

Détection et traitement précoce des sujets à haut risque clinique de psychose : définitions et recommandations

Résumé

Les troubles psychotiques génèrent une des plus importantes morbidités en termes d'années vécues avec une déficience fonctionnelle. La détection et l'intervention précoce de la psychose suscitent beaucoup d'intérêt, et depuis vingt ans de nombreuses études longitudinales ont informé et précisé la nature du risque à la psychose. Plus particulièrement, l'approche empirique visant à objectiver les états à haut-risque clinique pour la psychose (CHR ; Clinical High Risk) a donné lieu à des avenues de détection et d'intervention précoces prometteuses. Récemment, deux systèmes d'évaluation (Critères Ultra-Haut Risque (UHR) et critères de symptômes de base (COGNITIVE DISTURBANCES (COGDIS); perturbations cognitives) se sont imposés dans la clinique du CHR. L'Association Européenne de Psychiatrie les recommande comme critères diagnostiques visant à objectiver le syndrome de risque à la psychose. Actuellement, les données prospectives provenant d'échantillons adultes confirment la valeur des syndromes de risque pour prédire l'émergence de troubles psychotiques ; la valeur prédictive les enfants et les adolescents n'est cependant pas confirmée. Au niveau des recommandations du traitement préventif, l'Association Européenne de Psychiatrie recommande pour les patients adultes de donner la priorité aux traitements psychologiques avant d'envisager des traitements psychopharmacologiques, seulement préconisés en cas d'échec des interventions psychologiques. De plus, ces traitements préventifs doivent spécifiquement viser les comorbidités associées aux états CHR. Chez les enfants et les adolescents, la surveillance de l'évolution des états CHR est préférée à l'action préventive. Les interventions chez les jeunes devraient d'abord viser la détresse psychologique causée par les comorbidités psychiatriques, et tenir compte des spécificités propres à l'enfance, l'adolescence, et aux transitions développementales.

Mots clés : Évaluation ; Ultra-haut risque ; Schizotypie ; Schizophrénie ; Psychothérapie

Summary

In children and adolescents, psychotic disorders already represent one of the leading causes of disability-adjusted life years. During the past two decades, early detection of risk for psychosis has been intensively investigated, and particularly, predictive power for early signs of risk has been instantiated and translated clinical practice. In particular, the attenuated and transient positive symptoms of the ultra-high risk criteria, and the basic symptom criterion “Cognitive Disturbances”, open promising routes to an indicated prevention, and have recently been considered by the European Psychiatric Association (EPA) as diagnostic criteria of a psychosis-risk syndrome. The EPA recently provided evidence-based recommendations on the early detection of clinical high risk (CHR) for psychosis in patients with mental distress. In 2015, experts in the field of early detection conducted a meta-analysis reporting on studies examining conversion rates to psychosis in non-overlapping samples meeting at least one of the main CHR criteria: ultra-high risk (UHR) and/or basic symptoms criteria, examining the effects of potential moderators (different UHR criteria definitions, single UHR criteria and age) on conversion rates. In the 42 identified samples, comprising more than 4000 CHR patients who had mainly been identified by UHR criteria and/or the basic symptom criterion ‘cognitive disturbances’ (COGDIS), conversion rates showed considerable heterogeneity. While UHR and COGDIS criteria were related to comparable conversion rates until 2-year follow-up, rates for COGDIS were significantly higher for follow-up periods beyond 2 years. Differences in onset and frequency requirements of symptomatic UHR criteria, or in their different consideration of functional decline, substance use and co-morbidity, did not seem to impact on conversion rates. The ‘genetic risk and functional decline’ UHR criterion was rarely met, and only showed an insignificant pooled sample effect. However, age significantly affected UHR conversion rates with lower rates in children and adolescents. Although more research into potential sources of heterogeneity in conversion rates is needed to facilitate improvement of CHR criteria, six evidence-based recommendations for the early detection of psychosis were developed as a basis for the EPA guidance on early intervention in CHR states. The EPA guidance on early intervention aimed to provide evidence-based recommendations on early intervention in CHR states of psychosis, assessed according to the EPA guidance on early detection. The recommendations were also made by experts in the field of early intervention in psychoses and derived from a meta-analysis of current empirical evidence on the efficacy of psychological and pharmacological interventions in CHR samples. Eligible studies had to investigate conversion rate and/or functioning as a treatment outcome in CHR patients defined by the ultra-high risk and/or basic symptom criteria. Besides analyses of treatment effects on conversion rate and functional outcome, age and type of intervention were examined as potential moderators. Based on data from 15 studies ($n = 1394$), early intervention generally produced significantly reduced conversion rates at 6- to 48-month follow-up compared to control conditions. However, early intervention failed to achieve significantly greater functional

improvements because both early intervention and control conditions produced similar positive effects. With regard to the type of intervention, both psychological and pharmacological interventions produced significant effects on conversion rates, but not on functional outcome relative to the control conditions. Early intervention in youth samples was generally less effective than in predominantly adult samples. Seven evidence-based recommendations for early intervention in CHR samples have been formulated, although more studies are needed to investigate the specificity of treatment effects and potential age effects in order to tailor interventions to the individual treatment needs and risk status. Overall, age-related specificities and developmental transitions in the early detection and intervention in psychoses should be better accounted for in future research.

Keywords: Evaluation; Ultra-high risk; Schizotypy, Schizophrenia, Psychotherapy

1. Introduction

La schizophrénie constitue aujourd'hui, chez les jeunes de 10 à 24 ans, la troisième cause d'années vécues en incapacité fonctionnelle [1]. Dans ce contexte, la prévention de l'apparition des troubles psychotiques est considérée comme une action stratégique prioritaire. Les études des 20 dernières années ont propulsé l'innovation de la détection et l'intervention précoce auprès des jeunes à risque de développer des troubles psychotiques. En particulier, deux concepts pour définir les états à Haut Risque Clinique (CHR, de l'anglais *Clinical High Risk*) ont bénéficié de multiples études cliniques prospectives : (i) les critères à « ultra-haut risque » (UHR, *Ultra-High Risk*) et (ii) le concept de « symptôme de base » [2]. Plus particulièrement, les Symptômes Positifs Atténués (APS, *Attenuated Psychotic Symptoms*) et les Symptômes Psychotiques Brefs Intermittents, issus des critères UHR, ainsi que les « Perturbations Cognitives » issues des critères symptômes de bases (COGNITIVE DISturbances ; COGDIS) ont révolutionné la clinique de la détection du risque précoce aux troubles psychotiques, et ouvert à l'opportunité de prévention indiquée pour cette population [2].

2. Les critères « ultra-haut risque » (UHR)

Malgré de subtiles différences dans leur opérationnalisation, les approches UHR présentent en général les trois critères suivants [2] :

- Un ensemble de Symptômes Positifs Atténués (APS), regroupant 1) hallucinations et idées délirantes pour lesquelles la capacité critique du patient est conservée ; 2) désorganisation de la communication dont le contenu reste compréhensible, et qui peut être recadrée par l'interlocuteur ; enfin, 3) certaines caractéristiques positives de schizotypie, comme les idées de référence, l'idéation méfiante ou persécutoire, les croyances bizarres ou la pensée magique, les perceptions inhabituelles, notamment les illusions corporelles, et les pensées et langage bizarres [3]. L'APS représente environ 80% des états UHR rapportés auprès des patients à risque [2, 4].
- Un ensemble de Symptômes Psychotiques Brefs Intermittents (BLIPS, *Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*), où la perte d'*insight* et une conviction totale se manifestent mais sous le seuil diagnostique d'un trouble psychotique, notamment au niveau de la durée et la fréquence souvent insuffisantes. Dans la CIM-10, il est possible de les coder comme F28 « Autres troubles psychotiques non organiques » ou F29 « Psychose non organique, sans précision ».
- Un regroupement du Risque Génétique et Détérioration (GRFD, *Genetic Risk and Functional Decline*), consistant en une combinaison du risque génétique (défini par la présence d'au moins un parent du premier degré avec trouble psychotique ou trouble de la personnalité schizotypique), et d'une détérioration fonctionnelle ou souffrance psychologique du spectre dépressif, anxieux ou obsessionnels-compulsifs.

3. Les symptômes de base

Les symptômes de base apparaissent sous forme de perturbations discrètes, d'intensité infra clinique, que l'individu éprouve subjectivement et qui affectent l'énergie, la tolérance au stress, l'affectivité, la pensée, la compréhension du langage et la motricité. Ils apparaissent souvent avant le premier épisode psychotique, et peuvent également surgir entre les épisodes ou après les épisodes eux-mêmes. On considère qu'ils représentent l'expression psychopathologique la plus immédiate du désordre neurobiologique sous-jacent au développement de la psychose – d'où le qualificatif « de base » [5,6].

Deux systèmes de critères se recoupant partiellement utilisent les symptômes de base pour définir les états CHR de la psychose. Ils ont été développés à partir des données de l'étude *Cologne Early Recognition Study* [7], qui visait à examiner les facteurs menant au premier épisode psychotique. Le premier, dénommé COPER (de l'anglais *Cognitive-Perceptive Basic Symptoms*), consiste en dix troubles perceptivo-cognitifs. Le second, dénommées « Perturbations Cognitives » ou COGDIS, consiste en neuf symptômes de base touchant le fonctionnement cognitif :

- *Symptômes de Base Cognitivo-Perceptifs (COPER)* : Présence d'au moins un des dix symptômes de base suivants, avec une fréquence de plusieurs fois par mois, voire hebdomadaire, au cours des trois derniers mois. La première manifestation doit survenir au moins 12 mois précédant l'entretien d'évaluation, impliquant certaines des manifestations suivantes : interférence de la pensée, persévération de la pensée, pression de la pensée, blocage de la pensée, trouble de la compréhension du langage, idées de référence fugaces, déréalisation, troubles de la perception visuelle, troubles de la perception auditive, et enfin diminution de la capacité à faire la distinction entre d'une part idées et perceptions, et d'autre part l'imagination et les souvenirs réels.
- *Perturbations Cognitives (COGDIS)* : Présence d'au moins deux des neuf symptômes de base suivants, avec une fréquence hebdomadaire (ou de plusieurs fois dans un mois) au cours des trois derniers mois, impliquant les manifestations suivantes : incapacité à partager son attention, interférence de la pensée, pression de la pensée, blocage de la pensée, trouble de la compréhension du langage, trouble de l'expression langagière, idées de référence fugaces, trouble de la pensée abstraite, attention captivée par des détails du champ visuel.

4. Les recommandations de l'Association Européenne de Psychiatrie

Récemment les critères UHR et les critères des symptômes de base ont fait l'objet de recommandations formulées par l'Association Européenne de Psychiatrie (EPA, *European Psychiatric Association*) afin d'optimiser la pratique de la détection précoce du risque à développer des troubles psychotiques [2].

4.1. Les recommandations cliniques de l'EPA pour une détection précoce du risque à la psychose

Sur la base d'une méta-analyse portant sur les taux de transition pour chaque critère CHR, et en fonction du groupe d'âge des échantillons ainsi que de l'instrument d'évaluation utilisé, l'EPA a formulé des recommandations pour l'évaluation des états CHR (Tableau 1) [2]. Cette méta-analyse confirme la valeur prédictive des critères UHR (incluant APS et BLIPS) ainsi que celle du critère COGDIS relevant des symptômes de base. En ce qui concerne le critère COPER, le nombre insuffisant d'études en prévient une recommandation officielle. Pour la même raison, l'EPA s'abstient de recommander une stratification du risque, qui consisterait à combiner les différents critères CHR [2]. Une telle stratification a cependant été suggérée, pour l'instant, par deux études indépendantes, qui rapportent des taux de transition supérieurs après 1,5 ou 4 ans chez les patients avec APS/BLIPS et COGDIS, en comparaison à des patients dont les profils cliniques correspondaient exclusivement à un critère APS, ou BLIPS, ou COGDIS [8,9].

L'EPA conseille la précaution dans l'interprétation des critères UHR auprès d'enfants et jeunes adolescents (< à 16 ans) en raison des taux de transition inférieurs dans ces échantillons [10], et également sur la base des données épidémiologiques concernant la fréquence et la signification clinique d'APS dans la population générale (voir recommandation 5, Tableau 1; [2,11]).

-Insérer Tableau 1 environ ici-

4.2. Les recommandations cliniques de l'EPA pour une intervention précoce de la psychose

Diverses prises en charge chez les patients CHR ont fait l'objet de recherches visant à évaluer leur potentiel à diminuer la transition vers la psychose. Ces études portent majoritairement sur des participants adolescents et jeunes adultes (16 à 25 ans), ou adultes [12]. Au niveau méthodologique, les premières études ont évalué l'efficacité des neuroleptiques à faible dose pour traiter l'état CHR, tandis que des études plus récentes ont examiné des interventions à base de dérivés neuroprotecteurs (acides gras polyinsaturés à longue chaîne - omega-3), ou encore des approches psychothérapeutiques. Les recommandations de l'usage de neuroleptiques soutiennent uniquement une prescription dans les cas où le suivi clinique révèle une accentuation significative des symptômes UHR. Une analyse des pratiques confirme l'utilisation alternative de dérivés neuroprotecteurs, bien que le nombre insuffisant d'études à ce jour prévienne une recommandation officielle. Enfin, le traitement d'orientation cognitivo-comportementale bénéficie d'un nombre d'études suffisant pour faire l'objet de recommandation en tant que stratégie préventive pour les individus avec CHR. Les études psychothérapeutiques révèlent que l'intervention ciblée sur les symptômes dépressifs et anxieux qui accompagnent la majorité des profils CHR contribue de manière significative à la prévention ou au retard de la transition vers un trouble psychotique, et favorise également la

prévention de l'exacerbation des perturbations du fonctionnement interpersonnel et social. Pour l'ensemble des recommandations, consulter le Tableau 2.

-Insérer Tableau 2 environ ici-

5. Conclusions

La recherche clinique portant sur la détection et l'intervention précoce de la psychose, au sens d'une prévention sélective auprès des personnes suivies rapportant les premiers signes du trouble, constitue un terrain de recherche datant des vingt dernières années. Ces recherches ont déjà exercé un impact significatif dont la valeur principale s'observe dans le transfert des connaissances au service des patients et praticiens, pour qui la véritable application clinique des résultats de recherche est susceptible d'améliorer non seulement le diagnostic, mais également le pronostic à long terme des individus à risque de développer une psychose.

Selon l'avis des experts [4,13] ce champ d'études permet en outre d'éclairer certains des mécanismes sous-jacents au développement des psychoses et d'en améliorer leur cours. De plus, l'approche CHR offre des critères diagnostiques clairs, facilitant l'indication pour une prise en charge des personnes demandeuses et en besoin d'aide professionnelle. Au niveau de la détection précoce, nous soulignons la nécessité de poursuivre les recherches sur des critères qui pourraient être validés auprès des jeunes avant l'âge de 16 ans. À l'heure actuelle, les connaissances sur les traitements indiqués à chaque niveau de risque demeurent encore sommaires, et nécessitent des études d'interventions prospectives visant à non seulement valider leur efficacité, mais également à identifier les potentiels mécanismes de changement thérapeutique [2,4,12,13].

Références

- [1] Gore FM, Bloem PJ, Patton GC et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet* 2011;377(9783): 2093-102.
- [2] Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Euro Psychiatry* 2015;30: 405-16.
- [3] Debbané M, Eliez S, Badoud D, Conus P, Flückiger R, Schultze-Lutter F. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr Bull.* 2015;41(Suppl 2): 396-407.
- [4] Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry* 2013;70: 107–20.
- [5] Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull* 2009 ;35(1) :5-8.
- [6] Schultze-Lutter F, Debbané M, Theodoridou A et al. Revisiting the Basic Symptom Concept: Toward Translating Risk Symptoms for Psychosis into Neurobiological Targets. *Front Psychiatry.* 2016; 7:9.
- [7] Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(2): 158-64.
- [8] Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(3): 241-51.
- [9] Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophr Res* 2014 ;154(1-3): 100-6.
- [10] Cornblatt BA, Carrión RE, Auther A et al. Psychosis Prevention: A Modified Clinical High Risk Perspective From the Recognition and Prevention (RAP) Program. *Am J Psychiatry* 2015;172(10) :986-94.
- [11] Schimmelmann BG, Michel C, Martz-Irngartinger A, Linder C, Schultze-Lutter F. Age matters in the prevalence and clinical significance of ultra-high-risk for psychosis symptoms and criteria in the general population: Findings from the BEAR and BEARS-kid studies. *World Psychiatry* 2015;14(2): 189-97.
- [12] Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30(3): 388-404.
- [13] Yung AR, Woods SW, Ruhrmann S et al. Whither the attenuated psychosis syndrome? *Schizophr Bull*, 2012;38: 1130-34.