

Actualités étiopathogéniques, diagnostiques et thérapeutiques des schizophrénies à début précoce

Marco Guidotti
Marianna Giannitelli
Claudine Laurent-Levinson
David Cohen

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Groupe hospitalier universitaire Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Résumé. La schizophrénie à début précoce (SDP) est une entité nosographique récente en pédopsychiatrie, définie actuellement comme un trouble multifactoriel du développement cérébral. Son étiopathogénie reste difficile à modéliser, intriquant des facteurs de risque génétiques, prénataux et des déviations neurodéveloppementales. La SDP présente des particularités cliniques par rapport à la forme adulte, avec typiquement un développement précoce altéré. De plus, certaines caractéristiques symptomatiques doivent pousser le clinicien à rechercher des formes secondaires, d'origine somatique. La prise en charge doit être intégrative et inclure un traitement antipsychotique, en surveillant régulièrement l'apparition d'effets indésirables.

Mots clés : schizophrénie infantile, développement de l'enfant, génétique, psychotrope

Abstract. Early-onset schizophrenia: Etiopathogenic, diagnostic, and therapeutic news. Early-onset schizophrenia (EOS) is a recent nosographic entity in child psychiatry, currently defined as a multifactorial brain development disorder. Its etiopathogenesis remains difficult to model, involving genetic and prenatal risk factors, as well as neurodevelopmental deviations. EOS has clinically-specific aspects compared to its adult form, with typically alterations in early development. Furthermore, some symptomatic characteristics require the clinician to look for secondary forms, which are somatic in origin. EOS management should be integrative and include antipsychotic treatment, with regular monitoring for the occurrence of side effects.

Key words: childhood schizophrenia, child development, genetics, psychotropic

Resumen. Actualidades etiopatogénicas, diagnósticas y terapéuticas de las esquizofrenias de principio precoz (SDP). La esquizofrenia de principio precoz (SDP) es una entidad nosográfica reciente en pedopsiquiatría, actualmente definida como un trastorno multifactorial de desarrollo cerebral. Su etiopatogénia sigue siendo difícil de modelizar, intrincándose factores de riesgo genéticos, prenatales y unas desviaciones en juego en el desarrollo. La SDP presenta particularidades clínicas con relación a la forma adulta, con típicamente un desarrollo precoz alterado. Además, determinadas características sintomáticas deben empujar al clínico a buscar formas secundarias, de origen somático. La atención debe ser integrativa e incluir un tratamiento antipsicótico, vigilándose con regularidad la aparición de efectos indeseables.

Palabras claves: esquizofrenia infantil, desarrollo del niño, genética, psicótropo

Rappel historique et épidémiologie

La schizophrénie à début précoce est une entité nosographique récente en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, dont les bases diagnostiques ont été proposées pour la première fois par Rutter et Kolvin en 1971. Même si les premières descriptions d'enfants psychotiques remontent à la fin du XVIII^e siècle, c'est vraiment au XX^e siècle que cette entité est développée par certains auteurs [1]. Nous retiendrons les travaux de Bleuler,

qui décrit la « psychose schizophrénique » et sa possible apparition avant 15 ans (1911), Kraepelin, avec sa *dementia praecox* pouvant débiter avant 10 ans (1919), et Kanner, qui la différenciera de l'autisme en 1957.

De nos jours, un consensus international tend à définir la schizophrénie comme un trouble multifactoriel du développement cérébral à expression psychiatrique et sa forme à début précoce par l'âge de début des symptômes : on parle d'EOS (*early onset schizophrenia*) avant 18 ans et de VEOS (*very early onset schizophrenia*) avant 13 ans [2-4]. La première forme intéresserait < 4 % de l'ensemble des schizophrénies [2, 3] et serait à différencier de deux autres catégories beaucoup moins fréquentes retrouvées dans la littérature internationale :

Correspondance : M. Guidotti
<marcog892@hotmail.it>

l'AdOS (*adolescence onset schizophrenia* avant 15 ans) et la COS (*childhood onset schizophrenia*, avant 12 ans) [5, 6].

La SDP présente des particularités par rapport à la schizophrénie apparaissant à l'âge adulte. Il existerait plus de symptômes négatifs, une symptomatologie plus sévère [9, 10], plus d'antécédents neurodéveloppementaux [11, 12]. De plus, sa prévalence serait majoritairement masculine et son évolution plus défavorable [9]. Par ailleurs, une vulnérabilité familiale plus grande est suspectée, devant la présence d'antécédents familiaux de schizophrénie plus importante que dans les cas adultes [7, 8, 12].

Données étiopathogéniques

Dans un premier temps, la génétique a été identifiée comme un facteur de risque potentiel : un risque augmenté de SDP concernerait les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes et la famille biologique des patients par rapport à la population générale. De plus, Wicks *et al* montraient en 2010, sur une grande cohorte d'enfants adoptés, que le risque de SDP est quasiment 5 fois plus important que la population générale si des antécédents familiaux de psychose sont retrouvés lors de l'anamnèse [13]. Cette étude a montré aussi un *hazard ratio* plus élevé lorsque les enfants grandissent dans un milieu socioéconomique défavorable (de 1,2 à 2 %), et que celui-ci se multiplie lorsque des éléments génétiques et sociaux coexistent (jusqu'à 15 %) [13]. Par ailleurs, l'étude des réarrangements chromosomiques a mis en évidence des effets plus ou moins importants de la maladie [14].

Dans un second temps, les études en imagerie ont permis de décrire des anomalies de la maturation cérébrale. Celle-ci serait altérée structurellement, avec une perte exagérée de substance grise totale et régionale *back-to-front* (d'arrière en avant) [15], et désorganisée, intéressant de façon hétérogène différentes zones cérébrales.

Ensuite, d'autres facteurs de risque potentiels concernent les événements prénataux et des expositions à des infections. Parmi les premiers, nous retrouvons des infections maternelles à Rubella, HSV-2 ou *Toxoplasma Gondii* pendant la grossesse, ainsi que des complications obstétricales, pouvant alors suggérer le rôle d'une hypoxie cérébrale périnatale. Par ailleurs, toute pathologie infectieuse et inflammatoire gravidique peut, une fois accumulée à d'autres facteurs de risque, augmenter le risque d'apparition d'une SDP [16].

L'étiopathogénie reste tout de même difficile à modéliser, les SDP intriquant les anomalies du développement et des difficultés psychopathologiques diverses, comme l'anxiété, les conduites compulsives et les troubles du comportement. Pour expliquer cela, Welham en 2009 proposait l'hypothèse d'une cascade nosodro-

mique évolutive : c'est l'interaction diachronique entre les déviations développementales et les facteurs de risque (environnementaux et génétiques), provoquant l'entrée dans la schizophrénie. En génétique, ce concept est lié à la présence de *copy number variants* (CNV), retrouvés en plus grand nombre chez les schizophrènes par rapport à la population générale. De plus, certains CNV, ainsi que d'autres polymorphismes génétiques, sont retrouvés dans la schizophrénie et dans d'autres troubles neurodéveloppementaux, comme par exemple les TSA [17, 18].

Actualités cliniques

Schématiquement, la SDP typique serait caractérisée par un développement psychomoteur discrètement altéré, alors que la forme plus tardive par un fonctionnement prémorbide préservé, similaire à la forme adulte. En ce qui concerne la forme très précoce, elle représenterait la continuité d'un trouble neurodéveloppemental, voire d'un TSA.

La cohorte du centre référent maladies rares de Paris (SPPAR) a permis de décrire de façon dimensionnelle et développementale 73 enfants souffrant de SDP dont 36 VEOS, en utilisant plusieurs outils (DIGS-2, SAPS, SANS, ADI-R et LDPS-CA) [Laurent *et al*, en préparation]. L'analyse en fonction de l'âge du début a différencié 2 groupes : le cluster des très jeunes et celui des moyennement jeunes. Le premier est caractérisé par des symptômes TSA plus sévères et une prévalence augmentée de troubles du comportement, alors que le second plutôt par des troubles spécifiques des apprentissages, moins fréquemment associés à des troubles du comportement. Il existerait un gradient dimensionnel et diachronique en fonction de l'âge de début ainsi qu'un continuum clinique entre formes infantiles et formes adultes. Les symptômes positifs et positifs-bizarres seraient plus importants chez les enfants souffrant d'une VEOS. Par ailleurs, une exploration complémentaire des terrains de vulnérabilité génétique et des facteurs de risque environnementaux pourrait mieux caractériser le premier groupe, souffrant d'un retard de développement et de symptômes TSA.

Les auteurs proposent également une autre classification sans tenir compte des âges de début, identifiant alors 3 clusters en fonction de la sévérité des troubles développementaux et des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie. Cette analyse a trouvé un petit groupe caractérisé par la sévérité des anomalies développementales, des difficultés de comportement et des symptômes négatifs ; un autre groupe composé par la totalité des sujets avec symptômes maniaques (avec des symptômes positifs faibles) ; un troisième groupe plus nombreux caractérisé exclusivement par la sévérité des hallucinations et des idées délirantes. La sévérité des symptômes positifs serait donc un facteur de spécificité

d'une forme de schizophrénie cliniquement plus proche de celle de l'adulte.

Enfin, la catatonie de l'enfant peut être un mode d'entrée dans la SDP, la schizophrénie étant le diagnostic associé le plus fréquent [19]. Ce syndrome, décrit dès le XIX^e siècle, est rare chez le mineur, touche le plus souvent les garçons et est fréquemment associé à un trouble du neurodéveloppement (autisme, déficience intellectuelle). De nombreuses causes organiques sont retrouvées et son traitement est le plus souvent symptomatique et étiologique [19].

Schizophrénie « secondaire »

Chez l'enfant, nous retrouvons également des formes de schizophrénie secondaires à une étiologie somatique, permettant de différencier des réels facteurs de risque médicaux de psychose [20].

Parmi ces troubles, nous retrouvons des causes génétiques, comme le montre l'augmentation des anomalies génétiques et des CNVs chez certains petits patients par rapport à des schizophrènes adultes et à leurs pairs au développement cérébral typique [21, 22]. Des maladies neurométaboliques peuvent être également à l'origine de tableaux psychotiques, comme la maladie de Wilson et l'hyperhomocystéinémie, donnant des alternatives thérapeutiques résolutive [23]. Par ailleurs, la SDP présente des mutations des gènes codant le système HLA, et notamment pour la protéine C4 du complément [29]. L'hypothèse d'une participation inflammatoire ou auto-immune dans certains tableaux de schizophrénie est confortée par l'existence d'encéphalites auto-immunes se présentant parfois comme tableaux presque exclusivement psychotiques. Des symptômes psychiatriques peuvent alors être retrouvés dans des maladies auto-immunes (encéphalites à anti-récepteurs NMDA, lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose et encéphalite d'Hashimoto) [24-26], avec lesquelles la SDP partage une vulnérabilité génétique [29]. Et enfin, ces troubles peuvent être retrouvés dans la catatonie de l'enfant et ne pas forcément présenter des symptômes cliniques systémiques [27, 28].

Mais quels signes doivent faire suspecter une cause organique devant une SDP ? Trois caractéristiques du tableau clinique doivent interpeller le clinicien :

1. Les modalités de début et la trajectoire :
 - début brutal ou très précoce ou déclenché par un stress métabolique (fièvre, chirurgie),
 - régression cognitive ou du développement.
2. Caractéristiques cliniques :
 - signes de 1^{er} ordre : confusion, catatonie, réaction paradoxale ou effets indésirables sévères ou très rares aux neuroleptiques, hallucinations visuelles et fluctuation de la symptomatologie,
 - signes de 2^e ordre : antécédents familiaux de psychose, inefficacité des neuroleptiques.

3. Signes physiques associés :

- suspicion de convulsions et autres troubles neurologiques,
- traits dysmorphiques,
- signes gastro-intestinaux,
- rash malaire,
- désinhibition instinctuelle.

Compte tenu de la diversité des tableaux cliniques pouvant donner une SDP, le panel d'investigation doit être large, comprenant des examens d'imagerie et de biologie en fonction de l'apparition brutale ou progressive des symptômes cliniques [20].

Actualités thérapeutiques

La prise en charge des patients souffrant de SDP doit être intégrative : individuelle (psychothérapeutique, institutionnelle, médicamenteuse), tenant compte des comorbidités [30] et des troubles organiques associés, familiale et scolaire. La scolarité doit être préservée au maximum pour ces enfants.

Concernant les antipsychotiques, qui sont le cœur du traitement comme chez l'adulte, 5 molécules sont plus fréquemment prescrites chez l'enfant et l'adolescent : l'amisulpride, la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine (en 2^e intention) et la clozapine (dans les formes résistantes) [31]. Le profil d'effets secondaires est plus défavorable que chez l'adulte. Un bilan métabolique pré-thérapeutique doit être effectué, suivi tous les 3 mois d'un contrôle de poids, taille, périmètre abdominal, bilan lipidique et glycémie à jeun. Les effets indésirables plus fréquents chez l'enfant sont la prise de poids, la sédation, les effets métaboliques et endocriniens, les dystonies et les dyskinésies [32, 33]. Beaucoup de ces effets secondaires semblent persister la première année de traitement et apparaissent majoritairement les 3 premiers mois [Ménard *et al*, submitted]. Enfin, quelques observations rapportent que l'électroconvulsivothérapie peut également être efficace dans les cas les plus graves et résistants [34].

Liens d'intérêt D. Cohen a reçu des honoraires de conférences ou conseils des laboratoires Roche, Janssen, BMS-Otsuka, Lundbeck et Shire. Les autres auteurs n'ont pas de liens d'intérêt à déclarer.

Références

1. Loranger AW. The impact of DSM-III on diagnostic practice in a university hospital. A comparison of DSM-II and DSM-III in 10,914 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 672-5.
2. Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992 ; 22 : 601-24.
3. Galdos PM, van Os JJ, Murray RM. Puberty and the onset of psychosis. *Schizophr Res* 1993 ; 10 : 7-14.
4. Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994 ; 20 : 631-46.

5. Rapoport JL, Inoff-Germain G. Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2000 ; 2 : 410-5.
6. Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull* 1994 ; 20 : 727-45.
7. Asarnow RF, Nuechterlein KH, Fogelson D, Subotnik KL, Payne DA, Russell AT, et al. Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study. *Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58 : 581-8.
8. Nicolson R, Brookner FB, Lenane M, Gochman P, Ingraham LJ, Egan MF, et al. Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 490-5.
9. Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennighausen K, Gutenbrunner C, et al. Forty-two-years later : the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)* 2007 ; 114 : 505-12.
10. Werry JS, McClellan JM, Andrews LK, Ham M. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994 ; 20 : 619-30.
11. Alagband-Rad J, McKenna K, Gordon CT, Albus KE, Hamburger SD, Rumsey JM, et al. Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 ; 34 : 1273-83.
12. Nicolson R, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biol Psychiatry* 1999 ; 46 : 1418-28.
13. Wicks S, Hjern A, Dalman C. Social risk or genetic liability for psychosis? A study of children born in Sweden and reared by adoptive parents. *Am J Psychiatry* 2010 ; 167 : 1240-6.
14. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012 ; 13 : 537-51.
15. Gogtay N. Cortical brain development in schizophrenia: insights from neuroimaging studies in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008 ; 34 : 30-6.
16. Scola G, Duong A. « Prenatal maternal immune activation and brain development with relevance to psychiatric disorders ». *Neuroscience* 2017 ; 346 : 403-8.
17. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry* 2010 ; 167 : 899-914.
18. Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018 ; 360 : pii: eaap8757.
19. Benarous X, Raffin M, Ferrafiat V, Consoli A, Cohen D. Catatonia in children and adolescents: New perspectives. *Schizophr Res* 2018 ; 200 : 56-67.
20. Giannitelli M, Consoli A, Raffin M, Jardri R, Levinson DF, Cohen D, et al. An overview of medical risk factors for childhood psychosis: Implications for research and treatment. *Schizophr Res* 2018 ; 192 : 39-49.
21. Addington AM, Rapoport JL. The genetics of childhood-onset schizophrenia: when madness strikes the prepubescent. *Curr Psychiatry Rep* 2009 ; 11 : 156-61.
22. Ahn K, An SS, Shugart YY, Rapoport JL. Common polygenic variation and risk for childhood-onset schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2016 ; 21 : 94-6.
23. Bonnot O, Klünemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2014 ; 9 : 65.
24. Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011 ; 258 : 686-8.
25. Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein H-G, Vielhaber S, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry* 2013 ; 70 : 271-8.
26. Mantovani C, Louzada-Junior P, Nunes EA, de Figueiredo FP, Oliveira GR, Del-Ben CM. Antinuclear antibodies testing as a routine screening for systemic lupus erythematosus in patients presenting first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2012 ; 6 : 322-5.
27. Lahutte B, Cornic F, Bonnot O, Consoli A, An-Gourfinkel I, Amoura Z, et al. Multidisciplinary approach of organic catatonia in children and adolescents may improve treatment decision making. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 ; 32 : 1393-8.
28. Cornic F, Consoli A, Tanguy M-L, Bonnot O, Périsset D, Tordjman S, et al. Association of adolescent catatonia with increased mortality and morbidity: evidence from a prospective follow-up study. *Schizophr Res* 2009 ; 113 : 233-40.
29. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016 ; 530 : 177-83.
30. Vyas NS, Patel NH, Puri BK. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2011 ; 5 : 3-14.
31. Shaw P, Rapoport JL. Decision making about children with psychotic symptoms: using the best evidence in choosing a treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 ; 45 : 1381-6.
32. Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : 655-70.
33. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012 ; 32 : 309-16.
34. Consoli A, Boulicot V, Cornic F, Fossati P, Barbeau M, Cohen D. Moderate clinical improvement with maintenance ECT in a 17-year-old boy with intractable catatonic schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009 ; 18 : 250-4.