

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément FMC 100-039

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA REGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ezanville

www.EPU95-montmorency.org

LE PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE DE LA VULNERABILITE A LA TRANSITION

D'après une présentation du Docteur Stéphane Mouchabac

Psychiatre à l'Hôpital Saint Antoine

Séance du 4 février 2010

1. INTRODUCTION

1.1. EN BREF

Les schizophrénies sont un ensemble hétérogène de troubles mentaux graves par leur symptômes cliniques (dissociation, délire, retrait autistique) et par leur évolution qui désorganise en profondeur la personnalité des sujets jusqu'à la classique évolution démentielle terminale. On distingue de nombreuses formes cliniques :

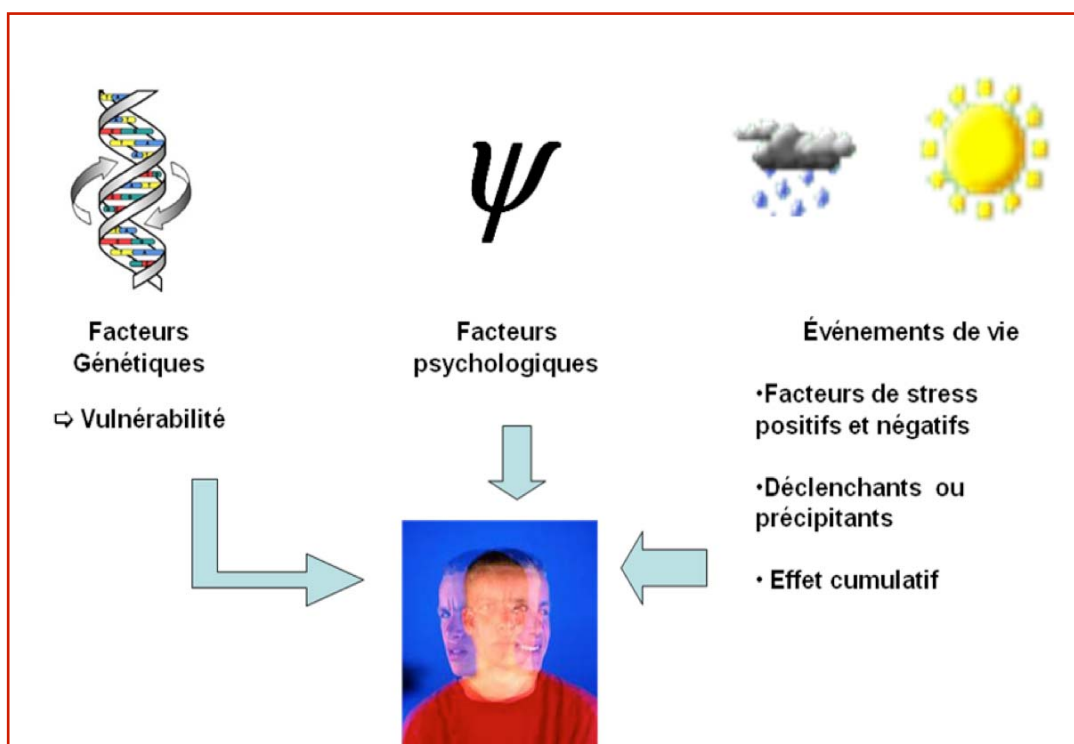
- Les délires aigus aux invasions psychotiques insidieuses ;
- Le syndrome dissociatif de l'hébéphrénie au délire paranoïde des formes du même nom ;
- Les évolutions chroniques entrecoupées d'épisodes aigus délirants ;
- Les formes productives sensibles à la chimiothérapie aux formes déficitaires plus résistantes ;
- Les troubles schizo-affectifs aux autres formes cliniques du fait de leur symptomatologie particulière et de leur bonne réponse aux thymorégulateurs ;
- Les formes stabilisées : schizophrénie simple, résiduelle, personnalité schizoïde, personnalité schizotypique.

Il s'agit d'une pathologie chronique, débutant à l'adolescence et persistant jusqu'à la fin de la vie.

L'incidence de la schizophrénie varie de 0.30 to 0.66 pour 100 000 et par an. La prévalence est de 0.85% pour 100 000 et par an sans grosses variations régionales.

Le risque de développer la maladie durant la vie est de 2.3%

1.2. UNE ORIGINE COMPLEXE



En définitive c'est la notion d'effet cumulatif qui domine...

2. LA COMPOSANTE GENETIQUE

2.2. CE QUE L'ON SAIT

Les études montrent que le risque global dans la fratrie d'un individu atteint est de 10 %, mais ce risque augmente considérablement lorsqu'un parent est également atteint, 17 %, contre 10 % lorsque aucun des deux parents n'est atteint.

Le risque de devenir schizophrène, lorsqu'un des deux parents est atteint, est de 13 %. On estime à 46 % le risque de développer une schizophrénie pour un enfant de deux schizophrènes.

Le risque de développer une schizophrénie est deux fois plus élevé dans la fratrie ou chez les enfants que chez les parents d'un proposant schizophrène. Cette différence est probablement due au faible taux de mariage des sujets schizophrènes.

2.3. LES JUMEAUX

La concordance observée est, dans toutes les études, plus grande chez les monozygotes (vrais jumeaux) que les dizygotes (faux jumeaux), cette différence de concordance est en faveur de la participation de facteurs génétiques au déterminisme de la schizophrénie.

On remarque néanmoins qu'il existe une grande hétérogénéité des taux de concordance d'une étude à l'autre puisque la concordance varie de 65 % à 30 % chez les monozygotes et de 5 à 27 % chez les dizygotes....

2.4. LA PENETRANCE INCOMPLETE

Cette notion renvoie au fait que tous les sujets porteurs de gènes de vulnérabilité n'exprimeront pas forcément la maladie.

Ainsi, selon une étude de jumeaux sur la schizophrénie, parmi les descendants de jumeaux monozygotes, le risque de devenir schizophrène est très similaire entre les enfants nés de jumeaux schizophrènes et les enfants nés de co-jumeaux non schizophrènes. Cela revient à dire que la fréquence de la schizophrénie dans la descendance de jumeaux monozygotes dont un seul est atteint est similaire, que son père ou son oncle soit atteint. C'est donc que les facteurs génétiques (communs à l'oncle et au père puisqu'ils sont jumeaux monozygotes) ont été transmis de la même manière à la descendance, et donc que certains sujets sont porteurs de gènes de vulnérabilité sans les exprimer.

2.5. LES ETUDES D'ADOPTION

Une étude. a comparé les apparentés biologiques et adoptifs de 33 sujets adoptés, devenus schizophrènes, à 33 sujets adoptés non schizophrènes. Elle a mis en évidence la priorité des antécédents familiaux biologiques vis-à-vis des antécédents familiaux éducatifs.

2.6. LES GENES POTENTIELLEMENT EN CAUSE

Les études de génétique moléculaire sur la schizophrénie sont décevantes et la liste des gènes impliqués au moins une fois dans une étude génétique sur la schizophrénie dépasse la centaine.

Les études d'association (fréquence d'un allèle dans une population atteinte par rapport à celle attendue dans la population générale) ont été le plus souvent non reproduites (risque élevé de faux positifs).

Les études de liaison (coagrégation de la maladie avec un allèle d'une génération à l'autre) sont souvent négatives.

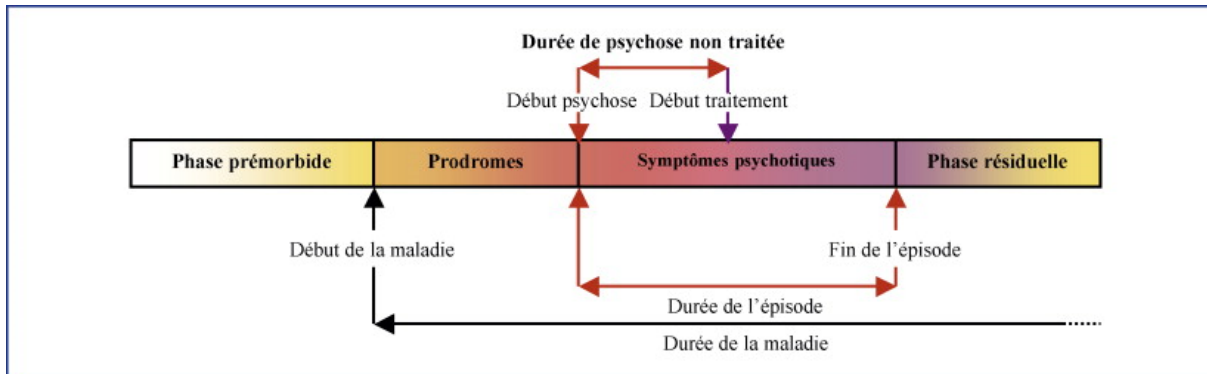
Ce qu'il retenir c'est que l'épigénétique est plus informative car elle permet de mieux appréhender la modulation de l'expression génétique sous l'influence de l'environnement, comme le stress dont on sait qu'il peut influencer sur les gènes.

3. LES PHASES EVOLUTIVES DE LA SCHIZOPHRENIE DEBUTANTE

3.1. GLOBALEMENT

Elles sont résumées par le schéma ci-dessous qui définit les 4 phases classiques de la maladie :

- La phase prémorbide
- La phase prodromique
- La phase de psychose
- La phase résiduelle.



3.2. LA PHASE PREMORBIDE

Cette phase s'étend de la naissance à l'apparition des premiers signes de la maladie. Elle peut être marquée par l'existence

- D'altérations du développement moteur : marche, trouble de la coordination, anomalies posturales,
- De difficultés cognitives responsables de performances scolaires pauvres avec troubles du langage,
- De difficultés sociales : isolement, passivité, introversion ou agressivité, problèmes de discipline, anxiété sociale.

3.3. LA PHASE PRODROMIQUE

LE PERIMETRE

Les prodromes sont définis comme des signes précoces avant-coureurs de la maladie, dont ils précèdent les manifestations caractéristiques de la phase aiguë. La période des prodromes initiaux marque le début de la maladie.

Cette phase correspond à la période entre le premier changement (noté par le sujet ou par son entourage) et l'apparition des premiers symptômes franchement psychotiques.

LES PREMIERS SIGNES PRODROMIQUES

Ils surviennent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, entre 15 et 25 ans. La durée de cette phase semble être très variable, pouvant aller de quelques jours à plusieurs années, mais est souvent prolongée. L'entrée dans cette phase est définie par des modifications du fonctionnement habituel du sujet

- Perçues par lui-même : c'est le moment où le patient note pour la première fois un changement chez lui, mais en l'absence de symptôme psychotique ; par exemple, il peut noter plus de difficultés dans la gestion du stress, de vagues sentiments dépressifs ; ces changements sont discrets, subtils et seul le patient les note
- Remarquées par son entourage : la famille ou les amis notent un changement chez le sujet, mais pas de symptôme psychotique franc ; il peut s'agir d'une humeur irritable ou de comportements inhabituels, comme dépenser beaucoup d'argent

La présence de cette période initiale caractérise la schizophrénie plus souvent que toute autre psychose, mais n'est pas spécifique de ce trouble. On distingue plusieurs périodes préalables au 1^{er} épisode

- Des symptômes non spécifiques
- Des états mentaux à risque (ARMs) qui se caractérisent par l'apparition ou l'aggravation dans les 12 derniers mois :
 - De pensées au contenu inhabituel
 - D'une suspicion/ paranoïa
 - D'anomalies perceptuelles,
- Des symptômes psychotiques brefs, limités et intermittents (BLIPS) dont la résolution est spontanée en 1 semaine

Il faut être très attentif en cas de risque génétique : 1 personne 1er degré atteinte + diminution de la GAF (30%)

LES PRODROMES

Les **prodromes précoces** sont des symptômes non spécifiques

- Retrait social
- Humeur dépressive
- Trouble de la concentration
- Diminution de la motivation
- Troubles du sommeil
- Anxiété
- 25 % : TS, violences
- Période de déclin psychosocial & de problèmes de santé

Les **prodromes tardifs** sont en fait des symptômes psychotiques atténués

- Méfiance
- Perceptions anormales
- Pensée magique, croyances bizarres
- Discours tangentiel
- Comportement étrange
- Incurie
- Affects inappropriés

Ils sont à l'origine d'une altération du fonctionnement et des changements comportementaux. Le besoin de soins est différent de celui nécessaire en face de troubles psychotiques francs.

1. Signes névrotiques : anxiété, colère/irritabilité, troubles anxieux, crises d'angoisse, symptômes hystériques, instabilité, impatience, phénomènes obsessionnels compulsifs
2. Signes thymiques : dépression, oscillations de l'humeur, anhédonie, culpabilité, idées suicidaires, perte de l'élan vital, tristesse ;
3. Modifications de la volition : perte d'énergie/fatigue, apathie/perte de motivation, perte d'intérêt/ennui ;
4. Troubles cognitifs : difficultés d'attention et de concentration, préoccupations, rêverie diurne, barrages idéiques, difficultés d'abstraction, trouble de la mémoire ;
5. Signes somatiques : troubles du sommeil, réduction de l'appétit, plaintes somatiques, perte de poids, manque d'hygiène ;
6. Modifications du comportement : retrait/isolement social, impulsivité, agressivité, comportement bizarre/perturbateur, détérioration du fonctionnement, opposition, ralentissement ;
7. Autres signes : changement dans la perception de soi, des autres et du monde, expériences perceptives inhabituelles, suspicion/méfiance, changements psychomoteurs (perte de dextérité automatique, perte de certains automatismes, interférences et blocages moteurs), phénomènes dissociatifs (déréalisation), troubles du langage (lu, entendu et expressif), augmentation de la sensibilité, troubles de l'affectivité, idées bizarres, superstition, rires immotivés, consommation de toxiques (drogues, alcool).

3.4. SYMPTOMES PRODROMAUX DE PSYCHOSE

Dans les trois quarts des cas, la phase prodromale dure environ 5 ans environ

- Un peu plus d'un an entre le 1er signe positif et l'admission
- Les formes d'apparition précoce (<21 ans) sont plus fréquentes chez les garçons.
- Il existe un décalage homme-femme de 3 à 4 ans
 - 50% des garçons ont entre 21-28 ans
 - 50% des filles ont entre 27-33 ans
- Les signes affectifs et comportementaux sont présents dans 70 % des cas

3.5. COMMENT DETECTER LES PRODROMES ?

Les symptômes de base consiste en des expériences subjectives d'expression diverses, comme :

- Un affaiblissement des fonctions cognitives
- Une altération des capacités à ressentir les émotions
- Une perte d'énergie
- Une altération des fonctions motrices, des perceptions sensorielles, des sensations corporelles, des fonctions autonomes
- Intolérance au stress

160 sujets à risque Suivis 9 ans	Devenir		Total
	Psychose +	Psychose -	
Symptôme +	77 (70%)	33	110
Symptôme -	2	48	50
	79 (49%)	81	

Sont prédictifs de transition vers la transition vers la schizophrénie, les symptômes suivants :

- Les persévérations
- Les sensations de blocage et de précipitation dans la pensée
- L'hypomanie avec ou sans dysphorie

Les facteurs prédictifs chez les patients à Ultra Haut Risque, sont les suivants

- Dépression car les sujets qui souffrent des symptômes psychotiques-like ont plus de demande d'aide
- Altération du fonctionnement qui indique que
 - le processus de détérioration a commencé
 - Une moindre capacité à s'adapter aux symptômes psychotiques-like, à la dépression et le recours de plus en plus aux substances, créant un cercle vicieux
- L'usage de cannabis
- Une moindre tolérance au stress

3.6. LA PHASE PSYCHOTIQUE

LE DEBUT DE LA PSYCHOSE

Il est défini par l'apparition des premiers symptômes psychotiques francs. Le début de la psychose survient en général chez l'adulte jeune, à un âge moyen de 25,5 ans pour l'apparition du premier symptôme négatif, de 29 ans pour le premier symptôme positif, de 30,1 ans pour le premier pic de symptômes positifs et de 30,3 ans pour la première admission en milieu hospitalier.

LES PREMIERS SYMPTOMES PSYCHOTIQUES A APPARAÎTRE

Ils sont souvent atténués, c'est-à-dire peu nombreux et peu marqués dans un premier temps mais ils vont s'associer entre eux et gagner en intensité. C'est surtout l'apparition des symptômes positifs qui conditionne le repérage de l'épisode psychotique. Dans la majorité des cas, une période d'environ un an sépare le premier symptôme positif de l'admission.

LES SYMPTOMES POSITIFS

Ils ne se développent insidieusement que dans 25 % des cas.

Les manifestations psychotiques les plus précoces sont les idées délirantes de référence et de persécution. Ces idées délirantes précèdent souvent les hallucinations qui sont le plus souvent auditives (ignorées, voire déniées par le sujet) ; une sensation de perte de contrôle de la pensée et une impression de pouvoir communiquer par télépathie peuvent survenir par la suite. D'autres expériences psychotiques comme l'imposition de la pensée, des idées délirantes d'influence, de contrôle et de grandeur peuvent également apparaître. Le sujet aura tendance à s'isoler pour fuir ce qui lui apparaît être un danger. Son discours peut se désorganiser, il peut présenter des troubles du cours de la pensée, du langage, de la logique qui se manifestent par un langage hermétique, incompréhensible. Le sujet passe d'une idée à une autre. Son comportement peut apparaître bizarre.

LES SYMPTOMES NEGATIFS

Ils sont diagnostiqués plus tardivement, alors qu'ils sont les premiers symptômes à apparaître dans 50 à 70 % des cas.

Ils se développent insidieusement dans 60 % des cas car ils sont en général plus difficiles à déceler et les patients, eux-mêmes, ne remarquent pas leurs symptômes négatifs et/ou ne s'en plaignent pas la plupart du temps : émoussement des affects, visage inexpressif, ton monotone, rareté des gestes et des mouvements corporels, perte du sourire, pauvreté du discours, augmentation du délai de réponse à une question. À ces troubles peuvent s'associer un manque d'énergie et d'intérêt, un manque de persistance au travail, une négligence dans l'hygiène et l'apparence personnelle, un manque d'énergie physique mais aussi une anhédonie et un retrait social avec diminution de l'intérêt et des activités de détente.

4. LE CONCEPT DES STADES CLINIQUES

Il permet de rationaliser l'intervention potentielle

Stade	Définition	Population cible	Intervention potentielle
0	Risque augmenté Aucun symptôme	Adolescents apparentés de 1 ^{er} degré	Promouvoir la santé mentale, éducation de la famille, éducation sur les drogues, training cognitif
1a	Symptômes légers, non spécifiques, déclin fonctionnel modeste	Screening des adolescents, adressage par les MG et les écoles	Psychoéducation familiale, TCC, réduction active des drogues
1b	Ultra Haut Risque: symptômes subliminaux, déclin fonctionnel	Adressage par MG, urgences	Psychoéducation familiale, TCC, réduction active des drogues
2	1 ^{er} épisode	Adressage par MG, urgences, spécialistes, addictions	Psychoéducation familiale, TCC, réduction active des drogues, AP2

5. L'INTERVENTION PREPSYCHOTIQUE

Les avantages potentiels sont :

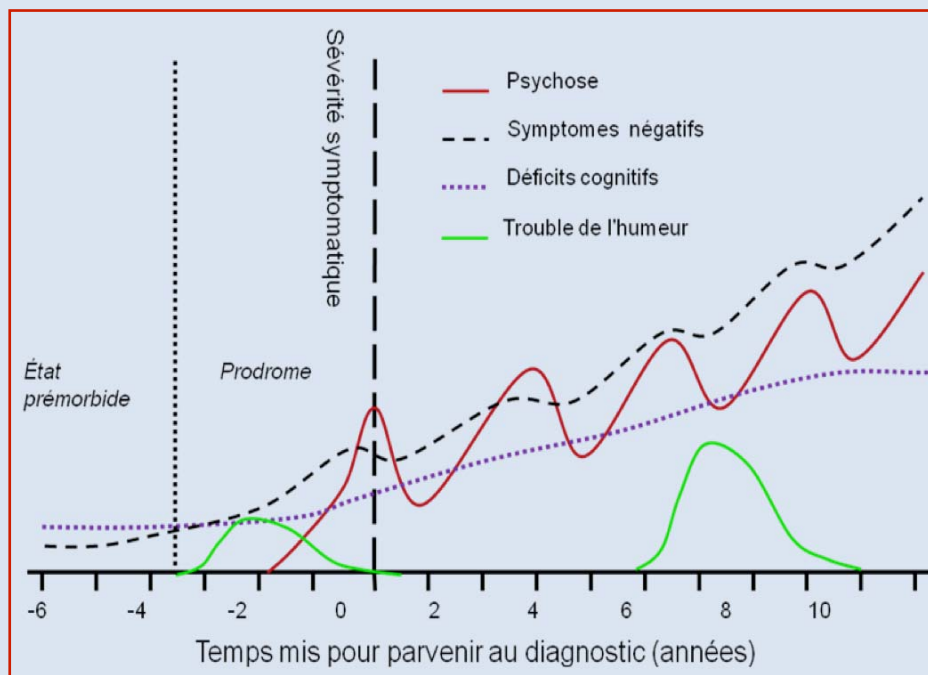
- Fournit une aide pour lutter contre le déficit psychosocial qui s'installe
- Permet d'établir les fondations de l'intervention thérapeutique
- Réduit la durée non traitée de psychose
- Possibilité de traiter les comorbidités
- Favorise la recherche

Les obstacles

- Les faux positifs (« d'abord ne pas nuire »)
- Organisation du screening perméable
- FP et FFP?
- Difficultés à adapter les leçons de la médecine

6. EN RESUME...

- Une phase de prodromes constituée de deux périodes :
 - une période de « mal être »,
 - suivie d'une période de symptômes non spécifiques
- Une phase d'émergence des premiers symptômes psychotiques ;
- Une phase de développement des symptômes psychotiques ;
- Une phase où les critères diagnostiques sont réunis.



CANNABIS ET PSYCHOSE

1. LE CANNABIS AGIT DANS LE SNC VIA LES RECEPTEURS CB1

Les récepteurs CB1 sont présynaptiques. Les ligands du récepteur sont des lipides, les endocannabinoïdes (arachidonyl-ethanolamide et 2-arachidonyl glycérol)

Ils ont un effet inhibiteur sur les synapses où ils sont impliqués.

Ils agissent sur la fonctionnalité de certains neurotransmetteurs comme le GABA, la dopamine, les endorphines.

Les structures cérébrales concernées, c'est-à-dire celles qui expriment le CB1, sont principalement le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale (système de récompense), l'hippocampe et le cervelet.

La répartition des récepteurs CB1 et des récepteurs opiacés est superposable.

2. LES EFFETS PSYCHIQUES DU CANNABIS

- Modification de la conscience
 - Perception exacerbée du son et de la lumière
 - Associations nombreuses, accompagnées d'un besoin de bavarder et de rire
- Modification de la perception du temps
- Euphorie et diminution des inhibitions
- Conscience accrue de soi
- Relâchement intellectuel, manque d'entrain
- Baisse de la productivité et de la concentration, pensée fragmentaire
 - Perturbation de la mémoire à court terme et ralentissement du temps de réaction
 - Indifférence et détachement vis-à-vis de l'environnement
- États occasionnels et atypiques de désorientation, de confusion, d'angoisse, de panique et de délire

3. SA PHARMACOCINETIQUE

C'est un complexe de plus de 400 composants, dont 61 cannabinoïdes. Le THC (Tétra-hydro-cannabinol) est l'agoniste le plus actif. Le cannabidiol (CBD), lui, possède un effet antagoniste

Une fois administré, il est d'abord absorbé par le cerveau, dans les trente minutes, puis dans le reste du corps.

Il est éliminé complètement en 2 à 3 semaines, mais il existe une accumulation et des métabolites actifs.

Il existe un effet dose- réponse (dose fumée)

- 2 mg : euphorie
- 7 mg : distorsion de la perception du temps
- 15 mg : changements des perceptions sensorielles, hallucination, délire

4. DEUX TYPES DE DANGERS POTENTIELS AVEC LE CANNABIS

LA CONSOMMATION REGULIERE (CHEZ TOUT LE MONDE...)

Elle entraîne un syndrome amotivationnel préjudiciable à la trajectoire scolaire et aux apprentissages sociaux et émotionnels

Chez les sujets à risque (encore plus important si consommation précoce), le cannabis est alors précipitant. La précocité des troubles est, alors, en soi un facteur d'aggravation du pronostic

Les pathologies concernées principalement sont l'anxiété et la psychose (transitoire, permanente chez les sujets à haut risque)

LE CANNABIS AUGMENTE SIGNIFICATIVEMENT MAIS MODEREMENT LE RISQUE DE PSYCHOSE

L'étude Andreasson – Zammit portant sur 50.087 hommes examinés à l'âge de 18 ans concluait : "

Le cannabis est un facteur de risque indépendant pour la psychose qui ne résulte pas d'un usage prodromal ou d'autres toxiques ou d'autres facteurs confondants

5. PSYCHOSE LE CANNABIS ACCENTUE UNE FRAGILITE PREALABLE

Une ré-analyse de cette étude, 27 ans plus tard révèle :

- 2% exclus (maladies psy ou somatiques graves)
- Arrêt de l'usage du cannabis
 - 65% chez les C+ qui ne développeront pas de SCZ
 - 20% chez les C+ qui développeront une SCZ $p < 0.001$

Groupe ayant consommé plus de 50 fois	OR ajusté
SCZ déclarée jusqu'à 5 ans après l'incorporation	4.7
SCZ déclarée après 5 ans après l'incorporation	2.5
Usage de cannabis seul sur la période étudiée N=1648 (3.3%)	3.7 Relation linéaire