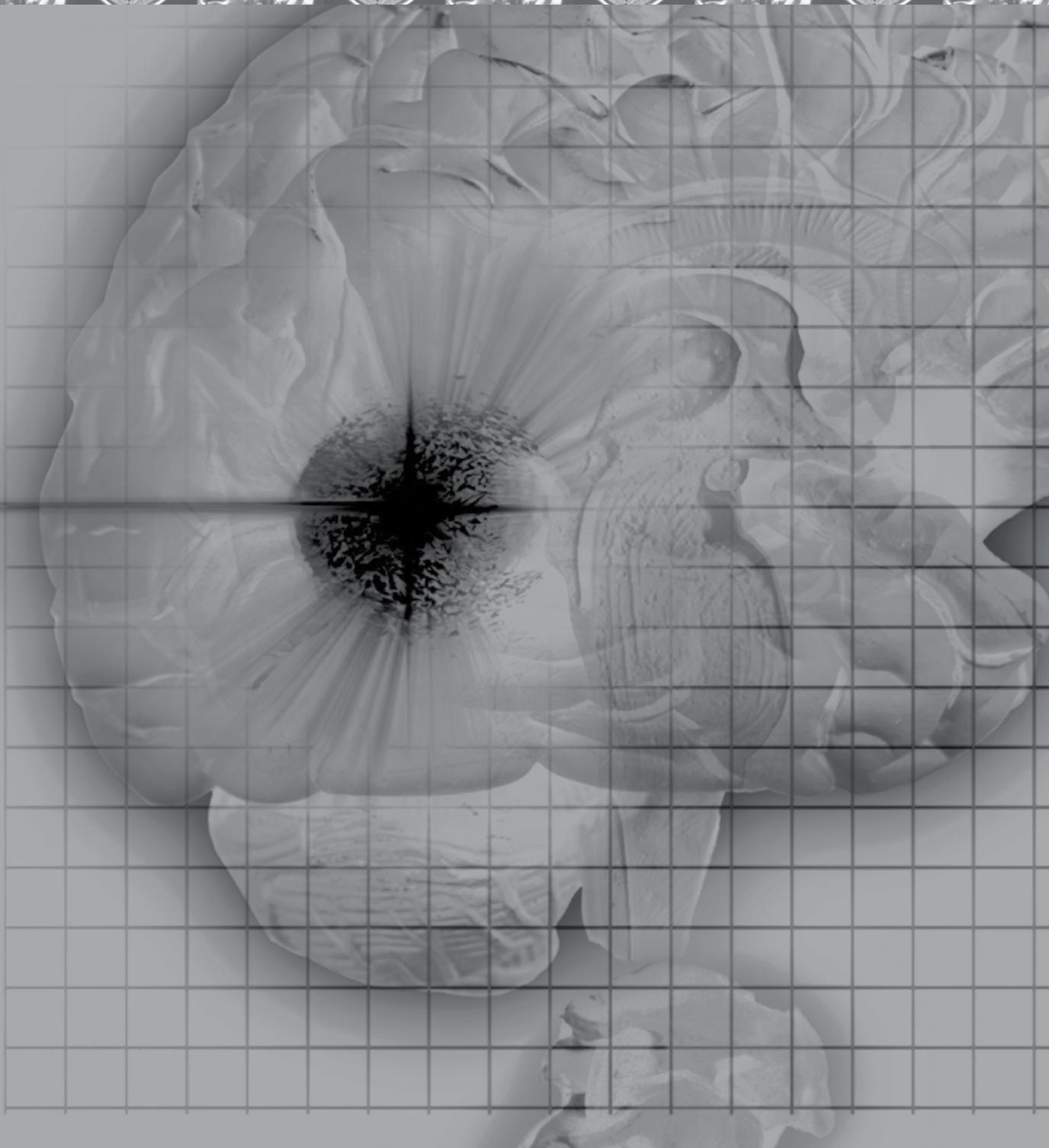
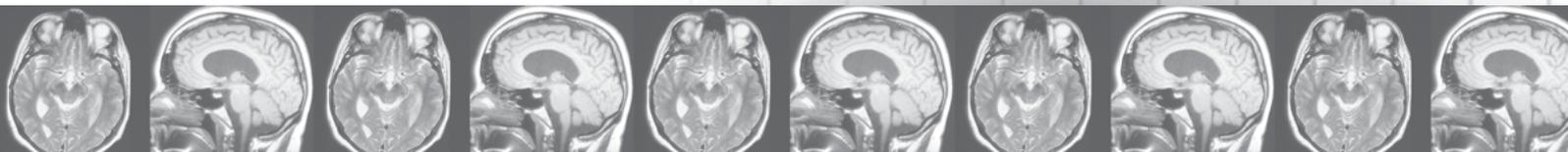


# Sens et non-sens des interventions prodromiques chez les individus courant un risque élevé de développer une psychose schizophrénique

T Dreesen, D Lecompte, E De Bleeker, C Mertens, F Vandendriessche, M Wampers





# Sommaire

1.	Introduction	4
2.	La phase prodromique	4
3.	Operationnalisation de la phase prodromique	4
3.1.	L'approche UHR	4
3.2.	<i>Prevention through Risk Identification Management and Education (PRIME)</i>	4
3.3.	L'Approche ' <i>Basic Symptom</i> '	5
3.4.	Diminution du pourcentage de transition dans les groupes UHR	5
4.	Interventions possibles au cours de la phase prodromique	5
4.1.	Les interventions pharmacologiques	5
4.1.1.	Antipsychotiques	5
4.1.2.	Antidépresseurs	6
4.1.3.	Acides gras ( <i>fatty acids</i> )	7
4.2.	Les interventions psychologiques	7
5.	Considérations éthiques	7
6.	Le syndrome de psychose atténuée	8
7.	La rentabilité	9
8.	Conclusion	9
	Annexe A	11

## 1. Introduction

La schizophrénie est une affection psychique grave qui se manifeste le plus souvent pour la première fois chez des adolescents ou des jeunes adultes et dont l'évolution, souvent chronique et invalidante, est caractérisée par des périodes de récurrence des symptômes, associées à des ré-hospitalisations, et ce, même si un traitement adéquat a été instauré. Bien que le traitement de la psychose schizophrénique s'améliore progressivement ces dernières décennies, il n'est pas possible de guérir l'affection jusqu'ici. C'est pourquoi, depuis une vingtaine d'années, on étudie de plus en plus les possibilités en matière de mesures préventives, afin d'éviter potentiellement certains cas de schizophrénie et/ou d'améliorer l'évolution de l'affection. Pour qu'une prévention soit possible, il est essentiel de pouvoir identifier les individus qui courent un risque élevé de développer une schizophrénie. A cet égard, la phase dite «prodromique» de la psychose schizophrénique semble offrir des possibilités.

## 2. La phase prodromique

Le terme de «phase prodromique» se réfère ici à la phase qui précède le premier accès psychotique, durant laquelle on voit apparaître des modifications comportementales et des symptômes subtils, susceptibles d'indiquer un risque accru d'écllosion d'un premier épisode psychotique.

L'adéquation des termes tels que «prodrome» et «prodromique» fait souvent l'objet de discussions, du fait qu'ils sont toujours rétrospectifs dans ce contexte psychiatrique. Ce n'est en effet que lorsqu'une affection – dans ce cas la psychose schizophrénique – se développe effectivement qu'il est justifié de donner le nom de prodrome aux modifications/symptômes préalablement observés. Jusque-là, un individu se trouve dans une phase «pré-tendument» prodromique.

Les symptômes prodromiques de la schizophrénie sont hautement aspécifiques et difficiles à dépister.

Le premier épisode psychotique est souvent précédé d'une période de quelques semaines ou mois, voire d'années, caractérisée par l'apparition de différents symptômes psychologiques et comportementaux de type humeur dépressive, irritabilité, anxiété, modifications cognitives (par ex. blocage des pensées), modifications comportementales (par ex. retrait social), modifications physiques (par ex. troubles du sommeil), modifications motivationnelles et symptômes psychotiques atténués («*Attenuated Psychotic Symptoms*» ou APS) et/ou «*Brief Limited Intermittent Psychotic*

*Symptoms*» (BLIPS). Ces symptômes, toutefois, ne sont nullement spécifiques de la phase prodromique des affections psychotiques et peuvent tout aussi bien être les précurseurs d'autres affections psychiques telles qu'une dépression majeure (Yung et al., 1996, 2007; Klosterkötter et al., 2001; Hafner et al., 2005), ou s'inscrire dans une puberté normale.

Par ailleurs, on noterait une évolution progressive dès la phase prodromique proprement dite. Une étude a montré qu'au début, les individus présentent le plus souvent des symptômes non spécifiques et négatifs, tels que dépression, anxiété, isolement social et détérioration des résultats scolaires/professionnels. Par la suite, on observe les symptômes fondamentaux, ou APS, d'intensité modérée, qui se manifestent brièvement et par intermittence. Peu avant l'écllosion du premier épisode psychotique, les APS sont plus sévères et ils sont sub-psychotiques sur le plan de la fréquence (1 à 2 fois par mois), de la durée (le plus souvent quelques minutes seulement, et généralement moins d'une journée) et de l'intensité (au cours de cette phase, il est encore possible d'avoir des doutes au sujet de l'authenticité des idées délirantes et des hallucinations) (McGlashan et al., 2001; Phillips et al., 2005; Cornblatt et al., 2003; Schulze-Lutter et al., 2010).

L'apparition progressive de ces symptômes prodromiques offre une possibilité d'identifier les individus courant un risque élevé de développer une schizophrénie, de leur proposer des interventions adaptées et d'en étudier l'efficacité. Cette identification nécessite l'élaboration de critères pour une définition opérationnelle de la phase prodromique. Etant donné le caractère aspécifique des symptômes prodromiques de la schizophrénie, on considère qu'un dépistage effectué dans la population générale est peu judicieux et non rentable. Le dépistage de personnes faisant appel à la première ou à la deuxième ligne de soins et présentant un certain nombre de caractéristiques liées à la psychose semble être la stratégie la plus indiquée (Klassen et al., 2006).

Plusieurs groupes de recherche ont développé des critères et outils propres pour identifier les individus au cours de la phase prodromique. Les critères et définitions des différents groupes se chevauchent le plus souvent fortement, mais ils sont rarement identiques. Pour désigner la phase prodromique, on utilise fréquemment des termes tels que «*Ultra High Risk state*» (UHR), «*At Risk Mental State*» (ARMS), «*Clinical High Risk state*» (CHR) et «*Early Initial Prodromal State*» (EIPS). Le terme UHR est le plus utilisé (et il se référait initialement à un ensemble spécifique de critères – voir plus loin), mais il est à présent utilisé

pour faire référence à l'entière du groupe d'individus se trouvant potentiellement en phase prodromique.

## 3. Opérationnalisation de la phase prodromique

### 3.1. L'approche UHR

En 1994, le développement de l'approche UHR a été initié à l'hôpital *Personal Assessment and Crisis Evaluation* (PACE) à Melbourne. Dans le cadre de cette approche, des facteurs de risque tels que l'âge et un antécédent familial de psychose sont combinés à des scores de symptômes pour donner un index de risque multifactoriel (Yung et al., 1996; McGorry et al., 2001). Selon Yung et al. (2003, 2004), des personnes jeunes (âgées de 14 à 29 ans) qui s'adressent à un service clinique doivent être considérées comme UHR si elles répondent aux critères d'un des groupes suivants, ou plus:

- le groupe «*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*»: les individus de ce groupe ont présenté des symptômes psychotiques clairs, mais qui n'ont pas duré plus d'une semaine et qui ont cessé spontanément;
- le groupe APS a présenté des symptômes psychotiques atténués au cours de l'année écoulée;
- le groupe «*state and trait*» se compose d'individus qui souffrent d'un trouble de la personnalité schizotypique ou qui ont un parent au premier degré chez qui une schizophrénie a été diagnostiquée. En outre, ils ont présenté une nette détérioration de leur fonctionnement au cours de l'année écoulée.

Les chercheurs du PACE ont également élaboré le premier outil diagnostique pour une intervention précoce, en l'occurrence le «*Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State*» (CAARMS) (Yung et al., 2005). Le CAARMS est une évaluation diagnostique structurée qui, outre les symptômes positifs et négatifs, porte sur les modifications cognitives et comportementales, ainsi que sur les problèmes émotionnels. Les critères pour l'UHR sont définis précisément, avec un seuil distinct pour l'intensité et la fréquence des APS et des BLIPS, et avec une définition claire de la détérioration fonctionnelle.

Dans les études prospectives portant sur le CAARMS, on a observé un pourcentage de transition de 40% dans le groupe répondant aux critères UHR (Yung et al., 2003).

### 3.2. *Prevention through Risk Identification Management and Education* (PRIME)

Peu après le développement du CAARMS, l'hôpital PRIME de l'université de Yale a mis

sur pied le «*Structured Interview for Prodromal Syndromes*» (SIPS), qui englobe la «*Scale of Prodromal Symptoms*» (SOPS) (Miller et al., 1999, 2003). Le SIPS et la SOPS sont basés sur l'approche UHR et, tout comme le CAARMS, le SIPS contient des critères clairs pour l'établissement de l'état UHR. Au fil des ans, le SIPS et le CAARMS ont progressivement convergé, tout comme les critères utilisés. Il n'existe plus que de subtiles différences entre les deux outils, en ce qui concerne les critères de fréquence et de durée des symptômes. Les études portant sur le SIPS et la SOPS ont indiqué un pourcentage de transition égal à 54% (Miller et al., 2002).

### 3.3. L'approche «*Basic symptom*»

Un troisième outil, développé par Gross et Huber en Allemagne, est basé sur les symptômes dits fondamentaux de la schizophrénie, tels qu'ils sont proposés par Bleuler (Huber & Gross, 1989; Huber, 1995). Ces symptômes fondamentaux sont, d'un point de vue subjectif, des symptômes bien définis, dont on admet qu'ils font partie des symptômes clés de la schizophrénie. C'est sur la base de ces symptômes que la «*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*» (BSABS) a été développée (Gross et al., 1987). Klosterkötter et al. (2001) ont utilisé une version abrégée (66 items) de cette échelle dans un groupe de 160 patients non psychotiques, mais qui – selon les cliniciens – couraient un risque accru de le devenir. Au cours d'une période de suivi de 9,6 ans, 79 des 160 patients ont développé une schizophrénie. La présence d'au moins 1 symptôme fondamental au début de l'étude a une valeur prédictive positive de 0,7, tandis que l'absence de symptômes fondamentaux au début de l'étude a une valeur prédictive négative de 0,96. Dix des 66 items avaient une sensibilité > 0,25 et une valeur prédictive positive > 0,70. Sur la base des résultats de cette étude, les auteurs ont développé de nouveaux outils plus courts, en l'occurrence la «*BSABS-Prediction List*» (Schultze-Lutter et al., 2002) et le «*Schizophrenia Proneness Instrument – Adult version*» (SPI-A) (Schultze-Lutter & Klosterkötter, 2004). L'étude de Klosterkötter a essayé de nombreuses critiques. Le groupe étudié était constitué d'un groupe sélectionné de personnes qui, en raison de problèmes au niveau du processus diagnostique et/ou thérapeutique, avaient été adressées à la troisième ligne de soins, spécialisée: un cadre universitaire pour la prise en charge des psychoses. Dès lors, il se peut que les pourcentages de transition élevés soient plutôt la conséquence de ce biais de sélection, et non de la valeur prédictive élevée de la BSABS (van Os, 2001).

Outre les outils plus détaillés, analysés aux points 3.1 à 3.3, il existe, pour identifier des personnes courant un risque accru de déve-

opper une affection psychotique, des check-lists plus courtes qui peuvent facilement être utilisées par la première ligne de soins. Parmi celles-ci, la check-list de French et Morrison (**Annexe A**) est fréquemment utilisée.

### 3.4. Diminution du pourcentage de transition dans les groupes UHR

Par rapport aux pourcentages de transition élevés observés dans les premières études, qui ont utilisé le CAARMS ou le SIPS et la SOPS, les pourcentages de transition observés dans les études plus récentes sont nettement plus faibles. Là où, au bout d'un an de suivi, Miller (Miller et al., 2002) enregistrait encore un pourcentage de transition de 54% dans la première étude portant sur le SIPS et la SOPS, il n'atteignait plus que 13,5% dans une étude récente de Simon et Umbrich (2010). Des observations similaires ont été faites par le groupe d'étude du PACE. Dans l'étude de Yung, le pourcentage de transition passait de 34% (Yung et al., 2003) à 9% (Yung et al., 2007) au bout de 6 mois de suivi.

La diminution du pourcentage de transition ne peut être expliquée par des différences de sévérité de la symptomatologie prodromique ou du niveau de fonctionnement entre les individus prodromiques inclus dans les études plus anciennes ou plus récentes. Dans les études plus récentes, il est un fait que la période au cours de laquelle les individus prodromiques ont présenté des symptômes, avant de bénéficier d'une aide, était plus courte. Il est donc possible qu'actuellement, les individus UHR soient détectés et traités plus tôt. On peut retenir deux raisons pour lesquelles cela peut donner lieu à des pourcentages de transition plus faibles. Tout d'abord, il se peut que le pourcentage de transition n'ait pas réellement diminué, mais que les patients UHR doivent être suivis plus longtemps pour qu'on puisse observer la transition, car ils sont détectés plus tôt au cours du processus de la maladie. Ensuite, il est possible que la détection plus précoce des individus à risque augmente l'efficacité des interventions et qu'on évite de la sorte des transitions vers la psychose.

Une autre possibilité est que la détection précoce des individus UHR entraîne une augmentation du nombre de faux positifs. Le phénotype UHR peut évoluer de différentes manières et une détection précoce peut déboucher sur l'identification d'individus nullement prédestinés à développer une affection psychotique. En d'autres termes, le nombre réel d'individus à risque est «dilué» par des faux positifs (Yung et al., 2007). La prise de

Une détection précoce des individus à risque peut augmenter l'efficacité des interventions et aider potentiellement à éviter une transition vers la psychose.

conscience sociale croissante relative à la prévention des symptômes UHR peut être à l'origine du fait qu'on y prête davantage attention et qu'on propose de l'aide à des personnes qui n'en ont pas besoin en réalité (Yung & Nelson, 2011). La diminution du pourcentage de transition et la relation possible avec un changement de la façon dont ces personnes sont référées soulignent une fois de plus que la valeur prédictive des critères UHR dépend de la population dans laquelle ils sont utilisés. Dans la population générale, la valeur prédictive des critères et le pourcentage de transition seront faibles (Yung & Nelson, 2011).

## 4. Interventions possibles au cours de la phase prodromique

Durant la dernière décennie, on a fait beaucoup de recherches sur le meilleur moyen de traiter les individus en phase prodromique pour éviter une transition vers la psychose. Selon le modèle du «*clinical staging*» (McGorry et al., 2006), le traitement doit être adapté aux besoins du patient. Dans le cadre de ce modèle, cela signifie qu'on propose des traitements moins invasifs et plus sûrs (psycho-éducation, thérapie cognitivo-comportementale, traitement des assuétudes, etc.) au cours de la phase prodromique, tandis que le traitement devient plus intensif et plus énergique (traitement médicamenteux complémentaire par antipsychotiques, antidépresseurs, etc.) après l'éclosion de la psychose. Néanmoins, des éléments indiquent qu'une prise en charge trop prudente au cours de la phase prodromique peut être insuffisante pour enrayer l'évolution négative (Goetz et al., 2004).

### 4.1. Les interventions pharmacologiques

#### 4.1.1. Antipsychotiques

Depuis l'introduction des antipsychotiques atypiques, qui entraînent moins de risques d'effets indésirables extrapyramidaux, des études ont évalué l'efficacité des antipsychotiques au cours de la phase prodromique.

Dans l'étude randomisée de McGorry et al. (2002), 31 patients UHR faisaient partie du groupe expérimental traité par une faible dose de rispéridone (dose moyenne = 1,3mg/jour) associée à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Le groupe témoin était constitué de 28 patients UHR qui ont bénéficié d'un accompagnement supportif standard. Les participants à l'étude et les cliniciens avaient connaissance du traitement administré: il était en fait prévu initialement que ce ne soit pas le cas (caractère aveugle de l'administration) mais, en pratique, cela s'est avéré difficilement réalisable. Le traitement, d'une durée de 6 mois, était suivi d'une première évaluation et une deuxième évaluation était pratiquée 6 mois après l'arrêt du traitement.

Les deux groupes ont obtenu une amélioration identique de la symptomatologie (mesurée entre autres à l'aide de la «*Brief Psychiatric Rating Scale, Scale for the Assessment of Negative symptoms*»), tandis que le fonctionnement est resté stable dans les deux groupes. Trois (9,7%) des 31 patients du groupe expérimental ont développé une psychose au cours des 6 mois de traitement. Au cours de cette même période, 10 (35,7%) des 28 patients du groupe témoin ont développé une affection psychotique, soit une différence significative entre les deux groupes.

Quatre patients du groupe expérimental ont présenté des effets indésirables des antipsychotiques administrés, effets qui ont disparu après une réduction de la dose.

Lors du suivi effectué 6 mois après l'arrêt du traitement, il s'est avéré que trois autres personnes du groupe expérimental avaient encore développé un trouble psychotique, ce qui n'était le cas chez aucun sujet inclus dans le groupe témoin. De ce fait, lors du suivi effectué après un an, la différence significative au niveau de la transition vers une psychose entre les deux groupes avait disparu. Cette étude ne permet pas d'isoler les effets des interventions pharmacologiques et psychosociales, mais elle indique bien qu'une combinaison d'antipsychotiques et d'une intervention psychosociale peut différer ou empêcher le développement d'un trouble psychotique.

Lors du suivi de cet échantillon, 3 à 4 ans plus tard, Phillips et al. (2007) ont pu réétudier 69,5% des participants initiaux. Le groupe expérimental et le groupe témoin ne différaient pas sur le plan du taux de suivi, de la symptomatologie, du fonctionnement, ni de la probabilité de développer une affection psychotique. Bon nombre de sujets ayant participé à l'étude présentaient cependant toujours des symptômes et avaient besoin d'aide ou en avaient recherché. Étant donné l'absence de contrôle pour des facteurs issus de la période de suivi, il est difficile de tirer des conclusions.

Ruhrmann et al. (2007) ont conduit une étude randomisée à groupes parallèles lors de laquelle des patients en phase prodromique ont été traités soit par amisulpride (dose moyenne = 118,7mg/jour) associé à un «*needs-based treatment*» (NBT) (N = 61), soit uniquement par un NBT (N = 40). Lors de l'évaluation pratiquée 15 semaines plus tard, on a constaté une diminution significativement plus importante de la symptomatologie et une amélioration significativement plus importante du fonctionnement dans le groupe amisulpride par rapport au groupe NBT seul.

Une première étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo a été conduite par McGlashan et al. (2006). Cette étude comparait l'évolution de patients UHR traités par

5-15mg d'olanzapine (N = 31) par rapport à l'évolution de patients UHR traités par placebo. Les patients ont été évalués au bout d'un an de traitement, après quoi le traitement a été arrêté; une deuxième évaluation a été pratiquée un an plus tard. Le nombre d'abandons (*drop-outs*) était assez élevé et tous les abandons ont été enregistrés au cours de la première année de l'étude. Dans le groupe olanzapine, 5 des 31 patients sont devenus psychotiques pendant le traitement et, au cours de la période de suivi, on a dénombré trois nouveaux patients ayant développé une psychose, ce qui signifie qu'en tout, 26% des sujets de ce groupe ont développé une psychose. Dans le groupe placebo, 11 des 29 patients sont devenus psychotiques pendant le traitement, et 2 pendant la période de suivi, soit un total de 45%. Cette différence n'était pas significative, peut-être du fait d'un manque de puissance de l'étude. On ne notait pas non plus de différences significatives entre les deux groupes sur le plan de la symptomatologie et du fonctionnement. Les sujets du groupe olanzapine ont rapporté significativement plus de fatigue que ceux du groupe placebo, et la prise de poids était significativement plus marquée dans le groupe olanzapine (8,8kg) que dans le groupe placebo (0,3kg).

En résumé, on peut affirmer que les études qui ont examiné l'effet des antipsychotiques au cours de la phase prodromique suggèrent que les antipsychotiques peuvent potentiellement retarder la transition vers une psychose et qu'ils peuvent améliorer la symptomatologie et le fonctionnement au cours de la phase de traitement actif, mais qu'il n'existe pas de preuves en faveur d'effets prolongés.

#### 4.1.2. Antidépresseurs

Ces dernières années, un certain nombre d'études naturalistes ont été conduites, lesquelles ont évalué si l'administration d'antidépresseurs au cours de la phase prodromique pourrait prévenir la transition vers la psychose. Les résultats d'études que nous analysons actuellement ne sont donc nullement basés sur des études randomisées.

Cornblatt et al. (2007) ont suivi 48 patients prodromiques, parmi lesquels 20 ont reçu des antidépresseurs et 28 des antipsychotiques. Au cours de la période de suivi (qui pouvait varier de 6 mois à plus de 5 ans), aucun des patients traités par antidépresseurs n'a développé d'affection psychotique, tandis qu'au cours de la même période, 12 (42,9%) des patients traités par antipsychotiques ont développé une affection psychotique. Par contre, il faut noter que 11 des 12 patients qui ont développé une affection psychotique durant le traitement par antipsychotiques n'étaient pas compliants au traitement. Dans le groupe

de patients traités par antidépresseurs, seuls 4 n'étaient pas compliants. Au début de l'étude, on ne notait pas de différences significatives entre les deux groupes de patients, à l'exception de la désorganisation de la pensée, qui était plus fréquente dans le groupe traité par antipsychotiques. Cornblatt et al. ont conclu que les antidépresseurs pourraient être un premier traitement efficace au cours de la phase prodromique, étant donné que la compliance thérapeutique est plus importante avec les antidépresseurs qu'avec les antipsychotiques au cours de cette phase.

Un autre groupe d'étude (Fusar-Poli et al., 2007) a obtenu des résultats comparables: dans un groupe de 35 patients prodromiques traités par antipsychotiques, 10 ont développé une psychose au cours des 2 années ultérieures, contre seulement 1 des 13 patients traités par antidépresseurs.

Deux hypothèses sont avancées pour expliquer ces résultats. D'une part, il est possible qu'un élément relatif à l'apparence des patients ait déterminé si on allait leur prescrire des antipsychotiques ou des antidépresseurs. Ainsi, dans l'étude de Cornblatt et al. (2007), un degré plus marqué de désorganisation de la pensée peut être interprété comme une indication de risque relativement accru de développer une psychose et inciter de ce fait les cliniciens à instaurer un traitement par antipsychotiques. D'autre part, il se peut que les antidépresseurs aient réellement une influence sur le développement – ou non – d'une psychose. Les antidépresseurs peuvent améliorer l'humeur et réduire le caractère incorrect d'une évaluation, et l'attribution de symptômes prodromiques. Les antidépresseurs peuvent également diminuer le risque de psychose en influençant la manière dont les individus gèrent le stress environnemental (Fusar-Poli et al., 2007).

En dépit du nombre limité d'études disponibles, des preuves croissantes indiquent que les symptômes prodromiques peuvent être améliorés grâce à un traitement par antipsychotiques, thérapie cognitivo-comportementale ou acides gras.

Dans une vaste étude de Walker et al. (2009) incluant 191 personnes présentant des prodromes, on a constaté que les individus traités initialement par antipsychotiques (9%) avaient des symptômes positifs atténués plus marqués (tels qu'idées délirantes, suspicion, hallucinations, confusion conceptuelle, etc.), mais qu'ils présentaient aussi une plus forte diminution des symptômes positifs et des symptômes de désorganisation lors du suivi effectué à six mois, par rapport aux individus non traités par antipsychotiques. Chez les individus présentant des prodromes traités

par antidépresseurs (42%), on n'a pas trouvé de preuves témoignant d'une amélioration de leur symptomatologie.

En résumé, on peut affirmer que les études susmentionnées suggèrent que les antidépresseurs sont peut-être efficaces chez les individus prodromiques, mais que la relation causale n'est pas claire. Il est d'une part possible qu'on ait plutôt prescrit des antidépresseurs à des patients moins symptomatiques, mais d'autre part, il est également possible que les antidépresseurs aident à réduire la sévérité des symptômes prépsychotiques (Larson et al., 2010). Pour clarifier davantage ces points, des études plus solides sur le plan de la méthodologie sont nécessaires.

#### 4.1.3. Acides gras (*fatty acids*)

Des preuves indiquent qu'une carence en acides gras ou un déséquilibre de ceux-ci jouent un rôle pathogène au niveau du développement du système nerveux. Des études sont effectuées au sujet des effets des acides gras, comme les huiles de poisson, dans le cadre du traitement d'affections neuropsychiatriques. Des éléments indiquent que les huiles de poisson auraient un effet bénéfique sur le plan du traitement des symptômes de schizophrénie, d'affections bipolaires, de dépression, etc. (Berger et al., 2007; Emsley et al., 2002).

Amminger et al. (2007) ont conduit une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo auprès de 78 patients UHR. La moitié des patients a reçu un traitement à base d'acides gras, l'autre moitié recevant un placebo. La phase de traitement durait 12 semaines. Après 12 semaines, 8 patients du groupe placebo avaient développé une psychose, contre 1 du groupe traité. La transition significativement plus faible vers la psychose chez les patients traités par acides gras était également associée à une amélioration significative du fonctionnement global.

Au cours d'une phase ultérieure de cette étude (Amminger et al., 2010), les investigateurs ont constaté, lors du suivi pratiqué à 12 mois, que seuls 2 patients du groupe «acides gras» avaient développé une affection psychotique, contre 11 du groupe placebo. Par rapport aux patients sous placebo, les patients traités par acides gras avaient en outre un meilleur fonctionnement et étaient moins symptomatiques. Ces études n'ont pas fait état d'effets indésirables.

#### 4.2. Les interventions psychologiques

Bien que des preuves indiquent qu'un traitement pharmacologique puisse constituer une intervention efficace au cours de la phase prodromique, il est établi que même des patients psychotiques compliants au traitement et présentant une bonne réponse aux antipsycho-

tiques ont souvent des symptômes résiduels et un moins bon fonctionnement. En outre, les antipsychotiques peuvent avoir des effets indésirables sévères, auxquels on ne veut pas exposer inutilement des individus en phase prodromique, dont on ne sait pas s'ils développeront un jour une affection psychotique. C'est pourquoi on a également étudié les possibilités d'interventions psychologiques au cours de la phase prodromique.

Dans l'étude randomisée *Early Detection and Evaluation* (EDIE), 2 groupes de patients UHR ont été comparés. Le groupe traité (N = 37) a bénéficié d'une thérapie cognitive, tandis que le groupe témoin (N = 23) a uniquement bénéficié d'un suivi. Le traitement, d'une durée de 6 mois, était suivi d'une évaluation pratiquée 6 mois plus tard (Morrison et al., 2004). Lors de l'analyse, 2 patients du groupe traité ont été exclus car une première évaluation pratiquée après la randomisation avait révélé qu'ils souffraient de symptômes psychotiques masqués au début de l'étude.

On ne sait toujours pas clairement si les effets positifs des interventions prodromiques se maintiennent à long terme.

Dans le groupe traité, 2 des 35 patients ont développé une psychose, ce qui est significativement inférieur à ce que l'on a enregistré dans le groupe témoin, dans lequel 5 des 23 participants ont développé une psychose. Cependant, l'omission des données de 2 participants du groupe traité soulève des questions (Marshall et al., 2006). Si les données de ces 2 patients ont effectivement été incluses dans l'analyse, cela induit une disparition de la différence significative au niveau du chiffre de transition entre les deux groupes. Les deux groupes ont présenté une amélioration des symptômes positifs, mais cette amélioration était significativement plus marquée dans le groupe traité. Le niveau de fonctionnement des patients était comparable dans les deux groupes. Lors du suivi pratiqué 3 ans plus tard, 5 autres participants du groupe traité avaient encore développé une psychose, contre aucun participant du groupe témoin. A ce moment, le chiffre de transition ne différait plus significativement entre les deux groupes. Les données relatives à la symptomatologie et au fonctionnement n'ont pas été rapportées lors du suivi.

Les personnes présentant un trouble de la personnalité schizotypique ont un risque accru de développer une affection psychotique et, de plus, les critères CIM-10 pour un trouble de la personnalité schizotypique présentent un certain chevauchement avec les critères UHR. Cette population est donc particulière-

ment bien adaptée pour l'évaluation de l'efficacité des mesures préventives chez les personnes en phase prodromique. Dans l'étude randomisée OPUS (Nordentoft e.a, 2006), des patients présentant un trouble de la personnalité schizotypique ont été traités pendant 2 ans, soit au moyen d'un traitement intégré basé sur l'*Assertive Community Treatment*, les interventions familiales et l'entraînement aux aptitudes sociales, soit par un traitement standard. Les patients des deux groupes pouvaient recevoir des antipsychotiques si le psychiatre traitant l'estimait nécessaire. Dans les deux groupes de traitement, un pourcentage comparable de patients recevait des antipsychotiques. Dans le groupe bénéficiant d'un traitement intégré (N = 42), 37 patients étaient toujours inclus dans l'étude au bout d'un an, contre 36 au bout de 2 ans. Dans le groupe recevant un traitement standard (N = 37), le nombre de participants à l'étude au bout de 1 an et de 2 ans était respectivement de 30 et 29. Après 1 an, 8,1% des patients bénéficiant d'un traitement intégré avaient développé une affection psychotique, contre 25% des patients traités de manière standard. Après 2 ans, ces chiffres atteignaient respectivement 25% et 48%. Un traitement intégré réduisait significativement le risque de diagnostic d'une affection psychotique (risque relatif = 0,36, p = 0,02).

Dans une récente revue Cochrane (Marshall & Rathbone, 2011) portant sur les interventions durant la phase prodromique, on a conclu que le nombre d'études était encore très limité et que des preuves croissantes – mais encore non convaincantes – indiquent que les personnes en phase prodromique peuvent être aidées par certaines interventions (par ex. acides gras, une combinaison de rispéridone, de TCC et d'équipes spécialisées, etc.). On ne sait pas clairement non plus si les bénéfices éventuels enregistrés grâce aux interventions prodromiques se maintiennent dans le temps. De plus amples études, de conception solide et incluant de plus grands échantillons, sont nécessaires pour tirer des conclusions claires.

### 5. Considérations éthiques

Dans le monde entier, des remarques éthiques ont été formulées au sujet des études sur la phase prodromique et des interventions au cours de celle-ci. Les remarques portent le plus souvent sur le fait que la valeur prédictive positive des critères UHR utilisés est assez faible et que, par conséquent, le nombre de faux positifs (c.-à-d. des personnes identifiées comme UHR mais qui, par la suite, ne développent aucune affection psychotique) est considérable. Le pourcentage de patients UHR qui développent réellement une affection psychotique par la suite varie d'une étude

à l'autre et peut aller de 6,6% (Skeate et al., 2004) à 70% (Klosterkötter et al., 2001), en fonction de la taille de l'échantillon, de la période de suivi, des critères d'évaluation utilisés, etc. (Haroun et al., 2007). Dans certaines études, le nombre de faux positifs représente jusqu'à 90% de l'échantillon total, ce qui soulève des questions, tant au sujet de l'opportunité de l'identification des patients UHR que des interventions dans les échantillons UHR. L'inquiétude est liée au fait que les avantages ne contrebalancent pas les inconvénients.

Les données actuellement disponibles suggèrent que si une intervention médicamenteuse pendant la phase prodromique est susceptible d'avoir un quelconque effet thérapeutique, cet effet porte sur le report de l'écllosion d'une affection psychotique plutôt que sur la prévention de cet épisode psychotique. On a également régulièrement observé une amélioration de la symptomatologie UHR. On peut alors se demander si cela contrebalance les inconvénients d'un traitement par antipsychotiques chez des individus prépsychotiques. Ainsi, les effets indésirables connus des antipsychotiques atypiques (prise de poids, complications métaboliques, etc.) sont nettement présents également chez les patients UHR (Cornblatt et al., 2001). En outre, des preuves indiquent que l'utilisation prolongée d'antipsychotiques à faibles doses peut entraîner une sensibilisation des récepteurs dopaminergiques dans le cerveau. Cela pourrait impliquer un risque accru de développement d'une psychose lors de l'arrêt du traitement par antipsychotiques (Moncrieff, 2006). D'autre part, il est établi que les individus qui sont des faux positifs ont également un mauvais fonctionnement dans de nombreux domaines et qu'ils souffrent d'innombrables symptômes révélateurs de problèmes de santé mentale sévères. Cela peut être considéré comme une indication qu'un traitement par antipsychotiques est effectivement nécessaire et qu'il ne doit donc pas être arrêté au bout d'une période donnée. Cependant, on n'a pas encore conduit d'études UHR dans lesquelles un traitement par antipsychotiques est administré pendant plus de deux ans.

Les effets indésirables ne constituent pas un problème en cas de traitement par thérapie cognitivo-comportementale ou d'autres interventions psychosociales en phase prodromique, mais ces interventions impliquent également un risque de stigmatisation de ces individus, un risque d'induction d'anxiété résultant de la confrontation avec le terme de «psychose», etc. La stigmatisation et l'anxiété pourraient inciter les patients UHR à réduire leurs activités. Ainsi, il se pourrait que des personnes en phase prodromique évitent des situations qualifiées de stressantes, afin

## Actualisation relative au syndrome de psychose atténuée, 27 avril 2012

Cette affection, qui doit faire l'objet de plus amples études, est mentionnée au chapitre III, qui correspond à la partie du texte du DSM-V qui inclura les situations nécessitant de plus amples recherches.

A. Présence d'au moins un des symptômes suivants sous forme atténuée, avec un testing de la réalité relativement intact, mais de sévérité et/ou de fréquence suffisantes pour justifier l'attention clinique:

1. délires/idées délirantes
2. hallucinations/anomalies de perception
3. désorganisation du discours/de la communication

B. Les symptômes du critère A doivent avoir été présents au moins une fois par semaine au cours du dernier mois.

C. Les symptômes du critère A doivent avoir commencé ou s'être aggravés au cours de l'année écoulée.

D. Les symptômes du critère A sont suffisamment pénibles et invalidants pour que l'individu et/ou son représentant légal formulent une demande d'aide.

E. Les symptômes du critère A ne sont pas mieux expliqués par un autre diagnostic du DSM-V, y compris des troubles liés à une substance.

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

d'essayer de la sorte d'assurer leur santé mentale. Certainement dans le cas des faux positifs, cela peut avoir des conséquences particulièrement négatives pour leur développement personnel. D'autre part, des preuves croissantes indiquent que la psycho-éducation au sujet de la psychose et du développement possible d'une affection psychotique est bien acceptée au cours de cette phase, et qu'elle ne donne pas lieu à une stigmatisation (McGlashan, 2005). Fusar-Poli et al. (2007) ont constaté que la thérapie cognitivo-comportementale était plus facilement acceptée en tant qu'intervention par les patients UHR que les médicaments. De manière générale, la thérapie cognitivo-comportementale associée à un traitement médicamenteux est recommandée pour le traitement des symptômes positifs en cas de psychose schizophrénique, même si les résultats des méta-analyses indiquent que les effets qu'on peut en attendre sont plutôt modestes (Tandon et al., 2010; Dixon et al., 2010).

L'inclusion d'un syndrome de psychose atténuée dans le DSM-V fait l'objet de nombreuses controverses.

Outre le fait que les interventions prodromiques améliorent potentiellement la symptomatologie et qu'elles retardent l'écllosion d'une psychose, un point potentiellement positif est que ce traitement est instauré au cours d'une période où les patients ont encore une certaine compréhension de la maladie, ce qui peut augmenter la confiance qu'ils dévelop-

peront vis-à-vis des soins de santé mentale. A son tour, cela pourra s'avérer bénéfique pour la compliance thérapeutique (ultérieure) (Compton et al., 2008; McGorry et al., 2001).

Un point délicat au sujet des interventions prodromiques, qui concerne tant les interventions médicamenteuses que les interventions psychosociales, porte sur le moment où il faut arrêter l'intervention. Il s'agit d'une question très complexe qui n'a pas encore trouvé de réponse claire.

### 6. Le syndrome de psychose atténuée

Dans le cadre de l'élaboration du DSM-V (<http://www.dsm5.org/proposedrevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=412>), les informations suivantes ont été fournies en ce qui concerne l'introduction d'un syndrome de psychose atténuée (*Attenuated Psychosis Syndrome*) (voir encadré).

Les recommandations du groupe de travail du DSM-V trouvent leur origine dans la quantité croissante d'études relatives à l'intervention et à la détection précoces dans le cadre des affections psychotiques, et dans la question connexe portant sur l'opportunité de l'inclusion d'un syndrome de psychose atténuée dans le DSM-V. Cette question fait l'objet de nombreuses controverses.

Certains auteurs estiment que les données disponibles au sujet des chiffres de transition au sein des échantillons UHR et au sujet de l'efficacité des interventions prodromiques

sont suffisamment solides pour justifier l'introduction d'un syndrome de psychose atténuée dans le DSM-V (Carpenter, 2009; Woods et al., 2009, 2010). D'autres estiment que les résultats d'études disponibles sont trop légers, ce qui explique qu'ils s'opposent à l'introduction d'un tel syndrome dans le DSM-V (Ross, 2010; Morrison et al., 2010).

Les partisans affirment que l'introduction d'un tel syndrome offre aux cliniciens un cadre permettant des interventions et une détection précoces, ce qui maximisera les possibilités en faveur de l'élaboration de stratégies thérapeutiques *evidence-based*. En outre, cela permettrait à des personnes d'accéder à un traitement structuré et à une intervention de l'assurance-maladie qui, sinon, leur serait refusée (ce dernier argument est valable dans le contexte des soins de santé aux Etats-Unis). Les opposants avancent que l'immense majorité des individus UHR répondront aux critères d'une autre affection de l'axe 1, et que c'est par ce biais qu'ils auront accès aux soins.

Selon les opposants, le principal argument contre l'introduction d'un syndrome de psychose atténuée dans le DSM-V est qu'elle augmenterait le nombre d'individus exposés à la stigmatisation et à un traitement inutile. En effet, des études récentes indiquent une diminution du nombre d'individus inclus dans les études UHR qui développent effectivement une psychose (Yung et al., 2007), et on peut craindre que cette diminution gagnera encore en intensité lorsque le syndrome de psychose atténuée sera utilisé à grande échelle. Bon nombre d'adolescents répondent aux critères du «*prodromal state*» issu du DSM-III-R (McGorry et al., 1995) et il en sera vraisemblablement de même pour les critères du syndrome de psychose atténuée du DSM-V, même si la dégradation du fonctionnement et la demande d'aide sont ajoutées à ces critères. En effet, les problèmes émotionnels et relationnels sont fréquents chez les adolescents, tout comme les problèmes professionnels ou scolaires. L'introduction d'un syndrome de psychose atténuée dans le DSM-V, sans études à grande échelle portant sur la prévalence des critères dans la population globale d'adolescents, serait dès lors injustifiable, selon les détracteurs. Pour eux, c'est d'autant plus problématique, étant donné que l'introduction du syndrome de psychose atténuée entraînerait inévitablement une augmentation supplémentaire de l'utilisation d'antipsychotiques par des personnes jeunes durant de plus longues périodes (Pathak et al., 2010), alors que l'utilisation d'antipsychotiques implique des risques considérables chez les personnes jeunes dont le cerveau est encore en plein développement (Bentall & Morrison, 2002). Plusieurs études ont démontré que l'utilisa-

tion d'antipsychotiques augmente fortement chez les enfants et les adolescents (Domino et al., 2008; Alexander et al., 2011; Olfson et al., 2006, 2012; De Hert et al., 2011).

## 7. La rentabilité

A ce jour, on ne sait pas clairement dans quelle mesure les éventuels bénéfices cliniques des interventions impliquant des personnes en phase prodromique ont une influence potentielle sur les coûts associés aux soins des patients psychotiques, et ce point a été très peu étudié jusqu'à présent.

La seule étude pertinente à cet égard semble être l'étude de Valmaggia et al. (2009). Ces investigateurs ont essayé de déterminer l'impact économique d'interventions précoces et ils ont comparé à cet égard les coûts de fonctionnement de l'OASIS (*Outreach and Support in South Lonson*), un service clinique ciblant des personnes présentant un risque fortement accru de développer une psychose, avec les coûts de fonctionnement des soins classiques (*Care As Usual* ou CAU) chez des patients présentant un premier épisode psychotique, qui n'avaient pas eu de contact préalable avec les soins de santé mentale. Lors du suivi pratiqué après 12 mois, il s'est avéré que l'OASIS était considérablement plus cher que le CAU, mais au bout de 2 ans de suivi, l'OASIS s'avérait toutefois moins cher. Ces données suggèrent qu'une intervention précoce chez des individus prodromiques peut être rentable à terme. Sur ce plan, de plus amples études sont clairement nécessaires et elles seront particulièrement pertinentes, eu égard aux restrictions budgétaires au sein des soins de santé mentale.

## 8. Conclusion

Il vaut mieux prévenir que guérir, mais dans le cadre des affections psychotiques, cette «prévention» reste difficile. Au sein de la deuxième ligne de soins, les critères UHR permettent de détecter un groupe de personnes dont on suppose qu'elles courent un risque fortement accru de développer une affection psychotique. Cependant, au sein de ce groupe, seul un pourcentage assez restreint de sujets développera effectivement une psychose, et ce pourcentage a encore diminué ces dernières années, pour des raisons toujours obscures. La première étape nécessaire pour prévenir une affection, en l'occurrence la détection des individus à risque, est donc tout sauf simple dans le cadre des affections psychotiques. On ne sait pas encore si les interventions qui peuvent être offertes par la suite sont efficaces pour contrecarrer le développement d'une psychose. A ce sujet, il y a encore très peu d'études solides sur le plan méthodologique. S'il est vrai qu'on dispose

de résultats préliminaires prometteurs, il n'y a pas encore assez de données pour tirer de réelles conclusions à ce sujet. Une clarification des interventions efficaces permettra également d'acquiescer davantage de données au sujet de l'opportunité économique et de la faisabilité des projets UHR.

Bien que la détection précoce des personnes courant un risque accru de développer une affection psychotique reste pour le moment une entreprise hasardeuse, on ne peut perdre de vue que les individus à risque que l'on détecte sont tous confrontés à de graves difficultés psychiques et qu'ils sont en demande d'aide. La nécessité et la demande de tels programmes interventionnels sont donc incontestables, indépendamment de l'éventuelle problématique qui sera diagnostiquée à court ou à long terme.

### Références

- Alexander G, Gallagher S, Mascola A, Moloney R, Stafford R. Increasing off-label use medication in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011;20:177-84.
- Aminger G, Schaefer M, Papageorgiou K, Klier C, Cotton S, Harrigan S. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
- Aminger G, Schaefer M, Papageorgiou K, et al. Omega-3 fatty acids reduce the risk of early transition to psychosis in ultra-high risk individuals: A double-blind, randomized, placebo-controlled treatment study. *Schizophr Bull* 2007;33:418-9.
- Bentall, R, Morrison, A. More harm than good: the case against using antipsychotic drugs to prevent severe mental illness. *J Mental Health* 2002;11:351-6.
- Berger G, Proffitt T-M, McConchie M, Yuen J, Wood S, Amminger P. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1867-75.
- Carpenter W. Anticipating DSM-V: Should psychosis risk become a diagnostic class? *Schizophr Bull* 2009;5:841-3.
- Compton M, Goulding S, Ramsay C, Addington J, Corcoran C, Walker E. Early detection and intervention for psychosis: perspectives from north America. *Clin Neuropsychiatry* 2008;5:263-72.
- Cornblatt B, Lencz T, Kane J. Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophr Res* 2001;51:31-8.
- Cornblatt B, Lencz T, Smith C, Correll C, Auther, A, Nakayama E. The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull* 2003;29:633-51.
- Cornblatt B, Lencz T, Smith C, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 2007;68:546-57.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan E, Cohen D, Correll C. Metabolic and endocrine effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo-controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144-58.
- Dixon L, Dickerson F, Bellack A, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.

13. Domino M, Swartz M. Who are the new users of antipsychotic medication? *Psychiatr Serv* 2008;59:507-14.
14. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg S. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1596-8.
15. French P, Morrison A. Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis: A treatment approach. London: John Wiley & Sons, 2004.
16. Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet* 2007;370:1746-8.
17. Goetz D, Goetz R, Yale S, et al. Comparing early and chronic psychosis clinical characteristics. *Schizophr Res* 2004;70:120.
18. Gross G, Huber G, Klosterkötter J. Bonn Scale for the assessment of basic symptoms – BSABS. Berlin: Springer, 1987.
19. Häfner H, Maurer K, Trendler G, Van der Heiden W. The early course of schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:167-73.
20. Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead K. Risk and protection in prodromal schizophrenia: Ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull* 2007;32:166-78.
21. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenia and schizo-affective psychoses. *Recenti Prog Med* 1989;80:646-52.
22. Huber G. Prodromal symptoms in schizophrenia. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 1995;63:131-8.
23. Klaassen M, Nieman D, Becker H, Linzen D. Wanneer heeft detectie van hoogrisicofactoren zin? *Tijdschrift Psychiatrie* 2006;48:467-76.
24. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer E, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158-64.
25. Laeson M, Walker E, Compton M. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2010;10:1347-59.
26. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006,4,Art. Nr.: CD004718.
27. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011,6,Art. Nr.: CD004718
28. McGlashan T. Early detection and intervention in psychosis: an ethical paradigm. *Br J Psychiatry* 2005;48(Suppl.):s113-s115
29. McGlashan T, Zipursky R, Perkins D, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006;163:790-9.
30. McGorry P, Hickie I, Yung A, Pantelis C, Jackson H. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
31. McGorry P, McFarlane C, Patton G, et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:241-9.
32. McGlashan T, Miller T, Woods S. Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit and risk. *Schizophr Bull* 2001;27:563-70.
33. McGorry P, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res* 2001;51:17-29.
34. McGorry P, Yung A, Phillips L, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921-8.
35. Miller T, McGlashan T, Rosen J, et al. Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003;29:703-15.
36. Miller T, McGlashan T, Rosen J, Sonjee L, Markovich P, Stein K. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal symptoms: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002;159:863-5.
37. Miller T, McGlashan T, Woods S, et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q* 1999;70:273-87.
38. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provokes psychosis? Review of the literature on rapid psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:3-13.
39. Morrison A, Byrne R, Bentall R. DSM-5 and the 'psychosis risk syndrome': whose best interest would it serve? *Psychosis* 2010;2:96-9.
40. Morrison A, French P, Walford L, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. *Br J Psychiatry* 2004;185:291-7.
41. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact-patients in the OPUS-trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res* 2006;83:29-40.
42. Olsson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Lake G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:679-85.
43. Olsson M, Blanco C, Liu S, Wang S, Correll C. National trends in the office-based treatment of children, adolescents and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012 (epub ahead of print).
44. Pathak P, West D, Martin B, Helm M, Henderson C. Evidence-based use of second-generation antipsychotics in a state Medicaid pediatric population, 2001-2005. *Psychiatr Serv* 2010;61:123-9.
45. Phillips L, McGorry P, Yung A, McGlashan T, Cornblatt B, Klosterkötter J. Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: a recent progress and future opportunities. *Br J Psychiatry* 2005;48(Suppl.):s33-s44.
46. Phillips L, McGorry P, Yung A, et al. Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2007;96:25-33.
47. Ross C. DSM-5 and the 'attenuated psychosis syndrome': Eight reasons to reject it. *Psychosis* 2010;2:107-10.
48. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn K, et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people initially in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;51:s88-s95.
49. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – prediction list, BSABS-P. Cologne: University of Cologne, 2002.
50. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A). Keulen: University of Cologne department of psychiatry and psychotherapy, 2004.
51. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and untrahigh risk criteria: Symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* 2010;36:182-91.
52. Skeate A, Patterson P, Birchwood M. Transition to psychosis in a high-risk sample: the experience of ED:IT, Birmingham, UK. *Schizophr Res* 2004;70(Suppl.1):44.
53. Tandon R, Nasrallah H, Keshavan M. Schizophrenia, 'just the facts' 5. Treatment and prevention past, present and future. *Schizophr Res* 2010;122:1-23.
54. Valmaggia L, McCrone P, Knapp M, et al. Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychol Med* 2009;39:1617-26.
55. Van Os J. Issues surrounding early intervention in schizophrenia. Web page 2001 aug 30. Beschikbaar op: www.psychiatry24x7.com. 2001.
56. Walker E, Cornblatt B, Addington J, et al. The relation of antipsychotic and antidepressant indication with baseline symptoms and symptom progression: A naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res* 2009;115:50-7.
57. Woods S, Addington J, Cadenhead K, et al. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: Findings from the North American Prodrome longitudinal study. *Schizophr Bull* 2009;5:894-908.
58. Woods S, Walsh B, Saksa J, McGlashan T. The case for including attenuated psychotic symptoms syndrome in DSM-5 as an attenuated psychosis syndrome. *Schizophr Res* 2010;123:199-207.
59. Yung A, McGorry P. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996;22:353-70.
60. Yung A, McGorry P, Francey S, et al. PACE: a specialized service for young people at risk for psychotic disorders. *Med J Aust* 2007;187(Suppl.):s43-s46.
61. Yung A, Nelson B. Young people at ultra high risk for psychosis: a research update. *Early Intervention in Psychosis* 2011;5(Suppl. 1):s2-s7.
62. Yung A, Phillips L, Yuen H, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophr Res* 2003;60:21-32.
63. Yung A, Phillips L, Yuen H, McGorry P. Risk factors for psychosis in an ultra-high risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004;67:131-42.
64. Yung A, Yuen H, Berger G, et al. Declining transition rate in ultra-high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk. *Schizophr Bull* 2007;33:673-81.
65. Yung A, Yuen H, McGorry P, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

**Annexe A: Check-list du risque de psychose (d'après French & Morrison, 2004).**

La famille est préoccupée	1
Consommation d'alcool excessive	1
Toxicomanie (y compris le cannabis)	1
Disputes avec les amis et la famille	1
Passe davantage de temps seul	1
<b>1 POINT CHACUN</b>	<b>Sous-total:</b>
Troubles du sommeil	2
Peu d'appétit	2
Humeur dépressive	2
Mauvaise concentration	2
Agitation	2
Tension ou nervosité	2
Diminution de la notion de plaisir	2
<b>2 POINTS CHACUN</b>	<b>Sous-total:</b>
Sentiment d'être observé par les autres	3*
Perception ou audition de choses que d'autres ne peuvent sentir ou entendre	3*
<b>3 POINTS CHACUN</b>	<b>Sous-total:</b>
Egocentrisme (idées démesurées selon lesquelles les choses ont un rapport avec soi-même)	5 *
Convictions bizarres	5 *
Manière bizarre de penser et de s'exprimer	5
Expression inadaptée des sentiments	5
Comportement ou apparence bizarre	5
Psychose chez un proche (1 <sup>er</sup> degré) plus stress accru ou détérioration du fonctionnement	5
<b>5 POINTS CHACUN</b>	<b>Sous-total:</b>
	<b>TOTAL</b>

\*Si le score atteint 20 points au moins

\*ou au moins 1 élément \* (même si < 20 points)

Envisagez un renvoi vers une aide spécialisée dans votre région.

