

**Faculté de Médecine**

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 octobre 2020

Par **Arnaud DARRAS**

Né le 23 décembre 1989 à Paris

**L'INSIGHT AUX STADES PRECOCES DES  
TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES :**

**Revue de la littérature**

Examineurs :

M. le Professeur Philippe NUBUKPO

Juge

M. le Professeur Bertrand OLLIAC

Juge

M. le Professeur Nematollah JAAFARI

Juge

M. le Docteur Benjamin CALVET

Membre invité

Mme le Docteur Mirvat HAMDAN-DUMONT

Directrice de thèse





Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 octobre 2020

Par **Arnaud DARRAS**

Né le 23 décembre 1989 à Paris

**L'INSIGHT AUX STADES PRECOCES DES  
TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES :**

**Revue de la littérature**

Examineurs :

M. le Professeur Philippe NUBUKPO

Juge

M. le Professeur Bertrand OLLIAC

Juge

M. le Professeur Nematollah JAAFARI

Juge

M. le Docteur Benjamin CALVET

Membre invité

Mme le Docteur Mirvat HAMDAN-DUMONT

Directrice de thèse



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 01 octobre 2019

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE

<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES

<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

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

<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BEN AHMED</b> Sabrina	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE PATHOLOGIE

<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LERAT</b> Justine	O.R.L.
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2019 au 31 août 2022)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2018 au 31 août 2021)

### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
-----------------------------	-----------------------------



<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020
<b>BUCHON</b> Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2020
<b>TREVES</b> Richard	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2020
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2020
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2019 au 31.08.2020

## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2019

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>AUDITEAU</b> Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
<b>DAURIAT</b> Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
<b>DERBAL</b> Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
<b>DOUCHEZ</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>GUYOT</b> Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HERMINEAUD</b> Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HUMMEL</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PIHAN</b> Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>RIAHY</b> Edouard	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>RIVAILLE</b> Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
<b>SANSON</b> Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
<b>TCHU HOI NGNO</b> Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
------------------------	---------------------------

<b>ARMENDARIZ-BARRIGA</b> Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBLANC</b> Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BAÏSSE</b> Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
<b>BEEHARRY</b> Adil	CARDIOLOGIE
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BOSETTI</b> Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>BRISSET</b> Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CISSE</b> Fatou	PSYCHIATRIE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESVAUX</b> Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>DUVAL</b> Marion	NEPHROLOGIE
<b>EL OUAFI</b> Zhour	NEPHROLOGIE
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>FROGET</b> Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GHANEM</b> Khaled	ORL
<b>GILBERT</b> Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE

<b>GUTTIEREZ</b> Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
<b>HANGARD</b> Pauline	PEDIATRIE
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>HESSAS-EBELY</b> Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>KRETZSCHMAR</b> Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
<b>LACOSTE</b> Marie	MALADIES INFECTIEUSES
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAHMADI</b> Sanae	NEUROLOGIE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LEGROS</b> Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>LEHMANN</b> Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE
<b>MEUNIER</b> Amélie	ORL
<b>MICLE</b> Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOWENDABEKA</b> Audrey	PEDIATRIE
<b>ORLIAC</b> Hélène	RADIOTHERAPIE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
<b>PELETTE</b> Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PLAS</b> Camille	MEDECINE INTERNE B
<b>QUILBE</b> Sébastien	OPHTALMOLOGIE
<b>SIMONNEAU</b> Yannick	PNEUMOLOGIE

**SURGE** Jules

NEUROLOGIE

**TRICARD** Jérémy

CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE  
MEDECINE VASCULAIRE

**VAIDIE** Julien

HEMATOLOGIE CLINIQUE

**VERLEY** Jean-Baptiste

PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT

**VIDAL** Thomas

OPHTALMOLOGIE

**CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**BERTRAND** Adeline

**SEVE** Léa

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**MATHIEU** Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE

*Accepter sa maladie est le premier pas vers la guérison.*

**Henri-Frédéric Amiel**, Journal intime, 1848.

## Remerciements

---

### **Au Professeur Philippe NUBUKPO**

Professeur, Je vous remercie de juger mon travail de thèse, ainsi que d'avoir accepté de présider ce jury.

Bien que je n'aie pas eu le plaisir de travailler à vos côtés en Addictologie, j'ai autant su profiter de votre enseignement que de votre (bonne) humeur communicative.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de toute ma considération.

### **Au Professeur Bertrand OLLIAC**

Je vous remercie d'avoir si gentiment et rapidement accepté de faire partie de ce jury de thèse, et en suis honoré.

Merci de la qualité de votre enseignement et de vos « anecdotes ».

### **Au Professeur Nematollah JAAFARI**

Vous solliciter dans le cadre d'un travail portant sur l'insight était une évidence.

J'ai lu avec attention votre livre « L'insight en psychiatrie », traduction de l'ouvrage du Docteur Ivana S. Markovà. Celui-ci a été la pierre angulaire de l'élaboration de ce travail.

Merci d'avoir accepté de participer à la composition de ce jury de thèse, bien qu'étant physiquement indisponible pour cette soutenance.

Je vous remercie de juger mon travail de thèse.

### **Au Docteur Mirvat HAMDAN-DUMONT**

Mirvat, je tiens tout d'abord à te remercier d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, et d'avoir supporté ma conception toute particulière de la notion de « timing ».

Merci pour ces « quasi » deux semestres passés à tes côtés, si essentiels à ma formation. Ta bonne humeur, ton humour, ta rigueur empreinte d'empathie, ta disponibilité et surtout ta considération ont été extrêmement appréciables (et appréciés). Au plaisir de collaborer à nouveau (dans un futur proche ?).

## **Au Docteur Benjamin CALVET**

De mes premiers pas à Jean-Marie Léger jusqu'à l'accomplissement de ce travail de thèse, tu as toujours été disponible et bienveillant à mon égard. J'ai pu apprendre à tes côtés, tant en cours théorique qu'en pratique clinique.

## **Aux professionnels qui m'ont accompagné pendant ces 4 années.**

Je remercie tous les psychiatres qui m'ont encadré tout au long de mon internat et auprès de qui j'ai eu beaucoup de chance de me former.

Les Dr Chalaux et Berthommier, pour votre accueil à Brive à mes débuts en tant qu'interne.

Le Dr Maurice Pareaud pour son flegme à toute épreuve, et son grimoire pharmacologique.

Le Dr Gardère, pour sa rigueur, et son énergie débordante.

Le Dr Gherman pour sa sympathie et sa bienveillance.

Le Dr Salomé pour m'avoir fait confiance en début de cursus.

Le Dr Chassang pour m'avoir donné le goût de la pharmacologie, pour ses talents au squash et son coaching « Anti-Roffy » (qui finira par payer j'en suis sûr).

Le Docteur Alamome pour notre collaboration qui n'aura duré que peu de temps, mais qui fut une expérience aussi enrichissante qu'agréable.

Le Dr Charles pour son expertise, et pour notre intérêt commun pour le sport en général.

Le Dr Céolato que j'ai eu le plaisir de connaître « collègue » puis « chef ».

A tous les autres médecins avec qui j'ai pu collaborer, d'un peu plus loin, merci (Pr Clément, Dr Legros, Bonnefond, Parneix, Chandon, Fiegl, Ampayrat, Lescure, Timon, Reynier-Legarçon, Dumont et Dumont, Puydenus, Darnis, Fontanier, Malek, Boghina, Walocha, Fourquet, Verger, Collins, Bourlot, Martin, Merveille, Berthier, Bricaud, et j'en oublie sûrement).

Merci à toutes les équipes et le personnel du CH Esquirol avec lesquels j'ai eu à chaque fois un grand plaisir de travailler. A tous les infirmiers et soignants que j'ai pu rencontrer durant mes stages, qui m'ont tant appris et soutenu dans mon travail d'interne. En particulier les équipes de Delay 1 et 2, de Dide, de Deniker, de Jean-Marie Léger, de Pelletier, et de Bleuler.

## **A Ma famille**

Je remercie chaleureusement mes parents **Corinne Bousquet** et **Pascal Darras**, à qui je dois beaucoup, sinon tout. Vous m'avez accompagné au fil de mon loooong parcours. Merci de votre amour, du soin consacré à mon éducation et à mon épanouissement. Merci de votre soutien indéfectible, depuis toujours, et pour les nombreux efforts et sacrifices consentis.



Je remercie évidemment mon seul (et vraiment unique) frère, **Audric**, modèle et moteur depuis mon enfance. Merci à ta compagne (bientôt femme ?) **Lorraine**, qui t'accompagne depuis tant d'années déjà, et à vos petits chérubins (**Victoria** et **Armand**) pour leur mignonnerie.

**Didier**, merci pour ton œil avisé et tes conseils, ta culture psychiatrique, et pour ton sens de l'hospitalité. **Sandra**, pour ta gentillesse, j'espère que nous aurons plus d'occasion de nous voir dans un futur proche.

Je souhaite évidemment remercier mes grands-parents, **Lionel et Edith Darras**, pour leur soutien fidèle et inconditionnel, ma grand-mère **Geneviève Bousquet** pour ses talents culinaires, ses conseils avisés, et son élégance depuis bientôt un siècle. Merci à mes oncles et tantes, **Bibi et Jean-Marc, Domi et Cathy, Lydie**, pour leur affection et leur soutien, à mes cousins **Quentin, Théo, Pierre-Louis** pour tous les moments passés ensemble.

Une pensée émue pour mon grand-père **Robert Bousquet**, parti trop tôt, qui je l'espère, aurait été fier de moi.

Enfin, je remercie **Dorine**, mon Amour, pour m'accompagner depuis presque 2 ans. S'il est une raison pour laquelle je ne regrette pas d'avoir choisi Limoges pour débiter mon internat c'est bien toi. Merci de pallier mes nombreux défauts (tels que la gourmandise) et pour ta profusion d'attentions quotidiennes. J'espère que les pages qui s'ouvrent seront à l'image des précédentes.

Merci à la belle-famille, bien trop nombreuse pour pouvoir énumérer tout le monde. J'espère arriver bientôt à connaître vos prénoms.

## **A mes amis**

Je remercie mes amis, toulousains d'abord, pour les moments passés en votre compagnie lors de ces si longues études. **Arnaud, Grégoire, Quentin, Ludovic, Raphaël, Sébastien**. Dans l'attente de vous retrouver lorsque nous aurons tous prêté serment aux quatre coins de la France.

Aux Limougeauds, collègues et amis :

**Guillaume Roffy**, pour ton amitié et soutien depuis les premiers jours, ta bonne humeur (évanescence, à la moindre défaite) et ton train de vie de ministre.

**Carlito** pour ton (tes) grain(s) de folie, ton amour de la marche arrière, ton art de la table, et tes talents d'import-export.

**Kretzsch**, Roi du barbecue, pour ta précision aux jeux de tir (surtout au crokinole) et ta pédagogie.

**Ben Debat** pour ton rire démoniaque, ton sacerdoce de président du SLIP, et notre passion commune pour Ed burger.

**Bertrand** pour ton amour du calembour, de Jean Bergeret, et pour ton projet de bande dessinée N&C.

Toxic **Riton**, pour service rendu (en éliminant Carlito), j'ai hâte de repasser par Montégut...

**BenLP** pour ton coaching, et tes talents d'acteurs.

**Agathe** pour ton côté pétillant en toutes circonstances, pense à protéger ta peau du soleil réunionnais.

**Aurélie** pour ta douceur, ta gentillesse. L'unité Morel a un avenir radieux.

**Caroline** pour ton 'style' et ton pas léger d'interne de garde.

**Etienne** pour ton omniprésence (sauf aux soirées), ton humour, ta simplicité.

**Karine**, pour ta discrétion, et ta gentillesse.

**Alex**, pour notre collaboration fructueuse, ton organe (vocal), et pour ta résilience : tu as su trouver la force de devenir médecin malgré une carrière dans le football brisée par des ligaments croisés capricieux.

**Victor**, pour ta roublardise (plus qu'assumée), en espérant te revoir parmi nous dans un futur proche.

**Valentine**, pour ton esprit de compétition (au ping-pong), tes tisanes détox, ton rire communicatif et ta passion des gardes (bien que les deux derniers aillent rarement de pair).

**Pierre**, pour tes talents au babyfoot, tes smokes millimétrées et ton humour.

**Sandra** et **Anna**, les inséparables, pour vos chorégraphies « post-bolinette ».

**Anthony**, pour ton adversité et ta fourberie au ping(bière)-pong, et tes potins.

**Nadia** pour tes talents au babyfoot et ce malgré nos divergences en ce qui concerne les meilleurs Burgers du coin.

**Simona** pour ta gentillesse et ta persévérance.

**Jessica**, pour avoir su ménager malgré les intempéries une voiture de garde à bout de souffle.

**Kevin** et **Nicolas** pour assurer la relève Esquirolienne en attendant les futurs (et nombreux) juniors.

**Yann**, pour notre amitié volée.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Abréviations

---

<b>ARMS</b>	At-Risk Mental state : sujet présentant un état mental à risque (de psychose)
<b>BABS</b>	Brown Assesment of Beliefs Scale
<b>BCIS</b>	Beck Cognitive Insight Scale
<b>BIPS</b>	Brief Intermittent Psychotic Symptom
<b>BLIPS</b>	Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms
<b>BS</b>	Basic Symtoms (Symptômes de Base)
<b>BSABS</b>	Bonn Scale for the Assesment of Basic Symptoms
<b>CAARMS</b>	Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State
<b>CDBS</b>	Conviction of Delusional Beliefs Scale
<b>CHR</b>	Clinical High Risk
<b>CIM-10</b>	Classification Internationale des Maladies, dixième édition
<b>DAP</b>	Durée active de Psychose
<b>DMNT</b>	Durée de maladie non traitée
<b>DPNT</b>	Durée de psychose non traitée
<b>DSM-5</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cinquième edition
<b>GAF</b>	Global Assessment of Functioning Scale
<b>GWAS</b>	Genome-Wide Association Study
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>ITAQ</b>	Insight and Treatment Attitude Questionnaire
<b>PEH</b>	Patients' Experience of Hospitalisation
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>SAI</b>	Schedule for Assessing Insight
<b>SAIQ</b>	Self-Appraisal of Illness Questionnaire
<b>SAPS</b>	Scale for Assessment of Positive Symptoms
<b>SIPS</b>	Structured Interview For Psychosis-risk Syndromes
<b>SOFAS</b>	Social and Occupational Functioning Assessment Scale
<b>SOPS</b>	Scale of Prodromal Symptoms
<b>SUMD</b>	Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder
<b>UHR</b>	Ultra haut risque (de psychose)

## Table des matières

---

Abréviations .....	20
Introduction .....	26
I. La schizophrénie .....	28
I.1. Généralités .....	28
I.1.1. Epidémiologie.....	28
I.1.2. Historique et étymologie .....	28
I.1.3. Nosographie .....	29
I.1.4. Vulnérabilité.....	36
I.1.4.1. Facteurs de risque biologiques.....	36
I.1.4.1.1. Facteurs génétiques .....	36
I.1.4.1.2. Facteurs épigénétiques .....	37
I.1.4.2. Facteurs sociodémographiques et environnementaux .....	38
I.1.4.2.1. Rôle du stress dans la genèse des troubles psychotiques.....	39
I.1.4.2.1.1. Dosage du cortisol basal .....	39
I.1.4.2.1.2. Neuro imagerie .....	40
I.1.4.2.1.3. Réactivité émotionnelle au stress.....	41
I.1.5. Modèle développemental de la schizophrénie .....	42
I.1.6. Physiopathologie .....	44
I.1.6.1. A l'échelle anatomique .....	45
I.1.6.1.1. Altération structurelle du système nerveux .....	45
I.1.6.1.2. Altération de la communication interneuronale .....	46
I.1.6.2. Anomalies à l'échelle moléculaire .....	48
I.1.6.2.1. Hypothèse dopaminergique .....	48
I.1.6.2.2. Hypothèse sérotoninergique .....	48
I.1.6.2.3. Hypothèse glutamatergique .....	49
I.1.6.3. A l'échelle symptomatique.....	50
I.1.6.3.1. Désorganisation : altération des fonctions cognitives.....	50
I.1.6.3.1.1. Troubles de la perception.....	50
I.1.6.3.1.1.1. Altération du Contrôle de gain (« gain control »).....	50
I.1.6.3.1.1.2. Altération de l'intégration des informations sensorielles (« binding »).....	51
I.1.6.3.1.2. Troubles attentionnels.....	52
I.1.6.3.1.2.1. Troubles de l'alerte .....	52
I.1.6.3.1.2.2. Troubles de l'attention soutenue.....	52
I.1.6.3.1.2.3. Troubles de l'attention sélective.....	52
I.1.6.3.1.3. Troubles des fonctions exécutives .....	53
I.1.6.3.1.4. Troubles de la mémoire.....	53
I.1.6.3.1.5. Troubles de la métacognition .....	54
I.1.6.3.1.6. Troubles de la cognition sociale .....	54
I.2. Stades précoces de la schizophrénie et états mentaux à risque .....	54
I.2.1. Identification et suivi des états mentaux à risque .....	56
I.2.1.1. Durée de psychose non traitée.....	56
I.2.1.2. Méthodes d'identification des sujets à risque de transition psychotique .....	58
I.2.1.2.1. Biomarqueurs plasmatiques .....	58
I.2.1.2.2. Biomarqueurs en neuroimagerie.....	59

I.2.1.2.3. Echelles psychométriques d'évaluation des sujets à « Ultra Haut risque »	60
I.2.1.2.3.1. Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS)	60
I.2.1.2.3.2. SIPS (Structured Interview For Psychosis-risk Syndromes) et SOPS (Scale of Prodromal Symptoms)	63
I.2.1.2.3.3. Symptômes de base et BSAB	66
I.2.1.3. Modalités évolutives des sujets à risque	67
I.2.1.3.1. Quel devenir pour les patients UHR non-transiteurs ?	67
I.2.1.3.2. Quel devenir pour les patients présentant un premier épisode psychotique ?	68
I.2.1.3.3. Quels moyens d'action pour prévenir la transition psychotique ?	69
II. L'insight	71
II.1. Historique	71
II.2. Définition et échelles d'évaluation	72
II.2.1. Approche catégorielle	72
II.2.2. Approche dimensionnelle	73
II.2.3. Type d'évaluation	76
II.3. Etudes empiriques de l'insight	77
II.3.1. Insight et variables sociodémographiques	78
II.3.2. Facteurs influençant l'insight	80
II.3.2.1. Influence du contexte socio-culturel sur l'Insight	80
II.3.2.2. Influence des altérations cognitives sur l'Insight	81
II.3.2.3. Influence des symptômes sur l'insight	81
II.3.3. Moyens d'actions sur l'insight	81
II.3.3.1. Pourquoi vouloir améliorer l'insight ?	82
II.3.3.2. Comment améliorer l'insight ?	83
II.3.3.2.1. Psychoéducation	83
II.3.3.2.2. Action sur les processus cognitifs	83
II.3.3.2.2.1. La remédiation cognitive et sociale	83
II.3.3.2.3. Action sur les symptômes : traitements antipsychotiques	84
II.3.3.2.4. Aspects négatifs de l'amélioration de l'insight	84
II.3.3.2.4.1. Insight, dépression et suicidalité	84
II.3.3.2.4.2. Insight et qualité de vie	85
III. Insight et stades précoces de la schizophrénie revue de la littérature	86
III.1. Insight et premier épisode psychotique	86
III.2. Insight et sujets à risque de psychose	87
III.3. Insight cognitif et UHR	88
III.4. Discussion concernant l'insight cognitif	92
III.5. Insight clinique et UHR	96
III.6. Discussion concernant l'insight clinique	99
III.7. Conclusion	101
IV. Protocole de recherche	102
IV.1. Justification scientifique et description générale	102
IV.1.1. Hypothèse	102
IV.1.2. Justification des choix méthodologiques	103
IV.1.3. Rapport bénéfice/risque	104
IV.1.4. Retombées attendues	104

IV.2. Objectifs et critères de jugement.....	105
IV.2.1. Objectif principal et critère de jugement principal .....	105
IV.2.2. Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires .....	105
IV.3. Conception de la recherche .....	106
IV.3.1. Schéma de la recherche .....	106
IV.3.2. Méthodologie des questionnaires .....	107
IV.3.3. Analyse statistique .....	108
IV.4. Informations relatives à la mise en œuvre .....	108
IV.4.1. Tableau récapitulatif .....	108
IV.4.2. Critères d'inclusion .....	108
IV.4.3. Critères de non-inclusion.....	109
IV.4.4. Modalités de recrutement.....	109
IV.4.5. Modalités d'information et de traçabilité de la non opposition .....	109
IV.4.6. Inconvénients pour les personnes incluses dans la recherche .....	110
IV.5. Contrôle et assurance qualité .....	110
IV.5.1. Données source .....	110
IV.5.2. Consignes pour le recueil des données.....	110
IV.5.3. Confidentialité des données .....	111
IV.5.4. Suivi de la recherche.....	111
IV.5.5. Contrôle de la qualité .....	112
IV.5.6. Gestion des données .....	112
IV.5.7. Audit et inspection.....	112
IV.6. Considérations éthiques et réglementaires .....	112
IV.7. Conservation des documents et des données relatives à la recherche .....	113
IV.8. Règles relatives à la publication.....	114
IV.8.1. Communications scientifiques .....	114
IV.8.2. Communication des résultats aux patients .....	114
IV.8.3. Cession des données.....	114
Conclusion .....	115
Références bibliographiques .....	116
Annexes .....	141
Serment d'Hippocrate.....	189

## Table des illustrations

---

Figure 1 Représentation de l'élagage neuronal (phénomène de « Pruning ») survenant lors de la maturation cérébrale physiologique .....	43
Figure 2 Anomalies de la maturation cérébrale chez les sujets présentant un état mental à risque .....	44
Figure 3 Evolution de la quantité de matière grise du gyrus temporal supérieur gauche au cours du temps chez les sujets aux différents stades du développement de la schizophrénie (54).....	46
Figure 4 Schéma simplifié d'un microcircuit dans le cortex préfrontal .....	47
Figure 5 illustration du mécanisme physiologique de « gain control » au niveau visuel. ....	51
Figure 6 Modèle du développement des troubles psychotiques, d'après Fusar Poli (104) et d'après Krebs (109) pour la traduction française.....	56
Figure 7 Représentation des différentes variables modifiables utilisées pour étudier le retentissement des premiers stades de la psychose.....	57
Figure 8 Comparaison de la validité intrinsèque de deux échelles, la CAARMS et la SIPS utilisées comme test prédictif du risque de transition psychotique, D'après Oliver et al. (134).65	
Figure 9 Evolution et parcours des sujets à risque. ....	69
Figure 10 Limites de l'approche catégorielle de l'insight.....	73



## Table des tableaux

---

Tableau 1 Critères d'état mental à risque de psychose selon la CAARMS D'après Krebs (129).....	62
Tableau 2 Critères d'état mental à risque et psychose selon la SIPS/SOPS version 5.5 (2014) (133) .....	64
Tableau 3 Symptômes de base de Huber : D'après Krebs (109).....	66

## Introduction

---

La schizophrénie est une pathologie extrêmement répandue, caractérisée par une perte de contact avec la réalité.

Cette maladie fait partie des affections classées par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) parmi les 10 maladies les plus invalidantes, en particulier chez les sujets jeunes.

Son pronostic est généralement péjoratif en raison de fréquentes comorbidités addictives, d'une désinsertion sociale et professionnelle, de pathologies cardiovasculaires (en partie imputables aux traitements), ainsi que d'une diminution de l'espérance de vie, principalement médiée par un taux de suicide très élevé (10%).

Les traitements, s'ils existent, ne sont pas curatifs. Leur principal objectif est de contrôler autant que possible les symptômes, souvent au prix d'effets indésirables.

Un des déterminants du pronostic évolutif de cette pathologie semble être la précocité de la prise en charge. Ce constat a entraîné l'éclosion de nombreux travaux de recherche centrés sur le développement de cette pathologie. Il s'est avéré que dans la majorité des cas, les sujets schizophrènes présentent des symptômes « prodromiques », de faible intensité et souvent peu spécifiques, des années avant la « révélation » de la maladie. A l'opposé, tous les sujets présentant ce genre de manifestations n'évolueront pas vers un trouble psychotique chronique, ou trouble schizophrénique.

Un nouveau paradigme est né, dans les années 1990, de l'étude de ces sujets présentant des symptômes dits « prodromiques », et plus particulièrement avec l'émergence de la notion d'état mental à risque de psychose.

Cette approche nouvelle s'intègre une volonté de détection et d'intervention précoce auprès de ces individus à risque, avant même la survenue des premiers symptômes psychotiques francs. L'objectif est donc de prévenir, ralentir, ou à défaut, de limiter le développement de la maladie chez une partie d'entre eux.

L'insight, généralement ramené à la « conscience » qu'a un sujet d'être malade, bien que cette notion soit en réalité plus vaste, est altéré dans la schizophrénie, ainsi qu'aux stades précoces de son développement. Or, l'insight est un déterminant important de l'accès aux soins, à fortiori dans une logique de prise en charge précoce.

L'objectif de ce travail de thèse est de dresser un état des lieux des connaissances concernant l'insight et les stades précoces des troubles schizophréniques, afin de promouvoir l'approfondissement des travaux dans ce domaine.

Tout d'abord, en première partie, nous ferons un rappel de ce qu'est la schizophrénie, ses symptômes, son développement, en nous attardant particulièrement sur la notion d'état mental à risque.

Nous nous détaillerons dans un second temps l'évolution du concept d'insight, et la façon dont les études empiriques portant sur l'insight ont permis d'apporter de nouvelles données en pratique clinique.

Enfin, nous effectuerons une revue de la littérature portant sur l'insight aux stades précoces des troubles schizophréniques (états mentaux à risque), et proposerons un protocole de recherche visant à étayer les rares résultats disponibles à l'heure actuelle dans ce domaine.

# I. La schizophrénie

---

## I.1. Généralités

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique d'une grande complexité, tant au niveau des mécanismes physiopathologiques impliqués qu'en terme de prise en charge.

### I.1.1. Epidémiologie

La schizophrénie est une pathologie chronique, invalidante et très répandue, puisqu'elle toucherait environ 0,7 à 1% de la population mondiale, dans toutes les cultures et tous les pays. Le sex ratio est égal à 1.

En France on estime à environ 600 000 le nombre de personnes souffrant de schizophrénie.

La maladie se déclare parfois durant l'enfance, mais dans la majorité des cas entre 15 et 30 ans. Elle possède un impact majeur sur l'autonomie des personnes touchées puisqu'on estime que seulement 10 % des sujets connaîtront une évolution leur permettant une bonne autonomie.

L'espérance de vie des personnes schizophrènes est en moyenne diminuée de 10 ans par rapport au reste de la population générale, en grande partie en raison du fort taux de suicide (40% des personnes schizophrènes font au moins une tentative de suicide au cours de leur vie et 10% se suicident).

Le profil symptomatique et le profil psychopathologique présentent d'étonnantes similitudes dans tous les pays et apparaissent comme indépendants des variations socioculturelles.

D'un point de vue purement économique, il s'agit aussi de la pathologie psychiatrique la plus onéreuse pour la société, avec un coût annuel de prise en charge estimé à 40 000 Euro par an et par personne, dont 26000 pour l'assurance maladie (consultations, traitements, frais d'hospitalisation, compensations de revenu), et 13600 liée à la perte de productivité (chômage, arrêts de travail) (1).

Bien que cette pathologie soit ancienne, sa définition a sans cesse évolué au cours du 20<sup>e</sup> siècle, témoignant à la fois de sa grande complexité et de la fascination qu'elle suscite.

### I.1.2. Historique et étymologie

Le terme de schizophrénie (issu du grec *schizein* signifiant « fendre » et *phrên* signifiant « esprit ») apparaît en 1911 sous l'impulsion d'Eugen Bleuler (1857-1939), qui la détaille dans son traité « *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien* ». Cette appellation est

alors inspirée du concept de démence précoce (*Dementia Praecox*) définie par Emil Kraepelin (1856-1926) comme étant une psychose chronique apparaissant avant l'âge adulte et évoluant sur un mode déficitaire. Cependant, Bleuler considère que la schizophrénie est davantage un syndrome qu'une entité pathologique unique, et qu'elle se caractérise par une scission « *spaltung* » des fonctions psychiques. Il convient donc davantage de parler de schizophrénies (au pluriel). En effet, Bleuler en détaille plusieurs formes que sont la schizophrénie paranoïde, catatonique, hétérophrénique et simple, basées sur des caractéristiques cliniques propres. Au niveau symptomatologique, une importance particulière est alors accordée à ce que Bleuler appelait les 4A (relâchement des associations, l'émoussement des affects, l'ambivalence et l'autisme), reléguant alors le délire et les hallucinations au rang de symptômes accessoires. Par la suite, Kurt Schneider (1887-1967), en 1959, fit mention de « symptômes de premier rang » correspondant aux actuels symptômes positifs.

La classification actuelle de la schizophrénie s'est inspirée de ces différents auteurs : les critères employés reprenant en effet la chronologie de Kraepelin, les symptômes négatifs de Bleuler et les symptômes positifs de Schneider.

### **I.1.3. Nosographie**

En sémiologie psychiatrique, les deux ouvrages principalement utilisés sont le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM pour Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), publié en anglais par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA pour American Psychiatric association) et la Classification Internationale des Maladies, dixième édition, la CIM-10, publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé, l'OMS.

#### **Description clinique selon le DSM-5**

Le DSM 5 se distingue de sa version précédente le DSM-IV par une approche différente au sujet de la schizophrénie.

Ainsi, la schizophrénie, jusqu'ici définie comme une entité à part entière, est désormais intégrée au « Spectre de la schizophrénie », continuum comprenant la schizophrénie, la personnalité schizotypique et les autres troubles psychotiques.

L'emphase est portée dans le DSM-5 sur une évaluation dimensionnelle des troubles, là où le DSM-IV adoptait une approche catégorielle. En conséquence les cinq sous-types de schizophrénie (type paranoïde, type désorganisé, type catatonique, type indifférencié et type

résiduel) présents dans le DSM-IV, héritage de la nosologie de Kraepelin caractérisant la démence précoce, ont été retirés.

Ces modifications ont été réalisées dans un souci de simplification, en l'absence d'une spécificité de prise en charge propre à chacun de ces sous-types.

Le patient doit être alors évalué sur huit dimensions : les cinq symptômes du critère A de schizophrénie (symptômes centraux), ainsi que la cognition, la dépression et la manie. Chaque dimension est évaluée sur une échelle de cinq points allant de zéro (absente) à quatre (présente et sévère). Une note de deux ou plus sera considérée suffisamment sévère pour que le critère A soit rempli.

Critère A :

Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). **Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :**

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs (c.-à-d., **réduction de l'expression émotionnelle, aboulie**)

Critère B :

Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

Critère C :

Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c.-à-d. symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

Critère D :

Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit 1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit 2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.

Critère E :

La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale.

Critère F :

En cas d'antécédents d'un **trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance**, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

### **Description clinique selon la CIM-10**

- **Symptômes caractéristiques** : Présence d'au minimum 1 des critères (1 à 4) ou d'au minimum 2 critères (5 à 8), pendant au moins un mois, ou encore du critère (9) pendant au moins un an, sans faire référence à une phase prodromique non psychotique :
  1. Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.

2. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
3. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
4. Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant p. ex. l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres...).
5. Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.
6. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée. Rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.
7. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.
8. Symptômes "négatifs" : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique.
9. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

- **Critères d'exclusion :**

1. Symptômes dépressifs ou maniaques au premier plan, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles de l'humeur. Ou symptômes affectifs d'importance à peu près égale aux symptômes schizophréniques et se développant simultanément : trouble schizo-affectif (F25)
2. Atteinte cérébrale manifeste ou apparaissant au cours d'une épilepsie (F06.2)
3. Intoxication ou un sevrage à une substance psycho-active (F1x.5)



Il y a 7 sous-types différents. Si la symptomatologie schizophrénique est présente lors de l'examen, il s'agit d'une des 4 premières : les formes paranoïdes, hétéphréniques, catatoniques et indifférenciées. Les 3 premières sont mutuellement exclusives puisque doivent respectivement prédominer une symptomatologie de type distorsion de la réalité, trouble de l'affect et désorganisation et enfin de trouble de la psychomotricité. La forme indifférenciée est choisie lorsqu'aucune de ces dimensions symptomatiques ne prédomine malgré la persistance d'une symptomatologie schizophrénique. La forme résiduelle est utilisée lorsque la symptomatologie négative domine le tableau. Les sous-types "dépression post-schizophrénique" et "simple" sont spécifiques à la CIM-10 et n'existent que sous la forme de critères de recherche dans le DSM4R.

Le sous-type définit le chiffre de codage après le point.

### **Paranoïde (F20.0)**

Remplit les critères de schizophrénie, et la dimension distorsion de la réalité est au premier plan avec :

1. Tous types d'idées délirantes (persécution, référence, naissance de rang élevé, mission spéciale, modification corporelle, jalousie...).
2. Hallucinations acoustico-verbales ou hallucinations auditives simples.
3. Hallucinations autres (olfactives, gustatives, sexuelles, cenesthésiques, visuelles ...).
4. Il y a de plus peu ou pas de perturbation de l'affect, du langage ou de la volonté.

On y inclut la schizophrénie paraphrénique, et on en exclut la paranoïa (F22.0)

### **Hétéphrénique (F20.1)**

Remplit les critères de schizophrénie, et la dimension trouble de l'affect, de la volonté et une désorganisation sont au premier plan avec :

1. Humeur superficielle, émotions discordantes (rires ou sourires inappropriés...).
2. Pensée désorganisée, discours incohérent, comportement sans but.
3. Comportement irresponsable et imprévisible.
4. Il y a de plus peu ou pas d'idées délirantes et d'hallucinations.

Il est mentionné, mais non exigé, que la période d'observation soit d'au moins 2 mois, que le diagnostic devrait être réservé aux formes de l'adolescent - adulte jeune, et que la personnalité prémorbide soit caractérisée par une timidité et une tendance à la solitude. L'équivalent DSM4R est le sous-type désorganisé bien que le recouvrement ne soit que partiel.

### **Catatonique (F20.2)**

Remplit les critères de schizophrénie, et la dimension trouble de la psychomotricité est au premier plan avec au moins un des symptômes suivants qui domine :

1. Stupeur (diminution importante de la réactivité à l'environnement et de l'activité) ou mutisme.
2. Excitation (activité motrice sans finalité apparente, non influencée par les stimuli externes).
3. Posture catatonique (prise volontaire et maintien de postures inadéquates ou bizarres).
4. Négativisme (résistance sans motif apparent à tous les ordres ou tentatives de mobilisation, ou mouvements dans la direction opposée).
5. Rigidité (maintien d'une posture rigide entravant les efforts de mobilisation).
6. Flexibilité cireuse (maintien des membres et du corps dans des positions imposées de l'extérieur).
7. Autres symptômes comme la suggestibilité (obéissance automatique), et la persévération de mots et de phrases.

Il est souvent difficile de mettre en évidence d'autres symptômes, mais la catatonie peut s'accompagner d'un état oniroïde avec expériences hallucinatoires intensément vécues. Attention, des symptômes catatoniques s'observent aussi lors de pathologies cérébrales, de troubles métaboliques, d'intoxication ou de sevrage de substances psycho-actives ou au cours d'un trouble de l'humeur.

### **Indifférenciée (F20.3)**

Remplit les critères de schizophrénie et deux définitions très différentes :

1. Soit ne répond à aucune des autres formes (résiduelle et dépression post-psychotique comprises en plus des formes paranoïdes, hétérophréniques et catatoniques).

2. Soit répond simultanément à deux des formes précédentes (paranoïdes, hétébhréniques et/ou catatoniques).

A noter que seule la dernière définition se superpose à celle du DSM4R pour le sous-type du même nom.

### **Dépression post-schizophrénique (F20.4)**

Le diagnostic repose sur les éléments suivants:

1. Le patient a présenté un épisode répondant aux critères de la schizophrénie au cours des 12 mois précédents.
2. Certains symptômes schizophréniques sont encore présents.
3. Les symptômes dépressifs sont au premier plan, ils sont à l'origine d'un sentiment de détresse, répondent aux critères d'un épisode dépressif (F32.-) et persistent au moins deux semaines.
4. Le patient ne répond pas aux critères des sous-formes paranoïde, hétébhrénique, catatonique ou indifférenciée.

A noter que la définition 1 de la forme indifférenciée exclut la dépression post-schizophrénique. Seule la définition 2 de ce trouble peut donc s'appliquer.

### **Résiduelle (F20.5)**

Le diagnostic repose sur les éléments suivants :

- Au moins 1 symptôme "négatif" au premier plan pendant 1 an : ralentissement psychomoteur, réduction des activités, émoussement affectif, passivité et manque d'initiative, alogie (pauvreté de la quantité et du contenu du discours), pauvreté de la communication non verbale (expression faciale, contact oculaire, modulation de la voix et gestes), manque de soins apportés à sa personne et performances sociales médiocres.
- L'intensité et la fréquence des symptômes florides (idées délirantes, hallucinations), ont été négligeables ou nettement atténuées pendant la même année.
- Présence, dans les antécédents, d'au moins un épisode répondant aux critères de la schizophrénie.
- Absence de dépression chronique ou de phénomènes d'institutionnalisation suffisants pour rendre compte de la symptomatologie négative.

Il s'agit donc d'un diagnostic sur la durée. Si la durée ne correspond pas, il faut porter le diagnostic de schizophrénie indifférenciée.

### **Simple (F20.6)**

Il est très difficile de faire un diagnostic de schizophrénie simple (schizophrenia simplex de Bleuler). Le diagnostic repose sur :

1. Période d'au moins 1 an.
2. Survenue, lente et progressive (insidieuse) de symptômes "négatifs" (cf. résiduelle).
3. Aucun antécédent d'hallucinations, d'idées délirantes, ou d'autres caractéristiques psychotiques manifestes.
4. S'accompagne de modifications significatives du comportement : perte d'intérêt, inactivité et retrait social importants.

#### **I.1.4. Vulnérabilité**

A l'instar d'autres maladies psychiques, la schizophrénie ne présente pas d'étiologie unique.

Elle semble en effet être liée à la fois à des facteurs intrinsèques (biologiques), et environnementaux.

##### **I.1.4.1. Facteurs de risque biologiques**

###### **I.1.4.1.1. Facteurs génétiques**

L'intérêt porté aux troubles schizophréniques dans la communauté scientifique dépasse le domaine psychiatrique stricto sensu. Ainsi de nombreuses études épidémiologiques et génétiques ont été réalisées permettant d'obtenir des données fiables et de plus en plus précises, notamment depuis la modernisation des techniques et l'arrivée des études pangénomiques (GWAS).

Il en ressort qu'il existe avant tout une héritabilité génétique n'obéissant pas à une transmission mendélienne monogénique. Les études pangénomiques ont permis de mettre en évidence, à défaut de gènes précis, plus d'une centaine de loci d'intérêt dans lesquels des mutations ont été associées statistiquement au développement de la maladie (2).

Dans la schizophrénie l'héritabilité semble majeure puisque les données récentes issues de méta-analyses centrées sur les jumeaux retrouvent un score de 81% (3).

Un sujet apparenté au premier degré d'un patient schizophrène a 5 à 10 fois plus de risque de développer la pathologie.

Dans de plus rares cas le développement de la pathologie peut être le résultat d'une anomalie génétique identifiée (forme syndromique) dont on peut citer en exemple la microdélétion 22q11. Cette anomalie serait plus fréquemment retrouvée chez les sujets schizophrènes (1 à 2%) (4,5), alors que sa prévalence dans la population générale est de 1/4000.

Il existe une forte association statistique entre la présence de cette délétion et le développement de la schizophrénie (20 à 40%) (6–8), avec un âge d'entrée moyen dans la maladie, légèrement plus précoce que dans la population générale, aux alentours de 18 ans (9).

Malheureusement ces cas particuliers, très sporadiques dans le domaine de la psychose, ne permettent pas d'envisager un diagnostic par caryotype à ce jour.

#### **I.1.4.1.2. Facteurs épigénétiques**

Bien qu'il existe une composante génétique nette, cette dernière ne permet pas d'expliquer à elle seule le développement de la schizophrénie et oriente donc vers l'existence d'autres facteurs étiologiques.

En effet, le taux de concordance pour la schizophrénie chez les jumeaux monozygotes, c'est-à-dire ayant une séquence d'ADN identique, est seulement d'environ 50% (3) ce qui implique que d'autres mécanismes entrent en jeu.

L'épigénétique correspond à l'étude du changement de l'activité de nos gènes (modifications de l'expression de ceux-ci, sans modification de la séquence d'ADN). Ces modifications, souvent réversibles (dans certaines conditions), sont cependant susceptibles d'être transmises lors des divisions cellulaires, voire à la descendance.

Les deux mécanismes les plus connus sont la méthylation de l'ADN par des enzymes spécifiques, (les ADN méthyltransférases) et les modifications post-traductionnelles des histones, entraînant un remaniement de la structure de la chromatine limitant la transcription de certaines séquences génomiques.

Certains facteurs environnementaux sont capables d'entraîner des modifications épigénétiques, bien que la plupart des mécanismes moléculaires restent incompris.

La schizophrénie a été associée à une dysrégulation de certaines enzymes régissant l'expression génique (ADN méthyltransférases, histones désacétylases).

En particulier, des anomalies de la méthylation, et donc de l'expression génique ont été mises en évidence, plus particulièrement au niveau des séquences nucléotidiques codant pour des protéines ayant un rôle dans la régulation de la neurotransmission (Dysméthylation du gène de la COMT1 dégradant les neurotransmetteurs, hyperméthylation du gène du transporteur du GABA(10), méthylation du promoteur de différents récepteurs sérotoninergiques (11,12)...)

Un autre exemple intéressant à l'échelle développementale est celui de la Reeline, protéine polyvalente qui contrôle non seulement le positionnement des neurones dans le cerveau en développement, mais aussi leur croissance, leur maturation et leur activité synaptique dans le cerveau adulte.

L'expression de la Reeline est fortement influencée par la méthylation de son promoteur (13). Une expression réduite de Reeline a été rapportée chez les patients atteints de schizophrénie (14) tout comme dans le trouble bipolaire suggérant là aussi la participation de l'épigénétique dans l'expression de la maladie (15).

#### **I.1.4.2. Facteurs sociodémographiques et environnementaux**

Outre les facteurs génétiques et épigénétiques, l'environnement possède une influence sur le développement de la pathologie.

Parmi les facteurs de vulnérabilité à la maladie qui ont été identifiés, on trouve certains facteurs environnementaux, tels que le fait de grandir en milieu urbain (16) (Risque relatif RR=1.92), le fait d'être issu d'une population de migrants (17), (RR= 2.7, avec un risque supérieur pour les migrants de seconde génération), ou encore le fait de consommer du cannabis à l'adolescence (18,19). Chez les consommateurs de cannabis, le risque semble d'autant plus important que les consommations ont débuté tôt, sans que l'on sache précisément si cette différence est liée à une dose cumulée totale plus importante ou à une période de vulnérabilité élective chez les sujets plus jeunes (possiblement les deux).

De plus, certaines infections virales, en particulier par le virus de la grippe, au premier trimestre de grossesse, ont été associées à un risque plus important de développer la pathologie (20) (RR= 7).

Certaines complications obstétricales telle que l'hypoxie à l'accouchement, l'atonie utérine, ou encore les hémorragies au cours de la grossesse ont été associées à un surrisque de schizophrénie (Risques relatifs respectifs de 1.7, 2,3 et 2.6) (21).

Enfin, d'autres facteurs controversés il y a encore 10 ans (22), tels que les traumatismes dans l'enfance (23,24) (RR=2.78), semblent désormais suffisamment étayés et pourraient même comporter des caractéristiques pathologiques propres (25).

Les facteurs sus-cités constituent des stressseurs environnementaux, et soulignent le rôle prépondérant joué par le stress dans les troubles psychiques en général, en particulier les troubles psychotiques.

#### **I.1.4.2.1. Rôle du stress dans la genèse des troubles psychotiques**

L'axe Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien (HHS), ou axe hormonal du stress, est l'un des principaux systèmes biologiques qui contrôle la réaction face au stress en régissant la libération hormonale surrénalienne (notamment le cortisol et les catécholamines, soit l'adrénaline et la noradrénaline).

Un stress environnemental entraîne une réaction émotionnelle et la libération de cortisol dans le sang, hormone capable de passer la barrière hématoencéphalique. Or, les agents qui augmentent la sécrétion de cortisol induisent une activation dopaminergique sous-corticale dans certaines régions cérébrales, notamment le système mésolimbique (26), susceptible d'exacerber les symptômes psychotiques (exemple de la maladie de Cushing, pouvant manifester des symptômes psychotiques).

La survenue des troubles psychotiques a été associée à une dérégulation de l'axe hormonal du stress (27). Plusieurs méthodes ont été utilisées pour tenter d'explorer cette altération.

##### **I.1.4.2.1.1. Dosage du cortisol basal**

Une augmentation des taux basaux de cortisol a été retrouvée chez des sujets présentant un trouble schizophrénique (28–30), voire même de façon plus précoce, chez des sujets à « ultra haut risque » de psychose (31). Les sujets à Ultra Haut Risque (UHR) sont des sujets présentant des symptômes positifs d'intensité et/ou de fréquence insuffisante pour les qualifier de symptômes psychotiques. Ces personnes présentent un risque important de développer un trouble psychotique ultérieur. Ce sujet sera abordé plus loin en partie I.2.

En revanche, aucune différence significative n'a été retrouvée entre le taux basal de cortisol des sujets UHR et celui des sujets demandeurs d'aide (« help seekers » en anglais, qui

correspondent à des sujets présentant un mal-être ou un trouble estimé comme anormal par eux ou leur entourage, et pour lequel ils demandent à être pris en charge). Chez les sujets UHR, le taux de cortisol basal bien que plus élevé qu'en population générale (32), ne constitue pas un facteur prédictif de transition psychotique, car il ne discrimine pas ceux qui transiteront de ceux qui ne développeront pas de psychose. La fiabilité de ces dosages salivaires a finalement été remise en question du fait de l'existence de multiples études obtenant des résultats opposés.

#### **I.1.4.2.1.2. Neuro imagerie**

Des études de neuro imagerie ont pu étudier le degré de fonctionnement de l'axe HHS en se basant sur le volume hypophysaire, reflet de la sécrétion d'ACTH et par extension de la libération surrénalienne de cortisol.

Une association positive existe entre volume hypophysaire et premier épisode psychotique comme l'indique une étude prospective concernant les changements de volume de l'hypophyse au cours de la psychose, qui a mis en évidence un élargissement hypophysaire significatif (3,6%/an) pendant le premier épisode psychotique (33), suggérant là aussi un hyperfonctionnement de l'axe hormonal du stress aux stades précoces de la maladie.

Le même constat a été fait auprès de sujets à ultra haut risque, chez lesquels un volume hypophysaire plus important était associé à un surrisque de transition psychotique ultérieure (risque augmenté de 20% pour chaque 10% d'augmentation du volume hypophysaire (34).

Les arguments à la fois biologiques et morphologiques suggèrent qu'il existe une dérégulation de l'axe du stress associée à la genèse des troubles psychotiques. En revanche, le lien de causalité entre stress et trouble psychotique est encore incertain, puisqu'il existe des arguments dans les deux sens :

En considérant le stress comme un facteur causal ou favorisant, une action visant à diminuer celui-ci devrait logiquement prévenir ou diminuer ses conséquences. C'est ce que l'on retrouve avec les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) qui ont montré une capacité à réduire le taux de transition psychotique chez des sujets à risque (35). De même, une étude clinique récente (36) a démontré que la thérapie cognitivo-comportementale permettait de réduire le volume pituitaire dans la schizophrénie, probablement en améliorant la régulation de l'axe du stress et en abaissant la détresse due aux symptômes psychotiques. Enfin, l'importance de l'augmentation volumique de l'hypophyse a été associée une persistance plus importante des



éléments hallucinatoires, mettant en lien l'importance de l'activité de l'axe du stress avec la rémanence de symptômes (33).

En considérant le stress comme la conséquence d'un processus pathologique, par exemple des hallucinations, une amélioration pourrait être obtenue à travers l'utilisation de traitements antipsychotiques. Une étude prospective menée sur 3 mois chez des patients présentant un premier épisode psychotique a mis en évidence une corrélation négative entre la dose cumulée d'antipsychotique administrée et le volume hypophysaire, suggérant que les traitements antipsychotiques pourraient contribuer à la gestion du stress associé aux troubles psychotiques émergents (37).

#### **I.1.4.2.1.3. Réactivité émotionnelle au stress**

Une autre approche intéressant le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est la réactivité émotionnelle au stress.

La réactivité émotionnelle fait référence au seuil nécessaire pour déclencher les émotions ainsi qu'à l'amplitude de la réponse émotionnelle.

Ainsi, face à un stimulus mineur, une personne peut présenter une réponse émotionnelle là ou d'autres n'en présenteront pas, indiquant une différence de seuil de réponse émotionnelle. De même, pour un stimulus donné, l'intensité de la réponse émotionnelle peut être plus ou moins grande selon les sujets.

La réactivité émotionnelle peut être évaluée par des auto-questionnaires, par des dosages biologiques (ACTH) voire par imagerie, puisqu'il semble exister une corrélation directe entre hyper-réactivité au stress et taille de l'hypophyse (38).

Il apparait que les sujets présentant un trouble psychotique ont une réactivité émotionnelle au stress plus importante que leurs apparentés, qui eux-mêmes ont une réactivité plus importante que les témoins sains (39). Ceci souligne à la fois l'héritabilité de ce dysfonctionnement (part génétique), mais également son caractère non-suffisant. Les sujets apparentés possèdent un dysfonctionnement mais restent indemnes de toute pathologie, idée compatible avec le modèle d'interaction entre génétique et environnement.

En résumé la pathologie schizophrénique peut être considérée comme une maladie polygénique, dont l'expression phénotypique dépend grandement des interactions avec le milieu.

### **I.1.5. Modèle développemental de la schizophrénie**

Historiquement, la schizophrénie a longtemps été considérée comme un processus neurodégénératif, lui valant l'appellation de « démence précoce » par Kraepelin dans la quatrième édition de son traité de psychiatrie, pour la distinguer de la psychose maniacodépressive.

Cette hypothèse neurodégénérative était basée sur le constat d'une progression de la maladie au cours du temps, en particulier les symptômes négatifs (appelés alors hébéphrénie) et les troubles cognitifs, qui aggravaient donc par extension le retentissement fonctionnel.

Cependant, en dépit de nombreux travaux de recherche, l'absence de preuve histologique pouvant étayer cette hypothèse (l'absence de réaction gliale, qui correspond à une prolifération « cicatricielle » de cellules de la microglie en réaction à une mort neuronale (40)) a conduit à un changement de paradigme en faveur du modèle neurodéveloppemental actuel.

A la lumière des éléments cités plus haut (voir partie I.1.4.), le concept de « vulnérabilité » appliqué à la schizophrénie est venu compléter l'approche neurodéveloppementale stricte pour aboutir à un modèle composite (interaction gène-environnement) dans lequel une vulnérabilité précoce développementale pourrait évoluer vers la pathologie sous l'action de révélateurs ou « stresseurs » environnementaux (41).

Il existerait deux périodes critiques (théorie du double hit, de Bayer (42)) : La première, très précoce, correspondant à la période intra utérine jusqu'à la petite enfance, sous l'influence d'un déterminisme génétique ainsi que de facteurs environnementaux.

La deuxième période critique correspond à la période de l'adolescence, dans un sens élargi (15-25 ans) qui représente un véritable bouleversement de l'architecture neuronale. Cette période est en effet caractérisée par un processus d'élagage neuronal massif conduisant à une diminution importante de la quantité de synapses excitatrices, ainsi que par une prolifération de synapses inhibitrices faisant intervenir des interneurons GABAergiques.

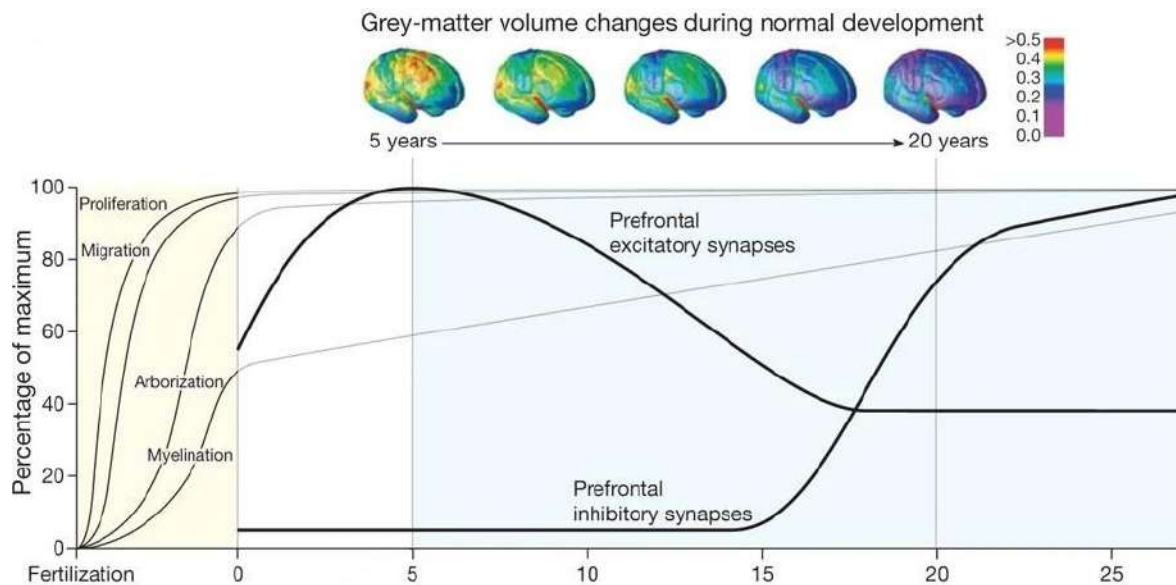


Figure 1 Représentation de l'élagage neuronal (phénomène de « Pruning ») survenant lors de la maturation cérébrale physiologique

Le développement normal du cortex cérébral fait intervenir des processus de prolifération et de migration (vie prénatale), d'arborisation neuronale et de myélinisation (durant les 20 premières années de vie). Les effets combinés d'élagage neuronal et de la myélinisation seraient à l'origine de la réduction de la quantité de matière grise observée sur des études longitudinales en neuroimagerie. Parmi cette réduction globale observée, il semble exister des modifications locales complexes. Des données provenant de cerveaux humains et de primates font état d'une augmentation de l'activité synaptique inhibitrice et d'une diminution de l'activité excitatrice dans le cortex préfrontal durant l'adolescence et le début de l'âge adulte, période d'émergence des prodromes et des éléments psychotiques (43).

Outre ce remodelage synaptique massif, l'adolescence est la période durant laquelle le processus de myélinisation des axones s'achève, et ce, de façon hétérogène. L'ultime étape de la myélinisation, (vers 25 ans) concerne le lobe préfrontal, impliqué dans les capacités de raisonnement.

Le déroulement de ce remodelage cérébral est susceptible d'être influencé par des facteurs environnementaux, en particulier les agressions extérieures (physico-chimiques, psychologiques) ou « stressseurs » (44). Des modèles animaux de vulnérabilité à la schizophrénie ont montré que les sujets (souris) vulnérables soumis à un stress étaient beaucoup plus susceptibles de développer des symptômes psychotiques lorsque l'évènement stressant avait lieu de façon élective à l'adolescence. De plus l'implication du cortisol dans cette genèse a été suggérée (l'administration d'antagonistes du cortisol prévenait la survenue de symptômes psychotique chez les sujets vulnérables et soumis à un stress à l'adolescence (44)).

Dans la schizophrénie, la conjonction de lésions structurelles précoces et d'anomalies de la maturation cérébrale (élagage synaptique excessif, défaut de myélinisation) aboutirait à un déséquilibre fonctionnel (modification du ratio excitation / inhibition, (43) figure 2)

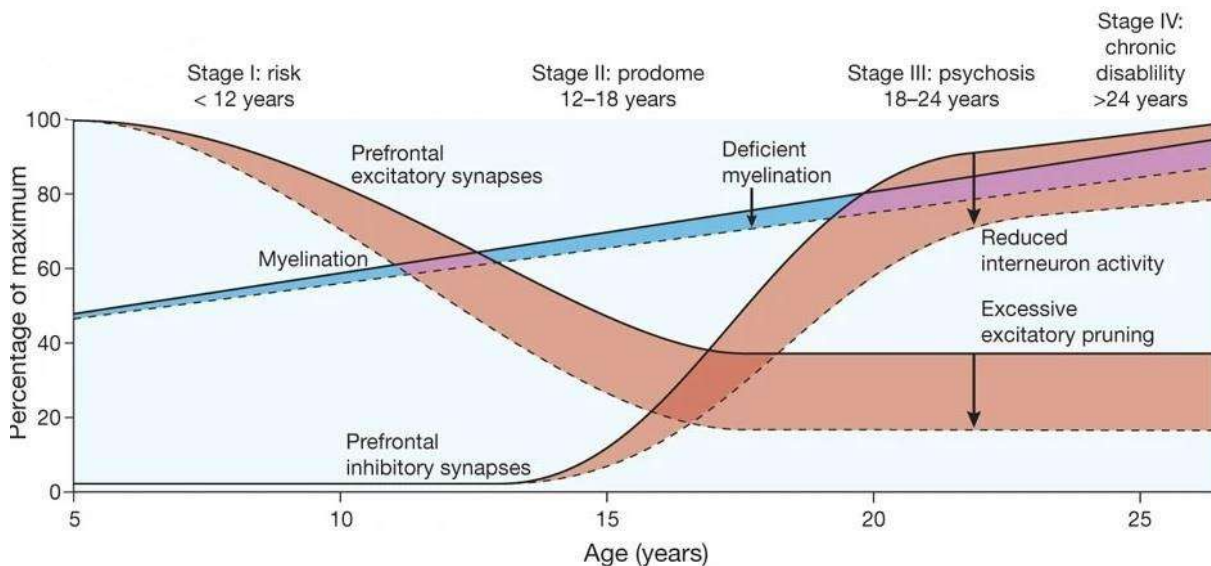


Figure 2 Anomalies de la maturation cérébrale chez les sujets présentant un état mental à risque  
 Les sujets présentant une vulnérabilité à la psychose présenteraient dès l'enfance des anomalies neuronales, pouvant s'amplifier à l'adolescence et aboutir à un déséquilibre suffisamment avancé pour laisser émerger des symptômes jusqu'alors peu ou pas présents (43).

Sur le plan moléculaire ce déséquilibre pourrait se traduire par une perturbation de l'activité des différents neuromédiateurs (Dopamine, Glutamate, Acide gamma Amino butyrique-ou GABA-, Sérotonine) pouvant atteindre des seuils neurotoxiques (45).

Outre sa séduisante compatibilité avec l'ensemble des données épidémiologiques actuelles, ce modèle d'interaction vulnérabilité/stress laisse également entrevoir une possibilité d'intervention sur les facteurs « précipitants ».

### I.1.6. Physiopathologie

La schizophrénie est une pathologie multi factorielle, se manifestant par de très nombreux symptômes, classiquement regroupés en symptômes positifs, négatif et désorganisation mentale (altérations cognitives graves, avec un déficit de la mémoire et des fonctions exécutives, comme la planification, le contrôle du comportement), entraînant des

altérations du fonctionnement des sujets atteints. Les mécanismes physiologiques sous-tendant ces dysfonctionnements sont encore mal connus. Cependant des explications aux échelles moléculaires et cellulaires tendent à émerger depuis quelques années, permettant de comprendre (encore trop partiellement), le lien direct entre les facteurs étiologiques et les manifestations cliniques et paracliniques de la pathologie.

### **I.1.6.1. A l'échelle anatomique**

#### **I.1.6.1.1. Altération structurelle du système nerveux**

Des anomalies structurelles ont été mises en évidence dans différentes régions cérébrales des patients schizophrènes, parmi lesquelles une réduction de la matière grise hippocampique, du cortex temporal, du cortex frontal, du thalamus (46), ou encore un élargissement des ventricules (47).

De telles anomalies ont également été constatées plus précocement dans des modèles de schizophrénie infantile (43).

Bien que certaines de ces anomalies préexistent à l'entrée dans la pathologie, et pourraient constituer de ce fait des marqueurs d'altérations neurodéveloppementales (48,49), la période entourant l'entrée dans la maladie (allant de 1 an avant le premier épisode psychotique (50,51) à 4 ans après (52)) semble critique puisque l'on y observe une perte particulièrement intense de matière grise, notamment dans les régions temporales et dans l'insula (figure 3).

L'insula est notamment impliquée dans la conscience de soi et dans la notion d'agentivité (53), qui sera développée plus loin.

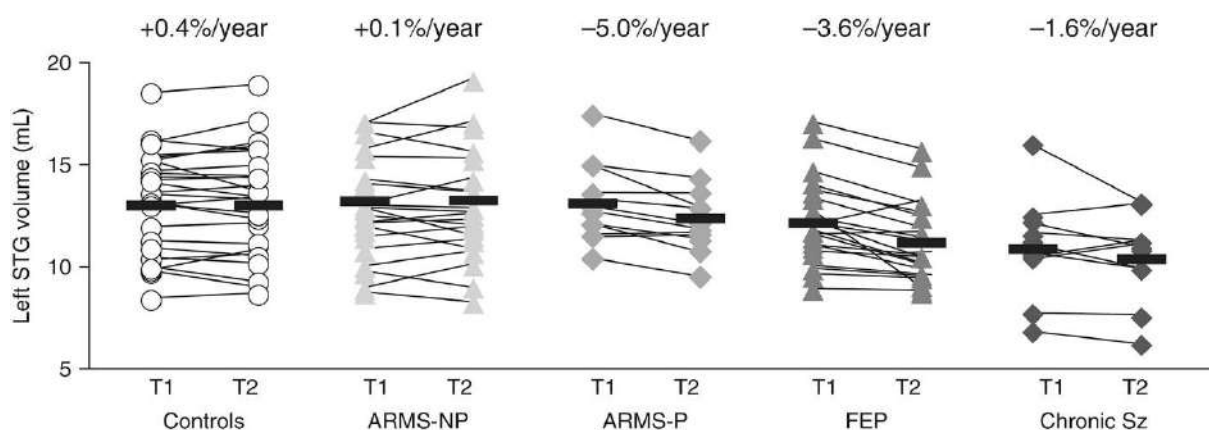


Figure 3 Evolution de la quantité de matière grise du gyrus temporal supérieur gauche au cours du temps chez les sujets aux différents stades du développement de la schizophrénie (54)

Sont ici comparés des témoins sains (Controls), des personnes ayant un état mental à risque qui n'ont pas développé de psychose (ARMS-NP), des personnes atteintes d'un état mental à risque qui ont développé une psychose entre les deux imageries (ARMS-P), des patients atteints de psychose au premier épisode (FEP) et des patients atteints de schizophrénie chronique (Chronic Sz). Les barres horizontales indiquent la moyenne de chaque groupe. T1 et T2 représentent respectivement la première et la seconde imagerie cérébrale.

Chez les sujets UHR, la perte de matière grise dans les aires temporales supérieures et frontales inférieures a été associée avec une transition ultérieure vers la psychose (55).

L'idée d'un processus toxique s'ajoutant aux altérations développementales est intéressante puisqu'elle laisse une place à une activité interventionniste, particulièrement aux stades précoces de l'entrée dans la pathologie, ceux-ci semblant déterminer la trajectoire de la maladie et son pronostic (56,57).

### I.1.6.1.2. Altération de la communication interneuronale

Des anomalies de la communication entre différentes zones du cerveau ont été mises en évidence chez les sujets schizophrènes, en particulier entre l'hippocampe et le cortex préfrontal. Ces deux structures sont impliquées dans les processus mnésiques et les fonctions exécutives, telles que la planification. Ces anomalies seraient liées à des altérations de la myélinisation (43).

Mis à part ces anomalies inter-régionales, il existe également un défaut de communication entre les neurones au sein même de chacune de ces deux structures (hippocampe et cortex

préfrontal). Physiologiquement, les neurones d'une même zone sont synchronisés, sous l'action d'interneurones inhibiteurs GABAergiques, riches en Parvalbumine (58).

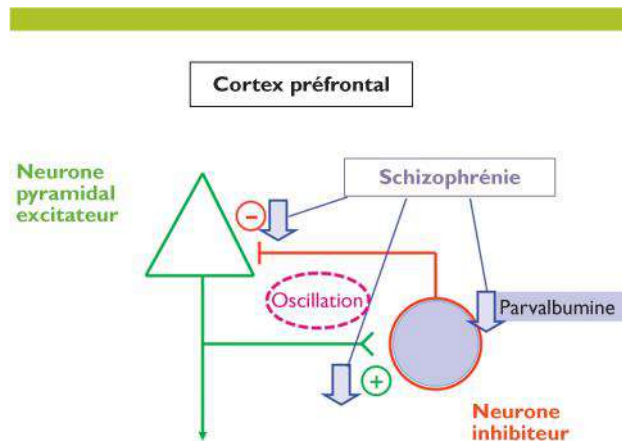


Figure 4 Schéma simplifié d'un microcircuit dans le cortex préfrontal

L'activité neuronale des cellules pyramidales entraîne la dépolarisation des interneurons à GABA (cellules en panier à parvalbumine) qui exercent à leur tour un rétrocontrôle inhibiteur et transitoire sur un grand nombre de cellules pyramidales via la libération de GABA dans la fente synaptique. Ce potentiel inhibiteur dure environ 25ms, et permet à sa disparition une nouvelle dépolarisation synchronisée des cellules pyramidales (nouveau cycle). La fréquence de ces salves de dépolarisation est donc d'environ 40hz (1/0,025). Chez les sujets schizophrènes on constate une diminution de l'activité inhibitrice de ces interneurons (diminution de la synthèse et de la transmission de GABA ) (59).

Ces interneurons à Parvalbumine sont impliqués dans l'émission d'oscillations haute fréquence (responsables du rythme Gamma à l'EEG (60)) et dans la synchronisation de ces émissions afin de permettre l'exécution des performances cognitives (61).

Il a récemment été démontré dans des modèles animaux de schizophrénie que ces interneurons étaient eux-mêmes sujets à de défauts de myélinisation, et que ces altérations étaient associées aux troubles cognitifs (62). Autre fait important, ces anomalies (troubles cognitifs et défaut de myélinisation) étaient améliorables par des méthodes telles que l'exercice physique, l'activité sociale (63) ou un environnement intellectuellement stimulant (64) à condition que ces activités interviennent avant la fin du processus de myélinisation (correspondant à l'adolescence chez l'homme).

Dès lors, si l'adolescence représente chez l'homme une fenêtre de vulnérabilité, elle constitue aussi une fenêtre thérapeutique au-delà de laquelle les moyens d'action risquent fort de se limiter à des mesures palliatives.

## **I.1.6.2. Anomalies à l'échelle moléculaire**

### **I.1.6.2.1. Hypothèse dopaminergique**

Les substrats biologiques de la schizophrénie restent encore discutés à ce jour. La découverte par Carlsson dans les années 60 du mécanisme d'action des neuroleptiques jusqu'alors utilisés de façon empirique dans le traitement de cette affection, et en particulier le blocage des récepteurs dopaminergiques, a constitué les bases de la théorie dopaminergique de la schizophrénie (65). Cette dernière se basait à la fois sur le constat d'une amélioration des symptômes positifs sous traitement, et sur la propension de certaines substances psychoactives (entraînant la libération de dopamine, ou agissant directement comme agoniste dopaminergique) à générer des symptômes psychotiques. En 1976 Seeman identifie le mécanisme d'action précis de ces molécules (66), antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2). Par la suite, les progrès de la recherche ont étayé ce constat, en montrant une saturation plus importante des récepteurs D2 chez les patients schizophrènes, à défaut d'un plus grand nombre.

Si le rôle joué par la dopamine n'est aujourd'hui plus remis en cause, son caractère exclusif dans la pathologie schizophrénique est sujet à controverse.

### **I.1.6.2.2. Hypothèse sérotoninergique**

Le rôle joué par la sérotonine dans les troubles psychotiques a été évoqué suite aux propriétés hallucinogènes de certaines substances agonistes de récepteurs sérotoninergiques. Le LSD ou la psilocybine, agonistes 5HT2A, sont en effet capables d'entraîner des symptômes d'allure psychotique tels que des hallucinations principalement visuelles, des sensations de déréalisation ou de dépersonnalisation, des troubles du cours de la pensée. En revanche il n'existe pas ou peu de symptômes négatifs associés (67).

Le substrat moléculaire de ces symptômes induits pourrait, selon certains auteurs, provenir d'une hyperactivation des récepteurs 5HT2A de certains neurones glutamatergiques, qui entraîneraient une libération de glutamate à destination de l'aire tegmentale ventrale (activant la voie mésolimbique), résultant en une libération de dopamine dans le striatum ventral (noyau accubens) (68).



Cette hypothèse est renforcée par la mise en évidence d'un effet antipsychotique de substances antagonistes 5HT2A dépourvues d'action antidopaminergique D2, dans les psychoses Parkinsoniennes ou dans celles associées à certaines démences (69).

Cependant, l'incapacité de l'halopéridol (antagoniste D2 sans action sur le récepteur 5HT2A) à bloquer les hallucinations induites par des agonistes 5HT2A (psilocybine) alors que celles-ci sont bloquées par un antagoniste 5HT2A (rispéridone, kétansérine), est compatible avec un mécanisme propre, sérotoninergique de ces hallucinations (70).

La forte prévalence d'hallucinations visuelles au début de la phase active de la pathologie schizophrénique pourrait être en partie liée à un dysfonctionnement sérotoninergique associé, sans pour autant expliquer l'intégralité du tableau clinique.

### **I.1.6.2.3. Hypothèse glutamatergique**

Outre les agonistes D2 et 5HT2A, les antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA peuvent induire des hallucinations, et sont la cible d'autres substances psychoactives telles que la kétamine ou la phencyclidine (PCP) (71). Les antagonistes NMDA peuvent non seulement induire des hallucinations, mais sont également pourvoyeurs de symptômes négatifs et de troubles cognitifs (72), constituant des tableaux plus ressemblants à ceux des troubles schizophréniques. Ceci a conduit à imaginer une implication de cette voie dans cette maladie.

Des signes d'interactions réciproques entre systèmes dopaminergique et glutamatergique ont été identifiés dans des modèles animaux. La stimulation D2 entraîne en effet une diminution du nombre de récepteurs NMDA dans le striatum, tandis qu'un agoniste NMDA module les effets des amphétamines, en diminuant leur potentiel dopaminergique (73).

Enfin, l'aspect cognitif lié aux dysfonctions des voies glutamatergiques dans la schizophrénie pourrait être lié à des anomalies synaptiques. Des taux diminués de dysbindine I, enzyme entrant en jeu dans la plasticité synaptique des terminaisons glutamatergiques hippocampiques, ont en effet été mis évidence chez les sujets schizophrènes (74).

Des auteurs suggèrent une coexistence de ces différentes théories, en supposant une intrication complexe des différents systèmes. Selon eux, la schizophrénie pourrait résulter d'une anomalie dans un de ces différents systèmes (67). Une amélioration de la

compréhension fine des mécanismes en jeu permettrait le cas échéant de développer de nouvelles pistes thérapeutiques, basées sur les spécificités cliniques.

### **I.1.6.3. A l'échelle symptomatique**

Outre les symptômes négatifs ou encore les symptômes positifs, caractérisés par des hallucinations, des idées délirantes dont le substrat semble être une dérégulation des différents systèmes de neuromédiateurs, les symptômes les plus invalidants dans la pathologie schizophrénique restent les troubles cognitifs qui y sont associés.

#### **I.1.6.3.1. Désorganisation : altération des fonctions cognitives**

##### **I.1.6.3.1.1. Troubles de la perception**

La schizophrénie semble se manifester par une altération de différents processus au niveau perceptif. Selon plusieurs auteurs, certains déficits cognitifs associés à la schizophrénie sont attribuables à leur capacité réduite à utiliser l'information (par exemple le contexte) pour interpréter les stimuli (75,76).

##### **I.1.6.3.1.1.1. Altération du Contrôle de gain (« gain control »)**

Le « gain control » correspond (appliqué au système sensoriel) à la capacité à adapter la saillance sensorielle d'une perception en fonction du contexte environnemental.

Au niveau cellulaire, il s'agit d'un processus inhibiteur par lequel les neurones régulent leur activité pour optimiser la transmission de l'information (77). Cette inhibition a lieu au niveau cortical, faisant intervenir des interneurons GABAergiques (78).

Les sujets schizophrènes seraient moins sensibles à ce type de manifestations du fait de l'altération de ce processus de « contrôle de gain » (79,80), se manifestant par un défaut d'inhibition corticale. En outre, il a été montré que l'activité GABAergique est diminuée chez les sujets malades d'environ 10% (81) ce qui étaye cette hypothèse.

A titre d'exemple, la figure ci-dessous vient illustrer ce phénomène au niveau visuel.

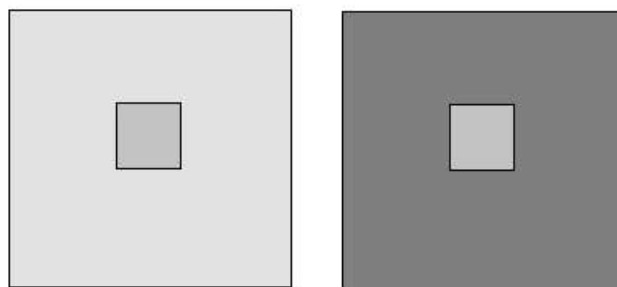


Figure 5 illustration du mécanisme physiologique de « gain control » au niveau visuel.

L'environnement différent (ici la différence de contraste) entre les deux grands carrés va entraîner une différence de perception des carrés centraux (pourtant identiques) chez un individu sain, alors que les sujets schizophrènes expérimentent moins ce genre de phénomènes. Ainsi, le carré central à gauche nous semble plus sombre que le carré central de droite.

Cette différence de perception serait liée à des anomalies du cortex visuel primaire, où il a été démontré que les sujets schizophrènes présenteraient une réduction de 25% du nombre de neurones et de volume du cortex visuel primaire (82).

#### **I.1.6.3.1.1.2. Altération de l'intégration des informations sensorielles (« binding »)**

Le « binding » désigne le processus qui consiste à associer plusieurs perceptions et à les intégrer. Par exemple, lorsque nous regardons un objet, ses différentes caractéristiques (sa localisation, sa distance en lien avec la disparité interoculaire, son orientation, sa luminance, sa composition spectrale etc.) sont traitées par des réponses neuronales spécifiques et dirigées vers des groupes neuronaux propres au sein du cortex occipital. Toutes ces informations sont secondairement regroupées pour que l'objet soit perçu de manière unitaire, et non comme la juxtaposition des différents paramètres.

A l'échelle neurobiologique, le processus de « binding » pourrait être médié par les oscillations hautes fréquences (situées dans la bande gamma) qui sont tous deux diminués dans la schizophrénie (75), bien que cette théorie soit encore débattue (83).

### **I.1.6.3.1.2. Troubles attentionnels**

#### **I.1.6.3.1.2.1. Troubles de l'alerte**

L'alerte correspond à l'état général d'éveil du système nerveux central. L'alerte phasique renvoie à la capacité à amplifier soudainement et transitoirement son niveau attentionnel lorsqu'on attend la survenue d'un stimulus suite à un signal avertisseur.

Le fait de prévenir par un signal qu'une personne est sur le point d'être « alerté » réduit l'intensité de sa réaction (par exemple le sursaut). Ce phénomène s'appelle la « pre-pulse inhibition », et il est nettement réduit chez les patients souffrant de schizophrénie, ce qui signifie que la réaction de surprise est peu ou pas atténuée (84).

Ce déficit pourrait sous-tendre un état d'alerte continu chez les patients, comme si le monde constituait pour eux une menace permanente, compatible avec la dérégulation de l'axe du stress évoquée plus haut.

#### **I.1.6.3.1.2.2. Troubles de l'attention soutenue**

Des troubles de l'attention soutenue aurait été associés à la schizophrénie, mais il semblerait que ces troubles soient préexistants à la maladie, héritaires, indépendants de l'état clinique, ce qui en fait une piste intéressante en psychiatrie génétique à la recherche d'endo phénotype (85).

#### **I.1.6.3.1.2.3. Troubles de l'attention sélective**

L'attention sélective correspond à la capacité de détection d'un signal cible parmi des signaux distracteurs. Elle compte parmi les plus étudiées dans la schizophrénie et son déficit apparaît fondamental dans la maladie (86).

#### **I.1.6.3.1.3. Troubles des fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives sont des fonctions supérieures permettant la réalisation d'une tâche, la définition d'un but et d'une stratégie pour l'atteindre. L'altération des fonctions exécutives est le trouble cognitif le plus fréquemment retrouvé dans la schizophrénie (87).

Les sujets schizophrènes présentent des fonctions exécutives altérées, environ 1.5 écart type en deçà des sujets témoins sains (88), dans différents domaines, comme la flexibilité mentale, qui se traduit par une rigidité, une intolérance aux changements, aux imprévus, et des persévérations dans l'erreur.

En outre, il est constaté chez les patients schizophrènes des difficultés de planification c'est à dire une mauvaise capacité à mettre en place des stratégies adaptées et un défaut d'anticipation (89). L'attention soutenue est également touchée, tout comme les fluences verbales (90) et la mémoire de travail (91). Les atteintes sont cependant très variables selon les sujets (92).

Ces troubles pourraient être la conséquence de l'altération du cortex préfrontal dorsolatéral (93).

#### **I.1.6.3.1.4. Troubles de la mémoire**

La mémoire serait la fonction la plus touchée chez les sujets schizophrènes (94), avec des troubles du stockage, de la récupération.

La mémoire épisodique serait particulièrement touchée. Rappelons que la mémoire épisodique a trait aux souvenirs autobiographiques, dans un contexte spatial, temporel et émotionnel particulier (95,96).

Celle-ci peut être subdivisée en deux composantes que sont la *conscience noétique* qui fait référence à la notion de familiarité et la *conscience auto-noétique*, qui correspond à la capacité à revivre un événement en détails.

C'est surtout cette dernière qui semble affectée chez les sujets schizophrènes, entravant leur capacité à lier les différentes informations au moment de les encoder afin de former une représentation cohérente et unifiée du souvenir (notion de binding cognitif) (95).

#### **I.1.6.3.1.5. Troubles de la métacognition**

La métacognition se réfère au fait de penser sur sa propre pensée. Elle inclut un éventail d'activités mentales allant de l'identification des pensées et émotions à leur assemblage en une représentation complexe des états mentaux de soi ou des autres.

Les anomalies métacognitives dans la psychose ont été associées aux symptômes de la pathologie (97), aux difficultés d'apprentissage (98), et au manque de motivation (99).

#### **I.1.6.3.1.6. Troubles de la cognition sociale**

La cognition sociale correspond à l'ensemble des processus cognitifs sous tendant les relations individuelles, incluant la reconnaissance des émotions, des comportements, ainsi que la théorie de l'esprit (capacité d'attribuer un état mental à autrui).

L'étude de la cognition sociale connaît intérêt croissant puisque celle-ci constitue un facteur prédictif important du pronostic fonctionnel des patients (100).

Ces anomalies de la cognition sociale semblent déjà présentes dès les stades prodromiques de la maladie (101) mais également chez les sujets présentant des traits de personnalité schizotypique (102).

Les options thérapeutiques (remédiation cognitive, sociale) seront abordées dans une partie consacrée à leur lien avec l'insight.

### **I.2. Stades précoces de la schizophrénie et états mentaux à risque**

Bien que la maladie se déclenche, ou se révèle tardivement, il existe très souvent des signes prodromiques, voire des anomalies insidieuses parfois encore plus précoces, permettant d'effectuer une gradation de la pathologie.

Ont été décrites plusieurs phases de la maladie (103,104) :

**La phase prémorbide**, qui correspond à des anomalies cognitives (performances scolaires assez pauvres, troubles du langage), motrices (retard du développement moteur), serait le reflet des altérations développementales précoces.

**La phase prodromique**, qui est une période d'émergence de symptômes ayant un retentissement fonctionnel. Cette période marque l'entrée dans la "Maladie" au sens large. Elle caractérise un état à risque de psychose.

La phase prodromique est classiquement subdivisée en deux phases : la première dite phase prodromique précoce, se manifeste par des modifications de l'humeur, de l'irritabilité, de l'anxiété, des troubles de la concentration, un retrait social etc. Ces manifestations correspondent à la théorie des *symptômes de base de Huber*. Cette dernière repose sur le constat rétrospectif qu'une majorité de patients développant une schizophrénie présentaient des années auparavant des symptômes aspécifiques, correspondant à des altérations perceptives, subjectives, antérieures à l'apparition de symptômes positifs cf tableau 3.

La seconde, dite phase prodromique tardive, se caractérise par la survenue d'éléments psychotiques infraliminaires, c'est-à-dire ne remplissant pas tous les critères d'intensité, de durée ou de fréquence d'un épisode psychotique. C'est en ciblant ces éléments qu'ont été définis les critères « Ultra Haut Risque » de psychose (ou UHR), qui seront développés plus loin.

La transition vers **la phase de psychose**, correspondant au premier épisode psychotique (PEP), a lieu lors de la survenue d'éléments psychotiques francs durant une durée minimale de 7 jours. Moins de 40% des sujets à risque, (c'est à dire présentant des signes prodromiques) transiteront vers la phase de psychose (PEP) (104).

Le taux de transition psychotique, qui est fonction du temps ainsi que de la population étudiée, a été estimé en population générale à 0,0317% par an soit 0,095% à 3 ans (105).

A titre de comparaison, le taux de transition psychotique, sur une population en demande de soins (contenant des patients non-UHR ainsi que des patients UHR), a été estimé à 15% à 3 ans), selon une méta-analyse de 2015 (106) compilant 11 études publiées entre 2001 et 2015, menée sur 2519 sujets. Dans le sous-groupe UHR, ce taux à 3 ans était de 26% contre 1,56% dans le sous-groupe non UHR.

Chez les sujets UHR en demande de soins le taux de transition est en moyenne de 18% à 6 mois, 22% à 1 an, 29,1% à 2 ans, et 36% après 3 ans (107).

Chez les sujets présentant un premier épisode psychotique, différentes modalités évolutives sont possibles, sans être inéluctables, telles que la schizophrénie (environ 40% des cas (108)), un trouble de l'humeur, un trouble schizo affectif, un trouble de l'usage de substance.

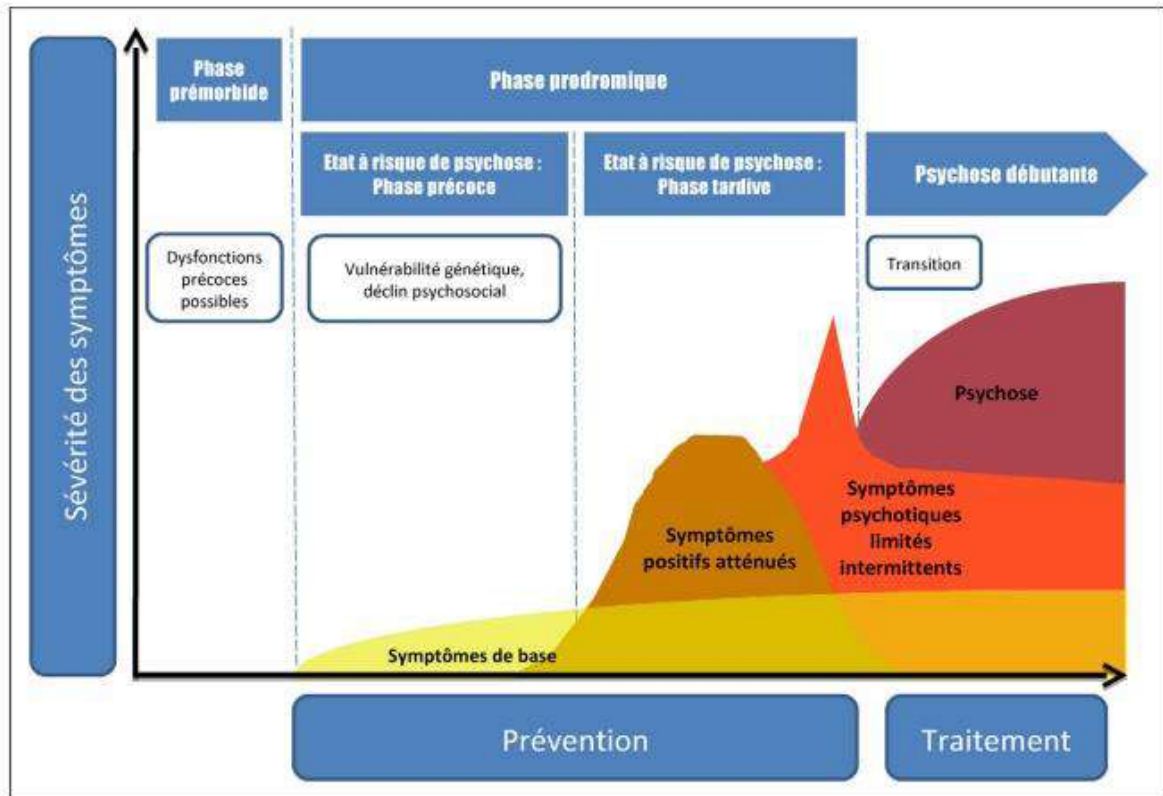


Figure 6 Modèle du développement des troubles psychotiques, d'après Fusar Poli (104) et d'après Krebs (109) pour la traduction française.

## I.2.1. Identification et suivi des états mentaux à risque

### I.2.1.1. Durée de psychose non traitée

Pour les patients développant une schizophrénie il a été constaté rétrospectivement un temps de latence important entre l'apparition des symptômes psychotiques francs (entrée dans la psychose) et la prise en charge médicale (administration du premier traitement antipsychotique). Ce retard de prise en charge, appelé Durée de Psychose Non Traitée (DPNT, ou en anglais DUP pour Duration of Untreated Psychosis) est en moyenne de 1 à 2 ans (110).

Deux pics ont été constatés, un autour de 3 mois de DPNT, et l'autre de 2 ans (111).



La DPNT a été associée à une augmentation de la résistance au traitement antipsychotique (56,57,112), à un pronostic évolutif de la maladie plus péjoratif (davantage de rechutes (113) et de perturbations sociales (57,114), moins de rémissions complètes (115)).

Sur le plan cognitif, un déclin plus sévère et précoce aurait été associé à une DPNT longue (115), mais cette donnée a été contredite dans une étude prospective récente qui ne retrouvait pas de relation entre la DPNT et le pronostic cognitif 10 ans plus tard. En revanche, cette dernière trouvait une association entre une rémission clinique durant 1 an après le premier épisode et le pronostic cognitif à 10 ans, mettant en avant un autre concept qui est celui de la Durée Active de Psychose (en Anglais Duration of Active Psychosis ou DAP) et qui correspond à l'addition de la DPNT et de la période de traitement jusqu'à rémission complète. La DAP serait également un meilleur facteur prédictif à deux ans des symptômes négatifs (116).

Une autre variable, la Durée de Maladie Non-Traitée (DMNT) qui associe la phase prodromique à la DPNT, a plus récemment émergé, principalement dans le cadre de l'évaluation des programmes d'intervention précoce.

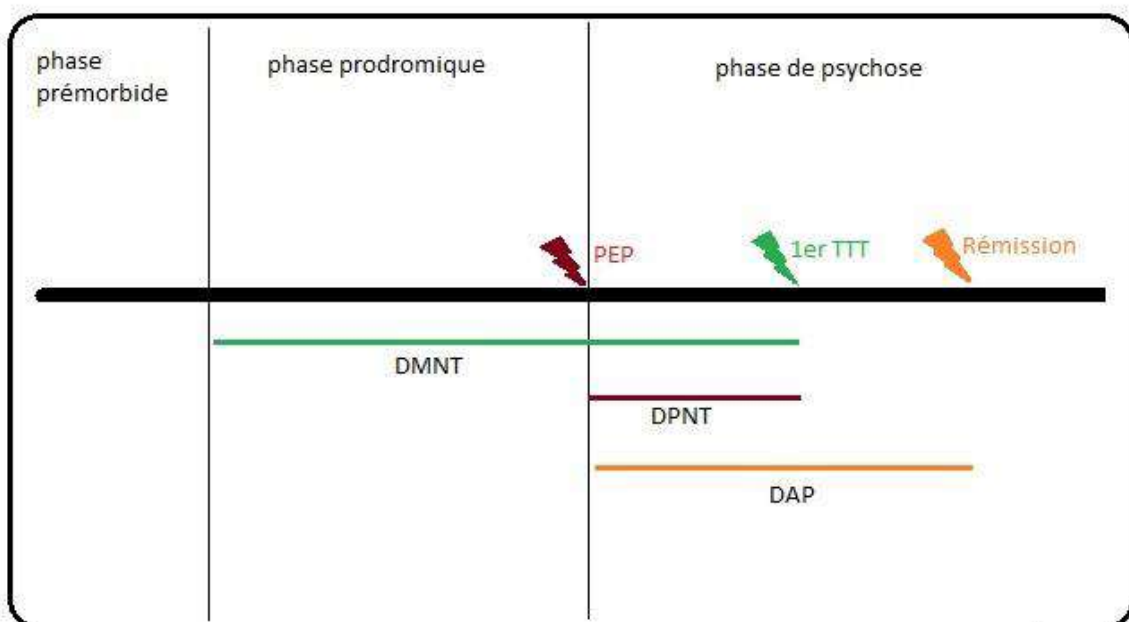


Figure 7 Représentation des différentes variables modifiables utilisées pour étudier le retentissement des premiers stades de la psychose sur le pronostic

DMNT = Durée de Maladie Non Traitée.

DPNT = Durée de Psychose Non Traitée

DAP = Durée Active de Psychose

Quelles que soient les variables utilisées, les résultats s'accordent sur le bénéfice d'un traitement précoce et efficace dès l'entrée dans la phase de psychose. Certains auteurs ont montré un effet préventif à court terme (6 mois ou un an) des traitements antipsychotiques durant la phase prodromique sur le risque de développer une psychose (117). Cependant les données à plus long terme sont incertaines, en plus de soulever de véritables questions éthiques (118). En effet la majorité des sujets présentant des signes prodromiques ne développeront pas de psychose ultérieurement. Ainsi, traiter systématiquement ces sujets revient à en traiter un bon nombre de façon excessive et inutile.

75% des patients schizophrènes ont un mode d'entrée insidieux dans la pathologie, c'est-à-dire avec la présence d'une phase prodromique, dont la durée moyenne est de 5 ans (119). C'est dans cette logique que se sont développés les programmes de détection et d'intervention précoce, dont le but est de prévenir la transition psychotique, ou à défaut, d'intervenir le plus précocement une fois cette dernière avérée.

### **I.2.1.2. Méthodes d'identification des sujets à risque de transition psychotique**

Si la majorité des patients développant une psychose ont présenté antérieurement des signes avant-coureurs, la réciproque n'est pas vraie.

Ainsi, parmi les patients présentant des troubles considérés comme « prodromiques », terme ayant une connotation d'évolution inéluctable vers un processus pathologique, seule une partie va effectivement entrer dans un processus psychotique.

L'enjeu devient alors la capacité à discriminer efficacement les patients qui développeront un trouble psychotique de ceux qui ne le feront pas.

Diverses approches ont été imaginées pour ce faire.

#### **I.2.1.2.1. Biomarqueurs plasmatiques**

Des chercheurs se sont intéressés à l'étude de biomarqueurs sanguins pouvant être liés spécifiquement à la schizophrénie (120–122) ouvrant de nouvelles pistes de recherche.

Plus récemment (2016), une étude multicentrique robuste a été menée, portant sur le potentiel prédictif d'un panel de 26 marqueurs biologiques sur le risque de transition psychotique (123).

Chez des sujets en demande d'aide présentant des signes prodromiques, cet outil s'est avéré très bon avec une aire sous la courbe de 0.82 pour la prédiction du risque de transition vers la schizophrénie à 2 ans (sensibilité = 89%, spécificité = 66%).

A titre de comparaison, dans le même groupe, l'utilisation de la CAARMS seule (sous échelle de symptômes positifs) a retrouvé un pouvoir prédictif moindre (aire sous la courbe = 0.72, sensibilité = 78%, spécificité = 60%).

En revanche, la combinaison de ce test biologique avec la sous échelle de symptômes positifs de la CAARMS améliorerait encore la performance prédictive avec une aire sous la courbe de 0.90 (sensibilité = 89%, spécificité = 79%).

Toujours dans la même étude, la comparaison rétrospective d'échantillons sanguins de militaires américains qui avaient développé une schizophrénie, un trouble bipolaire, ou qui n'avaient pas développé de trouble mental dans les 30 jours suivant la prise de sang a confirmé les résultats mentionnés plus haut. Il a en effet été retrouvé à propos d'un panel constitué de 24 biomarqueurs, un excellent pouvoir prédictif du développement de la schizophrénie (aire sous la courbe 0.90, sensibilité = 88% spécificité = 81%).

De façon intéressante, l'utilisation de ce même panel de biomarqueurs pour comparer des patients qui avaient développé un trouble bipolaire versus sujets contrôles a montré une très mauvaise sensibilité, mais une bonne spécificité. Autrement dit cet outil détecte mal le risque de transition vers un trouble bipolaire, mais il donne peu de faux positifs (sujets sains associés à tort à un risque de transition bipolaire via le test).

En résumé, si ce panel ne permet pas de prédire le développement ultérieur d'un trouble bipolaire il permet cependant de discriminer efficacement et avant le déclenchement de la maladie, les patients qui vont développer un trouble bipolaire de ceux qui vont développer une schizophrénie,

#### **I.2.1.2.2. Biomarqueurs en neuroimagerie**

Depuis une vingtaine d'années, la schizophrénie a été très attentivement étudiée au travers de techniques de neuro-imagerie, dans le but d'identifier certains processus neurobiologiques sous-tendant ce trouble, et de développer de nouvelles options thérapeutiques.

Des anomalies structurelles et fonctionnelles ont été mises en évidence chez les sujets schizophrènes (124), certaines existant de façon précoce avant même l'entrée dans la maladie et ayant même un caractère prédictif (125,126).

## **Apport de l'intelligence artificielle :**

Ces explorations tendent à être complétées par l'utilisation de l'intelligence artificielle basée sur les corrélats neuroanatomiques, aidant à l'identification de sujets à risque et potentiellement à la prédiction de la transition psychotique. A titre d'exemple, dans une étude menée en 2009 par Koutsouleris (127), Un programme de « machine learning » arrivait à classer les sujets (contrôle vs état à risque de psychose) avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 89% à partir des résultats d'IRM.

Sur un autre échantillon il parvenait à discriminer à postériori les sujets à risque qui avaient transité de ceux qui n'avaient pas transité avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 82%.

Ces études bien prometteuses, nécessitent un niveau de preuve plus important du fait de la faible taille des échantillons étudiés. S'ils venaient à être confirmés, il y a fort à parier que nous verrons émerger des programmes capables de formuler un risque de transition à l'échelle individuelle dans un futur proche.

### **I.2.1.2.3. Echelles psychométriques d'évaluation des sujets à « Ultra Haut risque »**

#### **I.2.1.2.3.1. Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS)**

Compte tenu du caractère peu spécifique des symptômes prodromiques principalement durant la phase prodromique précoce, et de leur faible potentiel prédictif, des travaux ont été réalisés afin de mieux cibler les personnes dont la transition est imminente (études rétrospectives puis prospectives) (128).

C'est ainsi qu'ont été identifiés de façon plus ciblée et plus spécifique, des profils de patients présentant un risque important et imminent de transition psychotique.

Dès 1994 l'équipe du Professeur McGorry a proposé des critères pour désigner les sujets à haut risque de transition psychotique. Ces critères ont été révisés et complétés ultérieurement (ajout de critères de durée, de fréquence) afin d'augmenter la valeur prédictive de transition psychotique en améliorant la spécificité.

Aujourd'hui l'évaluation du risque de transition est faite au moyen de la *Comprehensive Assessment of At Risk Mental State*, ou CAARMS, qui est un entretien semi structuré développé par Yung et al. La CAARMS a été traduite et validée en français par l'équipe du Professeur Krebs (129).

La CAARMS définit un seuil de psychose comme la présence de symptômes psychotiques francs, quotidiens (ou durant plus d'une heure plus d'un jour sur deux) pendant plus d'une semaine.

Pour les patients ne remplissant pas la totalité de ce groupe de critères « seuil » la CAARMS permet de définir les critères **UHR** désignant les sujets à Ultra Haut Risque de Psychose (en Anglais Ultra High Risk of Psychosis).

D'autres dénominations existent dans la littérature pour désigner cette population (Clinical High Risk of Psychosis-**CHR**, ou encore At Risk Mental State of Psychosis-**ARMS**).

**Les critères UHR** sont répartis en 3 sous-groupes, non mutuellement exclusifs, de sujets de 14 à 30 ans, en demande de soins, et n'ayant pas présenté jusqu'alors de trouble psychotique. Un sujet est dit UHR s'il remplit les critères d'un ou plusieurs des groupes suivants à l'issue de la passation de la CAARMS :

**Groupe 1 : traits de vulnérabilité génétique associés à un déclin du fonctionnement psychosocial.**

Ce groupe est constitué de sujets qui présentent à la fois des traits de vulnérabilité génétique (trouble de la personnalité de type schizotypique, ou un antécédent familial de trouble psychotique chez un apparenté du premier degré) et un déclin du niveau global de fonctionnement évalué par une baisse de 30% du score l'échelle GAF (*Global Assessment of Functioning Scale*) pendant au moins un mois lors de la dernière année.

**Groupe 2 : symptômes psychotiques atténués** (en Anglais Attenuated Psychotic Symptoms ou **APS**).

Ce groupe est constitué des sujets ayant développé des symptômes psychotiques positifs atténués soit par leur intensité, soit par leur fréquence.

Les symptômes doivent avoir été présents durant l'année précédente mais exister depuis moins de 5 ans.

**Groupe 3 : symptômes psychotiques brefs limités et intermittents** (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms* ou **BLIPS**).

Ce groupe est constitué de sujets ayant présenté une histoire récente de symptômes psychotiques francs (hallucinations, idées délirantes, pensée désorganisée), mais éphémères

(moins d'une semaine) et spontanément résolutifs. Il doit exister au moins une semaine d'intervalle asymptomatique entre les épisodes.

Les sujets BLIPS présentent un risque accru de transition psychotique à 6 mois, comparativement aux groupes APS (groupe 2) et « traits » (groupe 1) ce qui est concordant avec la notion de phase prodromique précoce et tardive. Les sujets UHR BLIPS se situeraient donc chronologiquement au plus près de l'entrée dans la psychose, à la fin de la phase prodromique tardive (130).

Tableau 1 Critères d'état mental à risque de psychose selon la CAARMS D'après Krebs (129)

Groupe	Intensité des symptômes psychotiques <sup>a</sup>	Fréquence des symptômes psychotiques <sup>a</sup>	Durée	Fonctionnement
AR groupe I : vulnérabilité <sup>b</sup>	Aucun ou en dessous du seuil (si groupe I seulement) Schizotypie ou histoire familiale de psychose	Aucun ou en dessous du seuil (si groupe I seulement) Si schizotypie : marqueurs traits continus	Si schizotypie : marqueurs traits mais altération significative du fonctionnement (cf. fonctionnement)	Chute d'au moins 30% du score de la Sofas par rapport au niveau prémorbide ou score $\leq 50$ durant les 12 derniers mois
AR groupe IIa : psychose atténuée (a) intensité infraliminaire	Présent mais en dessous du seuil : sévérité de 3 à 5 pour items 1.1 & 1.2 ou 3-4 pour item 1.3 ou 4-5 pour item 1.4	Seuil atteint fréquence de 3 à 6 <sup>c</sup> (au moins un item 1.1 à 1.4) pendant une semaine ou fréquence 2 au moins 2 fois (4 fois minimum en tout)	Présents durant les 12 derniers mois	Chute d'au moins 30% du score de la Sofas par rapport au niveau prémorbide ou score $\leq 50$ durant les 12 derniers mois
AR groupe IIb : psychose atténuée (b) fréquence infraliminaire	Seuil atteint : sévérité = 6 pour item 1.1-2 et 4 ; $\geq 5$ pour item 1.3	Présent mais en dessous du seuil Fréquence = 3 ou moins	Présents durant les 12 derniers mois	Chute d'au moins 30% du score de la Sofas par rapport au niveau prémorbide ou score $\leq 50$ durant les 12 derniers mois
AR groupe III : BLIPS Psychose limitée intermittente brève	Seuil atteint sévérité = 6 pour item 1.1-2 et 4 ; $\geq 5$ pour item 1.3	Seuil atteint fréquence de 4 à 6 <sup>c</sup>	Moins d'une semaine + disparition spontanée + présents durant les 12 derniers mois	Chute d'au moins 30% du score de la Sofas par rapport au niveau prémorbide ou score $\leq 50$ durant les 12 derniers mois
Psychose	Seuil atteint sévérité = 6 pour item 1.1-2 et 4 ; $\geq 5$ pour item 1.3	Seuil atteint fréquence de 4 à 6 <sup>c</sup>	Plus d'une semaine	

<sup>a</sup> Seuls les symptômes psychotiques positifs sont pris en compte pour les critères de psychose atténuée et de BLIPS item de la sous-échelle positive : 1.1 : troubles du contenu de la pensée ; 1.2 : idées non bizarres ; 1.3 : anomalies de la perception ; 1.4 : discours désorganisé.

<sup>b</sup> Peut être associé aux autres groupes. En cas de cotation unique, on priorisera le groupe le plus sévère : III > II > I.

<sup>c</sup> Fréquence 2 : une fois par mois jusqu'à deux fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion, fréquence 3 = plus d'une fois par mois mais moins de deux fois par semaine si durée des symptômes de plus d'une heure ou trois à six fois par semaine si durée de moins d'une heure ; fréquence 4 : trois à six fois par semaine si durée de plus d'une heure ou quotidiennement si moins d'une heure ; fréquence 5 : quotidiennement plus d'une heure ou plusieurs fois par jour ; fréquence 6 : continuellement.

BLIPS (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms); CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States); SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale);

### **I.2.1.2.3.2. SIPS (Structured Interview For Psychosis-risk Syndromes) et SOPS (Scale of Prodromal Symptoms)**

Une autre façon d'identifier les sujets UHR est d'utiliser La SIPS (*Structured Interview For Psychosis-risk Syndromes*) (131,132) qui définit un seuil de psychose comme la présence de symptômes psychotiques positifs (idées délirantes, hallucinations, discours inintelligible) présents le mois précédent, pendant au moins une heure par jour, plus d'un jour sur deux en moyenne ou qui présentent un caractère de danger imminent.

La SOPS (Scale of Prodromals Symptoms) représente une échelle de gradation de l'intensité des symptômes. Un symptôme est considéré comme psychotique s'il atteint un score de 6. Elle se divise en 4 parties (symptômes positifs, symptômes négatifs, désorganisation et symptômes généraux).

Pour la classification UHR, seule la partie « Symptômes positifs » est prise en compte, contenant 5 items de P1 à P5 :

P1 Pensées inhabituelles / idées délirantes

P2 Méfiance / idées de persécution

P3 Idées de grandeur

P4 Perceptions anormales / hallucinations

P5 Désorganisation de la communication

Un symptôme positif dont l'intensité est comprise entre 1 et 5 est considéré comme un symptôme positif infra liminaire.

Tableau 2 Critères d'état mental à risque et psychose selon la SIPS/SOPS version 5.5 (2014) (133)

Groupe	Intensité des symptômes psychotiques (positifs)	Fréquence des symptômes psychotiques (positifs)	Durée	Fonctionnement
<b>Groupe I Vulnérabilité génétique</b>	Sujet ayant un diagnostic de trouble de la personnalité type schizotypique OU Possédant un apparenté au premier degré ayant un ATCD de trouble psychotique	Pas de prérequis	Pas de prérequis	Baisse de 30% du score de la GAF au cours du dernier mois comparativement à l'année précédente.
<b>Groupe II Symptômes psychotiques atténués (APSS)</b>	Au moins 1 des items P1 à P5 comportant un score de sévérité compris entre 3 et 5	Au moins 1 fois par semaine sur le dernier mois.	Symptômes apparus ou s'étant aggravés lors des 12 derniers mois	Pas de prérequis
<b>Groupe III Symptômes psychotiques intermittents (BIPS)</b>	Au moins 1 des items P1 à P5 comportant un score de sévérité de 6 (seuil psychotique) ET Les symptômes ne sont pas désorganisant ni dangereux	Au moins plusieurs minutes par jour, ET au moins 1 jour par mois, sans dépasser le seuil de fréquence de la psychose (case ci-dessous)	Apparition ou aggravation sur les 3 derniers mois	Pas de prérequis
<b>Psychose</b>	Au moins un item P1 à P5 comportant un score de sévérité de 6 OU le discours est inintelligible OU les symptômes sont dangereux et désorganisant	Au moins 1 heure par jour, ET au moins 1 jour sur 2	Sur le dernier Mois	

Abréviations :APSS(Attenuated Psychotic Symptoms Syndrome); BIPS (Brief Intermittent Psychotic Symptom); GAF (Global Assessment of Functioning Scale); SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms; SOPS (Scale of Prodromal Symptom)

Score de sévérité de la SOPS: 0 : Absent ; 1 : Douteux ; 2 : Léger ; 3: Modéré ; 4: Modérément sévère ; 5: Sévère mais non psychotique; 6: Psychotique et sévère.

Les groupes de sujets UHR tels que définis par la SIPS sont semblables aux 3 groupes identifiés au moyen de la CAARMS, mais les critères d'inclusion sont très légèrement différents.



A titre d'exemple : la CAARMS considère comme appartenant au groupe BLIPS des individus présentant des symptômes psychotiques francs l'année précédente, dont la durée n'excède pas une semaine, et qui sont spontanément résolutifs et qui s'associent à une baisse significative du fonctionnement global (au moins 30%).

La SIPS, davantage focalisée sur la période récente et sur des symptômes plus fugaces, définit comme appartenant au groupe BIPS les individus présentant des symptômes psychotiques francs au moins quelques minutes par mois sur les trois derniers mois sans que ceux-ci dépassent une durée d'une heure par jour ni une fréquence moyenne d'un jour sur deux.

La CAARMS et la SIPS ont été évaluées équivalentes en ce qui concerne leur potentiel prédictif du risque de psychose (107).

Une méta-analyse réalisée en 2018 (134) concernant la validité intrinsèque de la CAARMS comme test prédictif du risque de transition à deux ans chez les sujets UHR a retrouvé une bonne sensibilité (0.86, IC95%= 0.76–0.92) mais une spécificité encore faible (0.55, IC95% = 0.48–0.63).

Pour la SIPS, des chiffres similaires étaient retrouvés, avec une sensibilité moyenne de 0.95 (IC95% =0.91–0.99) et une spécificité moyenne tout aussi basse de 0.45 (IC95%= 0.38–0.53) (Figure 4).

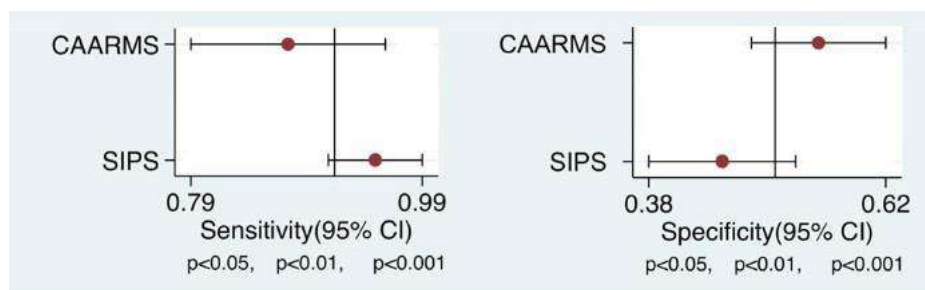


Figure 8 Comparaison de la validité intrinsèque de deux échelles, la CAARMS et la SIPS utilisées comme test prédictif du risque de transition psychotique, D'après Oliver et al. (134).

Autrement dit, si ces échelles seules permettent d'identifier correctement les sujets qui développeront une psychose ultérieurement, elles ne discriminent que peu précisément ceux qui ne le feront pas.

Une autre limite de ces échelles d'évaluation est leur polarisation sur les symptômes positifs, ce qui implique qu'un patient possédant une vulnérabilité mais qui ne présenterait que des symptômes négatifs ne serait pas identifié, ce qui constitue potentiellement une perte de chance.

Plus récemment des techniques visant à combiner plusieurs approches (CAARMS, SIPS BSABS) ont permis d'augmenter drastiquement le potentiel prédictif tout comme l'utilisation de l'intelligence artificielle ou de la neuroimagerie.

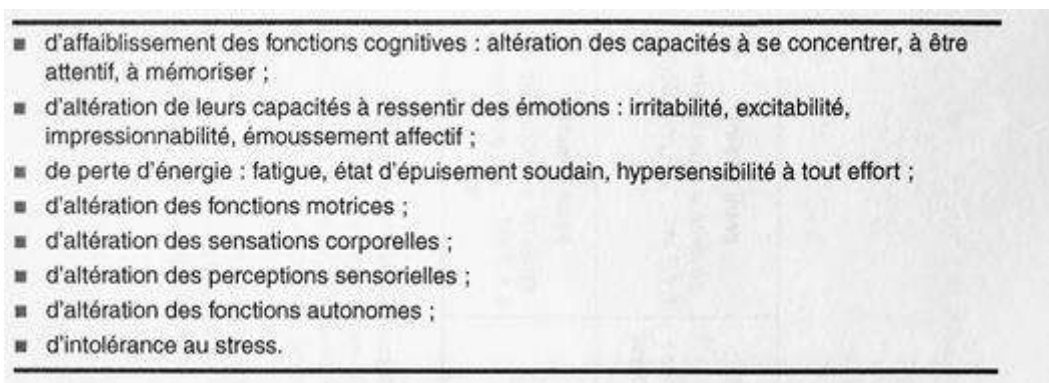
### I.2.1.2.3.3. Symptômes de base et BSAB

Une autre approche théorique des stades précoces de la psychose a été élaborée par des chercheurs allemands, dès les années 1960 par Huber (cf tableau 3). Cette dernière repose sur le constat rétrospectif qu'une majorité de patients développant une schizophrénie présentaient des années auparavant des symptômes aspécifiques, correspondant à des altérations perceptives, subjectives, antérieures à l'apparition de symptômes positifs.

Le caractère prédictif d'une entrée ultérieure dans la psychose de ces symptômes de base (Basic Symptoms, ou BS) a par la suite été étudié de façon prospective, à l'aide d'une échelle, la BSABS (*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*) dans le but d'améliorer le repérage précoce de la maladie. Il est retrouvé que cette approche permettait de sélectionner des sujets qui développeraient ultérieurement une psychose, avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 59%.

L'apparition des symptômes de base correspond à la phase prodromique précoce citée plus haut.

Tableau 3 Symptômes de base de Huber : D'après Krebs (109)



<ul style="list-style-type: none"><li>■ d'affaiblissement des fonctions cognitives : altération des capacités à se concentrer, à être attentif, à mémoriser ;</li><li>■ d'altération de leurs capacités à ressentir des émotions : irritabilité, excitabilité, impressionnabilité, émoussement affectif ;</li><li>■ de perte d'énergie : fatigue, état d'épuisement soudain, hypersensibilité à tout effort ;</li><li>■ d'altération des fonctions motrices ;</li><li>■ d'altération des sensations corporelles ;</li><li>■ d'altération des perceptions sensorielles ;</li><li>■ d'altération des fonctions autonomes ;</li><li>■ d'intolérance au stress.</li></ul>
---

Cette approche est complémentaire de l'approche UHR décrite précédemment, puisqu'elle se focalise sur la phase prodromique précoce.

Selon une méta-analyse de 2016, le taux de transition combiné des sujets à risque selon l'approche BS était de 3% à 1 an mais de 59% à plus de 4 ans, soulignant le caractère très précoce des symptômes identifiés (très peu de transition dans les suites immédiates de leur apparition) (135).

### **I.2.1.3. Modalités évolutives des sujets à risque**

Comme mentionné précédemment, le taux de transition des sujets UHR vers un Premier épisode psychotique est d'environ 30 à 40% (107), ce qui impliquerait que de 60 à 70% des sujets à ultra haut risque ne vont pas réaliser de transition psychotique.

#### **I.2.1.3.1. Quel devenir pour les patients UHR non-transiteurs ?**

Sur un suivi prospectif de 2 ans, seuls 30% des UHR non-transiteurs récupèrent sur le plan fonctionnel, ce qui implique que 70% conservent un fonctionnement altéré (136). De plus, on retrouve chez ces personnes (toujours à 2 ans) des taux élevés de troubles anxieux (31,57%), dépressions (14,47%) et de trouble de l'usage de substances (3,9%) (137).

A plus longue échéance ces chiffres tendent cependant à s'améliorer, comme l'indiquent plusieurs études prospectives qui ont été effectuées sur des patients UHR non-transiteurs à 6 ans (138,139).

La première, publiée en 2014, menée par l'équipe de De Wit sur une population de 44 sujets UHR sur une durée de 6 ans, a retrouvé un taux de transition de 22,7% et donc un taux de non-transiteurs de 77,3% (138).

Parmi ces derniers, environ la moitié (53%) présentait une rémission des symptômes psychotiques positifs infraliminaires à 6ans, soit environ 41% de la population UHR initiale.

La majeure partie de l'amélioration concernant les symptômes positifs infraliminaires des sujets entrés en rémission avait eu lieu dans les deux premières années.

Une autre étude prospective, publiée en 2016, menée par Rutigliano et al. sur 154 sujets UHR pendant une durée de 6 ans, a retrouvé un taux de transition similaire (28,4%) (139). Parmi les non-transiteurs en revanche, près de 72% ne présentaient plus à 6 ans de critères UHR soit plus de la moitié de l'effectif UHR initial.

En revanche, dans ces deux études, une présence très importante de troubles psychiatriques non psychotiques a été observée chez ces populations de non-transiteurs, respectivement de 56.8% et 66%. Ceci semble en réalité une caractéristique commune à tous les sujets UHR selon une méta-analyse récente (140) (40,7% d'épisodes dépressifs et de 15,3% de troubles anxieux).

Les enjeux de la prise en charge des patients UHR ne se limitent donc pas à la transition psychotique.

### **I.2.1.3.2. Quel devenir pour les patients présentant un premier épisode psychotique ?**

Peu de données existent pour quantifier la proportion de patients présentant un épisode psychotique aigu, et unique, sans entrée dans un processus pathologique chronique, comparativement à ceux qui développeront un trouble chronique.

L'utilisation de substances psychoactives, principalement le cannabis pourrait jouer un rôle particulier dans la survenue d'épisodes psychotiques fugaces (cas particulier de la psychose pharmaco-induite, de durée souvent courte).

Cette question reste cependant débattue du fait que les effets psychotomimétiques du cannabis semblent avoir un substrat génétique (18,141).

En revanche, parmi les sujet PEP pour lesquels un diagnostic DSM-5 ou CIM10 est posé, la distribution diagnostique se fait comme suit :

60% évolueront vers une schizophrénie, 8% vers un trouble schizo-affectif, 11% vers un trouble de l'humeur avec symptômes psychotiques (5% dépression ou 6% trouble bipolaire), les autres psychoses (épisode psychotique bref, trouble schizophréniforme, trouble délirant, autres trouble psychotique non spécifié représentant les 21% restants (142).

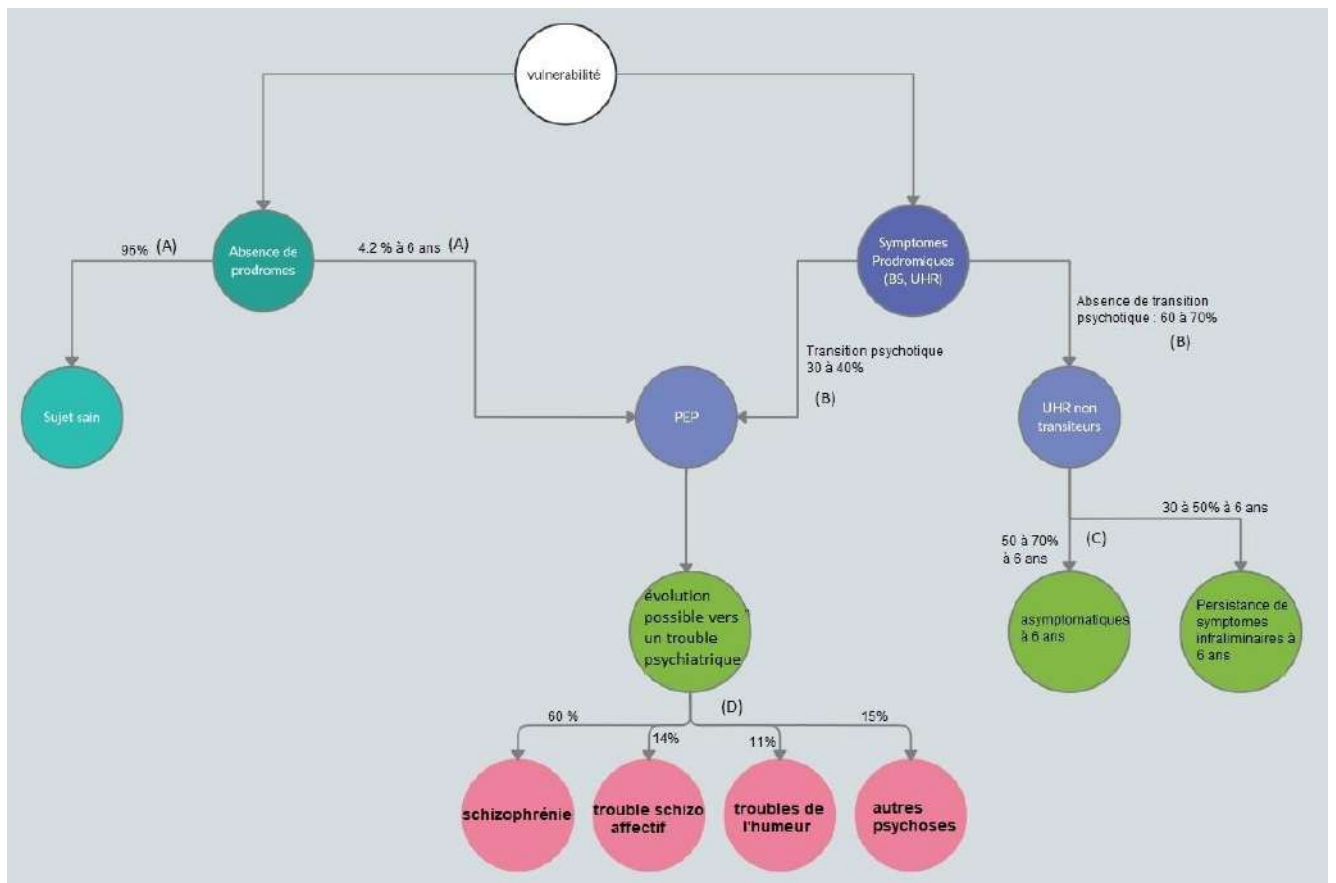


Figure 9 Evolution et parcours des sujets à risque.

Sources :

- (A) : d'après (143)
- (B) : d'après (104)
- (C) : d'après (138,139)
- (D) : d'après (142)

### I.2.1.3.3. Quels moyens d'action pour prévenir la transition psychotique ?

Actuellement, un traitement antipsychotique n'est indiqué qu'à partir du premier épisode psychotique, en l'absence de donnée suffisamment robuste pour étayer une utilisation pratique, de surcroît stigmatisante, chez les sujets à risque.

La phase prodromique précoce étant surtout caractérisée par des symptômes négatifs, certains auteurs suggèrent qu'un traitement pourrait être efficace dès la survenue de symptômes positifs, même infraliminaires, c'est-à-dire, lors de la phase prodromique tardive (144).

Si l'utilisation de la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) ou d'une thérapie de soutien a pu mettre en évidence une amélioration clinique chez les sujets UHR (35), une méta-

analyse de 2013 ne parvenait pas à identifier de bénéfice à l'association de la TCC et d'un traitement antipsychotique comparativement à la TCC seule (145).

L'activité interventionniste doit donc se limiter pour l'heure à l'optimisation de facteurs socio-environnementaux (TCC, aide à la gestion du stress, activité physique, éducation et prévention vis-à-vis de l'usage de substances psychoactives), qui bien que nécessitant la réplication d'autres études afin d'augmenter leur niveau de preuve, ont l'avantage de ne pas comporter d'effets secondaires (146).

## II. L'insight

---

La schizophrénie est la pathologie psychiatrique parmi laquelle on retrouve la plus grande altération de la conscience des troubles (insight). Entre 50 et 80% des sujets affectés présentent un déficit de conscience de leur pathologie, de leurs symptômes (147–150). Depuis une trentaine d'années, les travaux sur l'insight dans les troubles mentaux et en particulier la schizophrénie ont connu un regain d'intérêt et ont pris une place croissante dans la compréhension et la prise en charge de ces pathologies.

### II.1. Historique

Le concept d'insight semble être apparu en France au cours du XIX<sup>e</sup> siècle. A cette époque, la pensée philosophique tend à se focaliser sur l'individu, la conscience de soi. De façon corollaire, il s'agit également de s'intéresser aux états pathologiques de perte de conscience de soi appelée « Folie », dans une nécessité de préciser la responsabilité des personnes vis-à-vis de leurs actes. Dans ce contexte, la notion de « folie partielle » émerge avec les aliénistes qui considèrent que certains patients pouvaient voir leur discernement partiellement altéré dans certaines situations. Philippe Pinel (1745-1826) évoque par exemple les termes de « manie sans délire », ou de « folie raisonnante » comme étant des formes de folie partielle dans lesquelles tous les domaines de la psyché ne sont pas atteints simultanément (151).

Jean-Etienne Esquirol (1772-1840), son élève, complète ce concept avec sa description des « monomanies », qui sont des formes de folie partielle limitées à un seul objet ou à un faible nombre d'idées.

La réflexion autour de la conscience de la maladie, la conscience des symptômes, leur lien avec la notion de folie ainsi qu'avec la notion associée de responsabilité pénale, s'est manifestée par différentes façons d'envisager l'insight par les divers intellectuels de l'époque : certains comme Jules Baillarger (1809-1890) considéraient l'insight comme une frontière entre la folie et la santé mentale. L'insight était ainsi défini comme la capacité à attribuer un caractère morbide aux manifestations de la maladie. Selon lui, un patient présentant des idées délirantes mais qui percevait leur caractère morbide ne pouvait être réellement considéré comme fou.

Jules Falret (1824-1902) réfute cette dernière idée en considérant que certains individus « sains d'esprit » n'étaient parfois pas capables d'identifier des changements morbides les affectant, et qu'à l'opposé, certains patients avaient parfaitement conscience de leurs

symptômes (152). Il conclue donc que la conscience des troubles ne saurait être un critère discriminant folie et santé mentale.

D'autres auteurs comme Louis Billod (1819-1886) y virent une valeur pronostique (153).

Enfin, on assiste avec Victor Parant (1848-1924) en 1888 à la première classification de différents degrés de conscience (154).

## **II.2. Définition et échelles d'évaluation**

### **II.2.1. Approche catégorielle**

Les premiers travaux concernant l'insight en recherche clinique ont été des études empiriques chez des patients souffrant de troubles mentaux, et en particulier des patients atteints de psychose.

Les patients étaient ainsi classés en deux catégories, selon qu'ils présentaient ou non une conscience des troubles (classification binaire, dichotomique) (155,156). Certaines échelles comprenaient en outre des groupes intermédiaires, (insight partiel) (157).

L'approche catégorielle, bien que permettant une simplicité d'utilisation pratique, ne prend pas en compte l'insight de manière quantitative. Ainsi, si elle permet de discriminer des sujets ne possédant aucune conscience de leur trouble ou de leur maladie, de ceux en ayant une certaine conscience, elle ne permet pas d'apprécier les différents degrés d'insight que peuvent avoir les individus.

Lorsqu'un sujet se reconnaît malade (d'un point de vue diagnostique), cela n'implique pas qu'il ait conscience de ses symptômes à un instant donné, ni, si tant est qu'il les perçoive, qu'il les associe à la pathologie, ou au besoin d'être aidé.

Reconnaitre avoir besoin d'aide, de soins, d'un traitement, ou encore d'une hospitalisation ne signifie pas forcément se sentir ou se savoir malade. Certains patients sollicitent une hospitalisation pour des motifs dits « non fonctionnels », c'est-à-dire pour des motifs qui semblent en décalage avec la réalité. (Il n'est pas rare en pratique clinique de rencontrer des patients en crise qui pensent être hospitalisés en psychiatrie pour se reposer, ou pour des douleurs). De plus, certaines demandes d'aide peuvent être motivées par des bénéfices secondaires qui sont donc d'une autre nature qu'une conscience des troubles, voire à l'extrême, être sous tendues par des éléments délirants (exemple du patient persécuté qui demande une hospitalisation pour se mettre à l'abri d'un supposé persécuteur, et non parce



qu'il perçoit le caractère pathologique de ces idées délirantes). La demande d'aide n'implique donc pas une bonne conscience de la pathologie, ou de ses symptômes.

Enfin, une personne peut avoir conscience de certains de ses symptômes sans pour autant les identifier tous, ni leur attribuer un caractère pathologique ou la nécessité d'une aide extérieure.

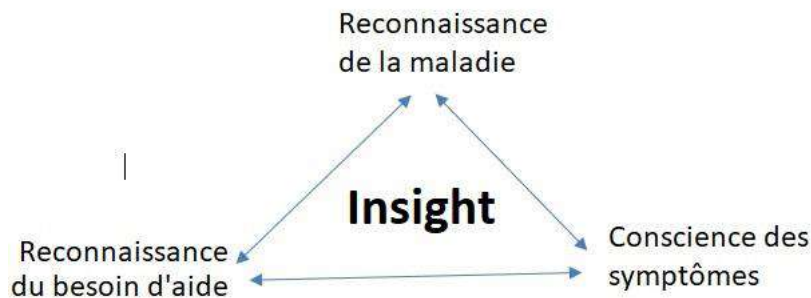


Figure 10 Limites de l'approche catégorielle de l'insight

L'approche catégorielle présuppose que reconnaissance de la maladie, demande d'aide, et conscience des symptômes sont équivalents et s'impliquent tous mutuellement, ce qui en pratique n'est pas (toujours) le cas. Pour cette raison, ce modèle a été abandonné au profit de l'approche dimensionnelle permettant une description plus fine de l'insight et une meilleure comparaison entre groupes de population.

## II.2.2. Approche dimensionnelle

Plus récente, l'approche dimensionnelle pour étudier l'insight de manière empirique a permis d'apporter une gradation dans la mesure des différentes dimensions de l'insight, bien que les définitions et la conceptualisation de l'insight puissent être différentes d'une étude à l'autre.

La première étude à utiliser une approche dimensionnelle est celle réalisée par MC Evoy en 1989 sur des patients schizophrènes (158). L'auteur définissait l'insight comme la concordance entre le jugement porté par le patient sur sa maladie, ses symptômes, leur caractère pathologique, et le jugement du médecin. Pour mesurer l'insight ainsi défini, a été développé un questionnaire standardisé appelé *Insight and Treatment Attitude Questionnaire* (ITAQ), comportant 11 items avec des scores allant de 0 (pas d'insight) à 2 (bonne réponse c'est-à-dire en adéquation totale avec l'avis du médecin) (158). Cependant, ce questionnaire de mesure se concentre exclusivement sur la concordance entre médecin et patient au sujet de la prise en charge au sens large, sans mesurer finement la compréhension des patients concernant leurs expériences morbides.

La même année, Greenfeld développe un concept d'insight selon 5 dimensions (159), concernant le regard porté par le patient sur ses symptômes, sa pathologie, l'étiologie supposée de cette dernière, le risque de rechute, et l'intérêt d'un traitement. Cependant, certaines de ces dimensions sont difficilement évaluables de manière quantitative ou chiffrée (exemple de l'étiologie), rendant son utilisation peu aisée dans une optique de comparaison entre groupes de patients.

De façon concomitante David élabore un concept d'insight tridimensionnel basé sur la reconnaissance par le patient de sa pathologie, la compliance au traitement et le jugement du caractère morbide des symptômes positifs. Est réalisé sur cette base un hétéro-questionnaire de 11 items appelé *Schedule for Assessing Insight* (SAI) avec des scores totaux allant de 0 (absence d'insight) à 14 (insight maximal) (148).

Basé sur la même conceptualisation de l'insight, Birchwood élabore cette fois-ci un auto-questionnaire de 8 items, l'*Insight Scale (IS)* analysant les 3 dimensions avec des scores allant de 0 à 4 pour chaque dimension (Le score total est compris entre 0 et 12).

Un des plus célèbres modèles d'insight est celui conceptualisé par Amador et Strauss, comprenant 2 dimensions que sont la conscience de la maladie (et ses symptômes), et les causes attribuées à celle(ceux)-ci. Un outil de mesure visant à évaluer l'insight ainsi défini est la *Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder* (SUMD) (160). Il s'agit d'une hétéro-évaluation, composée de 74 items au total. 3 items généraux portent sur la conscience générale de la maladie, des conséquences sociales de la pathologie et du bénéfice obtenu grâce au traitement. Ces items généraux peuvent au choix être utilisés pour des symptômes actuels ou passés ( $3*2=6$  items généraux au total). 17 items spécifiques portent sur la conscience des symptômes et sur leur attribution, là aussi utilisables concernant des symptômes actuels ou passés. Il existe donc 4 sous échelles de 17 items, (conscience des symptômes actuels, conscience des symptômes passés, attribution des symptômes actuels, attribution des symptômes passés, soit  $17*4=68$  items). Une version abrégée de la SUMD (9 items) a été utilisée par la suite pour rendre plus pratique son utilisation (161). Celle-ci a plus tardivement été validée (162).

En 1992, Carsky propose un concept d'insight se basant sur l'avis des patients psychiatriques hospitalisés concernant leur pathologie, et plus particulièrement sur le déni (ou l'absence de déni). Ils développent un instrument de mesure, la *Patients' Experience of Hospitalisation* (PEH), auto-questionnaire de 18 items, côté chacun avec un score de sévérité

de 0 (absence de déni) à 3 (déni total) (163). Les items de ce questionnaire portent sur le déni :

- d'avoir une maladie
- d'avoir besoin de l'hospitalisation actuelle
- du fait que la maladie les impacte négativement

La PEH étant exclusivement destinée à des patients hospitalisés, une version adaptée à l'usage de patients ambulatoires est élaborée par Marks : La *Self-Appraisal of Illness Questionnaire* (SAIQ) (164). Celle-ci est également un auto-questionnaire, et elle se compose de 17 items côté de 0 à 3. Les dimensions explorées sont le besoin d'un traitement, l'inquiétude sur son propre état (souci ou espoir) et la présence ou l'évolution d'une maladie.

L'accent, pour ces deux outils est davantage mis sur leur ressenti général des patients vis-à-vis de l'hospitalisation et de leur maladie que sur leur interprétation ou la compréhension fine de leurs symptômes.

Toujours en 1992, Marková et Berrios ont créé une échelle d'insight sous la forme d'un auto-questionnaire de 32 items destiné à des patients psychotiques hospitalisés (165). Le concept de l'insight est ici beaucoup plus large que ceux précédemment cités. En effet, les auteurs se centrent sur la conscience des changements s'opérant en parallèle du développement de la pathologie touchant le patient, et non sur le seul jugement d'avoir besoin d'un traitement ou de souffrir d'une maladie. L'insight est ici décrit comme un concept continu, dynamique, susceptible de varier au cours du temps.

Cette échelle a été révisée en 2003 avec un passage à 30 items pour la rendre compatible avec une passation auprès de patients ambulatoires (166). Un des aspects intéressants de cette échelle est l'absence de mention du besoin d'un traitement, la rendant particulièrement adaptée à la réalisation d'études aux stades précoces des troubles schizophréniques.

En 1998 Eisen propose *Brown Assesment of Beliefs Scale* (BABS), hétéro-évaluation de 7 items (167). L'intensité de la conviction du patient sur ses croyances étant considérée comme le reflet de l'Insight. Cette échelle a principalement davantage été développée pour les Troubles obsessionnels compulsifs, que pour la psychose. Une adaptation en auto-questionnaire a été effectuée par Adams avec la *Conviction of Delusional Beliefs Scale* (CDBS) (168).

En 2002 Bourgeois élabore l'échelle Q8, hétéro-questionnaire de 8 questions ouvertes, portant sur le regard du patient au sujet de sa présence à l'hôpital, sa maladie, la cause attribuée à celle-ci, les conséquences éventuelles, l'acceptation des soins. Chaque réponse est cotée 0 ou 1 selon qu'elle est en accord avec l'avis de l'examineur (1) ou non (0).

Un autre aspect important du concept d'insight a été introduit avec la description de l'insight cognitif défini par Beck en 2004 comme étant la « capacité actuelle du patient à évaluer ses expériences anormales et ses interprétations atypiques des événements ».

A la différence de sujets atteints d'autres troubles mentaux (par exemple, la dépression), les sujets atteints de psychose sont particulièrement limités dans la reconnaissance des erreurs liées à des biais cognitifs, et donc dans leur correction.

Beck et Warman ont décrit 4 aspects de l'insight cognitif qui peuvent être perturbés dans la psychose (129) :

- une altération de l'objectivité face aux expériences délirantes et aux distorsions cognitives
- une capacité réduite à remettre ces expériences en question
- une confiance excessive dans leurs jugements délirants
- une rigidité face à la correction de ces informations par des personnes tierces

Ils développent une échelle, la *Beck Cognitive Insight Scale* (BCIS), permettant une approche dimensionnelle de l'insight cognitif (149). Elle est composée de 15 items répartis en deux sous-échelles : la réflexion sur soi « Self-Reflectiveness » et la certitude dans cette réflexion « Self-Certainty ». Il est demandé aux sujets d'évaluer leur degré d'accord avec chaque affirmation en utilisant une échelle à 4 points allant de 0 (pas du tout d'accord) à 3 (d'accord).

### **II.2.3. Type d'évaluation**

Si les auto-évaluations reflètent plus fidèlement le jugement des patients, elles n'explorent pas les raisons les justifiant (cf. les motifs « non fonctionnels » cités plus haut, pouvant constituer un biais). Ainsi un patient peut par exemple exprimer le besoin d'une hospitalisation ou d'un traitement médié par de « mauvaises raisons » c'est-à-dire des raisons autres que la perception de symptômes, d'un trouble quelconque, ou du bénéfice potentiel d'une telle prise en charge. Prenons l'exemple du patient hospitalisé sur influence familiale : un tel patient recevra une surestimation du score concernant la dimension d'insight associée au ressenti du besoin d'aide, sans que cette demande soit forcément le reflet de l'insight.

Pour résumer, si une des dimensions de l'insight peut être « capturée » par la perception du besoin d'aide, la déclaration d'un tel besoin n'est pas nécessairement un reflet d'insight.

Les hétéro-évaluations, de leur côté, impliquent une projection de l'examineur sur ce que le patient est censé savoir ou éprouver. Un défaut d'insight est considéré comme tel lorsque les réponses du patient sont en discordance avec les réponses attendues par l'examineur. Ce procédé peut également être une source de biais.

A titre d'exemple, une étude visant à mesurer l'insight « altruiste » en population générale a retrouvé des éléments dans ce sens. Cette étude était basée sur des vignettes à la 3<sup>e</sup> personne mettant en scène des personnages présentant des troubles mentaux. Les sujets sains en population générale ont présenté une faible capacité de reconnaissance de la pathologie mentale et du besoin d'un traitement des personnages représentés (169). La même étude réalisée sur des patients psychotiques a retrouvé également une faible reconnaissance de la maladie, mais néanmoins moins basse que celle des sujets en population générale (170). L'absence de connaissance ou de représentation de ce qu'est la maladie et ses symptômes est donc un biais potentiel pouvant faire attribuer un défaut d'insight à tort.

De plus il peut exister des biais liés à l'attribution d'un faible insight à des patients présentant des déficits de compréhension ou de communication (164). L'examineur peut parfois, dans cette situation, considérer (à tort) que les réponses erronées sont le reflet d'un faible insight.

L'évaluation de l'insight doit donc prendre en compte les capacités et le savoir préalable du patient concernant la maladie.

### **II.3. Etudes empiriques de l'insight**

A l'heure actuelle il semble extrêmement difficile, sinon utopique, de cerner l'intégralité du concept d'insight en imaginant des modèles suffisamment simples pour permettre la réalisation d'outils de mesure expérimentaux. Une métaphore pouvant aider à la compréhension de ce qu'est l'insight pourrait être celle de l'observation d'un astre comme la lune. Depuis la terre, nous ne pouvons observer à un moment donné qu'un aspect de ce corps céleste, un hémisphère restant hors de notre vue. La répétition d'observations sous des angles différents (à l'aide de satellites) permet petit à petit de constituer une vision d'ensemble.

La disparité des divers modèles de l'insight a pour conséquence de mettre en évidence différentes manifestations ou phénomènes d'insight. Ils représentent des aspects parcellaires, distincts bien que pouvant se recouper, de ce qu'est l'Insight.

La multiplicité des modèles expérimentaux permet d'appréhender différentes facettes de l'Insight, participant donc à sa compréhension globale. Elle constitue cependant un frein lorsqu'il s'agit d'établir des liens entre résultats expérimentaux et Insight. Les différentes approches utilisées peinent en effet à retrouver des résultats consensuels.

### **II.3.1. Insight et variables sociodémographiques**

En ce qui concerne le lien entre Insight et variables sociodémographiques (âge, sexe, âge de la première hospitalisation, durée de la maladie, niveau d'instruction...), de nombreuses études ont été réalisées, sans pouvoir réellement exploiter les résultats. Certaines mentionnent un lien entre l'âge de la première hospitalisation et un bon insight (171), entre l'âge du premier contact psychiatrique (première évaluation) et l'amélioration de la dimension d'insight rétrospectif en lien avec le bénéfice du traitement (SUMD) (160), ou de façon corollaire un lien entre un mauvais insight et une apparition plus tardive de la pathologie (172). En revanche, la grande majorité des études ne met pas en évidence de lien significatif entre l'insight et ces variables (156,159,161,173).

Il en va de même pour l'observation du lien entre Insight et nombre d'hospitalisations : la plupart des études ne retrouve pas d'association entre le nombre d'hospitalisations et le niveau d'insight. Quelques études ont rapporté des résultats en faveur d'une association positive (un bon insight associé à plus d'hospitalisations) (160,173,174) suggérant que l'insight pourrait être amélioré par des mesures de psychoéducation. D'autres ont retrouvé une association négative (un mauvais insight associé à plus d'hospitalisations) (159,175). On ne peut exclure dans ce cas un biais de sélection puisque les patients les plus malades, les plus symptomatiques, sont les plus susceptibles d'être hospitalisés. En outre, le défaut d'Insight est un facteur de mauvaise adhésion thérapeutique (176–179), ce qui influence le pronostic de la maladie, en particulier le risque de rechutes, et donc de ré-hospitalisations (180,181).

Ces résultats à première vue contradictoires (association d'un grand nombre d'hospitalisations avec respectivement un bon et un mauvais insight) peuvent donc hypothétiquement s'envisager dans une relation de causalité inverse (un faible insight entraîne davantage d'hospitalisations, et la répétition des hospitalisations peut permettre d'améliorer l'insight possiblement par le biais de programmes de psychoéducation).

En résumé, bien que certains résultats puissent sembler intéressants à discuter, nous ne devons pas perdre de vue que les arguments dont nous disposons sont actuellement insuffisamment étayés pour pouvoir affirmer un lien entre insight et variables socio-démographiques.

La difficulté à mettre en évidence des associations solides entre insight et ces variables pourrait avoir plusieurs causes :

La première pourrait être liée à la disparité des conceptualisations qui capturent des phénomènes différents de l'insight. Ainsi, tenter de tirer des conclusions générales à partir d'évaluations n'explorant pas exactement les mêmes domaines semble peu pertinent. Il n'est pas extravagant de penser que l'absence de preuve exploitable (bien qu'elle ne saurait être une preuve de l'absence) pourrait s'expliquer au moins en partie par cette disparité.

Deuxièmement, une cause pourrait être également expliquée par la multiplication de biais, de plusieurs types :

- biais inhérents à la transposition du concept en outil de mesure, censé capturer le phénomène d'insight de façon spécifique.

- biais liés à la contribution de l'interprétation et des projections de l'examineur dans l'évaluation de l'Insight, qui sont autant de prismes déformants contribuant à une appréciation moins fidèle de l'Insight. Autrement dit, le phénomène d'insight capturé par l'outil de mesure contient également des éléments étrangers, externes à l'Insight.

- enfin un autre biais pourrait être inhérent à la considération de la nature même de l'insight. Ce sujet constitue un point fondamental concernant l'Insight, et il n'est actuellement toujours pas tranché : le défaut d'Insight est-il un symptôme, une caractéristique intrinsèque de la pathologie mentale (ce qui sous-entendrait que les patients présentant un plus faible insight ont une maladie plus sévère) ou est-ce que l'insight est un processus mental indépendant pouvant être influencé par des facteurs extérieurs ? (La maladie mentale constituant ici un facteur parmi d'autres).

En pratique nombreux auteurs considèrent en effet de façon dogmatique le défaut d'insight comme un étant un symptôme de la pathologie mentale, en particulier de la psychose (174,182).

La psychiatre Ivana S. Marková, a remis en question la nature de l'insight en tant que symptôme (183). Selon elle l'insight se définit comme un état mental dynamique pouvant être influencé en partie par le fait d'être atteint d'un trouble psychique, mais également par divers autres facteurs externes (certains détaillés ci-dessous).

Aussi, l'impossibilité actuelle d'exploiter les résultats des nombreuses recherches sur l'insight dans la psychose pourrait être lié au fait que les résultats des études sont analysés en considérant à tort l'insight comme étant un symptôme.

Pour Jaafari et Marková ce caractère dynamique permet d'intégrer la possibilité de fluctuations de l'insight (en fonction du temps, ou de tout autre paramètre influençant l'insight) et ainsi apporter un éclairage nouveau concernant les résultats des études empiriques (184).

### **II.3.2. Facteurs influençant l'insight**

S'il paraît ambitieux d'identifier précisément les causes d'un bon ou d'un mauvais insight, nous pouvons évoquer des facteurs pouvant influencer péjorativement sur la conscience de la pathologie.

#### **II.3.2.1. Influence du contexte socio-culturel sur l'Insight**

En psychiatrie, il existe des situations dans lesquelles on tient compte du contexte culturel et social du sujet avant de lui attribuer un caractère pathologique. Par exemple, les délires sont des convictions considérées comme anormales ET qui ne sont pas partagées par la culture ou le sous-groupe religieux auquel appartient la personne (185).

De la même façon, les personnes atteintes de psychose peuvent être conscientes de leurs expériences psychotiques sous une autre étiquette. Les cultures offrent souvent plus d'une explication à la psychose et proposent diverses sources d'aide (186,187). Par exemple il n'est pas rare de procéder à un exorcisme en cas de « possession » par un esprit (Djinn), notion très ancrée dans la culture Africaine. Une personne possédant ce type de croyances et ayant recours à ce type d'aide « non conventionnelle » ne se considérerait vraisemblablement pas malade mentalement, et serait identifiée avec les méthodes actuelles d'évaluation de l'insight comme ayant un faible insight. Pour autant, dans cet exemple précis, la personne présenterait une certaine conscience de ses troubles, (sous une appellation différente) et se trouverait dans une certaine démarche de demande d'aide.

La façon de comprendre les expériences anormales et les actions en découlant peuvent donc être influencées par la culture.

En conséquence il semble important de comparer les croyances détenues par le patient avec celles de sa culture afin de limiter ce potentiel biais d'attribution dans l'évaluation de l'insight.



Ajoutons que le fait que le contexte socio-culturel puisse influencer l'insight est concordant avec la vision de Marková citée à la page précédente (insight comme étant un état mental dynamique et non comme un simple symptôme).

### **II.3.2.2. Influence des altérations cognitives sur l'Insight**

Ainsi, les altérations cognitives dans la psychose telles que celles intéressant la mémoire verbale et les fonctions exécutives pourraient participer aux troubles de l'insight des patients, en limitant la remémoration et l'articulation cohérente de souvenirs liés à leur propre histoire, empêchant d'y voir un lien avec la pathologie. De même, les déficits en cognition sociale (capacité à percevoir les pensées, les intentions, les émotions, et les comportements d'autrui) ainsi qu'en métacognition favorisent les déficits d'insight (188). Inversement, un meilleur insight chez les patients a été associé à de meilleures compétences sociales, une plus grande propension à parler de leur pathologie, et à moins de constat de bizarreries par les interlocuteurs (189).

### **II.3.2.3. Influence des symptômes sur l'insight**

La symptomatologie en elle-même pourrait jouer un rôle, bien que plus discret, sur la conscience de la pathologie (190). Parmi les symptômes psychotiques l'intensité de la symptomatologie positive semble associée inversement à l'insight (191,192). Concernant les symptômes dépressifs, les sujets présentant des symptômes dépressifs plus sévères ont montré une plus grande amélioration de l'insight au décours de l'épisode aigu (192). Cette dernière donnée est concordante avec l'approche psychodynamique de l'insight dans laquelle un mauvais insight est un mécanisme adaptatif mis en place pour diminuer l'anxiété et la dépression (coping). L'insight serait ainsi une réaction à la maladie et non un symptôme (manifestation de celle-ci), rejoignant l'idée de Marková.

### **II.3.3. Moyens d'actions sur l'insight**

L'adhésion thérapeutique (*adherence* en anglais) est définie par l'OMS comme *la mesure dans laquelle le comportement d'une personne correspond aux recommandations convenues d'un fournisseur de soins de santé* (ici le psychiatre).

Elle implique donc la compréhension et l'approbation du patient à prendre en charge sa maladie, et les moyens à mettre en œuvre pour ce faire (traitement au sens large, hygiène de vie, suivi).

L'observance thérapeutique, *compliance* en anglais, correspond au suivi scrupuleux traitement médicamenteux en matière de respect de la posologie.

La persistance correspond au respect de la durée du traitement.

L'observance et la persistance sont inhérentes à l'adhésion thérapeutique.

### **II.3.3.1. Pourquoi vouloir améliorer l'insight ?**

Le premier constat que nous pouvons faire est que l'insight est lié au moins partiellement à ces trois concepts. De plus comme nous l'avons vu plus haut, un trouble de l'insight est un facteur de mauvaise adhésion thérapeutique (176–178) ce qui influence le pronostic de la maladie, en particulier le risque de rechutes, et donc de ré-hospitalisations (180,181).

De façon corollaire, un bon insight est facteur de bonne adhésion thérapeutique. Une étude a d'ailleurs montré chez des patients hospitalisés, que ceux qui étaient consentants avaient un meilleur insight que les patients admis sous contrainte (193). Si cela semble intuitif, on peut néanmoins imaginer que l'amélioration de l'insight des patients permettrait de favoriser les hospitalisations libres et limiter au maximum les mesures coercitives. Ces dernières bien qu'elles permettent parfois un accès aux soins plus rapide, et bien qu'elles ne soient pas un facteur prédictif de mauvais engagement ultérieur dans les soins (194), restent traumatisantes (195).

Il semble donc important de s'attarder sur les options permettant d'améliorer cette adhésion thérapeutique, si déterminante pour le pronostic, et qui, ne l'oublions pas, reste la finalité de toute prise en charge curative.

L'amélioration de l'insight est un des moyens, sans être le seul, d'agir sur l'adhésion thérapeutique et le pronostic (exemple des passages infirmiers à domicile, de la qualité de la relation médecin-patient, qui augmentent l'adhésion thérapeutique sans nécessairement améliorer l'Insight).

De même, l'amélioration des paramètres impliqués dans l'altération de l'insight pourrait par voie de conséquence se répercuter sur l'insight.

### **II.3.3.2. Comment améliorer l'insight ?**

#### **II.3.3.2.1. Psychoéducation**

Le premier moyen d'action semble être le fait de cultiver chez les patients la connaissance concernant leur maladie, le but des traitements, les comportements à risques. Des chercheurs ont développé dans cette optique des programmes dits de «psychoéducation» (196,197).

Plusieurs études ont montré que les programmes psychoéducatifs, permettent d'améliorer l'adhérence thérapeutique des patients en améliorant leur adhésion au traitement, la connaissance qu'ils ont de leur maladie, et en diminuant la symptomatologie et le risque de rechute (198–200).

Une autre étude, bien que menée sans groupe contrôle, a montré que la psychoéducation pouvait améliorer l'insight et diminuer l'auto stigmatisation (201).

En outre, le recours à des procédés motivationnels a fait la preuve de son efficacité en terme d'amélioration de l'adhésion aux soins et de l'insight, ainsi que de réduction du taux de ré-hospitalisation (202).

A noter, que le programme PACT n'a pas montré d'impact sur l'insight, bien qu'améliorant les connaissances des participants et diminuant les rechutes (203).

#### **II.3.3.2.2. Action sur les processus cognitifs**

Le second moyen d'action est l'intervention sur les phénomènes cognitifs semblant impliqués dans les altérations de l'insight.

##### **II.3.3.2.2.1. La remédiation cognitive et sociale**

La remédiation cognitive a pour objectif de pallier les déficits cognitifs (déficits attentionnels, mnésiques, exécutifs, métacognitifs et de cognition sociale) en s'appuyant sur des exercices spécifiques, rééducatifs ayant vocation à compléter les autres abords thérapeutiques (pharmacopée et psychothérapies). Son efficacité est désormais établie, à la fois sur le plan cognitif mais également sur sa capacité à améliorer l'insight (204, 205).

De la même manière, des programmes centrés sur la cognition sociale ont montré une amélioration de l'insight (206).

#### **II.3.3.2.3. Action sur les symptômes : traitements antipsychotiques**

Cette action est médiée par les traitements antipsychotiques. D'expérience, nous remarquons que la diminution de la symptomatologie permet parfois au patient de prendre conscience à posteriori des éléments productifs de l'épisode passé.

Si les antipsychotiques permettent dans bon nombre de cas de réduire ou d'amender les symptômes positifs, il convient de privilégier autant que possible l'utilisation de molécules de 2<sup>e</sup> génération, moins pourvoyeuses d'effets secondaires, et qui, en particulier, aggravent moins les symptômes négatifs liés à une hypodopaminergie préfrontale (207).

#### **II.3.3.2.4. Aspects négatifs de l'amélioration de l'insight**

Bien que l'amélioration de l'insight puisse être un facteur positif à différents égards, plusieurs études mettent en avant l'existence de relations entre Insight et aspects négatifs de la vie psychique des sujets concernés.

##### **II.3.3.2.4.1. Insight, dépression et suicidabilité**

Le risque (sur vie entière) de présenter une dépression est estimé à 65 % chez les patients schizophrènes (208) ce qui explique que de nombreuses recherches aient été effectuées sur ce sujet.

L'association entre insight et dépression, bien que longtemps débattue en raison de résultats contradictoires, semble depuis les dernières années pencher en faveur du caractère dépressogène d'un bon insight dans la psychose (209).

Le lien entre insight et dépression semble être médié par l'auto stigmatisation (210), la propension à ruminer (211) et le pessimisme vis-à-vis de l'avenir (212).

De plus, de nombreuses études font état d'un lien entre un bon niveau d'insight et augmentation du risque suicidaire (213). Ce risque est particulièrement élevé dans les premiers stades de la pathologie puisqu'il est 3 fois plus important chez les sujets hospitalisés pour un premier épisode psychotique que pour les sujets souffrant de schizophrénie chronique (214). Le score total de l'échelle d'insight de Marková et Berrios ainsi que certaines dimensions de la SUMD, telles que « conscience de la maladie » et « conscience des conséquences sociales » ont d'ailleurs été associés à la suicidabilité (215). Certains auteurs

préconisent en conséquence que les interventions visant à améliorer l'insight ne puissent être proposées sans surveillance attentive de la dépression et du risque suicidaire (216, 217).

Certains abords thérapeutiques tels que la TCC pourraient améliorer l'insight (218) et les symptômes dépressifs (219) sans augmentation du risque suicidaire. Bien que ces données nécessitent d'être étayées par des études complémentaires, elles constituent des pistes prometteuses dans la prise en charge des troubles de l'insight et des comorbidités dépressives des sujets schizophrènes.

#### **II.3.3.2.4.2. Insight et qualité de vie**

L'étude du lien entre insight et qualité de vie permet de mettre en évidence des points importants sur le plan éthique.

Si l'on sait qu'un mauvais insight est associé à mauvais pronostic évolutif (180,181), une amélioration de l'insight est associée à une moins bonne qualité de vie (220). Une méta-analyse récente (Août 2020) a retrouvé cette association inverse, indépendamment de la méthodologie employée pour évaluer la qualité de vie (auto ou hétéro évaluation) (221). La relation de causalité reste cependant à préciser. Ce résultat est d'autant plus intéressant que la littérature exposait jusqu'ici des résultats discordants. Cette relation inverse entre degré d'insight et qualité de vie est particulièrement marquée pour les patients présentant une symptomatologie (évaluée avec la PANSS) de faible intensité, tandis que chez les patients présentant des symptômes plus sévères, un bon insight serait moins délétère sur la qualité de vie (221).

### **III. Insight et stades précoces de la schizophrénie revue de la littérature**

---

#### **III.1. Insight et premier épisode psychotique**

L'importance des troubles de l'insight est particulièrement marquée dans les premiers stades de la maladie, puisque les sujets présentant un premier épisode psychotique sont davantage susceptibles d'avoir un insight altéré que les sujets qui en ont présenté plusieurs (222).

Le fait que l'insight soit particulièrement altéré de façon précoce constitue un enjeu à plusieurs égards.

Un mauvais insight est un facteur de risque de retard de prise en charge : l'état clinique des sujets entrant dans la psychose se dégrade progressivement, surtout lors de modes d'apparition insidieux. Bien souvent c'est l'entourage qui permet l'accès aux soins, au prix d'hospitalisations fréquemment sans consentement. Cette façon de procéder arrive souvent (trop) tard, par manque de connaissance psychiatrique des familles et du fait de la fréquence d'une banalisation des symptômes, et elle n'est pas satisfaisante du fait de la longue durée d'évolution des troubles au moment de leur prise en charge (110) (durée de psychose non traitée).

En outre, l'isolement social marqué accompagnant la pathologie (223,224) réduit la capacité de l'entourage à donner l'alerte et augmente de ce fait le retard de prise en charge (cas des sujets changeant de ville pour leurs études, formations).

Enfin, le caractère coercitif de l'hospitalisation peut, dans certains cas, être un frein à l'alliance thérapeutique, pourtant indispensable pour aborder la prise en charge ambulatoire.

Chez les sujets ayant pu bénéficier d'une prise en charge médicale, les troubles de l'insight sont également des facteurs de risque de rupture thérapeutique et de suivi. On constate d'ailleurs un arrêt des traitements chez environ 60% d'entre eux durant la première année suivant le premier épisode psychotique (225) (226) (227), et 75% à deux ans (228).

De plus, les troubles de l'insight sont, avec la prise de cannabis, les meilleurs prédicteurs de rechute après un premier épisode psychotique (229).

### III.2. Insight et sujets à risque de psychose

Si l'insight commence à être fréquemment étudié chez les sujets schizophrènes, peu d'études ont été menées aux stades précoces de la maladie (sujets à Ultra Haut Risque). Cette population représente un enjeu de santé majeur et on peut faire l'hypothèse qu'une meilleure compréhension des processus sous-tendant l'entrée dans la psychose permettra le cas échéant de mieux prévoir, repérer, et donc intervenir contre leur développement.

Nous avons vu plus haut que les altérations de l'insight sont particulièrement marquées dès le premier épisode psychotique, mais il existe peu de données concernant l'insight aux stades prodromiques de la maladie.

Nous avons donc décidé d'effectuer une revue systématique de la littérature concernant l'insight des sujets présentant des états mentaux à risque, dans le but de synthétiser les travaux menés dans ce domaine.

Les bases de données utilisées ont été :

- PubMed/MEDLINE en utilisant les mots-clés suivants :

("ultra high risk" OR "ultra-high risk" OR "ultra high-risk" OR "UHR" OR "clinical high risk" OR "clinical high-risk" OR "CHR" OR "At risk mental state" OR "at-risk mental state" OR "prodromal psychosis" OR "ARMS") AND ("INSIGHT")

- Google scholar en utilisant les mots-clés suivants :

"ultra high risk" "ultra high risk" "ultra high risk" UHR "clinical high risk" "clinical high risk" CHR "At risk mental state" "at risk mental state" "prodromal psychosis"

Après sélection des articles en anglais (1 article étant rédigé en russe), et élimination des doublons, il apparaît que 8 articles remplissent les critères.

Le premier constat est qu'extrêmement peu de recherches centrées sur l'insight des sujets présentant un état mental à risque ont été menées à ce jour. Trois d'entre elles portent sur l'insight clinique et cinq portent sur l'insight cognitif.

L'insight clinique correspond à la compréhension par les sujets de leur maladie, ainsi que de la manière dont celle-ci affecte leur interaction avec le monde.

L'insight cognitif correspond à la capacité d'un sujet à réévaluer ses pensées, croyances et interprétations atypiques des événements. Il se concentre donc sur des processus métacognitifs plus généraux que l'insight clinique.

### III.3. Insight cognitif et UHR

L'insight cognitif se mesure avec la BCIS, via 2 sous-échelles

Une échelle « d'auto-réflexivité », c'est-à-dire de réflexion sur soi (Self-Reflectiveness, ou SR) et une échelle « d'auto-certitude » dans cette réflexion (Self-Certainty, ou SC). Il est demandé aux sujets d'évaluer leur degré d'accord avec chaque affirmation en utilisant une échelle de Likert à 4 points allant de 0 (pas du tout d'accord) à 3 (d'accord).

Le score total d'insight Cognitif, aussi appelé index BCIS est obtenu en soustrayant le score d'auto certitude au score d'auto-réflexivité.

$BCIS \text{ index} = \text{Self reflectiveness (SR)} - \text{Self certainty (SC)}$

Les données dans la littérature indiquent une altération de l'insight cognitif dans la schizophrénie (230) ainsi qu'une association entre cette altération et les symptômes positifs et négatifs (231,232).

Cependant, les données concernant les sujets à risque de psychose sont rares. Depuis quelques années, des travaux de recherche se sont intéressés à l'insight cognitif chez ces personnes présentant des états mentaux à risque.

Par souci de simplicité et de compréhension, nous ferons un amalgame entre sujets **UHR** (Ultra-High Risk), **CHR** (Clinical High Risk) et **ARMS** (At-Risk Mental State), puisque les appellations différaient suivant les études explorées. Nous parlerons ici exclusivement de sujets **UHR**.

Kimhy et al. ont conduit en 2014 une étude transversale sur une cohorte de 158 sujets comprenant 62 sujets UHR en demande d'aide, 59 patients présentant un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie, et 37 témoins sains (233). L'objectif de cette étude était triple : premièrement il s'agissait de vérifier l'existence d'une altération de l'insight cognitif chez les UHR. Deuxièmement, les auteurs souhaitaient étudier la relation entre insight cognitif et symptômes positifs (infraliminaires) des UHR. Cette évaluation était effectuée grâce à l'item « symptômes positifs » de la SOPS (*Scale Of Prodromal Symptoms*), qui permet d'évaluer et de quantifier différentes catégories de symptômes positifs infraliminaires (« contenu de la pensée inhabituel », « suspicion/persécution », « hallucinations », « idées de grandeur »,



« communication désorganisée »). Enfin, ils souhaitent étudier le caractère prédictif de l'altération de l'insight cognitif sur le risque de transition psychotique.

### Résultats :

A l'issue de l'étude ils n'ont pas mis en évidence de différence significative d'insight cognitif (index BCIS) entre les différents groupes.

En analysant les sous-échelles séparément, ils ont pu mettre évidence un score **d'auto-certitude** plus élevé dans le groupe schizophrénie que dans les deux autres groupes (UHR ou contrôles).

De plus, le score **d'auto-réflexivité** des sujets **schizophrènes** était significativement **supérieur** à celui des **UHR** ou **des sujets contrôles**.

En revanche la comparaison de l'auto-réflexivité, de l'auto-certitude, ou de l'index BCIS entre UHR et sujets contrôles n'a **pas mis en évidence de différence** statistiquement significative.

L'analyse intra groupe a retrouvé d'autres informations exploitables :

Dans le groupe schizophrénie, la présence d'idées délirantes (indépendamment de leur intensité) a été associée inversement à l'auto-réflexivité, et inversement à l'index BCIS.

De plus, toujours dans le groupe schizophrénie, l'intensité des idées délirantes évaluée par la SAPS (*Scale for Assessment of Positive Symptoms*) a été associée au score d'auto-certitude (Self Certainty, SC).

Dans le groupe UHR, ni l'index BCIS, ni la SC ou la SR n'ont pu être associés à la présence d'idées délirantes, (évaluées par la SOPS), indépendamment de l'intensité.

Concernant l'intensité des symptômes positifs : aucune association n'a été mise en évidence entre l'index BCIS, l'auto-réflexivité, l'auto-certitude et l'intensité des idées délirantes dans leur globalité (« suspicion/persécution » + « contenu de la pensée inhabituel ») ce qui contraste avec les données de la littérature concernant les sujets schizophrènes (231,234,235).

Nous avons étudié les sous-catégories de symptômes positifs de la SOPS séparément :

Le score **d'auto-certitude** (mais pas l'index BCIS, ni l'auto-réflexivité) était **associé** à **l'intensité** des symptômes **délirants** spécifiques de type « suspicion/persécution » (comparaison de ceux qui cotaient 5/6 à la SOPS versus ceux qui avaient 4/6 ou moins).

**L'auto-réflexivité** était **associée négativement** à **l'intensité** des idées **délirantes de type** « **contenu de la pensée inhabituel** » (mais pas l'auto-certitude ni l'index BCIS).

L'ultime objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre l'altération de l'insight cognitif et le risque de transition psychotique : il en ressort que chez les UHR, l'insight cognitif n'était pas associé au risque de transition dans cette étude (durée de suivi moyenne de 20 mois). Les auteurs pondèrent donc leurs résultats en mettant en avant le caractère exploratoire de leur étude, et la nécessité d'une réplication d'études de plus grande amplitude. Ils préconisent en l'occurrence la réalisation d'études prospectives étudiant l'Insight et les symptômes de façon longitudinale afin d'évaluer si ces deux facteurs co-évoluent au cours du temps.

En 2014, l'équipe Japonaise d'Uchida a mené une étude comparative portant sur la relation entre l'insight cognitif et les symptômes (atténués) chez les UHR (236). Pour la réalisation de ce travail, 60 sujets UHR et 200 sujets sains (étudiants universitaires) ont été recrutés.

L'insight cognitif était évalué au moyen de la BCIS. L'évaluation du statut d'UHR et des symptômes était effectuée à travers la passation de la CAARMS. Pour des raisons pratiques, les deux sous-catégories d'idées délirantes de la CAARMS « contenu de la pensée inhabituel » et « idées non-bizarres » ont été fusionnées en une seule catégorie : « trouble du contenu de la pensée ».

### **Résultats :**

Cette étude a retrouvé un **score d'auto-certitude plus important chez les UHR** que chez les sujets contrôles, donnée concordante avec ce qui a déjà été retrouvé chez les schizophrènes (235). Il s'agit donc la première étude montrant que la sur-confiance dans ses propres idées pourrait être antérieure au PEP.

Concernant l'index BCIS et l'auto-réflexivité, aucune différence statistiquement significative n'a pu être objectivée.

La **présence d'idées délirantes** a ici été **associée** au score **d'auto-certitude**.

De plus, une analyse du groupe UHR a montré que les UHR qui avaient une intensité de symptômes « idées délirantes » proche du seuil psychotique selon la CAARMS, c'est-à-dire ceux qui avaient une score 5/6 ou 6/6 en intensité à l'item fusionné « trouble du contenu de la pensée » présentaient un Index BCIS plus bas (2.6 vs 6.98 en moyenne,  $p < 0.05$ ) et une auto-certitude plus élevée (7.90 vs 5.36 en moyenne,  $p < 0.05$ ), que les UHR ayant une intensité plus basse (1 à 4 à la CAARMS).

Autrement dit, l'**intensité** des symptômes infralimaires de type **idées délirantes** a été **associée** positivement au score **d'auto-certitude** et **associée négativement** à l'**index BCIS** (score d'insight cognitif global) chez les sujets UHR.

Ils ont également étudié le score d'auto-certitude comme **facteur prédictif de transition**, et ont retrouvé un score d'auto-certitude plus élevé (8,2 en moyenne) chez les UHR-T (UHR transiteurs) que chez les UHR-NT (UHR non-transiteurs, 5.56 en moyenne). Cependant la p value était de 0,072 (non significatif, car valeur supérieure à 0.05) pour ce résultat, ce qui suggère que de nouvelles études doivent étayer cette potentielle relation entre auto-certitude et risque de transition.

En 2015 une étude Canadienne (menée par Lyngberg et al.) est publiée, visant à explorer la relation entre les dimensions de l'insight cognitif et les symptômes psychotiques atténués chez les sujets UHR (237).

24 sujets UHR ont été évalués de façon prospective sur une durée d'un mois.

L'insight cognitif était évalué au moyen de la BCIS, et les symptômes atténués via la SOPS (*Scale of Prodromal Symptoms*)

### **Résultats :**

Cette étude a mis en évidence une **association** du score à l'item spécifique de symptômes positifs « **anomalies perceptives/hallucinations** » avec le score d'**auto-certitude** (coefficient de corrélation de Pearson  $r=0.42$ , p value  $<0.05$ )

C'est la première étude qui évoque une association entre insight cognitif et intensité des hallucinations chez les sujets UHR (Kimhy et Uchida n'avaient pas exploré cette relation entre « anomalies perceptives/hallucinations » de la SIPS/SOPS et l'insight cognitif).

Ils n'ont pas retrouvé de **modification de l'insight cognitif à 1 mois** d'intervalle.

Lyngberg et al. ont également montré une **association** (positive) de la sous-catégorie de symptômes négatifs « **aboulie** » avec **l'auto réflexivité** ( $r=0.46$ , p value  $<0.05$ ) et **l'Index BCIS** ( $r= 0.43$ , p value  $<0.05$ ).

L'étude des fonctions cognitives dans les troubles psychotiques a montré que les sujets touchés présentent des altérations cognitives. Une méta-analyse réalisée en 2014 par Nair et al. a mis en évidence une association entre l'insight Cognitif (index BCIS) et les performances cognitives globales, les fonctions exécutives et la mémoire. De même, le score d'auto-certitude était associé négativement aux performances cognitives globales, mnésiques et au quotient intellectuel (238). Cette relation entre trouble cognitif et insight cognitif n'avait jusqu'alors jamais été étudiée chez les sujets présentant un état mental à risque.

En 2018 Ohmuro et al. publient une étude comparative au sujet du lien entre insight cognitif et performances cognitives (239). Ils recrutent 50 UHR et 29 sujets contrôles dans ce

cadre. L'insight cognitif est évalué une nouvelle fois grâce à la BCIS et les fonctions cognitives sont mesurées par la BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) (240) et le WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*) (241).

### Résultats :

Lors de cette étude, **aucune différence** statistiquement significative **d'insight cognitif** (BCIS index) n'a pu être mise en évidence **entre les deux groupes**.

En revanche, les auteurs ont retrouvé que les **performances cognitives étaient plus altérées chez les UHR que chez les contrôles**, ce qui est concordant avec les données antérieures (142).

Toujours chez les UHR, ils ont montré une **association inverse** entre **auto-certitude** et **flexibilité mentale** : un score d'auto-certitude élevé était associé à un faible score au WCST qui est un reflet d'une altération de la flexibilité mentale. En revanche, l'auto-certitude n'était pas associée aux fonctions cognitives globales (score à la BACS), ce qui diverge avec les données retrouvées chez les schizophrènes (238).

En 2019, une équipe française (Dondé et al.) a effectué une méta-analyse portant sur l'insight cognitif. L'objectif avancé était de comparer l'insight cognitif des sujets à risque à celui des sujets sains.

Sur le plan méthodologique, 5 études comparatives portant sur l'insight cognitif évalué par la BCIS ont été incluses, représentant 303 UHR et 376 sujets contrôles.

### Résultats :

Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative d'insight cognitif global entre UHR et contrôles. En considérant les sous-domaines de l'insight cognitif, ils n'ont pas retrouvé non plus de différence significative en termes d'auto-réflexivité entre les deux groupes.

En revanche le score **d'auto-certitude** des **UHR** était **supérieur** à celui des **sujets contrôles**.

## III.4. Discussion concernant l'insight cognitif

Les quelques études traitant de l'insight cognitif chez les sujets présentant des états mentaux à risque se rejoignent sur l'absence significative de différence d'insight cognitif global entre sujets UHR et sujets contrôles (Kimhy, Ohmuro, Uchida, Dondé).

Cependant, ces études présentent toutes, de l'aveu même de leurs auteurs, un manque de puissance : les 3 premières intégraient en effet un faible nombre de patients, et la méta-analyse de Dondé n'intégrait qu'un faible nombre d'études. Ainsi, l'absence de différence

objectivable entre les deux groupes peut s'expliquer par une incapacité des études à capturer une différence de petite taille. On peut donc supposer que l'insight cognitif global des sujets UHR, s'il est altéré, ne l'est que dans une faible mesure. En parallèle, l'insight cognitif des sujets schizophrènes semble nettement plus altéré : ceci est constaté aussi bien dans le groupe schizophrénie de l'étude de Kimhy (233) que lors de travaux antérieurs (230).

Ainsi, si l'insight cognitif est (presque) intact chez les UHR et altéré chez les sujets schizophrènes, cela suggère qu'une dégradation a lieu à un moment donné, et possiblement avant la transition psychotique. Or il n'existe pas de donnée probante à l'heure actuelle concernant l'évolution de l'insight cognitif au cours du temps chez les sujets UHR. Une autre hypothèse est que les altérations de l'insight cognitif puissent être des facteurs de prédisposition à la psychose. La population UHR est en effet très hétérogène en termes de présentation clinique et de devenir. Rappelons que seule une minorité (environ 30%) développera ultérieurement une psychose. Ainsi, il est possible que certains sujets UHR présentent des altérations de l'insight cognitif mais qui seraient compensées par l'absence d'altération chez les autres, et qui passeraient de ce fait inaperçu lors des analyses de groupe. Dans cette hypothèse les études analysant l'association entre insight cognitif et risque de transition pourraient être déterminantes. A ce propos Kimhy n'a pas mis en évidence d'association particulière, mais Uchida a touché du doigt une possible association (non significative, de très peu  $p=0.07$ ) entre auto-certitude et risque de transition.

Il semble donc utile de s'intéresser séparément aux deux dimensions de la BCIS (auto-réflexivité et auto-certitude).

Aucune des études mentionnées ne rapporte de différence d'auto-réflexivité entre sujets UHR et contrôles, suggérant que celle-ci ne serait pas altérée chez les UHR.

En ce qui concerne l'auto-certitude, Uchida et al. ont retrouvé une **auto-certitude augmentée** chez les **UHR** par rapport aux contrôles. Ce résultat a été également rapporté par Dondé dans sa méta-analyse, suggérant de possibles altérations de l'insight cognitif chez les UHR médiées par l'augmentation de l'auto-certitude (non objectivées cependant sur le score d'insight cognitif total).

Il est possible que la propension à présenter une sur-confiance dans ses propres jugements soit le reflet de la susceptibilité à présenter des idées délirantes inébranlables chez sujets à risque qui présentent des symptômes positifs. Cette hypothèse est confortée par le constat de scores d'auto-certitude élevés aussi bien chez les sujets PEP que chez les sujets schizophrènes (235).

Ohmuro a également retrouvé dans son étude que les sujets UHR présentaient des altérations cognitives plus importantes que les sujets contrôles. L'auto-certitude pourrait ainsi contribuer aux biais cognitifs observés chez les UHR, PEP, et schizophrènes, par exemple le fait de « sauter rapidement aux conclusions », qui témoigne d'un défaut de flexibilité mentale (242).

L'idée selon laquelle l'insight cognitif n'est pas trop altéré à ce stade laisse un champ d'action aux TCC, qui ont pour but de permettre aux patients de réévaluer leurs expériences anormales, et qui sont davantage susceptibles d'être efficaces sur les gens présentant une certaine flexibilité mentale (243). En outre, la TCC aurait démontré des capacités à améliorer l'insight cognitif chez les schizophrènes, ce qui suggère qu'elle pourrait être utilisée également chez les UHR (244).

### Intensité des symptômes

Plusieurs auteurs ont rapporté des résultats concordants au sujet des patients UHR proches du seuil liminaire pour les idées délirantes :

Kimhy avait retrouvé que les sujets UHR qui présentaient des idées délirantes spécifiques, de type « suspicion/persécution » et d'intensité « quasi liminaire » (score d'intensité de 5/6 à la SOPS), avaient un score d'auto-certitude plus important que les sujets UHR qui présentaient un score d'intensité faible (inférieur ou égal à 4/6) à l'item « suspicion/persécution ». De même, les sujets UHR qui présentaient un autre type d'idées délirantes spécifiques, de type « contenu de la pensée inhabituel » à un degré d'intensité élevé, avaient un score d'auto-réflexivité plus bas (association inverse). Or la baisse de l'auto-réflexivité ou l'augmentation de l'auto-certitude vont toutes les deux dans le sens d'une altération de l'insight cognitif (Index BCIS = auto-réflexivité – auto-certitude), bien que l'auteur n'ait pu généraliser ce résultat pour l'ensemble des idées délirantes.

Dans son étude, Uchida a rapporté que l'intensité des idées délirantes était associée à l'auto-certitude et à une baisse de l'insight cognitif (index BCIS), ce qui est concordant avec ceux de Kimhy.

Lyngberg, de son côté, n'a pas retrouvé ces résultats pour les idées délirantes, mais a mis en évidence une corrélation entre hallucinations et score d'auto-certitude. Ce résultat est concordant avec la littérature concernant les sujets schizophrènes : une étude a en effet retrouvé que les patients schizophrènes qui avaient des hallucinations ET des idées

délirantes avaient une tendance à présenter une auto-réflexivité plus basse et une auto-certitude plus élevée que les patients schizophrènes qui avaient seulement des idées délirantes (230), suggérant une association inverse entre hallucinations et insight cognitif.

En revanche Lyngberg a retrouvé une association entre auto-réflexivité et symptômes négatifs spécifiques de type « aboulie ». Ce résultat ne va pas dans le sens du contenu la littérature concernant les troubles schizophréniques : chez les patients schizophrènes chroniques (231) tout comme chez les patients présentant un premier épisode psychotique (245), l'intensité des symptômes négatifs globaux semble davantage associée à une plus **basse** auto-réflexivité.

Une explication pourrait être que cet effet négatif des symptômes négatifs globaux sur l'auto-réflexivité puisse être médié par les autres sous-catégories de symptômes négatifs de la SIPS/SOPS (« anhédonie sociale », « expression des émotions », « expérience des émotions et de soi », « richesse idéationnelle », « fonctionnement professionnel »).

Une autre explication pourrait être que les sujets de l'étude de Lyngberg aient pu présenter des comorbidités dépressives plus importantes, susceptibles d'augmenter l'auto-réflexivité comme cela a été rapporté dans la schizophrénie (235).

Bien que ces résultats restent exploratoires, ils semblent malgré tout dégager une tendance. En effet, les sujets UHR les plus symptomatiques sur le plan des symptômes positifs semblent également être les plus susceptibles de présenter des scores d'auto-certitude élevés. Or en termes de symptômes, ce sont eux qui se rapprochent le plus des sujets psychotiques, c'est-à-dire du seuil de transition, d'autant plus que cette association entre intensité des symptômes positifs et auto-certitude a également été retrouvée chez les patients schizophrènes : Warman a en effet rapporté une auto-certitude plus importante chez les sujets schizophrènes présentant des idées délirantes que chez les patients qui n'avaient pas d'idée délirante (235). Engh a montré que les patients schizophrènes qui présentaient à la fois des idées délirantes et des hallucinations avaient un score d'auto-certitude supérieur à ceux qui présentaient seulement des idées délirantes, indiquant que plus les symptômes positifs sont intenses, plus le score d'auto certitude est susceptible d'être élevé (230).

Autrement dit, l'association entre intensité de certains symptômes psychotiques atténués et de l'auto-certitude chez les UHR suggère que l'auto-certitude puisse augmenter à l'approche de la transition psychotique, ou l'accompagner. Cependant, les études qui ont évalué l'évolution de l'insight cognitif et de ses dimensions au cours du temps ne l'ont fait que sur de courtes durées (1 mois (237)).

## **Insight Cognitif et risque de transition psychotique**

Si Kimhy n'a pas réussi à identifier d'association entre auto-certitude et risque de transition psychotique ultérieure, une des hypothèses pouvant nuancer ce résultat pourrait être la faible puissance de l'étude. En effet, seule une grande différence de risque transitionnel en fonction des scores d'auto-certitude aurait pu être objectivée dans ce contexte.

De plus, dans l'hypothèse d'une dégradation tardive de l'insight cognitif, c'est-à-dire peu avant la transition (hypothèse étayée par l'augmentation de l'auto-certitude en rapport avec l'augmentation des de l'intensité des symptômes positifs), une évaluation de l'insight cognitif réalisée ponctuellement 1 ou 2 ans avant la transition ne saurait être informative. Or dans l'étude de Kimhy, la durée de suivi moyenne était de 20 mois, c'est-à-dire que les UHR qui ont finalement transité ont possiblement été évalués par la BCIS très en amont de la transition.

A la lumière de tous ces éléments, il semble important, comme l'ont souligné plusieurs des auteurs cités, de mener des études prospectives chez les UHR évaluant l'évolution de l'insight cognitif, des symptômes au cours du temps.

### **III.5. Insight clinique et UHR**

Trois études ont été menées sur l'insight clinique chez les états mentaux à risque.

Lappin et al. ont été les premiers à étudier l'insight chez les sujets à risque de psychose. L'objectif de leur étude était de comparer l'insight entre sujets à risque et sujet présentant un premier épisode psychotique (PEP). L'objectif secondaire était d'étudier le lien entre demande d'aide et insight. Pour la réalisation de l'étude, ils ont recruté 33 sujets UHR et 104 patients présentant un premier épisode psychotique dont 45 PEP volontaires (pris en charge en soins libres). L'insight était évalué à l'aide de l'échelle SAI-E de David.

Les trois dimensions étudiées de l'insight étaient : la « conscience de la maladie » (*illness awareness*), « la conscience et l'attribution des symptômes », c'est-à-dire la capacité d'identifier et d'attribuer un caractère pathologique aux symptômes (*symptom relabelling*), et enfin « la perception du besoin d'un traitement » (*perceived need for treatment*).

Les scores d'insight étaient donnés sous la forme d'un pourcentage, 100% correspondant au score maximal qu'il est possible d'obtenir.



## Résultats :

Ils ont retrouvé des résultats intéressants au sujet de l'insight clinique : Dans le groupe étudié, l'**insight global des sujets à risque** était **supérieur** à celui des sujets présentant un **PEP** (scores total UHR=67% versus PEP=49%,  $p=0.001$ )

En analysant les dimensions une à une, ils ont mis en évidence que les **UHR** avaient un **meilleur score** aux dimensions « **conscience et attribution des symptômes** » (65% vs 38%,  $p<0.05$ ) et « **perception du besoin d'un traitement** » (80% vs 57%,  $p<0.05$ ) **que les sujets PEP**. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la dimension « conscience de la maladie » entre les deux groupes.

Pour étudier le lien entre demande d'aide et insight, ils ont comparé les sujets à risque et les PEP volontaires (45 sur les 104 patients PEP). Les sujets **UHR** avaient un score « **conscience et attribution des symptômes** » **plus important** que les **PEP volontaires** (65% vs 43%,  $p<0.05$ ), mais les deux groupes ne différaient pas significativement concernant les dimensions « perception du besoin d'un traitement » et « conscience de la maladie ».

Enfin, les auteurs se sont intéressés à la relation entre intensité des symptômes et score d'insight. En analysant l'**effectif total** des sujets de l'étude comme un groupe unique, ils ont mis en évidence une **association** entre une plus grande **sévérité des symptômes** et un **moins bon insight**, mais n'ont pas retrouvé cette association en prenant chaque groupe (UHR et PEP) séparément.

Kobayashi et al. ont publié en 2009 une étude concernant l'effet de l'aripiprazole sur l'insight clinique et qualité de vie chez les sujets présentant des états mentaux à risque.

Ils ont suivi 36 sujets UHR pendant 8 semaines.

Les symptômes et l'appartenance au groupe UHR étaient mesurés au travers de la SIPS/SOPS. L'échelle d'insight utilisée était la SUMD. Enfin, la qualité de vie était évaluée avec la SWN-K « Subject Well-being under Neuroleptics, short version ».

L'objectif annoncé par les auteurs était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par aripiprazole sur les symptômes, l'insight, et la qualité de vie chez des sujets UHR ainsi que sa tolérabilité.

## Résultats :

A l'issue de leur étude ils ont mis en évidence une **amélioration** d'environ 20% du score **d'insight global**, **ainsi que** dans **chacune des dimensions** étudiées (« **conscience des symptômes** » et « **attribution des symptômes** »,  $p<0.05$ ).

Sur le plan de la symptomatologie, une **amélioration** assez nette de l'ensemble des types de **symptômes** (positifs, négatifs, désorganisation) a été objectivée (diminution de 34 à 51%  $p<0.05$ ).

Concernant la qualité de vie, une amélioration transitoire à 4 semaines a été mise en rapportée, mais non retrouvée à 8 semaines (résultat statistiquement non significatif).

Aucune transition psychotique n'a été relevée durant les 8 semaines de durée de l'étude.

### Insight clinique et neuro-imagerie

S'il est établi qu'il existe une altération de l'insight dans la schizophrénie (246), des pistes concernant son lien avec les anomalies structurelles et fonctionnelles caractérisant les troubles psychotiques tendent à émerger depuis une vingtaine d'années.

En neuro-imagerie, des anomalies structurelles ont en effet été identifiées comme étant liées à l'insight et à son altération. En particulier, l'atrophie cérébrale intéressant la région préfrontale (247), la région frontale (248), l'insula postérieure droite (249), ont été associées à une altération de l'insight chez des sujets schizophrènes.

Des données existent également chez les sujets PEP, avec une association rapportée entre altération de l'insight et faible volume du cortex préfrontal dorsolatéral (250) des lobes frontaux et pariétaux (251), ou encore du gyrus cingulaire postérieur et du précunéus (252). D'un point de vue fonctionnel, ces deux dernières structures (précunéus et gyrus cingulaire) sont impliquées dans le fonctionnement d'un réseau « de repos » appelé « Réseau du Mode par défaut », qui aurait un rôle dans le traitement d'informations intéressant le « soi », dans la cognition sociale, comme par exemple dans la théorie de l'esprit, et dans la distinction entre le soi et l'autre. (253,254).

Ce « Réseau du Mode par Défaut » serait dysfonctionnel dans la schizophrénie (255), et son altération a été associée aux troubles de l'insight (256), notamment au niveau du gyrus cingulaire postérieur (257), sur un faible échantillon de patients (n=7).

Chez les sujets UHR, la connectivité du « Réseau du Mode par Défaut » est également dysfonctionnelle, comme l'a montré une étude comparative d'imagerie fonctionnelle entre un groupe UHR et un groupe de sujets contrôles sains (258).

En 2018, Clark et al. ont mené une étude d'imagerie fonctionnelle sur l'insight chez les UHR (259). L'objectif était d'évaluer la relation entre insight et connectivité dans deux réseaux cérébraux de repos, le « Réseau du Mode par Défaut » et le « Réseau Fronto-Pariétal » aux stades précoces de la pathologie. 35 sujets UHR ont été recrutés pour cette étude.

## Résultats :

Cette étude a mis en évidence une association inverse entre activité du « Réseau du Mode par Défaut » et insight clinique chez les UHR, indépendamment de l'intensité des symptômes et du traitement neuroleptique.

Ils n'ont pas retrouvé cependant de lien entre l'activité du « Réseau Fronto-Pariétal » et l'insight.

### III.6. Discussion concernant l'insight clinique

L'étude de Lappin a mis en évidence une altération de l'insight chez les sujets UHR, (score total d'insight de 67%). A titre de comparaison, le score total d'insight dans le groupe PEP était de 49%. De plus, dans une étude menée en 1998 par Garavan et al. avec la même échelle sur des patients schizophrènes, le score d'insight total retrouvé était de 59% (246). Ces données désignent le premier épisode psychotique comme une période d'altération particulièrement intense de l'insight, suggérant la possibilité d'une dégradation de l'insight à l'approche de la transition.

Chez les UHR, les altérations intéressant l'insight se situent principalement au niveau de leur capacité à identifier des expériences anormales comme étant de symptômes. Autrement dit, s'ils rapportent assez fréquemment l'impression de problèmes (illness awareness), leur capacité d'attribution reste parfois incertaine.

Lappin a rapporté une association entre sévérité des symptômes et score d'insight en considérant l'ensemble des sujets comme un seul groupe. Cependant, pour une intensité donnée de symptôme, il existait une grande diversité de scores d'insight, ce qui indique que si la sévérité des symptômes a une influence sur l'insight elle ne saurait expliquer à elle seule les variations de ce dernier.

Dans l'étude de Kobayashi, le fait que l'amélioration des symptômes s'accompagne d'une amélioration de l'insight est concordant avec les données de la littérature associant intensité des symptômes et insight (191) ainsi qu'avec les résultats de l'étude de Lappin.

L'absence de transition psychotique relevée sur 8 semaines semble peu exploitable car la durée de l'étude paraît trop courte. Cependant, il est possible d'imaginer que la réduction importante de l'intensité des symptômes puisse s'accompagner d'une diminution du risque de transition, puisque la définition même de la transition psychotique est basée sur l'intensité et la fréquence des symptômes positifs. Cette hypothèse est d'ailleurs étayée par les données

de la littérature (117,144,260). Il est toutefois difficile de savoir si les traitements masquent la transition, c'est-à-dire s'ils masquent les symptômes accompagnant certaines modifications physiologiques sous-jacentes, s'ils la retardent, ou s'ils la préviennent.

Si l'étude de Kobayashi propose que les traitements antipsychotiques puissent être efficaces chez les UHR à la fois sur les symptômes, l'insight et le risque de transition, leur utilisation reste malgré tout un sujet controversé. D'abord, en raison de l'augmentation du risque suicidaire et de la dépressivité associée à l'amélioration de l'insight chez les sujets schizophrènes (213). Ensuite, en raison de l'association entre bon insight et mauvaise qualité de vie, association qui semble particulièrement robuste chez les sujets schizophrènes présentant des symptômes de faible intensité (et donc qui ressemblent en ce point aux sujet UHR) (221). Enfin, en raison du grand nombre de « faux positifs » vis-à-vis du risque de transition dans la population UHR (seule une partie développera à terme un premier épisode psychotique) ainsi que du profil de tolérance de certaines molécules antipsychotiques (144).

Les données disponibles concernant les sujets psychotiques invitent donc à la prudence vis-à-vis de l'utilisation des neuroleptiques chez les UHR, en attendant la réplication d'études étudiant la relation entre insight, qualité de vie, suicidalité aux phases prodromiques de la maladie. Ceci est d'autant plus important que les psychothérapies ont montré une efficacité similaire chez les sujets présentant un état mental à risque, pour ralentir ou prévenir la transition (117,144,260), et qu'elles ont l'avantage d'être moins interrompues (117,144) du fait de l'absence d'effet secondaire.

En résumé, certains auteurs semblent donner une priorité aux psychothérapies en routine (117,260), et réserver l'utilisation de molécules antipsychotiques (de préférence de seconde génération, et à faible posologie) à des profils particuliers (symptômes positifs d'intensité élevée).

Notons enfin que les traitements antidépresseurs chez les UHR ont montré une meilleure adhésion thérapeutique et un meilleur pronostic que les antipsychotiques (261), suggérant que ceux-ci pourraient être préconisés en premier recours.

L'étude de Clark a confirmé que l'association entre altération de l'insight et altération de la connectivité du « Réseau du Mode par Défaut », déjà constatée chez les sujets schizophrènes, était également présente précocement chez les sujets à risque. Ces données étayaient l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie (262).

De plus, l'implication de multiples régions cérébrales, certaines étant associées à des dimensions spécifiques de l'insight renforce la conception multi-dimensionnelle de l'insight. En

effet, la dimension « attribution des symptômes » de la SUMD a été associée au volume du gyrus frontal supérieur (263), à la quantité de substance blanche pariéto-temporale (264), tandis que la dimension « besoin de traitement » a été associée à l'épaisseur du cortex pariétal et temporal (265).

En revanche, l'absence de lien retrouvé par Clark entre le « Réseau Fronto-Pariétal » et l'insight suggère que l'insight clinique des UHR serait davantage lié à la conscience de soi qu'aux fonctions exécutives. Ce résultat rejoint certaines études menées sur des sujets schizophrènes (256,257), bien qu'il existe également des données contradictoires (266,267).

### **III.7. Conclusion**

En conclusion, les résultats exploratoires des premières études menées aussi bien sur l'insight cognitif que sur l'insight clinique ouvrent de nouvelles perspectives de recherche sur les sujets à risque de psychose (UHR). Si elles suggèrent que l'insight semble déjà (modérément) altéré à ce stade, elles permettent d'envisager que cette altération puisse s'amplifier en parallèle de l'intensification des symptômes, qui accompagnent l'entrée dans la psychose. Plus spécifiquement, certains symptômes positifs tels que les hallucinations ou les idées délirantes pourraient entretenir des liens étroits avec l'insight cognitif et ses dimensions.

Une meilleure connaissance des liens unissant les altérations de l'insight et les symptômes dans les troubles psychotiques pourrait donc contribuer à l'identification des mécanismes dysfonctionnels communs dont ils sont issus. De plus, l'étude de ces liens aux stades précoces de la maladie pourrait permettre de détacher de nouvelles pistes à visée pronostique ou thérapeutique.

## **IV. Protocole de recherche**

---

A l'issue de cette revue de la littérature, il ressort que très peu d'études ont été menées sur l'insight aux stades précoces des troubles schizophréniques, c'est-à-dire chez des sujets présentant un état mental à risque de psychose. La majorité de ces études s'est focalisée sur l'insight cognitif, et tous les auteurs ont nuancé leurs résultats par le manque de puissance de leur étude. Ils semblent néanmoins s'accorder de manière unanime sur l'intérêt de réaliser des études prospectives pour confirmer les résultats exploratoires obtenus.

La seule étude prospective réalisée (237) l'était sur une durée d'un mois, et elle n'avait pas mis en évidence de changement significatif d'insight sur ce court laps de temps.

Nous avons donc souhaité proposer l'ébauche d'un protocole de recherche allant dans la continuité des conclusions et des préconisations des différents auteurs, afin d'apporter de nouveaux éléments et/ou renforcer les pistes déjà soulevées.

### **IV.1. Justification scientifique et description générale**

Il existe des éléments permettant de penser que l'insight des UHR, s'il est altéré, ne l'est que dans de petites proportions (203,236,239). En effet, les études menées peinent à mettre en évidence une différence d'index BCIS, entre sujets UHR et témoins sains. A l'opposé l'altération de l'insight cognitif des sujets présentant un trouble schizophrénique semble bien plus marquée (230,233). Cette dégradation pourrait avoir lieu avant la transition psychotique.

En revanche, les résultats des études menées chez les UHR sont concordants au sujet d'une augmentation de la dimension d'auto-certitude de l'échelle BCIS, ainsi que de son lien avec l'intensité de certains symptômes positifs infraliminaires.

Aucune étude n'a à ce jour mis en évidence de dynamique de dégradation de l'insight accompagnant la transition psychotique, ou préalable à celle-ci.

#### **IV.1.1. Hypothèse**

Forts des éléments recueillis lors de cette revue, nous pouvons avancer plusieurs hypothèses :

- Il existe une altération de l'insight cognitif chez les sujets UHR, qui n'aurait pas été mise en évidence du fait du manque de puissance des études réalisées jusqu'ici.
- Il existe une augmentation du score d'auto-certitude chez les sujets UHR.
- La dégradation de l'insight cognitif pourrait s'accroître à l'approche de la transition psychotique, et être médiée par une augmentation du score d'auto-certitude. Ainsi il existerait un lien entre le risque de transition psychotique et l'altération de l'insight cognitif (ou de ses dimensions), qui pourrait donc être un facteur prédictif de transition.
- Il existe un lien entre intensité des symptômes et l'insight cognitif (et/ou ses dimensions) chez les UHR.

En résumé, l'hypothèse de cette recherche est qu'il existe une dégradation de l'insight cognitif préalable à la transition psychotique. Cette dégradation pourrait être médiée par une augmentation de l'auto-certitude et pourrait s'accompagner de modifications symptomatiques (aggravation des symptômes infraliminaires).

#### **IV.1.2. Justification des choix méthodologiques**

L'étude sera réalisée au CH Esquirol de Limoges sur les différentes unités d'hospitalisation complète, les hôpitaux de jour et les centres de consultation ambulatoires où pourraient être pris en charge les sujets présentant un état mental à risque de psychose. Ces sujets présentent souvent des comorbidités (anxieuses, dépressives, addictives) susceptibles de les faire entrer en contact avec le système de santé.

Afin d'évaluer l'insight cognitif des sujets inclus, nous avons privilégié un auto-questionnaire compte tenu de la reproductibilité des résultats souvent difficile à obtenir dans les hétéro-évaluations.

Notre choix d'échelle s'est porté en particulier sur la BCIS (Beck Cognitive Insight Scale) en raison de l'absence de référence à la nécessité perçue d'un traitement par le sujet étudié, notion qui semble peu pertinente dans l'évaluation de sujets UHR, c'est-à-dire non-encore malades, (bien qu'ils présentent des troubles) et donc, sauf cas exceptionnel, non-traités à ce stade.

La BCIS est utilisée dans l'évaluation de l'insight cognitif car sa passation est rapide et du fait que cet outil a été validé dans la schizophrénie (149), tout comme en français (268). Elle permet une approche dimensionnelle de l'insight cognitif.

Elle est composée de 15 items répartis en deux sous-échelles : la réflexion sur soi « Self-Reflectiveness » et la certitude dans cette réflexion « Self-Certainty ».

Il est demandé aux sujets d'évaluer leur degré d'accord avec chaque affirmation en utilisant une échelle de Likert à 4 points allant de 0 (pas du tout d'accord) à 3 (d'accord).

Dans l'hypothèse d'une possible dégradation de l'insight au cours du temps, il semble nécessaire de réaliser une évaluation régulière de l'insight cognitif au cours de l'étude.

Ainsi, pour les sujets participant à l'étude, une passation de la BCIS sera effectuée tous les 6 mois (une passation à 0, 6 et 12 mois), permettant d'obtenir 3 évaluations successives de l'insight cognitif. Ceci est envisageable du fait de la rapidité de complétion de l'échelle (15 items, et l'absence d'élément rédactionnel). L'évaluation de l'intensité des symptômes positifs (réalisée à travers l'item « SYMPTOMES POSITIFS » de la CAARMS), bien qu'étant sensiblement plus longue (30mn), sera effectuée selon les mêmes modalités afin d'être compatible avec une comparaison entre insight cognitif et intensité des symptômes positifs.

#### **IV.1.3. Rapport bénéfice/risque**

Cette étude sera non-interventionnelle et les sujets bénéficieront de la prise en charge classique concernant leur trouble, si ce n'est qu'une attention particulière sera accordée à l'insight cognitif. Ils auront pour ce faire un auto-questionnaire à remplir tout au long de la prise en charge (durée d'un an) afin d'évaluer leur degré d'insight cognitif, ainsi que son évolution au cours du temps, ce qui n'est pas recherché en routine.

De plus, ils bénéficieront d'une évaluation des symptômes (à travers l'item « SYMPTOMES POSITIFS » de la CAARMS) plus systématique, la symptomatologie étant en routine réévaluée par ce biais selon l'appréciation du clinicien lorsqu'il constate une modification importante des symptômes.

#### **IV.1.4. Retombées attendues**

Si cette étude met en évidence une dégradation de l'insight cognitif avant ou durant la transition psychotique, nous pourrions analyser plus finement les déterminants de l'entrée dans la psychose. Une meilleure compréhension de ces facteurs permettrait à terme de mieux



distinguer les sujets UHR qui transiteront vers la psychose de ceux qui ne le feront pas (rappelons que seulement environ 30% des sujets UHR développeront un trouble psychotique), et ainsi de proposer une prise en charge plus spécifique à ces profils les plus à risque.

Si cette étude ne met pas évidence une telle dégradation, il conviendra d'analyser les possibles facteurs confondants, puis d'envisager que cette dégradation puisse intervenir après le premier épisode psychotique. A ce jour, aucune étude n'a comparé l'insight cognitif entre population UHR et population de sujets présentant un premier épisode psychotique (PEP).

De même, l'analyse des scores d'insight cognitif, des dimensions d'auto-réflexivité et d'auto-certitude, et de leur relation avec l'intensité des symptômes positifs infraliminaires permettra de donner crédit ou d'infirmer les quelques données présentes dans la littérature (regroupées et discutées précédemment dans ce travail de thèse).

## **IV.2. Objectifs et critères de jugement**

### **IV.2.1. Objectif principal et critère de jugement principal**

L'objectif principal est d'étudier l'évolution de l'insight cognitif au cours du temps chez les sujets UHR.

Le critère de jugement principal est le score obtenu à l'échelle BCIS (Beck cognitive insight Scale) dans les dimensions d'auto-réflexivité et d'auto-certitude, ainsi que le score total d'insight cognitif (index BCIS).

### **IV.2.2. Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires**

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- Etudier l'évolution de l'intensité des symptômes positifs infraliminaires au cours du temps chez les sujets UHR ;
- Evaluer la relation entre l'index BCIS, l'auto-réflexivité, l'auto-certitude, et l'intensité des symptômes positifs infraliminaires des sujets UHR ;

- Evaluer le caractère prédictif de l'index BCIS, de l'auto-réflexivité et de l'auto-certitude sur la transition psychotique des sujets UHR.

Les hypothèses de recherche correspondant à ces objectifs sont :

- L'intensité des symptômes positifs infraliminaires augmente à l'approche de la transition psychotique ;
- Il existe une association entre l'index BCIS et l'auto-certitude et l'intensité des symptômes positifs infraliminaires ;
- L'index BCIS et l'auto-certitude sont des facteurs prédictifs de transition psychotique.

Les critères de jugement secondaires sont :

- le score d'intensité (0 à 6) de chaque sous-catégorie de symptômes positifs à la CAARMS (troubles du contenu de la pensée, idées non-bizarres, anomalies de la perception, discours désorganisé) ;
- Le coefficient de corrélation ( $r$ ) entre les deux variables continues qui sont « intensité des symptômes », ET (« Index BCIS » ou « auto-certitude » ou « auto-réflexivité ») ;
- Le coefficient de corrélation entre une variable continue (BCIS index ou score d'auto-certitude) et une variable Binaire (transition ou absence de transition) calculé de façon rétrospective.

### **IV.3. Conception de la recherche**

#### **IV.3.1. Schéma de la recherche**

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, entrant dans la catégorie 3 de la loi Jardet (recherches non-interventionnelles) portée sur des sujets pour lesquels une sollicitation de l'e-DIP (équipe d'intervention précoce) est effectuée, avec une quotation UHR à la CAARMS par l'équipe de dépistage et d'intervention précoce (e-DIP) sur le CH Esquirol. Cette équipe est composée d'un médecin et d'infirmiers spécialisés, formés à la CAARMS.

Il sera proposé à ces sujets de participer à l'étude lorsqu'ils seront rencontrés en consultation ambulatoire (e-DIP), après s'être assuré qu'ils répondent aux critères d'inclusion et de non-inclusion.

Après explication des modalités de l'étude, le psychiatre recueillera le consentement écrit des sujets qui accepteront d'y participer.

Lors de cette visite, seront également recueillis :

- Les données sociodémographiques (âge, sexe, situation professionnelle, mode de vie),
- Le motif de prise en charge, les comorbidités psychiatriques et addictives
- L'Echelle d'insight cognitif de Beck (BCIS)
- Les scores à la CAARMS

#### IV.3.2. Méthodologie des questionnaires

- Questionnaire : BCIS

L'échelle d'insight cognitif de Beck ou en anglais Beck Cognitive Insight Scale est un auto-questionnaire composé de 15 items, sous forme d'affirmations, et qui mesure les processus cognitifs impliqués dans l'évaluation des expériences anormales ou leur mauvaise interprétation selon 2 dimensions. Ce questionnaire est validé dans l'étude de l'insight dans la schizophrénie en anglais et l'a plus récemment été en français (268).

Il est demandé aux sujets d'évaluer leur degré d'accord avec chaque affirmation en utilisant une échelle à 4 points allant de 0 (pas du tout d'accord) à 3 (d'accord).

Deux sous scores :

- une échelle d'**auto-réflexivité** (ou Self-reflectiveness) mesurant la capacité d'introspection et de reconnaissance de sa faillibilité. Cette dimension se mesure en réalisant la somme des items : 1, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 14, et 15.

- une échelle d'**auto-certitude** (ou Self-certainty) mesurant la présence ou non d'une confiance augmentée du sujet sur ses croyances et jugements. Cette dimension d'auto-certitude se mesure en faisant la somme des items : 2, 7, 9, 10, 11 et 13

- Questionnaire : CAARMS

Entretien :

Modalités de réalisation : l'entretien sera réalisé en face à face avec un médecin ou un infirmier de l'e-DIP.

Recueil de données rétrospectives :  oui     non

### IV.3.3. Analyse statistique

Les données seront analysées par l'équipe de l'unité de recherche du CH Esquirol. Ils effectueront des analyses comparatives et des calculs de corrélation.

### IV.4. Informations relatives à la mise en œuvre

- Type de lieu où doit se dérouler la recherche : CH Esquirol
- Durée prévisionnelle de la recherche : 2 ans
- Durée prévisionnelle de participation par personne : 1 an

La recherche implique-t-elle en plus un recueil de données rétrospectives : oui

- Nombre de personnes incluses dans la recherche : à définir

#### IV.4.1. Tableau récapitulatif

	<i>Inclusion (M0)</i>	<i>M6</i>	<i>M12</i>
<i>Information des modalités de l'étude</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Signature du consentement écrit</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Recueil de données</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Passation de la CAARMS (item « SYMPTOMES POSITIFS »)</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Passation de la BCIS</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

#### IV.4.2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Un âge supérieur à 18 ans ;
- Sujet hospitalisé ou non, pris en charge par l'e-DIP ou pour lequel l'e-DIP est sollicité
- Quotation UHR à la CAARMS réalisée par l'e-DIP ;
- Sujet acceptant de signer un consentement éclairé écrit.

#### **IV.4.3. Critères de non-inclusion**

**Les critères de non-inclusion sont :**

- Patient ayant déjà un diagnostic de trouble psychotique (incluant les caractéristiques psychotiques d'une dépression ou d'un épisode thymique d'un trouble bipolaire) ;
- Sujet dont les capacités de compréhension et d'expression orale et/ou écrite sont insuffisantes au remplissage des questionnaires.
- Sujets ne se présentant pas à toutes les visites

#### **IV.4.4. Modalités de recrutement**

L'échantillon étudié sera composé de sujets pris en charge en hospitalisation complète ou en consultation ambulatoire sur le CH Esquirol.

Les sujets UHR seront recrutés parmi tous les sujets évalués par l'e-DIP qui présentent un profil UHR selon les résultats obtenus à la CAARMS. Ces sujets pourront être adressés à l'e-DIP par les services hospitaliers ou CMP rattachés au CH Esquirol, ou par des professionnels de santé en ambulatoire (médecins traitants, psychiatres libéraux, psychologues).

Les médecins susceptibles d'être impliqués dans la prise en charge de ces sujets seront informés de l'existence de cette étude et de ses modalités.

Le recrutement se fera après entretien d'information auprès des sujets et après recueil du consentement éclairé par écrit.

#### **IV.4.5. Modalités d'information et de traçabilité de la non opposition**

Une notice d'information est remise au participant. Son consentement est recueilli et tracé dans le dossier médical informatisé, selon la procédure de l'établissement.

#### **IV.4.6. Inconvénients pour les personnes incluses dans la recherche**

Durée prévisionnelle du recueil de données pour un participant : 2 heures

Durée prévisionnelle totale de participation à la recherche pour un participant si le recueil de données est réalisé en plusieurs fois (durée entre l'inclusion et le dernier recueil de données) : 1 an.

#### **IV.5. Contrôle et assurance qualité**

##### **IV.5.1. Données source**

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source.

Ils consisteront en :

- un cahier d'observation rempli manuellement sur papier - le dossier patient papier ou informatisé pour recherche de complément d'information concernant les antécédents psychiatriques et diagnostics éventuels.

##### **IV.5.2. Consignes pour le recueil des données**

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée par l'investigateur pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

Seront considérées comme données source les données issues de l'entretien avec le patient correspondant aux réponses des participants aux questions des investigateurs hors échelles psychométriques :

- Données générales sociodémographiques.

#### **IV.5.3. Confidentialité des données**

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Chaque participant sera désigné par un code (numéro d'inclusion).

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

#### **IV.5.4. Suivi de la recherche**

L'investigateur pourra déléguer une partie des activités à un ou plusieurs membres de son équipe dans le cadre de la recherche.

Les activités, le nom des personnes dûment autorisées et la période de leur implication seront documentés par écrit sur chaque centre investigateur et visé par l'investigateur principal du centre (formulaire de délégation des tâches).

#### **IV.5.5. Contrôle de la qualité**

La recherche sera encadrée selon les procédures du promoteur. Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets seront faits conformément à la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques en vigueur.

#### **IV.5.6. Gestion des données**

##### Saisie des données et validation :

Elle se déroulera l'URN du CH Esquirol. Les données seront saisies une seule fois et relues. Une fois saisies, les données peuvent être exportées dans tous les logiciels statistiques. Les fichiers de suivi et de saisie ne seront accessibles qu'au personnel autorisé.

#### **IV.5.7. Audit et inspection**

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

#### **IV.6. Considérations éthiques et réglementaires**

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1<sup>er</sup> mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la



déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CH Esquirol de Limoges dans le respect du Règlement Général sur la Protection des Données de l'Union Européenne (RGPD 25/05/2018) relatif au traitement des données concernant la personne.

Le CH Esquirol a souscrit à la Méthode de Référence MR-003 en septembre 2018.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des sujets ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

#### **IV.7. Conservation des documents et des données relatives à la recherche**

Les documents relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques par les investigateurs et par le promoteur ***pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche.***

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

## **IV.8. Règles relatives à la publication**

### **IV.8.1. Communications scientifiques**

L'analyse des données est réalisée par l'investigateur principal, les investigateurs associés et l'URN au CH Esquirol. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de toutes les personnes associées à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* du ICMJE, avril 2010).

### **IV.8.2. Communication des résultats aux patients**

Conformément à la LOI n°2012-300 du 5 mars 2012 - art. 1122-1, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

### **IV.8.3. Cession des données**

Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

## Conclusion

---

La schizophrénie est une pathologie qui, bien que très fréquente, n'est comprise que de façon parcellaire. Il est cependant établi que ses conséquences sont extrêmement invalidantes, à tel point qu'une grande partie des personnes touchées attendent à leurs jours.

La précocité de la prise en charge est cruciale pour le pronostic à long terme.

Les sujets atteints présentent très fréquemment un défaut de conscience des troubles dont ils souffrent ou des symptômes qu'ils présentent (défaut d'insight). Ce phénomène, qui s'explique par une altération de certains mécanismes cognitifs, constitue justement un obstacle majeur à l'accès aux soins. Les options thérapeutiques actuelles ne permettent que de limiter les conséquences de la maladie sans possibilité de guérison définitive. Depuis une vingtaine d'années, de nombreux efforts de recherche ont exploré la possibilité d'agir précocement chez des sujets présentant une vulnérabilité identifiée à la maladie, dans l'espoir de parvenir à juguler en amont son développement.

Ce travail de thèse s'est donc concentré sur deux concepts actuellement au premier plan que sont l'étude de l'insight et celle des stades précoces des troubles schizophréniques, en reprenant les quelques travaux disponibles à l'heure actuelle sur ce sujet. Il permet de tracer le sillon de nouvelles pistes de recherche, afin de favoriser l'émergence de travaux ultérieurs. Dans cette optique, nous avons proposé l'ébauche d'un protocole de recherche.

Il y a fort à parier qu'une meilleure connaissance des liens unissant les altérations de l'insight et les mécanismes sous-tendant l'émergence de la maladie pourrait mettre en lumière de nouvelles pistes à visée aussi bien pronostique que thérapeutique.

## Références bibliographiques

---

1. Leboyer M. Assises de la Fondation FondaMental en Île-de-France [Internet]. 2015; Amphithéâtre Gay Lussac. Disponible sur: [https://www.fondation-fondamental.org/sites/default/files/m\\_leboyer\\_centres\\_experts\\_source\\_donnees\\_observations.pdf](https://www.fondation-fondamental.org/sites/default/files/m_leboyer_centres_experts_source_donnees_observations.pdf)
2. Schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511(7510):421-7.
3. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(12):1187-92.
4. Demily C, Rossi M, Schneider M, Edery P, Leleu A, d'Amato T, et al. Neurocognitive and psychiatric management of the 22q11.2 deletion syndrome. *Encephale*. 2015; 41(3):266-73.
5. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 46(7):882-91.
6. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High Rates of Schizophrenia in Adults With Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(10):940-5.
7. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48(11):1060-8.
8. Philip N, Bassett A. Cognitive, behavioural and psychiatric phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Behav Genet*. 2011; 41(3):403-12.
9. Gothelf D, Schneider M, Green T, Debbané M, Frisch A, Glaser B, et al. Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal 2-site study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 52(11):1192-203.
10. Nishioka M, Bundo M, Koike S, Takizawa R, Kakiuchi C, Araki T, et al. Comprehensive DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia. *Journal of Human Genetics*. 2013; 58(2):91-7.

11. Carrard A, Salzman A, Malafosse A, Karege F. Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HTR1A gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011; 132(3):450-3.
12. van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature.* 2010; 468(7321):203-12.
13. Chen Y, Sharma RP, Costa RH, Costa E, Grayson DR. On the epigenetic regulation of the human reelin promoter. *Nucleic Acids Res.* 2002; 30(13):2930-9.
14. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, et al. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(26):15718-23.
15. Costa E, Chen Y, Davis J, Dong E, Noh J, Tremolizzo L, et al. Reelin and Schizophrenia: A disease at the interface of the genome and the epigenome. *Molecular interventions.* 2002; 2:47-57.
16. Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL, Feeney L, Browne S, Scully PJ, et al. Schizophrenia and the city: a review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophrenia Research.* 2010; 116(1):75-89.
17. Bourque F, Ven E van der, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first and second generation immigrants. *Psychological Medicine.* 2011; 41(5):897-910.
18. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 2005; 31(3):608-12.
19. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet.* 2007; 370(9584):319-28.
20. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61(8):774-80.
21. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(7):1080-92.

22. Bendall S, Jackson HJ, Hulbert CA, McGorry PD. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophr Bull.* 2008; 34(3):568-79.
23. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012; 38(4):661-71.
24. Morgan C, Gayer-Anderson C. Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications. *World Psychiatry.* 2016; 15(2):93-102.
25. Kaufman J, Torbey S. Child maltreatment and psychosis. *Neurobiol Dis.* 2019;131:104378.
26. Marinelli M, Rudick CN, Hu XT, White FJ. Excitability of dopamine neurons: modulation and physiological consequences. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets- CNS & Neurological Disorders.* 2006; 5(1):79-97.
27. Berger M, Kraeuter AK, Romanik D, Malouf P, Amminger GP, Sarnyai Z. Cortisol awakening response in patients with psychosis: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2016; 68:157-66.
28. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 49:187-206.
29. Walsh P, Spelman L, Sharifi N, Thakore JH. Male patients with paranoid schizophrenia have greater ACTH and cortisol secretion in response to metoclopramide-induced AVP release. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30(5):431-7.
30. Muck-Seler D, Pivac N, Mustapic M, Crncevic Z, Jakovljevic M, Sagud M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Res.* 2004; 127(3):217-26.
31. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008; 4:189-216.
32. Chaumette B, Kebir O, Mam-Lam-Fook C, Morvan Y, Bourgin J, Godsil BP, et al. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 63:262-70.

33. Takahashi T, Zhou SY, Nakamura K, Tanino R, Furuichi A, Kido M, et al. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011; 35(1):177-83.
34. Garner B, Pariante CM, Wood SJ, Velakoulis D, Phillips L, Soulsby B, et al. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol Psychiatry*. 2005; 58(5):417-23.
35. Marshall C, Addington J, Epstein I, Liu L, Deighton S, Zipursky RB. Treating young individuals at clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2012; 6(1):60-8.
36. Premkumar P, Bream D, Sapara A, Fannon D, Anilkumar AP, Kuipers E, et al. Pituitary volume reduction in schizophrenia following cognitive behavioural therapy. *Schizophrenia Research*. 2018; 192:416-22.
37. Nicolo J-P, Berger GE, Garner BA, Velakoulis D, Markulev C, Kerr M, et al. The effect of atypical antipsychotics on pituitary gland volume in patients with first-episode psychosis: A longitudinal MRI study. *Schizophrenia Research*. 2010; 116(1):49-54.
38. Habets P, Collip D, Myin-Germeys I, Gronenschild E, van Bronswijk S, Hofman P, et al. Pituitary volume, stress reactivity and genetic risk for psychotic disorder. *Psychological medicine*. 2011; 42:1523-33.
39. Aiello G, Horowitz M, Heggul N, Pariante CM, Mondelli V. Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: a review of studies in subjects with familial risk or with "at risk" mental state. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37(10):1600-13.
40. Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *The Lancet*. 1995; 346(8974):552-7.
41. Gourion D, Gourevitch R, Le Provost J-B, Olié J-P, Léo H, Krebs M-O. L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. 2004; 30(2):109-18.
42. Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the « two hit hypothesis ». *J Psychiatr Res*. 1999; 33(6):543-8.
43. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010; 468(7321):187-93.

44. Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, Seshadri S, Hikida T, Matsumoto Y, et al. Adolescent stress–induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science* (New York, NY). 2013; 339(6117):335.
45. Filloux F, Townsend JJ. Pre- and postsynaptic neurotoxic effects of dopamine demonstrated by intrastriatal injection. *Exp Neurol*. 1993; 119(1):79-88.
46. Fornito A, Yücel M, Patti J, Wood SJ, Pantelis C. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res*. 2009; 108(1-3):104-13.
47. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1976; 2(7992):924-6.
48. Takahashi T, Suzuki M, Hagino H, Niu L, Zhou SY, Nakamura K, et al. Prevalence of large cavum septi pellucidi and its relation to the medial temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(6):1235-41.
49. Kawasaki Y, Suzuki M, Takahashi T, Nohara S, McGuire PK, Seto H, et al. Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(8):793-800.
50. Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, et al. Progressive Gray Matter Reduction of the Superior Temporal Gyrus During Transition to Psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(4):366-76.
51. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003; 361(9354):281-8.
52. Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, McGorry PD, Tanino R, Suzuki M, et al. Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009; 108(1-3):49-56.
53. Farrer C, Frith CD. Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *NeuroImage*. 2002; 15(3):596-603.



54. Takahashi T, Suzuki M. Brain morphologic changes in early stages of psychosis: Implications for clinical application and early intervention. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018; 72(8):556-71.
55. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Crescini A, Deste G, Kempton MJ, Lawrie S, et al. Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35(5):1175-85.
56. Wyatt RJ, Damiani LM, Henter ID. First-episode schizophrenia. Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998; 172(33):77-83.
57. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(10):1785-804.
58. DO KQ. Gènes, environnement et neurodéveloppement : le cas de la schizophrénie. *Rev Med Suisse* 2013; volume 9 1672-77.
59. Dienel SJ, Lewis DA. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2019; 131:104208.
60. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*. 2012;35(1):57-67.
61. Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, Deisseroth K. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*. 2009;459(7247):698-702.
62. Maas DA, Eijnsink VD, Spoelder M, van Hulten JA, De Weerd P, Homberg JR, et al. Interneuron hypomyelination is associated with cognitive inflexibility in a rat model of schizophrenia. *Nature Communications*. 11 mai 2020;11(1):2329.
63. Makinodan M, Rosen KM, Ito S, Corfas G. A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science*. 14 sept 2012;337(6100):1357-60.
64. Yang S, Li C, Qiu X, Zhang L, Lu W, Chen L, et al. Effects of an enriched environment on myelin sheaths in the white matter of rats during normal aging: A stereological study. *Neuroscience*. 2013;234:13-21.

65. Carlsson A, Lindquist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxy-tyramine and normethamphetamine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963; 20: 140–144.
66. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976; 261(5562):717-9.
67. Geyer MA, Vollenweider FX. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29(9):445-53.
68. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018; 23(3):187-91.
69. Stahl SM. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. *CNS Spectr*. 2016; 21(5):355-9.
70. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *NeuroReport*. 1998; 9(17):3897–3902.
71. Thomson AM, West DC, Lodge D. An N-methylaspartate receptor-mediated synapse in rat cerebral cortex: a site of action of ketamine? *Nature*. 1985; 313(6002):479-81.
72. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(10):1301-8.
73. Gaiardi M, Gubellini C, Dall'Olio R, Gandolfi O, Bartoletti M. Effects of N -methyl- d - aspartate agonists and antagonists in rats discriminating amphetamine. *Behavioural Pharmacology*. 2001;12(5):317–324.
74. Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, et al. Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest*. 2004; 113(9):1353-63.
75. Phillips WA, Silverstein SM. Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behav Brain Sci*. 2003; 26(1):65-82; discussion 82-137.
76. Silverstein S, Schenkel L. Schizophrenia as a model of context-deficient cortical computation. *Behavioral and Brain Sciences*. 1997; 20:696-7.

77. Heeger DJ. Normalization of cell responses in cat striate cortex. *Visual Neuroscience*. 1992;9(2):181-97.
78. Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB, Christensen BK. The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Res Rev*. 2007; 56(2):427-42.
79. Tibber MS, Anderson EJ, Bobin T, Antonova E, Seabright A, Wright B, et al. Visual surround suppression in schizophrenia. *Front Psychol*. 2013; 4.
80. Butler PD, Silverstein SM, Dakin SC. Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008; 64(1):40-7.
81. Yoon JH, Maddock RJ, Rokem A, Silver MA, Minzenberg MJ, Ragland JD, et al. GABA concentration is reduced in visual cortex in schizophrenia and correlates with orientation-specific surround suppression. *J Neurosci*. 2010; 30(10):3777-81.
82. Dorph-Petersen K-A, Pierri JN, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Primary visual cortex volume and total neuron number are reduced in schizophrenia. *J Comp Neurol*. 2007; 501(2):290-301.
83. Merker B. Cortical gamma oscillations: the functional key is activation, not cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013; 37(3):401-17.
84. Ludewig K, Geyer MA, Etzensberger M, Vollenweider FX. Stability of the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and habituation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002; 55(1-2):129-37.
85. Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*. 2001; 105(1):11-5.
86. Nuechterlein KH, Luck SJ, Lustig C, Sarter M. CNTRICS final task selection: control of attention. *Schizophr Bull*. 2009; 35(1):182-96.
87. Orellana G, Slachevsky A. Executive functioning in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2013; 4:35.
88. Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings. *Schizophr Bull*. 2001; 27(2):305-16.

89. Wilmsmeier A, Ohrmann P, Suslow T, Siegmund A, Koelkebeck K, Rothermundt M, et al. Neural correlates of set-shifting: decomposing executive functions in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2010; 35(5):321-9.
90. Allen HA, Liddle PF, Frith CD. Negative features, retrieval processes and verbal fluency in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1993; 163(6):769-75.
91. Cannon TD, Glahn DC, Kim J, Van Erp TGM, Karlsgodt K, Cohen MS, et al. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(10):1071-80.
92. Chan R, Chen E, Cheung E, Chen R, Cheung H. The components of executive functioning in a cohort of patients with chronic schizophrenia: A multiple single-case study design. *Schizophrenia research*. 2006; 81:173-89.
93. Barch D, Ceaser A. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci* 16: 27-34. *Trends in cognitive sciences*. 2011; 16:27-34.
94. Aleman A. Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 1999; 9.
95. Danion J-M, Huron C, Vidailhet P, Berna F. Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2007; 52(11):693-701.
96. Zhang Y, Kuhn SK, Jobson L, Haque S. A review of autobiographical memory studies on patients with schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 14 2019; 19(1):361.
97. Bruno N, Sachs N, Demily C, Franck N, Pacherie E. Delusions and metacognition in patients with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2012; 17(1):1-18.
98. Tas C, Brown EC, Esen-Danaci A, Lysaker PH, Brüne M. Intrinsic motivation and metacognition as predictors of learning potential in patients with remitted schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2012; 46(8):1086-92.
99. Vohs JL, Lysaker PH. Metacognitive mastery and intrinsic motivation in schizophrenia. *Journal of nervous and mental disease*. 2014; 202(1):74-7.

100. Fett A-KJ, Viechtbauer W, Dominguez M-G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011; 35(3):573-88.
101. Glenthøj LB, Fagerlund B, Hjorthøj C, Jepsen JRM, Bak N, Kristensen TD, et al. Social cognition in patients at ultra-high risk for psychosis: what is the relation to social skills and functioning? *Schizophrenia Research: Cognition*. 2016; 5:21-7.
102. Waldeck TL, Miller LS. Social skills deficits in schizotypal personality disorder. *Psychiatry Res*. 2000; 93(3):237-46.
103. Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-episode Schizophrenia: I. Early Course Parameters. *Schizophrenia Bulletin*. 1996; 22(2):241-56.
104. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The Psychosis High-Risk State. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(1):107-20.
105. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*. 2012; 7(3):e31660.
106. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Schultze-Lutter F, Bonoldi I, Borgwardt S, et al. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry*. 2015; 14(3):322-32.
107. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69(3):220-9.
108. Krebs M-O, Canceil O. Détection précoce des troubles psychotiques : enjeux de la mise en place d'un réseau de soins. *Revue française des affaires sociales*. 2004; (1):91-102.
109. Krebs M-O. *Signes précoces de schizophrénie*. Dunod; 2015. 340 p.
110. Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, De Haan L, Wunderink L, et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms — A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophrenia Research*. 2012; 142(1):12-9.
111. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry*. 1999; 46(7):899-907.

112. Sheitman BB, Lee H, Strous R, Strauss R, Lieberman JA. The evaluation and treatment of first-episode psychosis. *Schizophr Bull.* 1997; 23(4):653-61.
113. Altamura AC, Bassetti R, Sassella F, Salvadori D, Mundo E. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res.* 2001; 52(1-2):29-36.
114. Johnstone EC, Crow TJ, Johnson AL, MacMillan JF. The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *Br J Psychiatry.* 1986; 148:115-20.
115. Edwards J, Harrigan SM, McGorry PD, Amminger PG. Duration of untreated psychosis (DUP) and outcome in schizophrenia. *Psychol Med.* 2002; 32(3):563-4.
116. Lyne J, Joober R, Schmitz N, Lepage M, Malla A. Duration of active psychosis and first-episode psychosis negative symptoms. *Early Interv Psychiatry.* 2017; 11(1):63-71.
117. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59(10):921-8.
118. Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM. Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophr Res.* 2001; 51(1):31-8.
119. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M, et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998; 33(8):380-6.
120. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Harris LW, Wang L, Leweke FM, et al. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry.* 2012; 17(5):494-502.
121. Schwarz E, van Beveren NJM, Ramsey J, Leweke FM, Rothermundt M, Bogerts B, et al. Identification of subgroups of schizophrenia patients with changes in either immune or growth factor and hormonal pathways. *Schizophr Bull.* 2014; 40(4):787-95.
122. Domenici E, Willé DR, Tozzi F, Prokopenko I, Miller S, McKeown A, et al. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by Multi analyte profiling of case-control collections. *PLoS One.* 2010; 5(2).

123. Chan MK, Krebs M-O, Cox D, Guest PC, Yolken RH, Rahmoune H, et al. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl Psychiatry*. 2015; 5(7):e601.
124. Lawrie S, Abukmeil S. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1998; 172:110-20.
125. Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J, Owens DGC, Johnstone EC. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr Bull*. 2008; 34(2):330-40.
126. Moorhead TWJ, Stanfield AC, McKechnie AG, Dauvermann MR, Johnstone EC, Lawrie SM, et al. Longitudinal gray matter change in young people who are at enhanced risk of schizophrenia due to intellectual impairment. *Biological Psychiatry*. 2013; 73(10):985-92.
127. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker J, et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(7):700-12.
128. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The « close-in » or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull*. 2003; 29(4):771-90.
129. Krebs M-O, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, et al. Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS. *L'Encéphale*. 2014; 40(6):447-56.
130. Nelson B, Yuen K, Yung AR. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: Are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophrenia Research*. 2011; 125(1):62-8.
131. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(5):863-5.

132. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW, Hoffman RE, Davidson L. Instrument for the Assessment of Prodromal Symptoms and States. Miller T, Mednick SA, McGlashan TH, Libiger J, Johannessen JO, éditeurs. Dordrecht: Springer Netherlands; 2001. (NATO Science Series).
133. McGlashan TH, Walsh BC, Woods SW. Structured Interview for Psychosis-risk Syndromes (SIPS) version 5.0. 2010.
134. Oliver D, Kotlicka-Antczak M, Minichino A, Spada G, McGuire P, Fusar-Poli P. Meta-analytical prognostic accuracy of the Comprehensive Assessment of at Risk Mental States (CAARMS): The need for refined prediction. *Eur Psychiatry*. 2018; 49:62-8.
135. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: A meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(2):113-20.
136. Schlosser DA, Jacobson S, Chen Q, Sugar CA, Niendam TA, Li G, et al. Recovery from an at-risk state: clinical and functional outcomes of putatively prodromal youth who do not develop psychosis. *Schizophr Bull*. 2012; 38(6):1225-33.
137. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(8):800-5.
138. de Wit S, Schothorst PF, Oranje B, Ziermans TB, Durston S, Kahn RS. Adolescents at ultra-high risk for psychosis: Long-term outcome of individuals who recover from their at-risk state. *European Neuropsychopharmacology*. 2014; 24(6):865-73.
139. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P, Frascarelli M, Cappucciati M, Sear V, et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord*. 2016; 203:101-10.
140. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, McGuire PK. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull*. 2014; 40(1):120-31.
141. Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Investigators. Evidence that familial liability for psychosis is expressed as differential sensitivity to cannabis: an analysis of patient-sibling and sibling-control pairs. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(2):138-47.



142. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69(6):562-71.
143. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, Davies C, De Micheli A, Ramella-Cravaro V, et al. Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. *Eur Psychiatry*. 2017; 42:49-54.
144. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller TJ, Woods SW, et al. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. I. Study rationale and design. *Schizophr Res*. 2003; 61(1):7-18.
145. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346.
146. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; (6).
147. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(10):826-36.
148. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry*. 1990 ;156:798-808.
149. Beck AT, Baruch E, Balter JM, Steer RA, Warman DM. A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophrenia Research*. 2004; 68(2):319-29.
150. Pini S, de Queiroz V, Dell'Osso L, Abelli M, Mastrocinque C, Sacttoni M, et al. Cross-sectional similarities and differences between schizophrenia, schizoaffective disorder and mania or mixed mania with mood-incongruent psychotic features. *Eur Psychiatry*. 2004; 19(1):8-14.
151. Pinel *Traité philosophique sur l'aliénation mentale*. Paris : Édition Brosson, 1809.
152. Falret J. Discussion sur la folie raisonnante. *Annales médicopsychologiques* 1866, 32(7):382–426.
153. Billod E. Discussion sur les aliénés avec conscience. *Annales médicopsychologiques*. 1870. 264-281 p.

154. Parrant V. La raison dans la folie. Paris : Doin, 1888.
155. Van Putten T, Crumpton E, Yale C. Drug refusal in schizophrenia and the wish to be crazy. *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33(12):1443-6.
156. Heinrichs DW, Cohen BP, Carpenter WT. Early insight and the management of schizophrenic decompensation. *J Nerv Ment Dis*. 1985; 173(3):133-8.
157. Linn EL. Relevance of psychotic patients' « insight » to their prognosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1965; 13(5):424-8.
158. McEvoy J, Freter S, Everett G, Geller J, Appelbaum P, Apperson L, et al. Insight and the Clinical outcome of schizophrenic patients. *The journal of nervous and mental disease*. 1989; 177.
159. Greenfeld D, Strauss JS, Bowers MB, Mandelkern M. Insight and interpretation of illness in recovery from psychosis. *Schizophr Bull*. 1989; 15(2):245-52.
160. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Flaum MM, Endicott J, Gorman JM. Assessment of insight in psychosis. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(6):873-9.
161. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(10):826-36.
162. Michel P, Baumstarck K, Auquier P, Amador X, Dumas R, Fernandez J, et al. Psychometric properties of the abbreviated version of the scale to assess unawareness in mental disorder in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013; 13:229.
163. Carsky M, Selzer M, Terkelsen K, Hurt S. The PEH: A Questionnaire to assess acknowledgment of psychiatric illness. *The journal of nervous and mental disease*. 1992; 180(7):458-64.
164. Marks KA, Fastenau PS, Lysaker PH, Bond GR. Self-Appraisal of Illness Questionnaire (SAIQ): relationship to researcher-rated insight and neuropsychological function in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000; 45(3):203-11.
165. Marková IS, Berrios GE. The assessment of insight in clinical psychiatry: a new scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1992; 86(2):159-64.

166. Marková IS, Roberts KH, Gallagher C, Boos H, McKenna PJ, Berrios GE. Assessment of insight in psychosis: a re-standardization of a new scale. *Psychiatry Research*. 2003; 119(1):81-8.
167. Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, Rasmussen SA. The brown assessment of beliefs scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(1):102-8.
168. Adams S, Michael C, Penn D, Basso M, Gouvier W. The conviction of delusional beliefs scale: Reliability and validity. *Schizophrenia research*. 2006; 86:80-8.
169. Lam LC, Chan CK, Chen EY. Insight and general public attitude on psychotic experiences in Hong Kong. *Int J Soc Psychiatry*. 1996; 42(1):10-7.
170. Chung KF, Chen EY, Lam LC, Chen RY, Chan CK. How are psychotic symptoms perceived? A comparison between patients, relatives and the general public. *Aust N Z J Psychiatry*. 1997; 31(5):756-61.
171. Lysaker PH, Bell MD, Bryson G, Kaplan E. Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1998; 97(4):297-301.
172. Kim Y, Sakamoto K, Kamo T, Sakamura Y, Miyaoka H. Insight and clinical correlates in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*. 1997; 38(2):117-23.
173. Cuesta MJ, Peralta V. Lack of insight in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994; 20(2):359-66.
174. White R, Bebbington P, Pearson J, Johnson S, Ellis D. The social context of insight in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2000; 35(11):500-7.
175. Moore O, Cassidy E, Carr A, O'Callaghan E. Unawareness of illness and its relationship with depression and self-deception in schizophrenia. *European Psychiatry*. 1999; 14(5):264-9.
176. Droulout T, Liraud F, Verdoux H. Relationships between insight and medication adherence in subjects with psychosis. *Encephale*. 2003; 29(5):430-7.
177. Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Goff DC. Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(10):1372-6.

178. Day JC, Bentall RP, Roberts C, Randall F, Rogers A, Cattell D, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: The impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(7):717-24.
179. McEvoy JP. The relationship between insight into psychosis and compliance with medications. 2nd éd. *Insight and Psychosis*. New York: Oxford University Press; 2004. 311–323 p.
180. Paillot C-M, Ingrand P, Ingrand I, Jaafari N. L'insight et les croyances relatives aux médicaments influencent l'observance médicamenteuse dans la schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2011; 169(7):446-8.
181. Schmitt A, Lefebvre N, Chéreau I, Llorca P-M. Insight et observance dans la schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques - ANN MEDICO-PSYCHOL*. 2006; 164:154-8.
182. Mohamed S, Fleming S, Penn DL, Spaulding W. Insight in schizophrenia: its relationship to measures of executive functions. *J Nerv Ment Dis*. sept 1999; 187(9):525-31.
183. Marková I. *Insight in Psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
184. Jaafari N, Marková I. Le concept de l'insight en psychiatrie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2011; 169(7):409-15.
185. Butler RW, Braff DL. Delusions: A Review and Integration. *Schizophr Bull*. 1991; 17(4):633-47.
186. Saravanan B, David A, Bhugra D, Prince M, Jacob KS. Insight in people with psychosis: the influence of culture. *Int Rev Psychiatry*. 2005; 17(2):83-7.
187. Johnson S, Orrell M. Insight, psychosis and ethnicity: a case-note study. *Psychological Medicine*. 1996; 26(5):1081-4.
188. Lysaker PH, Vohs J, Hillis JD, Kukla M, Popolo R, Salvatore G, et al. Poor insight into schizophrenia: contributing factors, consequences and emerging treatment approaches. *Expert Rev Neurother*. 2013; 13(7):785-93.
189. Francis J, Penn D. The relationship between insight and social skill in persons with severe mental illness. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2001; 189(12):822-9.

190. Mintz AR, Dobson KS, Romney DM. Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2003; 61(1):75-88.
191. Schwartz RC. Insight and illness in chronic schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry.* 1998; 39(5):249-54.
192. Smith T, Hull J, Huppert J, Silverstein S, Anthony D, McClough J. Insight and recovery from psychosis in chronic schizophrenia and schizoaffective disorder patients. *Journal of psychiatric research.* 2004; 38:169-76.
193. Bourgeois ML, Koleck M, Jais E. Validation de l'échelle d'insight Q8 et évaluation de la conscience de la maladie chez 121 patients hospitalisés en psychiatrie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2002; 160(7):512-7.
194. Paksarian D, Mojtabai R, Kotov R, Cullen B, Nugent KL, Bromet EJ. Perceived Trauma During Hospitalization and Treatment Participation Among Individuals With Psychotic Disorders. *PS.* 2014; 65(2):266-9.
195. Mueser KT, Lu W, Rosenberg SD, Wolfe R. The trauma of psychosis: Posttraumatic stress disorder and recent onset psychosis. *Schizophrenia Research.* 2010; 116(2):217-27.
196. Chabannes J-P, Bazin N, Leguay D, Nuss P, Peretti C-S, Tatu P, et al. Intérêt du programme éducationnel Soleduc® pour la prévention des rechutes dans la schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2009; 167(2):115-8.
197. Petitjean F, Hodé Y, Tramier V. Psychoéducation dans la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie.* 2014; 37-291-A20.
198. Merinder L-B. Patient education in schizophrenia: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2000; 102(2):98-106.
199. Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: A meta-analysis. *Schizophrenia Research.* 2007; 96(1):232-45.
200. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011; 37(1):21-2.

201. Uchino T, Maeda M, Uchimura N. Psychoeducation may Reduce Self-Stigma of People with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *The Kurume medical journal*. 2012; 59:25-31.
202. Gray R, Chien W, Mui J, Cheung E. Adherence therapy versus routine psychiatric care for people with schizophrenia spectrum disorders: A randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2016; 16.
203. Dondé C, Senn M, Eche J, Kallel L, Saoud M, Brunelin J. Well-informed but not aware: The P.A.C.T.® psychoeducation program for schizophrenia improves knowledge about, but not insight into, the illness. *Asian Journal of Psychiatry*. 2019; 46:15-8.
204. Lalova M, Baylé F, Grillon M-L, Houet L, Moreau E, Rouam F, et al. Mechanisms of insight in schizophrenia and impact of cognitive remediation therapy. *Comprehensive psychiatry*. 2013; 369-80.
205. Franck N. Remédiation cognitive dans la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie*. 2014; 11.
206. Pijnenborg GHM, de Vos AE, Timmerman ME, Van der Gaag M, Sportel BE, Arends J, et al. Social cognitive group treatment for impaired insight in psychosis: a multicenter randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2019; 206:362-9.
207. Knable MB, Weinberger DR. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia: *Journal of Psychopharmacology*. 2016;
208. Llorca PM. Les psychoses. John Libbey Eurotext; 2002. 200 pages. (Pathologie-Science / Formation).
209. Belvederi Murri M, Respino M, Innamorati M, Cervetti A, Calcagno P, Pompili M, et al. Is good insight associated with depression among patients with schizophrenia? Systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2015; 162(1-3):234-47.
210. Belvederi Murri M, Amore M, Calcagno P, Respino M, Marozzi V, Masotti M, et al. The “Insight Paradox” in Schizophrenia: Magnitude, Moderators and Mediators of the Association Between Insight and Depression. *Schizophr Bull*. 2016; 42(5):1225-33.
211. Thomas N, Ribaux D, Phillips LJ. Rumination, depressive symptoms and awareness of illness in schizophrenia. *Behav Cogn Psychother*. 2014; 42(2):143-55.

212. MacDougall AG, Vandermeer MRJ, Norman RMG. Negative future self as a mediator in the relationship between insight and depression in psychotic disorders. *Schizophrenia Research*. 2015; 165(1):66-9.
213. Schwartz RC, Smith SD. Suicidality and psychosis: the predictive potential of symptomatology and insight into illness. *Journal of Psychiatric Research*. 2004; 38(2):185-91.
214. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(3):247-53.
215. Massons C, Lopez-Morinigo JD, Pousa E, Ruiz A, Ochoa S, Usall J, et al. Insight and suicidality in psychosis: A cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2017; 252:147-53.
216. Ehrminger M, Urbach M, Passerieux C, Aouizerate B, Berna F, Bohec A-L, et al. Modeling the longitudinal effects of insight on depression, quality of life and suicidality in schizophrenia spectrum disorders: results from the FACE-SZ Cohort. *J Clin Med*. 2019; 8(8).
217. Bouvet C, Ettaher N, Diot E. Insight, dépression, estime de soi et satisfaction de vie chez des personnes souffrant de schizophrénie. *L'Évolution Psychiatrique*. 2010; 75(3):471-83.
218. Turkington D, Kingdon D, Turner T. Effectiveness of a brief cognitive-behavioural therapy intervention in the treatment of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2002; 180(6):523-7.
219. Pijnenborg GHM, van Donkersgoed RJM, David AS, Aleman A. Changes in insight during treatment for psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013; 144(1-3):109-17.
220. Margariti M, Ploumpidis D, Economou M, Christodoulou GN, Papadimitriou GN. Quality of life in schizophrenia spectrum disorders: associations with insight and psychopathology. *Psychiatry Res*. 2015; 225(3):695-701.
221. Davis BJ, Lysaker PH, Salyers MP, Minor KS. The insight paradox in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between clinical insight and quality of life. *Schizophr Res*. 2020;

222. Keshavan MS, Rabinowitz J, DeSmedt G, Harvey PD, Schooler N. Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2004; 70(2-3):187-94.
223. Palumbo C, Volpe U, Matanov A, Priebe S, Giacco D. Social networks of patients with psychosis: a systematic review. *BMC Research Notes.* 2015; 8(1):560.
224. Giacco D, McCabe R, Kallert T, Hansson L, Fiorillo A, Priebe S. Friends and Symptom Dimensions in Patients with Psychosis: A Pooled Analysis. *PLoS One.* 2012; 7(11).
225. Novak-Grubic V, Tavcar R. Treatment compliance in first-episode schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 1999; 50(7):970-1.
226. Verdoux H, Lengronne J, Liraud F, Gonzales B, Assens F, Abalan F, et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand.* 2000; 102(3):203-10.
227. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2002; 106(4):286-90.
228. Prasko J, Vrbova K, Latalova K, Mainerova B. Psychoeducation for psychotic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011; 155(4):385-95.
229. Bergé D, Mané A, Salgado P, Cortizo R, Garnier C, Gomez L, et al. Predictors of Relapse and Functioning in First-Episode Psychosis: A Two-Year Follow-Up Study. *PS.* 2015; 67(2):227-33.
230. Engh JA, Friis S, Birkenaes AB, Jónsdóttir H, Ringen PA, Ruud T, et al. Measuring cognitive insight in schizophrenia and bipolar disorder: a comparative study. *BMC Psychiatry.* 2007; 7(1):71.
231. Bora E, Erkan A, Kayahan B, Veznedaroglu B. Cognitive insight and acute psychosis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2007; 61(6):634-9.
232. Pedrelli P, McQuaid JR, Granholm E, Patterson TL, McClure F, Beck AT, et al. Measuring cognitive insight in middle-aged and older patients with psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2004; 71(2-3):297-305.
233. Kimhy D, Jobson-Ahmed L, Ben-David S, Ramadhar L, Malaspina D, Corcoran CM. Cognitive insight in individuals at clinical high risk for psychosis: Cognitive insight. *Early Intervention in Psychiatry.* 2014; 8(2):130-7.



234. Engh JA, Friis S, Birkenaes AB, Jónsdóttir H, Klungsoyr O, Ringen PA, et al. Delusions are associated with poor cognitive insight in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2010; 36(4):830-5.
235. Warman DM, Lysaker PH, Martin JM. Cognitive insight and psychotic disorder: The impact of active delusions. *Schizophrenia Research.* 2007; 90(1):325-33.
236. Uchida T, Matsumoto K, Ito F, Ohmuro N, Miyakoshi T, Ueno T, et al. Relationship between cognitive insight and attenuated delusional symptoms in individuals with at-risk mental state. *Psychiatry Research.* 2014; 217(1):20-4.
237. Lyngberg K, Buchy L, Addington J. Cognitive Insight in Youth at Clinical High Risk of Psychosis. *Journal of Undergraduate Research in Alberta.* 2015; 5.
238. Nair A, Palmer EC, Aleman A, David AS. Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014; 152(1):191-200.
239. Ohmuro N, Katsura M, Obara C, Kikuchi T, Hamaie Y, Sakuma A, et al. The relationship between cognitive insight and cognitive performance among individuals with at-risk mental state for developing psychosis. *Schizophrenia Research.* 2018; 192:281-6.
240. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004; 68(2-3):283-97.
241. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test manual: Revised and Expanded. Psychological Assessment Resources. Odessa; 1993.
242. Rausch F, Eisenacher S, Elkin H, Englisch S, Kayser S, Striepens N, et al. Evaluation of the « Jumping to conclusions » bias in different subgroups of the at-risk mental state: From cognitive basic symptoms to UHR criteria. *Psychological Medicine.* 2016; 46(10):2071-81.
243. Garety PA, Fowler D, Kuipers E. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant symptoms. *Schizophr Bull.* 2000; 26(1):73-86.
244. Granholm E, McQuaid JR, McClure FS, Auslander LA, Perivoliotis D, Pedrelli P, et al. A randomized, controlled trial of cognitive behavioral social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia. *AJP.* 2005; 162(3):520-9.

245. Tranulis C, Lepage M, Malla A. Insight in first episode psychosis: who is measuring what? *Early Interv Psychiatry*. 2008; 2(1):34-41.
246. Garavan J, Browne S, Gervin M, Lane A, Larkin C, O'Callaghan E. Compliance with neuroleptic medication in outpatients with schizophrenia; relationship to subjective response to neuroleptics; attitudes to medication and insight. *Comprehensive Psychiatry*. 1998; 39(4):215-9.
247. Sapara A, Cooke M, Fannon D, Francis A, Buchanan RW, Anilkumar APP, et al. Prefrontal cortex and insight in schizophrenia: a volumetric MRI study. *Schizophr Res*. 2007; 89(1-3):22-34.
248. Larøi F, Fannemel M, Rønneberg U, Flekkøy K, Opjordsmoen S, Dullerud R, et al. Unawareness of illness in chronic schizophrenia and its relationship to structural brain measures and neuropsychological tests. *Psychiatry Res*. 2000; 100(1):49-58.
249. Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V, Liddle PF. Appreciating symptoms and deficits in schizophrenia: right posterior insula and poor insight. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(2):523-7.
250. Shad MU, Muddasani S, Prasad K, Sweeney JA, Keshavan MS. Insight and prefrontal cortex in first-episode Schizophrenia. *NeuroImage*. 2004; 22(3):1315-20.
251. Parellada M, Boada L, Fraguas D, Reig S, Castro-Fornieles J, Moreno D, et al. Trait and state attributes of insight in first episodes of early-onset schizophrenia and other psychoses: A 2-Year Longitudinal Study. *Schizophr Bull*. 2011; 37(1):38-51.
252. Morgan KD, Dazzan P, Morgan C, Lappin J, Hutchinson G, Suckling J, et al. Insight, grey matter and cognitive function in first-onset psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2010; 197(2):141-8.
253. Li W, Mai X, Liu C. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8.
254. Spreng RN, Mar RA, Kim ASN. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: A quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2008; 21(3):489-510.
255. Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 61:108-20.

256. Gerretsen P, Menon M, Mamo DC, Fervaha G, Remington G, Pollock BG, et al. Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: Resting state functional connectivity. *Schizophr Res.* 2014; 160(0):43-50.
257. Orliac F, Joliot M, Jaafari N, Delamillieure P. Insight et neuro-imagerie : l'apport de l'étude des réseaux du repos. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2011; 169(7):449-52.
258. Shim G, Oh JS, Jung WH, Jang JH, Choi C-H, Kim E, et al. Altered resting-state connectivity in subjects at ultra-high risk for psychosis: an fMRI study. *Behav Brain Funct.* 2010; 6:58.
259. Clark SV, Mittal VA, Bernard JA, Ahmadi A, King TZ, Turner JA. Stronger default mode network connectivity is associated with poorer clinical insight in youth at ultra high-risk for psychotic disorders. *Schizophrenia Research.* 2018; 193:244-50.
260. Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2004; 185:291-7.
261. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, 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(4):546-57.
262. Satterthwaite TD, Baker JT. How Can Studies of Resting-state Functional Connectivity Help Us Understand Psychosis as a Disorder of Brain Development? *Curr Opin Neurobiol.* 2015; 0:85-91.
263. Flashman LA, McAllister TW, Johnson SC, Rick JH, Green RL, Saykin AJ. Specific Frontal Lobe Subregions Correlated With Unawareness of Illness in Schizophrenia. *JNP.* 2001; 13(2):255-7.
264. Antonius D, Prudent V, Rehani Y, D'Angelo D, Ardekani BA, Malaspina D, et al. White Matter Integrity and Lack of Insight in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Schizophr Res.* 2011; 128(1-3):76-82.
265. Buchy L, Ad-Dab'bagh Y, Malla A, Lepage C, Bodnar M, Joober R, et al. Cortical thickness is associated with poor insight in first-episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research.* 2011; 45(6):781-7.

266. Shad MU, Muddasani S, Keshavan MS. Prefrontal subregions and dimensions of insight in first-episode schizophrenia--a pilot study. *Psychiatry Res.* 2006; 146(1):35-42.
267. Lee K-H, Brown WH, Egleston PN, Green RDJ, Farrow TFD, Hunter MD, et al. A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *AJP.* 2006; 163(11):1926-33.
268. Favrod J, Zimmermann G, Raffard S, Pomini V, Khazaal Y. The Beck Cognitive Insight Scale in outpatients with psychotic disorders: further evidence from a French-speaking sample. *Can J Psychiatry.* 2008; 53(11):783-7.

## Annexes

---

Annexe 1. COMPREHENSIVE ASSESMENT OF AT RISK MENTAL STATES (CAARMS) version française.....	142
---	-----

**Annexe 1. COMPREHENSIVE ASSESMENT OF AT RISK MENTAL STATES (CAARMS)  
version française**



# ÉVALUATION DÉTAILLÉE DES ÉTATS MENTAUX À RISQUE

## COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF AT RISK MENTAL STATES

### CAARMS version Française

Traduction française : M.O. Krebs, D. Willard, C. Elkhazen, M. Kazès  
M.J. Marois, P. Conus

Version originale : A. Yung, L. Phillips, M.B. Simmons, J. Ward, K. Thompson, P. French,  
P. McGorry  
The PACE Clinic  
DEPARTMENT OF PSYCHIATRY;  
UNIVERSITY OF MELBOURNE,  
MELBOURNE, AUSTRALIA.

L'UTILISATION DE CE DOCUMENT DOIT FAIRE RÉFÉRENCE À L'ARTICLE DE VALIDATION FRANÇAISE :  
Krebs, M. O., Magaud, E., Willard, D., Elkhazen, C., Chauchot, F., Gut, A., Morvan, Y., Bourdel, M.C.,  
Kazes, M. (2014). Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique: validation de la  
version française de la CAARMS. L'Encéphale, 40(6), 447-456.

© 2006 Yung., Phillips, Simmons, Ward, Thompson, French, McGorry

NOM DU SUJET :

DOSSIER N° :

DATE :

ÉVALUATEUR :

# DESCRIPTION DE LA CAARMS

**Objectifs :**

- Déterminer si le sujet remplit les critères d' "état mental à risque".
- Exclure ou confirmer les critères d'une psychose aiguë.
- Explorer l'évolution au cours du temps d'un ensemble de facteurs psychopathologiques et fonctionnels chez des sujets jeunes à risque extrêmement élevé de développer un trouble psychotique.

**Structure de la CAARMS**

- Les cotations sont faites sur une série de sous-échelles qui ciblent différents domaines psychopathologiques et fonctionnels. A partir de ces cotations, il est possible d'extraire l'information relative aux objectifs décrits ci-dessus.

**Description des Symptômes et du fonctionnement général – Évolution :**

- Lors du premier entretien (et non lors des entretiens de suivi), la CAARMS permet d'obtenir une description de la chronologie des changements depuis la phase prémorbide. Toute l'information disponible doit être utilisée.

- Déterminer le moment où le premier changement a été observé -- date et âge du sujet en années :

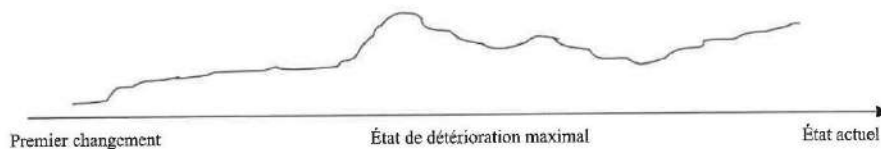
Date : .....

Âge : .....

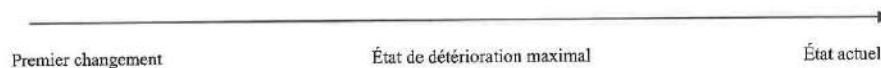
- Noter les tous premiers signes et symptômes :

.....  
 .....  
 .....

- Évolution depuis ces premiers signes et symptômes - représentés sur la ligne de temps, par ex. :



- Évolution du sujet évalué





## INDEX

	<b>page</b>
<b>1. SYMPTÔMES POSITIFS</b>	<b>1</b>
1.1 TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE	1
1.2 IDÉES NON-BIZARRES	3
1.3 ANOMALIES DE LA PERCEPTION	5
1.4 DISCOURS DÉSORGANISÉ	7
<b>2. CHANGEMENT COGNITIF : ATTENTION / CONCENTRATION</b>	<b>9</b>
2.1 CHANGEMENTS COGNITIFS SUBJECTIFS	9
2.2 CHANGEMENTS COGNITIFS OBJECTIFS	11
<b>3. PERTURBATION ÉMOTIONNELLE</b>	<b>12</b>
3.1 PERTURBATION ÉMOTIONNELLE SUBJECTIVE	12
3.2 ÉMOUSSEMENT DE L'AFFECT OBSERVÉ	14
3.3 AFFECT INAPPROPRIÉ OBSERVÉ	15
<b>4. SYMPTÔMES NÉGATIFS</b>	<b>16</b>
4.1 ALOGIE	16
4.2 AVOLITION / APATHIE	17
4.3 ANHÉDONIE	18
<b>5. MODIFICATION DU COMPORTEMENT</b>	<b>19</b>
5.1 ISOLEMENT SOCIAL	19
5.2 ALTÉRATION DU COMPORTEMENT	20
5.3 COMPORTEMENTS DÉSORGANISÉS, BIZARRES, STIGMATISANT	21
5.4 COMPORTEMENT AGRESSIF / DANGEREUX	22
<b>6. CHANGEMENTS PHYSIQUES / MOTEURS</b>	<b>23</b>
6.1 PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DU FONCTIONNEMENT MOTEUR	23
6.2 CHANGEMENTS DANS LE FONCTIONNEMENT MOTEUR OBSERVÉ	24
6.3 PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DES SENSATIONS CORPORELLES	25
6.4 PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DES FONCTIONS VÉGÉTATIVES	26
<b>7. PSYCHOPATHOLOGIE GÉNÉRALE</b>	<b>27</b>
7.1 MANIE	27
7.2 DÉPRESSION	29
7.3 INTENTION SUICIDAIRE ET AUTOMUTILATION	31
7.4 LABILITÉ DE L'HUMEUR	32
7.5 ANXIÉTÉ	33
7.6 TROUBLES OBSESSIONNELS ET COMPULSIFS (TOC)	34
7.7 SYMPTÔMES DISSOCIATIFS	35
7.8 DIMINUTION DE LA TOLÉRANCE AU STRESS HABITUEL	36

# 1 : SYMPTÔMES POSITIFS

## 1.1 TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE

### Humeur Délirante et Perplexité ("Idées Non Cristallisées")

- Avez-vous déjà eu le sentiment que quelque chose d'étrange que vous ne pouvez pas expliquer se produit ? Comment est-ce ? \_\_\_\_\_
- Êtes-vous troublé par quelque chose ? Votre environnement familial vous paraît-il étrange ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous l'impression d'avoir changé d'une quelconque façon ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous l'impression que les autres, ou le monde en général, avaient changé d'une quelconque façon ? \_\_\_\_\_

### Idées de Référence

- **Idées de référence** : Avez-vous déjà eu le sentiment que les choses qui se passaient autour de vous avaient une signification spéciale, ou que les gens tentaient de vous transmettre des messages ? Pouvez-vous m'en parler ? Comment cela a-t-il commencé ? \_\_\_\_\_

#### C.1.17. Expérience de "centralité du sujet", tendance aux idées de concernement – SPI-A

*Cotation selon : Fréquence (ii), sévérité (iii), fardeau subjectif (iv), domaines de vie (viii)*

- Ramenez-vous parfois à vous ce qui se passe autour de vous, tout en sachant que c'est très improbable ou quasi impossible ?
- Avez-vous parfois l'impression que des gens rient à cause de vous, dans la rue, ou que les commentaires d'un journal, de la télévision ou de la radio contiennent un message qui vous est spécialement adressé, tout en sachant que c'est impossible ?

0	1	2	3	4	5	6
		7	8	9		
Au moins 3 :				OUI	NON	
Présent dans les 3 mois précédents :				OUI	NON	

### Idées Bizarres "Idées Cristallisées"

- **Pensées, sentiments et pulsions imposées** : Avez-vous eu l'impression que quelqu'un, ou quelque chose, à l'extérieur de vous contrôlait vos pensées, vos sentiments, vos actions ou vos pulsions ? Avez-vous déjà eu des sentiments ou des impulsions qui ne semblaient pas venir de vous ? \_\_\_\_\_
- **Passivité somatique** : Vous arrive-t-il d'avoir des sensations étranges dans votre corps ? Savez-vous ce qui les cause ? Pourraient-elles être provoquées par d'autres personnes ou par des forces en dehors de vous ? \_\_\_\_\_

- Pensées insérées : Avez-vous ressenti que des idées ou des pensées qui ne sont pas les vôtres ont été implantées dans votre tête ? Comment savez-vous que ce ne sont pas les vôtres ? D'où proviennent-elles ?
- Vol de la pensée : Avez-vous déjà eu l'impression que des idées ou des pensées ont été retirées de votre tête ? Comment cela se produit-il ?
- Émission de la pensée : Vos pensées sont-elles diffusées permettant à d'autres personnes de savoir ce que vous pensez ?
- Lecture de la pensée : D'autres personnes peuvent-elles lire dans vos pensées ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE - ÉCHELLE DE COTATION GLOBALE

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Psychotique et sévère
Absence de trouble du contenu de la pensée.	Légère élaboration des croyances conventionnelles partagées par une partie de la population.	Vague impression que quelque chose dans le monde est différent, ou pas tout à fait normal, l'impression que les choses ont changé mais incapable d'être clairement énoncées.  Le sujet n'est pas préoccupé / inquiet par cette expérience.	Un sentiment de perplexité. Une plus forte impression d'incertitude à propos des pensées qu'en 2	Idées de référence que certains événements, objets ou personnes ont une signification particulière et inhabituelle.  Sentiment que l'expérience peut provenir de l'extérieur de soi. Croyance non entretenue avec conviction, le sujet est capable de douter.  Ne provoque pas de modification du comportement	Pensées peu communes avec un contenu complètement original et hautement improbable  Le sujet peut douter (non entretenues avec une conviction délirante), ou auxquelles le sujet ne croit pas tout le temps.  Pouvant entraîner quelques changements mineurs du comportement	Pensées peu communes avec un contenu complètement original et hautement improbable entretenues avec une conviction délirante (absence de doute).  Pouvant avoir un impact marqué sur le comportement.

Date de début: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Date de fin: |\_|\_|\_|\_|\_|\_| OU  En cours

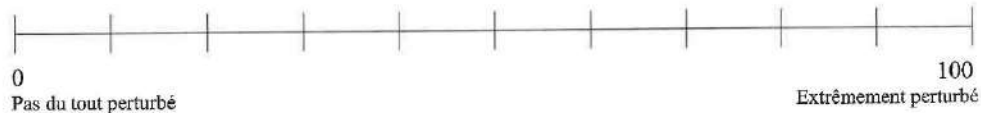
### Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

### Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

### Intensité de la Perturbation (En Fonction des Symptômes)



## 1.2 IDÉES NON-BIZARRES

### Idées Non-Bizarres ("Idées Cristallisées")

- Méfiance, Idées de Persécution : Est-ce que quelqu'un vous embête ou essaye de vous faire du mal ? Avez-vous eu l'impression que des gens parlent de vous, rient de vous, ou vous observent ? Comment cela se passe-t-il ? Comment le savez-vous ?
- Idées de Grandeur : Avez-vous le sentiment d'être quelqu'un de particulièrement important dans un certain domaine, d'avoir le pouvoir de faire des choses que les ne peuvent pas faire ?
- Idées Somatiques : Avez-vous déjà eu l'impression que quelque chose de bizarre que vous ne pouvez pas expliquer se passe dans votre corps ? Que se passe-t-il ? Avez-vous l'impression que votre corps a changé d'une quelconque façon ou qu'il y a un problème avec son aspect ?
- Idées de Culpabilité : Avez-vous le sentiment que vous méritez d'être puni pour quelque chose de mal que vous avez fait ?
- Idées Nihilistes : Avez-vous déjà eu l'impression que vous, ou une partie de vous, n'existait pas ou était morte ? Avez-vous déjà eu le sentiment que le monde n'existait pas ?
- Idées de Jalousie : Êtes-vous une personne jalouse ? Vous préoccupez vous des relations que votre conjoint / petit ami a avec d'autres personnes ?
- Idées Religieuses : Êtes-vous très croyant ? Avez-vous eu des expériences religieuses ?
- Idées Érotomaniaques : Est-ce que quelqu'un est amoureux de vous ? Qui ? Comment le savez-vous ? Est-ce que vous partagez ces sentiments ?

### IDÉES NON BIZARRES - ÉCHELLE DE COTATION GLOBALE

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Psychotique et sévère
Pas d'idées non-bizarres	Changements subtils qui pourraient être basés sur la réalité.  Par exemple, très gêné	Gêne augmentée. Par ex. : pense que les autres l'observent ou parlent de lui.  Ou un sentiment accru de sa propre importance. Le sujet est capable de s'interroger quant à ses expériences.	Des pensées étranges ou inhabituelles mais dont le contenu n'est pas entièrement impossible - il peut exister une certaine logique. Plus de logique qu'en 4.  Contenu des pensées non surprenantes, par ex. : jalousie, légère paranoïa.	Croyances clairement particulières, qui, même si elles étaient "possibles", se sont développées sans raison logique.  Moins d'arguments logiques qu'en 3.  Par ex. : idées que d'autres veulent du mal au sujet, qui peuvent être facilement repoussées.  Pensées d'avoir des pouvoirs spéciaux, qui peuvent être facilement repoussées.	Pensées inhabituelles à propos desquelles il existe un certain doute (non entretenues avec une conviction délirante), ou auxquelles le sujet ne croit pas tout le temps.  Pouvant entraîner quelques changements mineurs du comportement	Pensées inhabituelles à contenu surprenant et fortement improbable, entretenues avec une conviction délirante (absence de doute).  Pouvant avoir un impact marqué sur le comportement.

Date de début: | | | | | |

Date de fin: | | | | | | OU  En cours

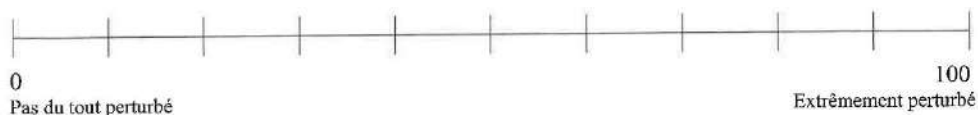
**Fréquence et Durée**

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

**Profil des symptômes**

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

**Intensité de la Perturbation (En Fonction des Symptômes)**



### 1.3 ANOMALIES DE LA PERCEPTION

#### Changements Visuels

- **Distorsions, illusions** : Y a-t-il un changement dans la façon dont vous percevez les choses ? Est-ce que les choses vous paraissent parfois différentes, ou anormales ? Y a-t-il une altération des couleurs, de la clarté des objets (les choses semblent plus claires, ou de couleur plus terne) ? Y a-t-il une altération de la taille ou de la forme des objets ? Est-ce que les choses semblent bouger ?
- **Hallucinations** : Avez-vous des visions, ou voyez-vous des choses qui ne sont peut-être pas vraiment là ? Vous arrive-t-il de voir des choses que les autres ne peuvent pas voir ou ne semblent pas voir ? Que voyez-vous ? Au moment où vous voyez ces choses, vous semblent-elles réelles ? Réalisez-vous qu'elles ne sont pas réelles sur le moment, ou seulement un peu plus tard ?

---

---

---

---

---

---

---

---

**C.2.9. Fascination par des détails du champ visuel – SPI-A**  
*Cotation selon Fréquence (ii), sévérité (iii), fardeau subjectif (iv), effets sur la performance (vi)*

**0 1 2 3 4 5 6**  
**7 8 9**

- Est-ce que votre attention est parfois captée par un détail, dans votre environnement, que vous devez fixer contre votre gré ?
  - Est-ce que certains aspects de votre environnement se démarquent du reste ou semblent comme isolés du reste ?
- Est-ce qu'il vous arrive de devoir fixer un objet devenu soudain très proéminent, sans que vous le vouliez ?

Au moins 3 : OUI NON  
 Présent dans les 3 mois précédents : OUI NON

#### Changements Auditifs

- **Distorsions, illusions** : Y a-t-il des changements dans la façon dont vous entendez les choses ? Est-ce que ce que vous entendez vous apparaît parfois différent, ou anormal ? Est-ce que votre ouïe vous semble plus fine, ou plus sensible ? Est-ce que votre ouïe vous semble sourde, ou moins sensible ?
- **Hallucinations** : Entendez-vous parfois des choses qui ne sont pas vraiment là ? Entendez-vous parfois des choses que les autres personnes ne semblent pas entendre (comme des sons ou des voix) ? Qu'est-ce que vous entendez ? Au moment où vous entendez ces choses, à quel point semblent-elles réelles ? Réalisez-vous qu'elles ne sont pas réelles sur le moment, ou seulement plus tard ?

---

---

---

---

---

---

---

---

#### Changements Olfactifs

- **Distorsions, illusions** : Est-ce que votre sens de l'olfaction vous semble différent, plus ou moins intense qu'à l'habitude ?
- **Hallucinations** : Vous arrive-t-il de sentir des choses que personne d'autre ne sent ? A ce moment, est-ce que ces odeurs semblent réelles ? Réalisez-vous qu'elles ne sont pas réelles tout de suite, ou seulement plus tard ?

---

---

---

---

---

---

---

---

#### Changements Gustatifs

- **Distorsions, illusions** : Est-ce que votre sens gustatif vous semble différent, plus ou moins intense que d'habitude ?
- **Hallucinations** : Vous arrive-t-il d'avoir des goûts bizarres dans la bouche ? Au moment où vous goûtez ces choses, à quel point vous paraissent-elles réelles ? Vous rendez-vous compte qu'elles ne sont pas réelles sur le moment, ou seulement plus tard ?

---

---

---

---

---

---

---

---

#### Changements Tactiles

- **Distorsions, illusions, hallucinations** : Vous arrive-t-il d'avoir des sensations étranges sur, ou juste sous votre peau ? Au moment où vous éprouvez ces sensations, à quel point vous apparaissent-elles réelles ? Réalisez-vous qu'elles ne sont pas réelles sur le moment, ou seulement plus tard ?

---

---

---

---

---

---

---

---

#### Changements Somatiques

NOTE : Questions également utilisées pour coter les Sensations Corporelles Altérées, p.26

- **Distorsions, illusions** : Vous arrive-t-il d'éprouver des sensations étranges dans votre corps (par ex. : sentir que des parties de votre corps ont changé d'une quelconque façon, ou que les choses fonctionnent différemment) ?

---

---

---

---

---

---

---

---

Est-ce que vous pensez qu'il y a un problème avec une partie de votre corps ou avec votre corps tout entier, par ex. qu'il vous paraît tout à fait différent des autres, ou seulement différent d'une certaine façon ? A quel point cela vous paraît-il réel ?

- **Hallucinations** : Avez-vous remarqué un quelconque changement dans vos sensations corporelles, tel qu'une augmentation ou une réduction de l'intensité sensorielle ? Ou des sensations corporelles inhabituelles, telles que des sensations de tractions, de douleurs, de brûlures, d'engourdissements, des vibrations ?

---

---

---

---



**ANOMALIES DE LA PERCEPTION - ÉCHELLE DE COTATION GLOBALE**

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Psychotique mais non sévère	6 Psychotique et sévère
Aucune expérience anormale de la perception.		Perceptions intensifiées ou atténuées, distorsions, illusions (par ex. : lumières / ombres).  Pas particulièrement angoissant  Expérience hypnagogique / hypnopompique.	Expériences plus perturbantes : distorsions / illusions plus intenses / frappantes, murmures indistincts, ombres fugitives, etc.  Sujet incertain de la nature de ses expériences.  Capable de les chasser.  Non angoissant (Aucune détresse psychologique)  Déréalisation / dépersonnalisation	Expériences plus claires qu'en 3 telles que : être appelé par son nom, entendre le téléphone sonner, etc., mais pouvant être fugace.  Capable de donner une explication plausible à l'expérience.  Peut être associé à une légère détresse.	Hallucinations véritables, par ex. : entendre des voix ou des conversations, sentir quelque chose toucher son corps.  Moyennant un certain effort, le sujet est capable de critiquer son expérience.  Pouvant être effrayantes ou associées à une certaine détresse.	Hallucinations véritables, que le sujet croit réelles sur le moment, ainsi qu'après les avoir expérimentées.  Pouvant être très angoissantes.

Date de début: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Date de fin: |\_|\_|\_|\_|\_|\_| OU  En cours

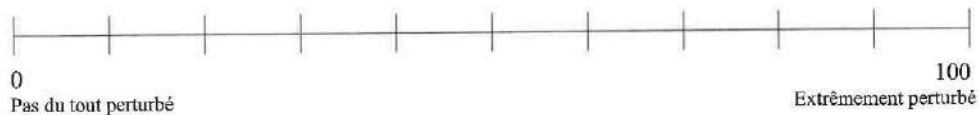
**Fréquence et Durée**

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

**Profil des symptômes**

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

**Intensité de la Perturbation (En Fonction des Symptômes)**



## 1.4 DISCOURS DESORGANISÉ

NOTE : Questions également utilisées pour coter l'Alogie, p.16

### Changement subjectif

- Avez-vous remarqué avoir eu des difficultés avec votre discours, ou votre capacité à communiquer avec les autres ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous de la difficulté à trouver le mot juste au bon moment ? \_\_\_\_\_
- Vous arrive-t-il d'utiliser des mots qui ne sont pas tout à fait corrects ou qui sont complètement inappropriés ? \_\_\_\_\_
- Quand vous parlez, vous êtes-vous déjà retrouvé à prendre la "tangente" (une direction qui vous éloigne du sujet de votre discussion) et ne jamais arriver au but ? Est-ce est un changement récent ? \_\_\_\_\_
- Êtes-vous conscient que vous parlez de choses inappropriées, ou que vous perdez le fil de la discussion ? \_\_\_\_\_
- D'autres personnes semblent-elles avoir parfois de la difficulté à comprendre ce que vous voulez dire, ou avez vous des difficultés à faire passer votre message ? \_\_\_\_\_
- Répétez-vous les mots d'autres personnes ? \_\_\_\_\_
- Devez-vous parfois utiliser des gestes ou des mimiques pour communiquer parce que vous avez de la difficulté à faire passer votre message ? A quel point ? \_\_\_\_\_
- Est-ce cela vous oblige à rester silencieux et à ne rien dire du tout. \_\_\_\_\_

**C.1.7. Perturbation de la capacité expressive du langage (« langage exprime ») – SPI-A**  
*Cotation selon : Fréquence (ii), fardeau subjectif (iv), coping (v), effets sur la performance (vi)*

0	1	2	3	4	5	6
		7	8	9		

- Est-ce que vous avez plus de peine qu'avant à vous exprimer avec aisance et précision ?
- Devez-vous réfléchir plus longtemps qu'auparavant pour trouver les mots ou les phrases appropriés ? Avez-vous commencé à utiliser toujours les mêmes mots et les mêmes tournures pour pallier cette difficulté ?
- Avez-vous le sentiment que vous n'arrivez plus très bien à vous exprimer verbalement, d'être souvent à côté du sujet ? Que votre vocabulaire est limité ?

Au moins 3 : OUI NON

Présent dans les 3 mois précédents : OUI NON

### Cotation Objective du Discours Désorganisé

- Est-il parfois difficile de suivre le cours du discours du sujet parce qu'il utilise des mots incorrects, inappropriés, ou que son discours est trop circonstancié ou tangent ? \_\_\_\_\_
- Le sujet est-il vague, trop abstrait ou au contraire trop concret ? Est-ce que les réponses pourraient être plus courtes ? \_\_\_\_\_
- Est-ce qu'il s'éloigne souvent du sujet et se perd dans son discours ? Est-ce qu'il semble avoir de la difficulté à trouver les mots justes ? \_\_\_\_\_
- Est-ce qu'il répète des mots que vous avez utilisés ou utilise-t-il des mots étranges (ou des néologismes) pendant une conversation ordinaire ? \_\_\_\_\_

### DISCOURS DESORGANISÉ - ÉCHELLE DE COTATION GLOBALE

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Psychotique
Discours logique normal, sans désorganisation, pas de problème à communiquer ou à être compris.		Légères difficultés subjectives, par ex. : des problèmes pour faire passer un message.  Non perceptible par d'autres.	Discours vague avec des mots inappropriés ou trop circonstanciés.  Sentiment de ne pas être compris.	Preuve claire de légères déconnexions du discours et des schémas de pensée.  Liens entre les idées plutôt tangentiels.  Sentiment croissant de frustration pendant les conversations.	Circonstantialité marquée ou discours tangentiel mais la structure de l'entretien l'améliore.  Peut avoir besoin de recourir aux gestes ou aux mimiques pour communiquer	Manque de cohérence, discours inintelligible, difficultés significatives à suivre une ligne de pensée.  Associations vagues dans les propos

Date de début: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Date de fin: |\_|\_|\_|\_|\_|\_| OU  En cours

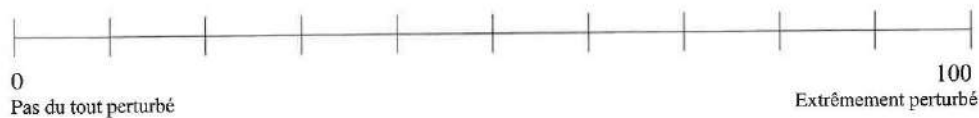
#### Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

#### Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

#### Intensité de la Perturbation (En Fonction des Symptômes)



## 2 : CHANGEMENT COGNITIF - ATTENTION / CONCENTRATION

### 2.1 EXPÉRIENCE SUBJECTIVE (SYMPTÔME DE BASE DE HUBER)

#### Trouble de l'Attention et de Concentration

- Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer (difficulté à écouter les autres, à regarder la télévision, à lire) ?
- Est-ce que penser ou vous concentrer sur des choses vous demande un effort ?

---

---

---

---

#### Troubles de l'Attention Sélective :

- Avez-vous eu des difficultés à faire attention à une seule chose ?
- Êtes-vous facilement distrait par d'autres choses ?
- Vous êtes-vous senti dépassé, ou confus par toutes les choses qui se passaient autour de vous ?

---

---

---

---

---

---

---

---

#### A.8.4. Incapacité de diviser son attention – SPI-A

*Cotation selon : Fréquence (ii), fardeau subjectif (iv), effets sur la performance (vi)*

- Etes-vous capable de diriger votre attention sur plusieurs objets en même temps aussi bien qu'avant ? Par exemple conduire tout en écoutant la radio, écouter une conférence et prendre simultanément des notes, ranger, laver la vaisselle tout en conversant ?
- Devez-vous toujours veiller à ne faire qu'une seule chose à la fois ?

	0	1	2	3	4	5	6
			7	8	9		
Au moins 3 :				OUI		NON	
Présent dans les 3 mois précédents :				OUI		NON	

#### Troubles Formels de la Pensée

NOTE : Voir aussi l'Algie, p.16

- Est-ce que vos pensées semblent parfois s'arrêter, se bloquer, ou disparaître (par ex. : avez-vous des "trances", ou des "blancs")? Pouvez-vous décrire ceci de façon plus approfondie ?
- Parfois, est-ce que vos pensées s'accélérent, deviennent confuses ou s'em mêlent ?
- Est-ce que d'autres choses semblent s'arrêter en même temps que vos pensées, par ex. : l'attention, l'ouïe, la vue, la mémoire, le discours ou le mouvement ?
- Vous arrive-t-il parfois de perdre le sens de votre identité personnelle ? Selon vous, qu'est-ce qui aurait pu provoquer ce phénomène ?

---

---

---

---

---

---

---

---

#### C.1.3. Pression de la pensée, pensées vagabondes

*Cotation selon : Fréquence (ii), fardeau subjectif (iv), effets sur la performance (vi)*

- Vous arrive-t-il parfois d'avoir le sentiment de ne plus contrôler vos pensées ? Que vos pensées sont sens dessus dessous ?
- Est-ce qu'il vous arrive d'être confronté à toute une panoplie de pensées sans lien entre elles, ou à une suite d'images qui font irruption dans votre esprit, sans que vous puissiez mettre un terme à ces apparitions mentales toujours nouvelles, ou alors seulement au prix d'un gros effort ?
- Vos pensées sautent-elles parfois tellement du coq à l'âne qu'elles n'ont absolument plus rien à voir les unes avec les autres ?

	0	1	2	3	4	5	6
			7	8	9		
Au moins 3 :				OUI		NON	
Présent dans les 3 mois précédents :				OUI		NON	

## Difficultés de Compréhension

- Avez-vous de la difficulté à suivre ce que les autres disent ?
- Vous arrive t-il de demander que des phrases soient répétées, surtout les phrases longues ?
- Vous arrive t-il parfois de ne pas comprendre le langage figuré Est-ce nouveau pour vous, ou cela a-t-il toujours été ainsi ?
- Vous arrive t-il parfois d'avoir de la difficulté à percevoir la tonalité émotionnelle des conversations (par ex. : ne pas reconnaître le sarcasme, ou l'ironic) ?
- Est-ce parfois difficile de comprendre des formes non verbales de communication, par ex. : des gestes ? A quel point est-ce difficile ?

---

---

---

---

---

---

---

---

### C.1.6. Perturbation de la compréhension du langage perçu (visuel et/ou auditif) – SPI-A

*Cotation selon : Fréquence (ii), fardeau subjectif (iv), effets sur la performance (vi)*

- Rencontrez-vous parfois des difficultés de compréhension de langage, par exemple lors de conversations, en lisant ou en regardant un film, difficultés que vous n'éprouviez pas jusqu'alors ?
- Avez-vous parfois des difficultés à saisir le sens d'une phrase ou d'un mot ? Si oui, s'agit-il de mots étrangers, de termes spécialisés qui vous sont peu familiers, et qui touchent par exemple un domaine difficile, spécialisé, ou au contraire de sujets et de mots familiers ?
- Par comparaison avec la période précédente, devez-vous lire plus lentement, à haute voix ou plusieurs fois pour comprendre le sens d'un texte ?

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
			<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>		
Au moins 3 :			OUI		NON		
Présent dans les 3 mois précédents :			OUI		NON		

### C.1.16. Troubles de la pensée abstraite, symbolique (concrétisme) – SPI-A

*Cotation selon : Fréquence (ii), fardeau subjectif (iv), effets sur la performance (vi)*

- Est-ce que vous continuez à comprendre pleinement le sens d'une métaphore ou de choses abstraites comme les fables, les dictons ?
- Est-ce qu'il vous arrive de comprendre les autres de travers et de vous poser des questions à leur sujet, parce que vous prenez ce qu'ils disent au pied de la lettre et que vous ne reconnaissez pas qu'ils ont fait appel à un dicton ? Par exemple, si vous demandez à quelqu'un quand il ira à New York et qu'il vous répond : « Quand les poules auront des dents ! », est-ce que vous vous demandez quel est le rapport entre des poules et New York ?
- Est-ce que votre capacité à comprendre et à utiliser des phrases abstraites a diminué ?
- Est-ce que vous avez tendance, maintenant, à penser ou à parler d'une manière précise et littérale, pour ne pas vous écarter d'un sujet concret, pour éviter ce qui est abstrait et général ?

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
			<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>		
Au moins 3 :			OUI		NON		
Présent dans les 3 mois précédents :			OUI		NON		

## Problèmes de Mémoire

NOTE : Voir aussi les symptômes dissociatifs, p.34

- Avez-vous eu des problèmes de mémoire ?
- Avez-vous déjà eu l'impression d'avoir des grands trous dans votre mémoire ?
- Ces trous sont-ils présents tout le temps ou de manière intermittente ? Avez-vous remarqué si vos problèmes de mémoire surviennent en période de stress ?

---

---

---

---

---

**EXPÉRIENCE SUBJECTIVE DE CHANGEMENT COGNITIF - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ**

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucune difficulté subjective d'attention ou de concentration.	Le sujet est conscient de quelques changements, mais qui peuvent être attribués à des facteurs extérieurs.  Le sujet a de la difficulté à identifier les changements	Problèmes légers mais définis, par ex. : quelques difficultés à se concentrer pour lire, ou regarder la TV.  Se concentrer nécessite plus d'effort.  <b>OU</b>  Mémoire légèrement altérée mais de façon temporaire	Sentiment subjectif d'être brouillé, confus, avec accélération, ou ralentissement de la pensée, difficulté à comprendre les conversations.  Épisodes occasionnels de blocage de la pensée.  <b>OU</b>  Problèmes de mémoire plus évidents mais n'interférant pas avec le fonctionnement quotidien.	Sentiment subjectif d'être incapable de penser correctement, d'être confus, incapable de comprendre les autres.  Épisodes plus réguliers de blocage de la pensée  <b>OU</b>  Difficultés de mémoire gênant la conversation, les objets sont souvent égarés.	Inattention marquée, sensation d'être confus et dépassé par moments, distrait par d'autres éléments de l'environnement  Fréquents épisodes de blocage de la pensée.  <b>OU</b>  Difficultés de mémoire notées par les autres, angoissant.	Le sujet rapporte une difficulté extrême à se concentrer sur l'entretien.  Entretien arrêté à cause de l'impossibilité du sujet à se concentrer ou à cause d'un sévère blocage de la pensée.  <b>OU</b>  Sévères problèmes de mémoire.

Date de début :    |

Date de fin :    |     En cours

**Fréquence et Durée**

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> 3 à 6 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> Quotidiennement - pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> Plusieurs fois par jour	Continuellement

**Profil des symptômes**

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 2.2 CHANGEMENTS COGNITIFS OBSERVÉS

### **Inattention Observée Durant l'Entretien**

- Le sujet paraît inattentif - regarde ailleurs durant l'entretien, ne saisit pas le sujet d'une discussion, change rapidement son centre d'attention. \_\_\_\_\_
- L'attention peut être attirée par le bruit de la salle voisine, des objets dans la pièce, les vêtements de l'investigateur, etc. \_\_\_\_\_

### **Inattention Observée Durant le "Mini Mental State" (MMS)**

- Le sujet peut présenter une performance médiocre à des tests simples du fonctionnement intellectuel malgré un niveau éducatif et des capacités intellectuelles correctes \_\_\_\_\_
- Ceci est évalué en demandant au sujet d'épeler le mot «monde» à l'envers ainsi que de compter de 7 en 7 ou de 3 en 3 pour une série de 5 soustractions. \_\_\_\_\_
- **EDNOM** \_\_\_\_\_
- **100, 93, 86, 79, 72** \_\_\_\_\_
- **100, 97, 94, 91, 88.** \_\_\_\_\_

### CHANGEMENTS COGNITIFS OBSERVÉS - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucune anomalie observée.	Quelques marques d'inattention - pouvant être expliquées par d'autres événements	Légers problèmes de concentration.  Observation objective d'un changement de l'attention entre 1 et 3 fois durant l'entretien.  Ne comprend pas parfaitement ce que les autres disent ou la tonalité émotionnelle des conversations.	Problèmes de concentration modérés durant l'entretien.  Entraîne une légère perturbation du cours de l'entretien.	Attention et concentration médiocres affectant significativement la possibilité de réaliser des tâches.  Distractibilité clairement observée qui perturbe le cours de l'entretien.	Sévères difficultés d'attention et de concentration.  Extrêmement difficile de mener l'entretien, ou de maintenir un sujet car le sujet s'intéresse à des stimuli sans importance.	Incapacité totale à se concentrer.  Impossibilité de mener l'entretien car le sujet s'intéresse à des stimuli sans importance.

## 3 : PERTURBATION ÉMOTIONNELLE

### 3.1 EXPÉRIENCE SUBJECTIVE DE PERTURBATION ÉMOTIONNELLE (SYMPTÔME DE BASE DE HUBER)

#### **Fonctionnement Émotionnel Altéré**

NOTE : Voir aussi l'Anhédonie, p.18 ; Dépression, p.29.

- Avez-vous remarqué un quelconque changement dans vos sentiments, ou émotions, par ex. : l'impression de ne pas avoir de sentiment, l'impression que vos émotions sont "vides", ou que vos émotions ne sont pas authentiques ?
- Y a-t-il eu un quelconque changement dans la façon dont vous vivez vos émotions ?
- Êtes-vous toujours capable d'apprécier des choses, ou d'avoir du plaisir ?
- Avez-vous l'impression que lorsque quelque chose de triste vous arrive, vous n'êtes plus capable de ressentir de la tristesse ? Ou lorsque quelque chose d'heureux arrive, vous n'êtes plus capable de vous sentir heureux ?

---

---

---

---

---

---

---

---

#### **Modification de l'Affect**

##### Expressions du visage

- Avez-vous remarqué un quelconque changement dans votre expression faciale ?
- Des gens ont-ils fait des commentaires sur vos mimiques en disant qu'elles ne sont pas expressives ou qu'il est difficile de savoir ce que vous pensez ?

---

---

---

---

##### Contact visuel

- Y a-t-il eu un changement dans vos interactions avec les autres, par ex. : trouvez-vous difficile de regarder les gens lorsque vous leur parlez ?
- A-t-on déjà fait des commentaires à ce sujet ?

---

---

---

---

##### Discours

- Avez-vous remarqué un changement dans la façon dont vous parlez, par ex. : que votre voix devenait monotone ?
- Est-ce que des gens vous ont dit que vous aviez un ton monotone ?
- Est-ce qu'on semble vous trouver ennuyeux ?

---

---

---

---

##### Affect inapproprié

- Vous êtes-vous déjà senti différent intérieurement de ce que les autres voient de vous ?
- Comme si votre apparence n'était pas en accord avec vos émotions ? Vous arrive-t-il de sourire ou de rire lorsque vous parlez de quelque chose qui est triste ou pas drôle du tout ?

---

---

---

---



**EXPÉRIENCE SUBJECTIVE DE PERTURBATION ÉMOTIONNELLE - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ**

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun changement subjectif des sentiments ou des émotions.		Le sujet rapporte des problèmes légers et sporadiques, mais bien présents, par ex. : incapable d'apprécier les choses autant qu'auparavant.  Ressent des impressions d'émoussement des réponses émotionnelles.  L'affect est inapproprié mais pas de façon prolongée.	Problèmes subjectivement évalués comme plus fréquents ou continus.  Parfois l'impression que les réponses émotionnelles sont émoussées.  Sentiment plus envahissant du caractère inapproprié de l'affect mais sur lequel le sujet conserve un certain contrôle.	Le sujet décrit un changement marqué des émotions, par ex. : incapable d'exprimer ou de ressentir les sentiments comme avant.  Impression de distance quand il est avec d'autres.  Affect inapproprié plus difficile à cacher aux autres.	Le sujet décrit l'impression de ne pas avoir de sentiments ou que ses émotions lui semblent vides ou sans sincérité.  Incapacité totale à ressentir de la tristesse.  Sévère sentiment de distance avec les autres.  Affect inapproprié interfère sur ses relations avec les autres.	Le sujet rapporte un émoussement émotionnel constant,  <b>OU</b>  Un affect constamment inapproprié.

Date de début :    |

Date de fin :    |    OU  En cours

**Fréquence et Durée**

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> 3 à 6 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> Quotidiennement - pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> Plusieurs fois par jour	Continuellement

**Profil des symptômes**

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

### 3.2 ÉMOUSSEMENT DE L'AFFECT OBSERVÉ

NOTE : Inclure l'information d'un proche et l'impression de l'évaluateur

- Noter les éléments objectifs de l'émoussement affectif. Par exemple :  
diminution de l'expression du visage, réduction de la tonalité émotionnelle  
du discours, réduction des gestes et des mouvements expressifs.
- L'évaluateur peut également percevoir une diminution de la capacité à  
accrocher le sujet.

---

---

---

---

---

#### ÉMOUSSEMENT DE L'AFFECT OBSERVÉ - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère, non psychotique	6 Extrême / Psychotique
Pas d'affect anormal observé par l'évaluateur ou par les autres.		Léger degré de diminution de l'affect pouvant être observé.	Diminution observable du champ émotionnel.  Évite ou n'arrive pas à montrer ses sentiments. Expression émotionnelle réduite.  L'évaluateur ressent une "distance" ou une mauvaise relation.	Degré plus marqué d'émoussement ou de blocage.  Nette diminution du sens de la relation observée par l'évaluateur.  Peut être décrit ou commenté par des proches.	Manifestations affectives réduites au minimum.	Émoussement affectif flagrant.  Aucune expression émotionnelle spontanée observée durant l'entretien.  Clairement rapporté par les proches

Date de début : | | | | | |

Date de fin : | | | | | | OU  En cours

Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant <b>moins</b> d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant <b>plus</b> d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

### 3.3 AFFECT INAPPROPRIÉ OBSERVÉ

NOTE : Inclure à la fois l'information fournie par les proches et les impressions de l'évaluateur

- Coter également l'affect inapproprié franc (affect clairement discordant du contenu du discours ou de l'idée, par ex. : ricane en parlant de quelque chose de triste).

---



---



---

#### AFFECT INAPPROPRIÉ OBSERVÉ - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucune anomalie observée par l'évaluateur ou par les autres.		Léger affect inapproprié pendant l'entretien ou occasionnellement rapporté par les autres.  Le sujet semble capable de contrôle.	Expression d'émotions inappropriées plus intense.  Ne domine pas l'entretien.  Le sujet semble capable d'un certain contrôle.	Plus souvent rapporté par les autres – perturbant l'entretien.	Affect inapproprié fréquemment rapporté.  Interfère avec les relations sociales et le cours de l'entretien.	Affect inapproprié tout au long de l'entretien.  Impact majeur sur la possibilité de conduire l'entretien.  Rapporté par les autres comme ayant lieu la plupart du temps.

Date de début :    |    |  
(Ne pas coter si l'information provient uniquement de l'évaluateur)

Date de fin :    |    | OU  En cours

Fréquence et Durée  
(Ne pas coter si l'information provient uniquement de l'évaluateur)

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 4 : SYMPTÔMES NÉGATIFS

### 4.1 ALOGIE

**NOTE :** Se rapporter également au Changement Cognitif, p.9 ; Discours Désorganisé, p.7.

- Avez-vous remarqué des problèmes pour entamer des conversations, c'est-à-dire, vous est-il difficile de trouver les mots, avez-vous un blocage de la pensée ?
- Est-ce que les réponses du sujet aux questions sont vagues ou transmettent peu d'information. Le sujet met-il du temps pour répondre aux questions, mais, quand on l'y incite, il montre qu'il a entendu la question ?


#### C.1.1. Interférences de la pensée

*Cotation selon : Fréquence (ii), fardeau subjectif (iv), effets sur la performance (vi)*

- Lorsque vous vous concentrez sur une activité, un livre, un film ou une conversation, votre concentration est-elle parfois perturbée subitement par des pensées banales, qui n'ont rien à voir avec le sujet ?
- Avez-vous besoin de tranquillité pour pouvoir vous concentrer sur quelque chose, afin de ne pas être assailli par des pensées ou des représentations incongrues, à cause d'un bruit de fond par exemple ?
- Vous arrive-t-il d'être incapable de vous concentrer sur une conversation, parce que vos pensées bifurquent sur un thème qui n'a strictement rien à voir avec ce qui est dit ?
- De quelle espèce d'images ou de pensées s'agit-il ? Ont-elles une signification émotionnelle pour vous, ou sont-elles dépourvues de sens et d'émotion ?

0	1	2	3	4	5	6
		7	8	9		
Au moins 3 :			OUI	NON		
Présent dans les 3 mois précédents :			OUI	NON		

#### C.1.4. Blocages de la pensée

*Cotation selon : Fréquence (ii), fardeau subjectif (iv), coping (v), effets sur la performance (vi)*

- Est-ce que vous perdez parfois le fil de vos pensées ? Vos pensées disparaissent-elles de manière soudaine ou vous échappent-elles lentement ? Avez-vous déjà vécu cela par le passé ou est-ce nouveau ? Cela a-t-il nettement augmenté ?
- Est-ce que vos pensées se bloquent parfois, s'interrompent, au point que vous ne parveniez pas à aller jusqu'au bout de votre pensée ?
- Dans ce cas, est-ce qu'une autre pensée remplace l'ancienne ?

0	1	2	3	4	5	6
		7	8	9		
Au moins 3 :			OUI	NON		
Présent dans les 3 mois précédents :			OUI	NON		

### ALOGIE - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun changement observé ou rapporté du discours.	Le sujet n'est pas certain de changements récents.  Les changements peuvent être attribuables à des facteurs externes mais le sujet n'en est pas sûr.	Très légers changements dans la capacité à parler spontanément.  Le sujet signale qu'il se sent <i>bloqué</i> dans sa pensée.  Difficulté à trouver les mots pour exprimer ses pensées.  Non rapporté par les autres.	Difficulté à s'exprimer avec les mots, à trouver les mots, ou périodes plus régulières de blocage de la pensée.  Observable par les autres mais ne constitue pas une difficulté constante.  Le sujet répond aux incitations.	Pauvreté du discours ou blocage de la pensée plus marqué.  N'interfère pas significativement avec le fonctionnement à l'école ou au travail.	Incapable de s'exprimer de façon appropriée ou important blocage de la pensée.  Peut présenter des périodes de mutisme dues à ses difficultés à trouver les mots et à s'exprimer mais de façon peu fréquente.	Pauvreté du discours ou blocage de la pensée marquée.  Retarde sérieusement le cours de l'entretien.  Le sujet peut être mutique par moments.  Interfère significativement avec le fonctionnement social, professionnel et/ou éducatif.

Date de début : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
(Ne pas coter si l'information provient uniquement de l'évaluateur)

Date de fin : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| OU  En cours

Fréquence et Durée  
(Ne pas coter si l'information provient uniquement de l'évaluateur)

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 4.2 AVOLITION / APATHIE (Symptômes de Base de Huber)

### Expérience Subjective

- Avez-vous eu l'impression de manquer d'énergie, mentalement et physiquement ? Étes-vous fatigué ou manquez-vous de motivation ? Étes-vous prêt à démarrer dès que vous vous levez, au "saut du lit" ? Manque de volonté ? Manque de force physique ?
- Jusqu'à quel point est-ce que ceci interfère avec vos activités telles qu'aller à l'école / au travail ou d'autres tâches du quotidien ? Comment passez-vous vos journées ?

---

---

---

---

---

---

---

---

### Avolition / Apathie Observées

NOTE : Voir aussi Comportements Désorganisés / Bizarres / Stigmatisants p.20

- Est-ce que le sujet présente des difficultés à maintenir ses engagements sociaux, éducatifs, ou occupationnels à leur niveau habituel ?
- Est-ce que le sujet semble prendre soin de lui / d'elle suffisamment (propreté / hygiène / soins personnels)

---

---

---

---

---

---

---

---

## AVOLITION / APATHIE - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun changement observé ou rapporté en ce qui concerne l'énergie.	Sujet incertain à propos de changements récents.  Les changements peuvent être attribuables à des facteurs externes, mais ce n'est pas certain.	Se sent fatigué, tout est un effort.  Peut ne pas débiter autant d'activités qu'auparavant.  Encore capable de remplir les tâches quotidiennes.  N'interfère pas avec le travail scolaire ou la présence au travail.	Impression d'une baisse de l'énergie ou de la volonté.  Absentéisme au travail / école ou difficultés pour effectuer les tâches habituelles aussi bien que d'habitude.  Pas tous les jours et non rapporté par les autres.	Réduction plus marquée de l'énergie ou de la motivation.  Quelques interférences avec le fonctionnement normal, par ex. : les tâches prennent plus de temps à être exécutées, le sujet ne se donne pas la peine de faire certaines choses.  Peut manquer l'école ou le travail quelques fois par semaine ou arriver en retard fréquemment.  Peut ne plus être capable de s'occuper de son hygiène personnelle comme d'habitude.	Réduction quotidienne de l'énergie, de la volonté, de la force physique, ou de la motivation.  Interfère avec le fonctionnement normal, par ex. : absent de l'école ou du travail la plupart des jours.  Passe une partie importante de son temps couché.  Net impact sur l'hygiène personnelle.	Incapacité extrême et continue, par ex. : incapable d'effectuer les tâches normales, confiné à la maison, aucune volonté ou envie.  Absolument incapable de fréquenter l'école ou le travail du fait du manque de motivation.  Impact marqué sur l'hygiène personnelle

Date de début :    |

Date de fin :    |    OU  En cours

### Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> Plusieurs fois par jour	Continuellement

### Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

### 4.3 ANHÉDONIE

NOTE : Se rapporter également à la Dépression, p.29.

- Êtes-vous capable d'apprécier les activités sociales / le travail / les études autant que d'habitude ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous remarqué une diminution de votre intérêt pour ce que vous appréciez d'habitude ? \_\_\_\_\_
- Est-ce que cela a interféré avec votre capacité à accomplir vos activités, par ex. : aller à l'école / au travail / participer à des événements ? \_\_\_\_\_

#### ANHÉDONIE - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun changement observé ou rapporté concernant l'affect, le discours, le niveau d'activité ou l'attention.	Quelques légères diminutions de l'intérêt pour des événements mais pouvant être attribuées à des causes externes (par ex. : n'aime pas une matière à l'école).	Quelques légères diminutions de l'intérêt ou du plaisir à participer à des activités.  N'interfère pas avec la capacité à accomplir ces activités.	Réduction modérée de l'intérêt ou du plaisir à participer à des activités telles que l'école ou le travail.  Pouvant affecter la performance à l'école ou au travail.	Quelques expériences régulières de plaisir ou d'humeur mais diminuées en durée et en qualité.  Pouvant avoir un impact sur la présence à l'école ou au travail.  Les autres sont préoccupés par le retrait et l'isolement du sujet.	A rarement le sentiment d'amusement / d'intérêt procuré par les tâches.  Capable d'apprécier certaines choses par moment mais seulement pendant un court moment.  Rare fréquentation de l'école ou du travail.  Très remarqué par les autres.	Absolument aucun plaisir ou intérêt pour des activités.  Manque d'intérêt marqué.  Isolé et replié sur lui-même

Date de début : | | | | | |

Date de fin : | | | | | | OU  En cours

Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 5 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substances	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 5 : CHANGEMENT COMPORTEMENTAL

Prendre en compte de la même façon le récit subjectif et l'information fournie par le proche

### 5.1 ISOLEMENT SOCIAL

- Êtes-vous récemment resté à la maison plus que d'habitude ? Est-ce par choix ? \_\_\_\_\_
- Vous êtes-vous senti mal à l'aise avec les autres dernièrement ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous récemment souhaité être seul plus que d'habitude ? Y avait-il une raison ? \_\_\_\_\_
- Est-ce que les autres l'ont remarqué ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous manqué des événements sociaux importants, l'école ou le travail à cause de cela ? \_\_\_\_\_

**Questions pour les proches :**

- Êtes-ce que le sujet est resté à la maison, parfois seul dans sa chambre, plus souvent que par le passé ? Si c'est le cas, en connaissez-vous la raison ? \_\_\_\_\_
- A-t-il manqué des événements sociaux / du travail / de l'école à cause de cela ? \_\_\_\_\_
- Est-ce qu'il semble actuellement vouloir passer son temps seul (plus que d'habitude) ? \_\_\_\_\_

### ISOLEMENT SOCIAL - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun changement du niveau d'activité sociale.		Le sujet sent qu'il ne souhaite pas remplir toutes ses fonctions sociales.  Voudrait être seul mais capable de se motiver.	S'isole par moments mais pas de façon marquée.  Capable de remplir les principales fonctions impliquant des interactions avec les autres.  Peut manquer quelques activités sociales	Intolérance à être avec d'autres pour de longues périodes de temps.  Retrait social commenté par les autres.  Peut manquer l'école ou le travail 2-3 jours par semaine parce qu'il veut être seul.	Manque la plupart des jours d'école ou de travail, en passant seul la majeure partie de la journée.	Isolé des autres pendant des périodes prolongées (c'est-à-dire des jours).

Date de début :  /  /

Date de fin :  /  /  OU  En cours

**Fréquence et Durée**

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

**Profil des symptômes**

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance



## 5.2 ALTÉRATION DU COMPORTEMENT

NOTE : Voir aussi Dépression, p.29.

- Avez-vous été capable récemment d'aller à l'école / au travail comme d'habitude ? \_\_\_\_\_
- Est-ce que votre performance scolaire ou professionnelle a décliné récemment ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous eu moins d'intérêt pour votre travail ou l'école récemment ? Est-ce que d'autres personnes ont fait des commentaires à ce sujet ? Y a-t-il une raison pour cela ? (Poser la question de façon appropriée, par ex. la modifier pour les personnes en recherche d'emploi, etc.) \_\_\_\_\_

### Questions pour les proches :

- Avez-vous remarqué un changement dans l'assiduité à l'école ou au travail récemment ? \_\_\_\_\_
- Est-ce que le sujet semble capable d'accomplir des tâches habituelles aussi bien qu'auparavant ? \_\_\_\_\_

### ALTÉRATION DU COMPORTEMENT - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun changement récent de comportement.		Le sujet rapporte une légère altération de sa performance aux activités habituelles.  Non remarqué par les proches.	Tâches habituelles réalisées avec moins de soin qu'à l'habitude.  Manque occasionnellement une journée de travail ou d'école.  Noté comme léger par les proches	Passe environ la moitié du temps requis à la réalisation des tâches quotidiennes habituelles.  Baisse de la qualité lors de la réalisation des tâches.  Remarqué par les autres.	Altération marquée du fonctionnement.  Passe environ la moitié de la journée à des activités sans but.	Le sujet n'assume plus aucune fonction.

Date de début : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Date de fin : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] OU  En cours

#### Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

#### Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

### 5.3 COMPORTEMENTS DÉSORGANISÉS, BIZARRES, STIGMATISANT

NOTE : Voir aussi Avolition, p.16 ; TOC, p.33 ; Isolement Social, p.18.

- Y a-t-il récemment quelque chose dans votre style de vie que les autres pourraient qualifier d'inhabituel ou de bizarre ? (Tenter d'évaluer avec sensibilité des comportements particuliers tels qu'amasser, se parler, faire des mouvements bizarres, etc.)
- Avez-vous été capable de prendre soin de vous aussi bien qu'à l'habitude (se laver, manger, etc.) ? Est-ce que cela a été remarqué par d'autres ?

---

---

---

---

---

---

#### Questions pour les proches :

- Avez-vous remarqué que le sujet se comporte d'une manière bizarre récemment ?
- Avez-vous senti qu'il y a quelque chose d'étrange à propos de son comportement ? Est-ce que cela a été commenté par d'autres ?
- Avez-vous remarqué qu'il amassait des choses, se parlait, se mouvait d'une façon bizarre, etc. ?

---

---

---

---

---

---

#### COMPORTEMENTS DÉSORGANISÉS, BIZARRES, STIGMATISANT - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun changement de comportement noté par le sujet, les proches ou pendant l'entretien.		Une certaine diminution des soins personnels ou un isolement social mais pas de façon marquée.  Le sujet est capable de se motiver pour rectifier ce changement.  Comportement légèrement étrange qui normalement n'attirerait pas l'attention des autres ou qui est réalisé en privé.	Peut nécessiter d'être poussé par les autres pour maintenir des engagements sociaux, ses occupations ou ses soins personnels.  Capable d'être incité.  Comportement bizarre occasionnel qui est repéré par les autres (par ex. : rigoler tout seul).	Comportement légèrement excentrique - facilement repéré par les autres, par ex. : se parler, amasser.  Pas permanent.	Comportement clairement bizarre qui attire l'attention des autres.  Occasionnant parfois des interventions de la part des autres.	Ne prend pas soin de lui / d'elle.  Les comportements excentriques dominent le tableau clinique.  Peut donner lieu à des interventions de la part des autres.  Les comportements bizarres peuvent avoir un impact négatif sur la santé physique.  Isolement social extrême.

Date de début : | | | | | | | |

Date de fin : | | | | | | | | OU  En cours

#### Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

#### Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 5.4 COMPORTEMENT AGRESSIF / DANGEREUX

- Vous êtes-vous senti fâché ou irritable récemment ? Y a-t-il une raison à cela ? Vous êtes-vous senti plus irrité que d'habitude par des petites choses ? Avez-vous récemment été impliqué dans plus de disputes avec les autres que d'habitude ? Avez-vous récemment pris davantage de risques (par ex. : en conduisant) que d'habitude ? Est-ce que les autres vous font remarquer que votre comportement devient risqué ou dangereux ? Avez-vous eu l'envie de frapper des personnes ou des objets récemment (plus que d'habitude) ?
- Avez-vous été si en colère contre quelqu'un que vous avez eu envie de le blesser ou de détruire ses biens ? Avez-vous mis vos pensées en acte ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Questions pour les proches :

- Est-ce que le sujet a agi de manière agressive ou dangereuse récemment ? Y a-t-il eu de récents épisodes d'explosion de colère ou de confrontation physique ? Est-ce la façon dont le sujet se comporte normalement ? Est-ce que les autres vous remarquent une augmentation de l'intensité de sa colère, ou de son irritabilité ? Récemment, vous êtes-vous senti en sécurité avec le sujet (par ex. : en conduisant ou à d'autres moments) ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## COMPORTEMENT AGRESSIF / DANGEREUX - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun comportement agressif ou dangereux rapporté par le sujet ou par les autres.		Légère irritabilité mais non associée à une montée du comportement agressif.  Peut être attribuée à des événements par le sujet.	Augmentation plus marquée de l'irritabilité / colère envers soi ou les autres.  Peut être exprimé verbalement ou physiquement mais de manière contenue (par ex. : coup de poing dans l'oreille, etc.).  Peut être noté seulement par le sujet.	Augmentation marquée de l'irritabilité envers les autres exprimée par une augmentation de la propension aux confrontations verbales avec menaces d'agression physique.  Noté par les autres et le sujet.	Comportement agressif entraînant des dommages aux biens ou causant des blessures aux autres.  Le sujet rapporte un certain niveau de contrôle sur sa colère.	Dangerosité, colère associées à un très haut niveau de destruction, pouvant donner lieu à d'importants préjudices physiques ou matériels.  Domine le tableau clinique.  Peut attirer l'attention de la police etc.

Date de début : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Date de fin : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] OU  En cours

### Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

### Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 6 : CHANGEMENT PHYSIQUES / MOTEURS

### 6.1 PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DU FONCTIONNEMENT MOTEUR (SYMPTÔME DE BASE DE HUBER)

#### Mouvements Désorganisés :

- Avez-vous remarqué des changements dans la façon dont vous bougez, par ex. : maladresse, manque de coordination, difficulté à organiser vos activités ou vos mouvements, perte des mouvements spontanés ?
- Avez-vous remarqué si votre capacité à faire certains mouvements est perturbée par autre chose ?
- Est-ce que cela vous demande plus d'effort ou d'énergie pour faire certains mouvements ?

---

---

---

---

---

---

#### Maniérismes, Attitude :

- Avez-vous développé de nouveaux mouvements ou de nouvelles attitudes (par ex. : des tics, une façon particulière de faire les choses, imiter les autres ou prendre certaines poses) ? Pouvez-vous l'expliquer ?

---

---

---

---

#### CHANGEMENT MOTEUR SUBJECTIF - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun mouvement anormal ou difficulté somatique rapportée par le sujet.		Légers changements seulement.  Se sent plus maladroit, manque davantage de coordination que d'habitude, se sent légèrement ralenti.  Grimace occasionnellement, allure légèrement inhabituelle.	Mêmes expériences que celles notées en 2 mais, le sujet a l'impression que le changement est plus perceptible.  Rapporte pouvoir contrôler ces changements	Changements tels que perte de coordination.  Mouvements perturbés par certaines choses.  Allure différente, nouvelles attitudes, tics, maniérisme.  Perte de certaines habiletés antérieures.	Mêmes expériences que celles notées en 4 mais plus angoissantes.  Peut inclure des épisodes de mutisme, des attitudes bizarres, peut copier les mouvements des autres (écho mimie).	Mouvements idiosyncrasiques ou clairement déformés, qui dominent le tableau clinique.  Maniérisme flagrant, attitudes bizarres.  Muet ou quasi muet avec seulement de très occasionnels mouvements spontanés

Date de début : | | | | | |

Date de fin : | | | | | | OU  En cours

#### Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion. OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

#### Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 6.2 ALTÉRATION DU FONCTIONNEMENT MOTEUR OBSERVÉ OU RAPPORTÉ PAR LES PROCHES

### Mouvements Désorganisés :

- Avez-vous remarqué des changements dans la façon dont le sujet bouge, par ex. : maladresse, manque de coordination, difficulté à organiser vos activités ou vos mouvements, perte des mouvements spontanés ?
- Avez-vous remarqué si sa capacité à faire certains mouvements est perturbée par autre chose ?
- Est-ce que cela lui demande plus d'effort ou d'énergie pour faire certains mouvements ?

---

---

---

---

---

---

---

---

### Maniérismes, Attitude :

- A-t-il développé de nouveaux mouvements ou de nouvelles attitudes (par ex. : des tics, une façon particulière de faire les choses, imiter les autres ou prendre certaines poses) ? Peut-on l'expliquer ?

---

---

---

---

---

---

---

---

### CHANGEMENT MOTEUR SUBJECTIF - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun mouvement anormal ou difficulté somatique rapportée par les proches.		Les proches rapportent de légers changements tels que plus maladroit, manque davantage de coordination qu'à l'habitude ou allure légèrement inhabituelle.	Mêmes expériences que celles notées en 2 mais plus marquées.  Le sujet semble avoir un certain contrôle.	Les proches rapportent que le sujet a des difficultés à faire des tâches habituelles, par ex. : conduire.  Le sujet a aussi développé de nouveaux mouvements, par ex. : démarche, nouvelles attitudes, maniérismes.  Une échomimie peut aussi être rapportée.	Épisodes de mutisme et des attitudes bizarres sont rapportés.  Non continu - le sujet est capable de s'arrêter avec de l'aide et en faisant des efforts.	Mouvements idiosyncrasiques ou clairement déformés, qui dominent le tableau clinique.  Maniérisme flagrant, attitudes bizarres.  Muet ou quasi muet avec seulement de très occasionnels mouvements spontanés.

**6.3 PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DES SENSATIONS CORPORELLES**  
(SYMPTÔME DE BASE DE HUBER)

NOTE : Se rapporter également aux Anomalies de la Perception, p.4.

- Les sujets disent qu'il y a quelque chose qui ne va pas avec leurs sensations corporelles.
- Ceci inclut les sensations désagréables mais qualitativement normales, par ex. : sensations de traction, de douleur, de démangeaison ou de brûlure,
- d'engourdissement, ou des sensations qualitativement anormales, inhabituelles, ou bizarres pouvant être décrites comme des sensations de "bruissement" dans les yeux, des vibrations ou des sensations de reptation.
- Vous arrive t-il d'éprouver des sensations étranges dans votre corps (par ex. : sentir que des parties de votre corps ont changé d'une quelconque façon, ou qu'elles fonctionnent différemment) ?
- Est-ce que vous pensez/sentez qu'il y a un problème avec une partie de votre corps ou avec votre corps tout entier, c'est-à-dire qu'il vous paraît différent des autres, ou qu'il est différent d'une certaine façon ? A quel point cela vous apparaît-il réel ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DES SENSATIONS CORPORELLES -  
COTATION DE LA SÉVÉRITÉ**

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Le sujet n'a remarqué aucun changement dans ses sensations corporelles.		Le sujet remarque occasionnellement de légères différences dans ses sensations corporelles.  Non continué, capable de les ignorer.	Changements plus intenses dans les sensations corporelles rapportées.  Moins capable de les ignorer.	Sensations corporelles bizarres occasionnelles.  Le sujet est incertain de cette expérience.	Le sujet rapporte plus de sensations bizarres ou inhabituelles.  Très perturbant.	Le sujet rapporte des sensations corporelles extrêmement bizarres et inhabituelles.  Peut être angoissant

Date de début : |\_|\_| | |\_|\_|

Date de fin : |\_|\_| | |\_|\_| OU  En cours

Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

**6.4 PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DES SENSATIONS VEGETATIVES  
(SYMPTÔME DE BASE DE HUBER)**

Les sujets peuvent se plaindre que quelque chose ne va pas avec un, ou plusieurs éléments de leur système végétatif tel que :

- Sensation que le cœur bat trop vite ou trop lentement, de respirer trop rapidement, ou trop profondément,
- Nausées,
- Sensibilité accrue aux conditions météo
- Devoir uriner plus souvent, constipation,
- Sommeil perturbé, etc.

---

---

---

---

---

---

---

---

**PLAINTES SUBJECTIVES D'ALTÉRATION DES SENSATIONS VEGETATIVES -  
COTATION DE LA SÉVÉRITÉ**

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Rien n'est rapporté.		Le sujet rapporte des changements occasionnels de son système végétatif, par ex. : des sensations fugaces de panique.  Pas de réel impact sur ses activités.	Perception de changements plus persistants, par ex : sommeil perturbé pendant quelques nuits.  Légère interférence avec ses activités habituelles.	De nombreux changements peuvent être expérimentés simultanément.  Interférence modérée avec les activités habituelles	Les perturbations du système végétatif sont angoissantes.  Entraine plus de bouleversements des activités habituelles	Le sujet rapporte des perturbations intenses et permanentes du système végétatif  Très angoissant.

Date de début : |\_|\_| | |\_|\_|

Date de fin : |\_|\_| | |\_|\_| OU  En cours

Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

# 7 : PSYCHOPATHOLOGIE GÉNÉRALE

## 7.1 MANIE

NOTE : Se rapporter également au Comportement Agressif / Dangereux p.22.

- Décrivez-vous votre humeur comme "élevée", ou "très élevée" récemment ? \_\_\_\_\_
- Vous êtes-vous senti(e) excessivement joyeux(se) et avec plus d'énergie que d'habitude ? Pendant combien de temps cette sensation a-t-elle duré ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous ressenti une perte de contrôle à ces moments ? \_\_\_\_\_
- Est-ce que cette sensation est survenue en réponse à la consommation d'une substance, ou après un événement, par ex. : fin des examens, nouveau / nouvelle petit(e) ami(e) etc. ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous été capable de rester éveillé(e) plus longtemps que d'habitude en poursuivant vos activités ? \_\_\_\_\_
- Dormez-vous moins que d'habitude ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous constaté que vous dépensez plus d'argent que d'habitude ou que vous vous comportez différemment que d'habitude (par ex. : plus grand désir sexuel, prise de risque, comportement téméraire, etc.) ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous constaté, ou, est-ce que d'autres vous ont dit que vous parliez plus rapidement que d'habitude ? \_\_\_\_\_
- Les gens font-ils des commentaires sur votre humeur ou votre énergie, disant que vous semblez plus énergique que d'habitude ou excité ? \_\_\_\_\_
- Vous êtes-vous récemment senti(e) plus irritable que d'habitude ? Y a-t-il une raison pour cela ? \_\_\_\_\_
- Vous êtes-vous senti(e) plus en forme récemment ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous eu l'impression d'être génial(e) dans certains domaines ou d'avoir des pouvoirs spéciaux ou des compétences particulières ? \_\_\_\_\_



**MANIE - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ**

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucune élévation de l'humeur observée ou rapportée.  Aucun changement dans l'opinion de soi-même ou dans l'énergie.		Joyeux sans trop de raison.  Innombrables sentiments de bien-être qui persistent ou légère labilité de l'humeur  Fait preuve d'une assurance importante (sans raison valable) mais encore dans des limites normales.  OU  Légère irritabilité	Rapporte d'excessifs sentiments de bien-être, ou de joie sans raison sous-jacente.  Quelques fois inapproprié aux circonstances.  Niveau d'excitation plus marqué.  Sentiment d'importance de soi plus prononcé.  Idées surestimées non délirantes  OU  Modérément irritable.	Sentiments d'optimisme, de joie ou d'élévation de l'humeur plus persistants.  Humeur capable d'être changée seulement avec difficulté.  Sujet conscient de la nature inappropriée de ses sentiments.  Le comportement peut refléter l'élévation de l'humeur.  Véritables idées de grandeur ou certitude en des pouvoirs spéciaux mais pas tout le temps.  Irritabilité plus marquée flagrante ou rapportée par les autres.	Humeur élevée et inappropriée la plupart du temps.  Quelques certitudes délirantes à propos de ses propres pouvoirs / habiletés.  Très distractible / associations relâchées.  Entretien difficile.	Le sujet rapporte se sentir exalté, euphorique, augmentation marquée de l'énergie, agitation.  Le comportement peut être destructeur : dépenses, activités sexuelles excessives, etc.  Croyances délirantes de grandeur, de pouvoir.  Facilement distractible, entretien très difficile.  Le sujet est manifestement irritable.

Date de début : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Date de fin : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| OU  En cours

Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 7.2 DÉPRESSION

NOTE : Se reporter également à Avolition, p.17, Anhédonie p.18, Comportement p.20, Suicide p.31.

- Comment décririez-vous votre humeur ces derniers jours ?
- Vous êtes-vous senti triste ou à plat ? Est-ce que vous vous sentez souvent ainsi ?
- Sur une échelle de 0 à 10, à combien serait votre humeur moyenne ? Votre humeur la plus basse ?
- Avez-vous été capable d'apprécier des activités ou de vous sentir bien avec vous-même ?
- Comment vous sentez-vous par rapport au futur (évaluer impuissance / désespoir) ?
- Est-ce que votre intérêt pour les activités / événements a été plus faible que d'habitude ?
- Avez-vous été capable de mener à bien des tâches que vous aviez entreprises (évaluer la motivation) ?
- Comment est votre sommeil récemment (évaluer le changement du cycle de sommeil, l'insomnie) ?
- Comment est votre appétit récemment? Avez-vous perdu du poids ?
- Est-ce que des événements ayant eu lieu récemment pourraient être responsables de ces sentiments (décès / problèmes relationnels / emploi / école) ?

**DÉPRESSION - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ**

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucune humeur dépressive rapportée.  Aucun signe physique de dépression.		Quelques sentiments de tristesse.  Ne domine pas le tableau clinique.  Capable de se distraire de ses pensées dépressives.  Les thèmes dépressifs ne sont pas abordés spontanément.	Baisse de l'humeur plus apparente et plus soutenue.  Plus difficile de changer d'humeur.  La baisse de l'humeur peut avoir de l'impact sur le niveau de motivation, mais n'interfère pas avec le fonctionnement.  Peut verser quelques larmes ou montrer de la tristesse lors de l'entretien.	Signes forts en faveur d'une baisse de l'humeur.  Baisse de la capacité à réagir aux événements agréables.  Accès de larmes plus réguliers.	Dépression sévère - incapable de changer d'humeur  Aucune évidence d'une composante délirante.  Idées de suicide mais pas de passage à l'acte.  Changements biologiques compatibles avec une baisse de l'humeur (troubles du sommeil, de l'appétit).  Très peu d'énergie.	Se sent abject, misérable.  Composante délirante de l'humeur, par ex., nihiliste.  Intentions suicidaires plus marquées et comportements associés

Date de début : | | | | | |

Date de fin : | | | | | | OU  En cours

**Fréquence et Durée**

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

**Profil des symptômes**

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

### 7.3 INTENTION SUICIDAIRE ET AUTOMUTILATION

- Avez-vous eu récemment l'intention de vous faire du mal ou de vous tuer ? Combien de fois avez-vous eu ces pensées ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous pensé à ce que vous feriez pour cela ? \_\_\_\_\_
- Êtes-vous déjà passé à l'acte ? Que s'est-il passé ? Avez-vous mis certaines de ces idées en acte ? \_\_\_\_\_
- Pensez-vous réellement que vous risquiez de mourir ? \_\_\_\_\_

#### INTENTION SUICIDAIRE - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Non présent.		Pensées occasionnelles d'être fatigué de vivre.  Pensées occasionnelles d'automutilation.  Aucune idée ou plan de suicide.	Sentiment que ce serait mieux d'être mort.  Idées suicidaires avec plan vague.  Capable d'être distrain de ses pensées avec un certain effort.  OU  Actes mineurs d'automutilations (légères égratignures, etc.)	Idées suicidaires plus fréquentes avec plan associé.  Peut envisager une tentative avec un plan défini.  OU  Tentatives impulsives utilisant une méthode non - létale ou en sachant pouvoir être sauvé.	Expression claire d'une volonté de mourir (de se tuer).  OU  Tentative potentiellement sérieuse ou mortelle mais il existait une possibilité d'être sauvé.	Plan et tentative spécifique- ment définis.  OU  Tentative sérieuse qui aurait pu être fatale.

Date de début : | | | | | |

Date de fin : | | | | | | OU  En cours

Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion  OU  3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion  OU  Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion  OU  Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 7.4 SAUTES D'HUMEUR / LABILITÉ DE L'HUMEUR

- Avez-vous eu des sautes d'humeur récemment ?
- Avez-vous senti que votre humeur variait de haut en bas sans raison apparente ?
- Vous sentez-vous joyeux un moment puis triste (ou irritable) la minute suivante, sans pouvoir l'expliquer ?
- A quelle fréquence cela se produit-il ?
- Est-ce que cela survient en réponse à une prise de drogue ou à certains événements ? Est-ce que les autres ont fait des commentaires à ce sujet ?
- Combien de fois est-ce arrivé ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### SAUTES D'HUMEUR - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Pas de sautes d'humeur rapportées ou constatées.		Le sujet rapporte ressentir des changements d'humeur plus facilement que d'habitude.  Changements plus marqués en réponse à des événements externes.  Non remarqué / rapporté par les autres.	Le sujet rapporte des changements d'humeur plus extrêmes.  Sentiment que l'humeur est quelquefois hors contrôle.	Expériences de sautes d'humeur plus envahissantes.  Notées par les autres.  Pénibles.  Interfèrent avec les activités normales.	Sautes d'humeur expérimentées presque tous les jours.  Interférence significative avec les activités normales.	Le sujet rapporte que l'humeur change constamment et est complètement hors contrôle.  Incapable de maintenir un niveau d'activité normal.

Date de début : | | | | | |

Date de fin : | | | | | | OU  En cours

Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 7.5 ANXIÉTÉ

- Vous êtes-vous senti nerveux ou anxieux récemment ? Y a-t-il une raison pour cela ? Combien de fois vous êtes-vous senti ainsi ?
- Pendant combien de temps ce sentiment a-t-il duré ?
- Avez-vous eu des moments de panique dernièrement ?
- Avez-vous eu des moments où votre souffle était coupé, le cœur battant rapidement, les mains humides, un picotement des doigts, etc. sans raison apparente ?
- Avez-vous une phobie / avez-vous peur des chiens, des araignées, des endroits clos, de la foule, etc. ?
- Vous êtes-vous senti nerveux en présence des autres récemment (différencier l'anxiété sociale de la méfiance) ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### ANXIÉTÉ - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucun signe d'anxiété, aucune inquiétude rapportée.		Préoccupations mineures.  Capable de s'en distraire, d'oublier.  OU  Légères signes physiques d'anxiété.	Préoccupations modérées mais le niveau de l'anxiété reste dans une gamme appropriée à l'événement.  OU  Symptômes physiques modérés d'anxiété.	Niveau d'anxiété interférant légèrement avec les activités normales.  Quelques préoccupations sur le déclenchement possible d'une crise  OU  Signes physiques plus marqués.	Préoccupations plus marquées avec de la peur, un sentiment de crainte.  OU  Symptômes physiques d'anxiété et d'angoisse.  Envahissant.	Niveau d'anxiété invalidant, sentiment de panique, terrifié.

Date de début : | | | | |

Date de fin : | | | | | OU  En cours

#### Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

#### Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance.

## 7.6 TOC

- Avez-vous eu des pensées intrusives ou angoissantes qui tournent dans votre tête ou qui reviennent sans cesse dans votre esprit et que vous ne pouvez pas arrêter ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous certains comportements répétitifs que vous vous sentez obligé de faire ? \_\_\_\_\_
- Est-ce qu'il y a des choses que vous faites pour éviter aux "mauvaises choses" d'arriver (rituels, superstitions, etc.) ? \_\_\_\_\_
- Est-ce que vous devez faire les choses d'une certaine façon, sinon vous vous sentez extrêmement anxieux ? \_\_\_\_\_
- Est-ce que vous vérifiez des choses de façon répétitive, comme fermer la lumière, vérifier les appareils électriques ou à gaz, vérifier que la porte soit bien fermée, etc. ? \_\_\_\_\_

### TOC - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucune pensée obsessionnelle ou rumination.  Aucun comportement compulsif.		Quelques ruminations ou compulsions rapportées mais n'interférant pas avec les activités normales.  Peu de temps passé  Capable d'en être distrait.	Quelques comportements compulsifs en réponse aux pensées obsessionnelles mais le sujet est capable de les contrôler.  OU  Les compulsions ne gênent pas les autres activités.	Pensées obsessionnelles qui déconcentrent le sujet.  Interfèrent avec la capacité à accomplir le travail / les études  OU  Les compulsions ne sont pas restreintes à la maison ou à l'environnement privé.	Pensées ou compulsions obsessionnelles très pénibles.  OU  Compulsions presque constamment remarquées par les autres.	Pensées obsessionnelles de nature quasi-déirante.  OU  Compulsions qui interfèrent avec les autres activités ou menacent la santé physique (c'est -à-dire amasser des ordures, nettoyage excessif du corps).

Date de début : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Date de fin : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| OU  En cours

Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion  OU  3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion  OU  Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion  OU  Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 7.7 SYMPTÔMES DISSOCIATIFS

**Dépersonnalisation :**

Avez-vous déjà eu l'impression d'être irréel, comme si vous étiez à l'extérieur de votre propre corps ?  
Ou qu'une partie de votre corps ne vous appartenait pas ?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Déréalisation :**

Note : voir aussi Idées Nihilistes, p.2.  
Avez-vous déjà eu l'impression que les choses autour de vous étaient irréelles ?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Problèmes de dissociation de la mémoire :**

Note : voir aussi Changements Cognitifs, p.8  
Vous êtes-vous retrouvé loin de vos déplacements habituels sans vous rappeler comment vous vous étiez retrouvé là-bas ?  
Étiez-vous stressé à ce moment là ?

---

---

---

---

---

---

---

---

### SYMPTÔMES DISSOCIATIFS - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Pas de sentiment de dépersonnalisation / dissociation		Légers sentiments de dépersonnalisation / déréalisation.  Pas gênant, ni angoissant.	Expériences dissociatives plus marquées.  Quelques préoccupations exprimées par le sujet mais pas de façon marquée.	Expériences dissociatives associées avec un accroissement des préoccupations.  Angoisse à propos de ces expériences.	Détresse due aux expériences dissociatives.  Interfère d'une certaine façon avec les activités habituelles (c'est-à-dire doit quitter le travail / l'école / l'événement social).	Sentiments de dépersonnalisation / de déréalisation extrêmement angoissant.  Sentiment d'une extrême distance d'avec les autres.  Périodes où le sujet est incapable de décrire ce qu'il était en train de faire, où il était, etc.

Date de début :  /  /

Date de fin :  /  /  OU  En cours

**Fréquence et Durée**

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion <b>OU</b> Plusieurs fois par jour	Continuellement

**Profil des symptômes**

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance



**7.8 DIMINUTION DE LA TOLÉRANCE AU STRESS HABITUEL**  
(SYMPTÔME DE BASE DE HUBER)

- Avez-vous remarqué un changement dans la façon dont vous gérez le stress quotidien ? \_\_\_\_\_
- Vous êtes-vous senti moins capable de gérer ou de moins bien tolérer le stress quotidien qu'auparavant ? \_\_\_\_\_
- Lorsque vous êtes soumis aux stress du quotidien, êtes-vous devenu plus irritable, inquiet, tendu, nerveux ou anxieux ? \_\_\_\_\_
- Avez-vous trouvé que des stress ordinaires augmentent les autres difficultés que vous ressentez ? \_\_\_\_\_

**DIMINUTION DE LA TOLÉRANCE AU STRESS - COTATION DE LA SÉVÉRITÉ**

0 Jamais, Absent	1 Douteux	2 Léger	3 Moyen	4 Modérément sévère	5 Sévère	6 Extrême
Aucune baisse subjective de la tolérance au stress normal.		Rares ou légers sentiments de ne pas gérer aussi bien qu'auparavant.	Se sent légèrement stressé face aux situations qui seraient normalement gérées facilement.  Légère anxiété face au stress quotidien mais encore capable de le gérer.	Sentiments plus marqués de grande anxiété ou de tension face au stress quotidien mais capable d'assumer les tâches quotidiennes.  Se sent incapable de gérer des situations plus stressantes.  Peut se sentir anxieux sans raison mais peu fréquemment.	Sentiments de grande anxiété ou de tension face au stress quotidien.  Quelquefois anxieux sans aucune raison.	Extrême incapacité, même pour des événements banaux ou des préoccupations mineures aboutissant au sentiment d'être dépassé et paniqué.  Très anxieux tout le temps, même sans raison apparente.  Incapable de s'adapter à des situations nouvelles.

Date de début : | | | | | |

Date de fin : | | | | | | OU  En cours

Fréquence et Durée

0	1	2	3	4	5	6
Absent	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	Une fois par mois jusqu'à 2 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU 3 à 6 fois par semaine pendant moins d'une heure à chaque occasion	3 à 6 fois par semaine pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Quotidiennement - pendant moins d'une heure à chaque occasion	Quotidiennement pendant plus d'une heure à chaque occasion OU Plusieurs fois par jour	Continuellement

Profil des symptômes

0	1	2
Sans relation avec une consommation de substance	En relation avec une consommation de substance et aussi à d'autres moments	Observés uniquement lors d'une consommation de substance

## 8 : CRITÈRES D'INCLUSION

### CHECKLIST DES CRITÈRES D'INCLUSION

#### GROUPE 1 : GROUPE DE VULNÉRABILITÉ

*Ce critère identifie des jeunes sujets à risque de psychose à cause de l'association d'un facteur de risque "trait" et d'une détérioration significative de l'état mental ou du fonctionnement.*

	OUI	NON
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoire familiale de psychose chez des parents du premier degré <u>OU</u> Personnalité Schizotypique du sujet</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chute de plus de 30 % du score de la SOFAS par rapport au niveau prémorbide, avérée pendant un mois qui s'est produite durant les 12 derniers mois <u>OU</u> un score de la SOFAS inférieur ou égal à 50 pendant au moins les 12 derniers mois</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CRITÈRE POUR LE GROUPE 1 - Groupe de Vulnérabilité</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### GROUPE 2 : GROUPE PSYCHOSE ATTÉNUÉE

*Ce critère identifie des jeunes sujets à risque de psychose à cause d'un syndrome psychotique infraliminaire. C'est à dire qu'ils présentent des symptômes qui n'atteignent pas le seuil fixé pour la psychose à cause d'une intensité inférieure au seuil (les symptômes ne sont pas assez sévères) ou ils présentent des symptômes psychotiques mais avec une fréquence inférieure au seuil (les symptômes ne se manifestent pas assez souvent).*

	OUI	NON
<b>2a) Intensité infraliminaire</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de la sévérité de 3-5 pour les TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE, 3-5 pour les IDÉES NON-BIZARRES, 3-4 pour les ANOMALIES DE LA PERCEPTION ou 4-5 pour le DISCOURS DÉSORGANISÉ</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de la fréquence de 3-6 pour les TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE, les IDÉES NON-BIZARRES, les ANOMALIES DE LA PERCEPTION ou le DISCOURS DÉSORGANISÉ pendant au moins 1 semaine</li> <li><u>OU</u></li> <li>• Score de la fréquence de 2 pour les TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE, les IDÉES NON-BIZARRES, les ANOMALIES DE LA PERCEPTION ou le DISCOURS DÉSORGANISÉ pendant plus de 2 occasions (éprouvées au moins 4 fois en tout).</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2b) Fréquence infraliminaire</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de la sévérité de 6 pour les TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE, 6 pour les IDÉES NON-BIZARRES, 5-6 pour les ANOMALIES DE LA PERCEPTION ou 6 pour le DISCOURS DÉSORGANISÉ</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de la fréquence de 3 pour les TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE, les IDÉES NON-BIZARRES, les ANOMALIES DE LA PERCEPTION ou le DISCOURS DÉSORGANISÉ</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b> (pour les 2 catégories)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes présents pendant l'année précédente</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b> (pour les 2 catégories)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chute de plus de 30 % du score de la SOFAS par rapport au niveau prémorbide, avérée pendant un mois qui s'est produite durant les 12 derniers mois <u>OU</u> un score de la SOFAS inférieur ou égal à 50 pendant au moins les 12 derniers mois</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CRITÈRE POUR LE GROUPE 2 - Groupe de Psychose Atténuée</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**GROUPE 3 : GROUPE BLIPS**

(Brief, Limited or Intermittent Psychotic Symptoms / Symptômes Psychotiques Brefs, Limités ou Intermittents)

*Ce critère identifie des jeunes sujets à risque de psychose à cause d'une histoire récente de symptômes psychotiques francs qui ont disparu spontanément (sans médicaments antipsychotiques) en moins d'une semaine.*

	OUI	NON
• Score de la sévérité de 6 pour les TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE, 6 pour les IDÉES NON-BIZARRES, 5-6 pour les ANOMALIES DE LA PERCEPTION ou 6 pour le DISCOURS DÉSORGANISÉ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b>		
• Score de la fréquence de 4-6 pour les TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE, les IDÉES NON-BIZARRES, les ANOMALIES DE LA PERCEPTION ou le DISCOURS DÉSORGANISÉ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b>		
• Chaque épisode symptomatique est présent pendant moins d'une semaine et les symptômes disparaissent spontanément à chaque fois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b>		
• Symptômes présents pendant l'année précédente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b>		
• Chute de plus de 30 % du score de la SOFAS par rapport au niveau pré-morbide, avérée pendant un mois qui s'est produite durant les 12 derniers mois OU un score de la SOFAS inférieur ou égal à 50 pendant au moins les 12 derniers mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CRITÈRE POUR LE GROUPE 3 - Groupe BLIPS</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**9 : SEUIL DE PSYCHOSE / SEUIL DE TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE**

	OUI	NON
• Score de la sévérité de 6 pour les TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE, 6 pour les IDÉES NON-BIZARRES, 5-6 pour les ANOMALIES DE LA PERCEPTION ou 6 pour le DISCOURS DÉSORGANISÉ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b>		
• Score de la fréquence de 4-6 pour les TROUBLES DU CONTENU DE LA PENSÉE, les IDÉES NON-BIZARRES, les ANOMALIES DE LA PERCEPTION ou le DISCOURS DÉSORGANISÉ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PLUS</b>		
• Les symptômes sont présents pendant plus d'une semaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CRITÈRE POUR LE SEUIL DE PSYCHOSE</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**10 : SEUIL DE RETRAIT DE L'ÉTUDE (LEVÉE DE L'AVEUGLE)**

	OUI	NON
• Score de la sévérité de 5 ou plus pour les COMPORTEMENT AGRESSIF / DANGEREUX ou INTENTION SUICIDAIRE ET AUTOMUTILATION	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• NOTE : Ceci doit être considéré indépendamment du degré de psychose		
<b>CRITÈRE DE RETRAIT DE L'ÉTUDE</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## **L'insight aux stades précoces des troubles schizophréniques : une revue de la littérature**

---

La schizophrénie est une maladie fréquente et grave dont la physiopathologie est encore mal comprise. Affectant l'esprit, elle se manifeste fréquemment par des anomalies perceptives, pouvant jusqu'à altérer la conscience même d'être malade (insight). Cette particularité n'est pas sans conséquence puisqu'elle péjore le pronostic évolutif en entraînant souvent un retard de prise en charge ainsi qu'en fragilisant l'adhésion thérapeutique. Les altérations de l'insight semblent exister dès les stades prodromiques (caractérisant les sujets à risque de psychose) mais dans des proportions plus faibles.

Cette revue résume les connaissances actuelles concernant l'insight aux stades précoces des troubles schizophréniques et apporte des perspectives de recherche future.

---

Mots-clés : schizophrénie, insight, état mental à risque, ARMS, ultra haut risque, UHR, revue.

### **Insight in the early stages of schizophrenic disorders: a literature review**

---

Schizophrenia is a common and serious disease whose pathophysiology is still poorly understood. Affecting the mind, it is frequently characterized by perceptual abnormalities, which can even alter the very awareness of being sick (insight). This peculiarity does not stand without consequence since it worsens the long-term prognosis by often leading to delayed medical care as well as weakening therapeutic adherence. Insight impairments seem to exist from the prodromal stages (characterizing subjects at risk of psychosis) but in smaller proportions.

This review clarifies the state of our knowledge in the matters of insight during the early stages of schizophrenic disorders and provides perspectives for future research.

---

Keywords : schizophrenia, Insight, at risk mental state, ARMS, ultra high risk, UHR, review.

