles de l'humeur
Proposer des explorations médicales	Bilan pré-thérapeutique

Réalisation du bilan biologique et paraclinique systématique (ECG, EEG, IRM) Réalisation d'un bilan orienté selon le contexte clinique Voir Annexe 4

Etiologie identifiée -> Traitement étiologique quand existant ex. Niemann-Pick C & Miglusta	Traitement des pathologies médicales associées Ex. CNVs associés à la SCZ Comme la délétion 22q11.2
--	--

Traitement étiologique et/ou des comorbidités somatiques Avec consentement génétique : Proposer puce à ADN aux familles pour recherche de CNV Quand comorbidités sévères neuro-développementales et si puce à ADN négative, orienter vers un CRMR pour discuter l'indication d'un séquençage génome entier

Mise en place d'un traitement par antipsychotiques de seconde génération -> Titration du Traitement Pour obtenir dose minimale efficace +++ (très souvent prescription hors AMM)
--

Si échec d'au moins 2 antipsychotiques différents chacun à bonne dose et sur une durée suffisante d'au moins 6-8 semaines -> passage à la clozapine.
--

Evaluation des comorbidités psychiatriques et prise en charge de celles-ci : - Rééducation en fx des TLA - Traitement pharmacologique ex : antidépresseur et EDM - Aménagements scolaires
--

Quand Enfant ou adolescent en état stable (rémission des symptômes aigus avec/sans persistance de symptômes résiduels compatibles avec un fonctionnement) -> Suivi en ambulatoire (CMP, libéral), réajustement dose minimale efficace Orientation vers psychothérapie individuelle Thérapie familiale Lien avec association de patients
--

Annexe 4. Bilan biologique

BILAN POUR EPISODE PSYCHOTIQUE & SCHIZOPHRENIE (PEPS)

Extrait de Giannitelli et al. 2018

Type	Test	Commentaires
Recommandé pour tous les patients		
Sang	Ionogramme sanguin, urée, créatinine Bilan hépatique NFS-plaquettes Glucose à jeun, HbA1C	Bilan général systématique
	C-Réactive Protéine & VS	Maladies auto-immune & infectieuse
	TSHus, T4 libre Insulinémie à jeun Prolactine	Maladie Thyroïdienne - Effets secondaires des anti-psychotiques
	Vitamine D (25 OH VIT D TOTALE)	Délétion 22q11 (diminuée)
Plasma	Ammoniémie	Ornithine Trans Carbamylase (OTC)
Sang/Plasma	Bilan lipidique (CT, HDL, LDL et TG), Homocystéinémie	
Plasma	Chromatographie des acides aminés	Erreurs innées du Métabolisme (EIM) – Hyperprolinémie (22q11 del)
	Cholestanol	CérébroTendinous Xanthomatosis (CTX)
	Cholestane 3 β ,5 α , 6 β -triol and 7KC	Niemann Pick type C (traitement spécifique disponible)
	AC Anti-Nucléaires (AAN) & Anti-ADN natif (= AC- dsDNA, anti ADN natif dble Brin)	SLE (Lupus Erythémateux Disséminé)
	AC Anti-TPO AC Anti-récepteur de la TSH (anti- TRAK – anti-TSHr)	Encéphalopathies thyroïdiennes
Serum	Anti-Borrelia burgdoferi sérologie	Maladie de Lyme
Urine	Chromatographie des acides aminés	EIMs (e.g., homocystéinurie, régime inadéquat)
	Chromatographie des acides organiques	EIMs (e.g., troubles de l'oxydation des acides gras, régime inadéquat); mucopolysaccharidoses
Sang/Urine	Toxicologie	Notion de prise de drogues
Sérologie	HIV1,2	Avec l'autorisation parentale écrite ou du patient si majeur et l'information au patient
Génétique	Puce à ADN	Avec le consentement éclairé signé des parents et la signature du patient si en âge de le faire (recherche de Copy Number Variant)
Para-Clinique	ECG	ECG de base avant traitement médicamenteux
Dépistage neurologique	IRM cérébrale	T1 (tumeur, lésion, AVC, anomalies spécifiques); T2 (neuro-ferritinopathie, CTX)
	EEG	Epilepsie, encéphalopathie
Recommandé pour des patients sélectionnés (cf commentaires)		
Général médical	Lactate-pyruvate (fasting + 3 hours)	Maladies Mitochondriales (si présence d'un ptosis)
Ponction lombaire	Anti-NMDAR AC; protéine; cellules; ANA, dsDNA; Anti-TPO, anti-TSHr	Si EEG anormal ou suspicion d'encéphalite auto-immune

Sérologie	HSV1,2; VZV; CMV; EBV	Début aigu- encéphalite virale
	Rage; flavivirus; enterovirus; H1N1	Si possible exposition
Plasma	porphobilinogène urinaire	Porphyrie – épisodes aigus, douleurs GI
	Céruloplasmine, cuivre	Maladie de Wilson : si signes neurologiques présents, examen pour les anneaux de Kayser-Fleischer
	Leukocyte arylsulfatase A (diminuée); sulfatides urinaires (augmentés)	Leucodystrophie ; suspectée à l'IRM (dépôts lipidiques métachromatique)
	Anti toxoplasma gondii	Toxoplasmose (présence de lésions cérébrales suspectées comme caractéristiques – IRM ou scanner)
	Vitamine B12 Folates sériques - Vitamine B9	Régime Végétarien; anémie macrocytaire Régime pauvre en fruits et légumes verts Si les deux dosés, un seul tube
Génétique	Génétique pour la maladie de Huntington	Histoire familiale; chorée - Avis génétique spécialisé

¹- Flavivirus inclut fièvre jaune, Dengue, Zika, West Nile et autres encéphalites régionales ; test si possible exposition. Test enterovirus si le tableau clinique le suggère.

Bilan PEPS sur fond orange

Références bibliographiques

- Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, Lecomte T, Raedler T, Jackson K, et al. 2017. Canadian Guidelines for the Pharmacological Treatment of Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in Children and Youth. *Can J Psychiatry*, 62, 635-647.
- Adams M, Kutcher S, Antoni E, Bird D 1996. Diagnostic utility of endocrine and neuroimaging screening tests in first-onset adolescent psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35, 67-73; discussion 73.
- Alderson HL, Semple DM, Blayney C, Queirazza F, Chekuri V, Lawrie SM 2017. Risk of transition to schizophrenia following first admission with substance-induced psychotic disorder: a population-based longitudinal cohort study. *Psychol Med*, 47, 2548-2555.
- American Psychiatric Association 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*, Arlington VA, American Psychiatric Publishing.
- Anagnostopoulou N, Kyriakopoulos M, Alba A 2019. Psychological interventions in psychosis in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 28, 735-746.
- Armando M, Pontillo M, Vicari S 2015. Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy. *Curr Opin Psychiatry*, 28, 312-23.
- Asarnow RF, Nuechterlein KH, Fogelson D, Subotnik KL, Payne DA, Russell AT, et al. 2001. Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 581-8.
- Aukes MF, Laan W, Termorshuizen F, Buizer-Voskamp JE, Hennekam EA, Smeets HM, et al. 2012. Familial clustering of schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Genet Med*, 14, 338-41.
- Bartlett J 2014. Childhood-onset schizophrenia: what do we really know? *Health Psychol Behav Med*, 2, 735-747.
- Benarous X, Cottin G, Lahaye H, de la Riviere SG, Guile JM, Speranza M, et al. 2022. Efficacy, Tolerability, and Acceptance of Long-Lasting Antipsychotics in Children and Adolescents: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*.
- Benjamin S, Lauterbach MD, Stanislawski AL 2013. Congenital and acquired disorders presenting as psychosis in children and young adults. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 22, 581-608.
- Bighelli I, Rodolico A, Garcia-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, et al. 2021. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 8, 969-980.
- Bonnot O, Klunemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M 2014. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 65.
- Brainstorm Consortium, Anttila V, B u-S, B., Finucane HK, Walters RK, Bras J, et al. 2018. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360.
- Canadian Institute for Health Research. 2018. *CAMESA Guidelines: Information about the side effects of antipsychotic drugs in children* [Online]. Available: <http://camesaguideline.org/about-the-guidelines> [Accessed].
- Cassidy RM, Yang F, Kapczinski F, Passos IC 2018. Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophr Bull*, 44, 787-797.
- Centre de Référence Maladies rares à expression psychiatrique. 2021. *Syndrome Catatonique* [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/2021_defiscience_pnds_syndrome_catatonique_texte_pnds.pdf [Accessed].
- Choi L, An JY 2021. Genetic architecture of autism spectrum disorder: Lessons from large-scale genomic studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 128, 244-257.
- Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C 2012. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 32, 309-16.
- Consoli A, Raffin M, Laurent C, Bodeau N, Campion D, Amoura Z, et al. 2012. Medical and developmental risk factors of catatonia in children and adolescents: a prospective case-control study. *Schizophr Res*, 137, 151-8.
- Craddock KES, Zhou X, Liu S, Gochman P, Dickinson D, Rapoport JL 2017. Symptom dimensions and subgroups in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia research*, 197, 71-77.
- Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, et al. 2008. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*, 121, e1357-62.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU 2011. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*, 26, 144-58.
- Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL 2013. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 22, 539-55.
- Driver DI, Thomas S, Gogtay N, Rapoport JL 2020. Childhood-Onset Schizophrenia and Early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders: An Update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 29, 71-90.
- Eells TD 2000. Psychotherapy of Schizophrenia. *J Psychother Pract Res*, 9, 250-254.
- Fenton WS 2000. Evolving perspectives on individual psychotherapy for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26, 47-72.
- Fernandez A, Pasquet-Levy M, Laure G, Thummler S, Askenazy F 2021. Neurodevelopmental Disorders, Psychiatric Comorbidities and Associated Pathologies in Patients with Childhood-Onset Schizophrenia

- and Premorbid Autistic Symptoms. *Can J Psychiatry*, 706743721990822.
- Findling RD, Jensen PS, Rapoport JL. 2011. AACAP Practice parameter for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents [Online]. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Available: https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_antipsychotic_Medications_Web.pdf [Accessed].
- Foley C, Heron EA, Harold D, Walters J, Owen M, O'Donovan M, et al. 2020. Identifying schizophrenia patients who carry pathogenic genetic copy number variants using standard clinical assessment: retrospective cohort study. *Br J Psychiatry*, 216, 275-279.
- Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, et al. 2016. Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA Psychiatry*, 73, 113-20.
- Genetics Education Canada - Knowledge Organization. 2022. *Schizophrenia* [Online]. Available: <https://geneticseducation.ca/educational-resources/gec-ko-on-the-run/schizophrenia/> [Accessed 25 April 2022].
- Germann M, Brederoo SG, Sommer IEC. 2021. Abnormal synaptic pruning during adolescence underlying the development of psychotic disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 34, 222-227.
- Giannitelli M, Consoli A, Raffin M, Jardri R, Levinson DF, Cohen D, et al. 2018. An overview of medical risk factors for childhood psychosis: Implications for research and treatment. *Schizophr Res*, 192, 39-49.
- Giannitelli M, Levinson DF, Cohen D, Xavier J, Molecular Genetics of Schizophrenia C, Laurent-Levinson C. 2020. Developmental and symptom profiles in early-onset psychosis. *Schizophr Res*, 216, 470-478.
- Guy W. 1976. *Clinical Global Impressions Scales (traduction française)* [Online]. Available: <http://www.cercle-d-excellence-psy.org/informations/echelles-cliniques/cgi/> [Accessed 9 nov 2021].
- Hanin C, Arnulf I, Maranci JB, Lecendreux M, Levinson DF, Cohen D, et al. 2021. Narcolepsy and psychosis: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 144, 28-41.
- Herz MI, Lamberti JS, Mintz J, Scott R, O'Dell SP, McCartan L, et al. 2000. A program for relapse prevention in schizophrenia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 277-83.
- Hjorthoj C, Posselt CM, Nordentoft M. 2021. Development Over Time of the Population-Attributable Risk Fraction for Cannabis Use Disorder in Schizophrenia in Denmark. *JAMA Psychiatry*, 78, 1013-1019.
- Hollis C. 2000. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am J Psychiatry*, 157, 1652-9.
- Hor K, Taylor M. 2010. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*, 24, 81-90.
- Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. 2018. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*, 191, 234-258.
- Jauhar S, Laws KR, McKenna PJ. 2019. CBT for schizophrenia: a critical viewpoint. *Psychol Med*, 49, 1233-1236.
- Jerrell JM, McIntyre RS, Deroche CB. 2017. Diagnostic clusters associated with an early onset schizophrenia diagnosis among children and adolescents. *Hum Psychopharmacol*, 32.
- Kasoff LI, Ahn K, Gochman P, Broadnax DD, Rapoport JL. 2016. Strong Treatment Response and High Maintenance Rates of Clozapine in Childhood-Onset Schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 26, 428-35.
- Kay et al. 1987c. *Positive and Negative Syndrome Scale Rating Criteria* [Online]. Available: <https://www.sandiego.edu/teamup/documents/DRL-PANSS.pdf> [Accessed 9 nov 2021].
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13, 261-76.
- Kay SRO, L.A.; Fiszbein, A. 1987b. *Positive and Negative Syndrome Scale (traduction française)* [Online]. Available: <http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2010/09/echelle-PANSS-POSITIVE-AND-NEGATIVE-SYNDROME-SCALE.pdf> [Accessed 2021].
- Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. 2019. Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and Its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample. *Am J Psychiatry*, 176, 711-719.
- Kleinhaus K, Harlap S, Perrin M, Manor O, Weiser M, Lichtenberg P, et al. 2011. Age, sex and first treatment of schizophrenia in a population cohort. *Journal of psychiatric research*, 45, 136-41.
- Knoph KN, Morgan RJ, 3rd, Palmer BA, Schak KM, Owen AC, Leloux MR, et al. 2018. Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: A systematic review. *Schizophr Res*, 199, 17-30.
- Lahera G, Galvez JL, Sanchez P, Martinez-Roig M, Perez-Fuster JV, Garcia-Portilla P, et al. 2018. Functional recovery in patients with schizophrenia: recommendations from a panel of experts. *BMC Psychiatry*, 18, 176.
- Lang U, Yates K, Leacy FP, Clarke MC, McNicholas F, Cannon M, et al. 2021. Systematic Review and Meta-analysis: Psychosis Risk in Children and Adolescents With an At-Risk Mental State. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.
- Leblond CS, Le TL, Malesys S, Cliquet F, Tabet AC, Delorme R, et al. 2021. Operative list of genes associated with autism and neurodevelopmental disorders based on database review. *Mol Cell Neurosci*, 113, 103623.
- Legge SE, Santoro ML, Periyasamy S, Okewole A, Arsalan A, Kowalec K. 2021. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements. *Psychol Med*, 51, 2168-2177.
- Lejoste F, Pedron L, Bonnard E, Urban M, Morvan Y, Urban S, et al. 2021. [Validation of a French version of the 16-item Prodromal Questionnaire (fPQ16) in adolescents and young adults seeking help]. *Encephale*.
- Levinson DF, Mowry BJ, Escamilla MA, Faraone SV. 2002. The Lifetime Dimensions of Psychosis Scale (LDPS): description and interrater reliability. *Schizophr Bull*, 28, 683-695.

- Linscott RJ, van Os J 2013. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med*, 43, 1133-49.
- Lu L, Dong M, Zhang L, Zhu XM, Ungvari GS, Ng CH, et al. 2019. Prevalence of suicide attempts in individuals with schizophrenia: a meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 29, e39.
- Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E 2016. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*, 42, 1262-9.
- Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, Thiruvahindrapuram B, Wu W, Greer DS, et al. 2017. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, 49, 27-35.
- McClellan J, Stock S, American Academy of Child & Adolescent Psychiatry Committee on Quality 2013. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52, 976-90.
- McKay D, Gorrell J, Cornish A, Tennant C, Rosen A, Moss B, et al. 2006. Let's get physical: an audit of medical practice in first episode psychosis. *Australas Psychiatry*, 14, 146-9.
- Menard ML, Thummler S, Giannitelli M, Cruzel C, Bonnot O, Cohen D, et al. 2019. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: Results of a multicenter naturalistic study (ETAPE). *Eur Neuropsychopharmacol*, 29, 1397-1407.
- Moritz S, Menon M, Balzan R, Woodward TS 2022. Metacognitive training for psychosis (MCT): past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.
- Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Di Forti M 2013. What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 162B, 661-70.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. 2013. *Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management* [Online]. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-children-and-young-people-recognition-and-management-pdf-35109632980933> [Accessed].
- Niemi-Pynttari JA, Sund R, Putkonen H, Vorma H, Wahlbeck K, Pirkola SP 2013. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J Clin Psychiatry*, 74, e94-9.
- Penney D, Sauve G, Mendelson D, Thibaudeau E, Moritz S, Lepage M 2022. Immediate and Sustained Outcomes and Moderators Associated With Metacognitive Training for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79, 417-429.
- Peralta V, Cuesta MJ 2007. Familial liability and schizophrenia phenotypes: a polydiagnostic approach. *Schizophr Res*, 96, 125-34.
- Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*, 17, 1228-38.
- Rees E, Walters JT, Georgieva L, Isles AR, Chambert KD, Richards AL, et al. 2014. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry*, 204, 108-14.
- Rodolico A, Bighelli I, Avanzato C, Concerto C, Cutrufelli P, Mineo L, et al. 2022. Family interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 9, 211-221.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ 2011. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry*, 45, 458-65.
- Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM, Society for Adolescent M 2003. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*, 33, 309-11.
- Ross RG, Heinlein S, Tregellas H 2006. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res*, 88, 90-5.
- Russell AT, Bott L, Sammons C 1989. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28, 399-407.
- Schneider C, Corrigan R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S 2014. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 29, 1-10.
- Schneider C, Papachristou E, Wimberley T, Gasse C, Dima D, McCabe JH, et al. 2015. Clozapine use in childhood and adolescent schizophrenia: A nationwide population-based study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25, 857-63.
- Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. 2016. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530, 177-83.
- SFPEADA. 2021. *Site d'aide à la prescription pharmacologique - Troubles Psychotiques* [Online]. Available: <https://pharmacologie.sfpeada.fr/trouble/5/1> [Accessed 22/08/2021].
- Sham PC, MacLean CJ, Kendler KS 1994. A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatr Scand*, 89, 135-41.
- Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, et al. 2009. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460, 753-7.
- Singh T, Poterba T, Curtis D, Akil H, Al Eissa M, Barchas JD, et al. 2022. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*.
- Spencer EK, Campbell M 1994. Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull*, 20, 713-25.
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL,

- Chung WK, et al. 2019. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*, 21, 2413-2421.
- Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, James A, Hollis C, Birchwood M, et al. 2015. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10, e0117166.
- Starling J , Feijo I. 2019. *Schizophrénie et autres troubles psychotiques a debut precoce*. [Online]. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. Available: <https://iacapap.org/french.html> [Accessed 2022].
- Thummler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, et al. 2018. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry*, 9, 2.
- Trifiletti RR , Packard AM 1999. Metabolic disorders presenting with behavioral symptoms in the school-aged child. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 8, 791-806.
- Trubetskoy V, Pardinas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. 2022. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*.
- van der Weide J , Hinrichs JW 2006. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin Biochem Rev*, 27, 17-25.
- van Meijel B, Kruitwagen C, van der Gaag M, Kahn RS , Grypdonck MH 2006. An intervention study to prevent relapse in patients with schizophrenia. *J Nurs Scholarsh*, 38, 42-9.
- Vyas NS, Patel NH , Puri BK 2011. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*, 5, 3-14.
- Woo JJ, Pouget JG, Zai CC , Kennedy JL 2020. The complement system in schizophrenia: where are we now and what's next? *Mol Psychiatry*, 25, 114-130.
- World Health Organisation 1992. *ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*, Geneva, World Health Organisation.
- Yung AR 2017. Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry*, 16, 207-208.
- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. 2005. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*, 39, 964-71.