

Recherche translationnelle et risque psychotique à l'adolescence

Laurent Holzer

Médecin-Directeur,
RFSM, Centre de pédopsychiatrie
Chemin des Mazots 2
1700 Fribourg, Suisse

Résumé. L'essor des neurosciences a fourni de nombreuses pistes d'exploration et de compréhension des mécanismes en jeu dans le développement de la schizophrénie. La vulnérabilité génétique et l'hypothèse neurodéveloppementale sont étayées par de nombreuses observations, avec en toile de fond des anomalies neurophysiologiques, de neuro-circuiterie et de neurocognition, que l'imagerie cérébrale et différents examens complémentaires mettent en évidence. Cependant, est-ce que les biomarqueurs et les endophénotypes étudiés nous permettent d'identifier plus précisément les sujets à risque et d'offrir un traitement plus efficace pour prévenir la transition vers la psychose ? À travers une revue des études récentes et des dernières méta-analyses sur le sujet, nous aborderons les limites de l'art divinatoire fondé sur les neurosciences et les études de cohorte, ainsi que les espoirs suscités par le développement de la médecine personnalisée.

Mots clés : schizophrénie, vulnérabilité, prévention médicale, diagnostic précoce, marqueur biologique, adolescent, endophénotype

Abstract. Does translational research move us forward in identifying and treating adolescents at risk of psychosis? Development in neuroscience has led to numerous avenues for exploring and understanding the mechanisms involved in schizophrenia pathogenesis. Genetic vulnerability and the neurodevelopmental hypothesis are supported by various observations, with neurophysiological, neuro-circuit, and neurocognitive abnormalities in the background, revealed by neuro-imaging and further biological tests. However, are the biomarkers and endophenotypes studied well suited for the identification of high-risk subjects and for providing treatment in order to avoid their conversion to psychosis? Through a review of recent studies and meta-analysis, we will consider the limits of divinatory art based on neuroscience and cohort studies as well as the hopes generated by personalized medicine.

Keywords: schizophrenia, vulnerability, medical prevention, early diagnosis, biological marker, adolescent, endophenotype

Resumen. ¿Nos hace adelantar la investigación translacional en materia de identificación y tratamiento de los adolescentes con riesgo de psicosis? El auge de las neurociencias ha brindado numerosas pistas de exploración y comprensión de los mecanismos en juego en el desarrollo de la esquizofrenia. La vulnerabilidad genética y la hipótesis de neurodesarrollo están apoyadas por numerosas observaciones con trasfondo de anomalías neurofisiológicas, de neuro-circuitería y de neurocognición a las que evidencian la imagen cerebral y diferentes exámenes complementarios. ¿Nos permiten los biomarcadores y los endofenotipos estudiados identificar más precisamente los sujetos con riesgo y ofrecer un tratamiento más eficaz para prevenir la transición hacia la psicosis? Mediante un repaso de los estudios recientes y de los últimos metaanálisis sobre el tema, abordaremos los límites del arte divinador fundado en las neurociencias y los estudios de cohorte así como las esperanzas provocadas por el desarrollo de la medicina personalizada.

Palabras claves: esquizofrenia, vulnerabilidad, prevención médica, diagnóstico precoz, marcador biológico, adolescente, endofenotipo

Introduction

La schizophrénie est encore une éventualité redoutée lorsque l'adolescence se complique de différents symptômes d'allure psychotique. Une avancée importante repose sur l'identification des sujets à risque élevé

de développer une psychose. Or, cette pathologie est marquée par une grande hétérogénéité clinique et son étiologie n'est toujours pas élucidée. Les études sur les sujets à haut risque se sont succédé depuis une vingtaine d'années et une multitude de variables « neuroscientifiques » se sont ajoutées aux éléments cliniques, dans la perspective aussi bien d'affiner le diagnostic que le pronostic. Or, la prévention de la « conversion » à la psychose n'est toujours pas acquise.

Correspondance : L. Holzer
<holzerl@rfsm.ch>

Après une perspective historique et quelques définitions, nous ferons le point sur « où en sommes-nous sur les plans clinique, neuropsychologique, neurophysiologique, neurobiologique, dans l'imagerie et en génétique ? ». Nous aborderons ensuite la question des traitements préventifs actuels, à savoir l'utilisation des antipsychotiques, mais aussi des antioxydants, comme les oméga 3, la minocycline ou la N-acétyl-cystéine, et également des approches non pharmacologiques.

L'historique des principaux développements de la connectomique [1] dans la schizophrénie remonte à 1845, date à laquelle Griesinger avance que les pathologies mentales sont des troubles du cerveau. C'est en 1988 que la première évidence d'une dysconnectivité dans la schizophrénie apparaît, avec l'imagerie par émission de positons. En 1995, Friston & Frith [2] soutiennent l'hypothèse de la dysconnectivité. En 2005, Sporns & al. [3] introduisent le terme de connectome. Le connectome est le plan complet des connexions neuronales d'un cerveau et l'introduction à l'étude des connectomes est la connectomique. À l'échelle microscopique, elle décrit la disposition des neurones et des synapses dans tout ou partie du système nerveux d'un organisme.

C'est finalement l'hypothèse neurodéveloppementale qui domine la compréhension de la schizophrénie depuis une vingtaine d'années. Cette hypothèse stipule qu'une première vague va affecter le système nerveux central autour de la période périnatale, qui comprend la gestation et le postnatal ; période au cours de laquelle les infections virales, les carences alimentaires ou l'hypoxie néonatale ou encore les anomalies génétiques vont constituer un premier « hit » (coup) qui affecte le système nerveux central. Les effets de ce premier « hit » sont relativement silencieux jusqu'à l'adolescence, où un deuxième « hit », en lien avec les aspects neurobiologiques de la maturation cérébrale avec le « *synaptic pruning* » ou encore des événements de vie qui génèrent un stress et qui va contribuer au déclenchement de symptômes prodromaux, susceptibles de se compliquer d'un premier épisode psychotique. Les symptômes prodromaux peuvent aussi rester à un niveau infraclinique ou régresser pour disparaître. L'évolution après un premier épisode psychotique est variable ; le taux de réponse sous traitement varie de 18 % à 65 % et mène à la rémission dans environ 40 % des cas ; le taux de rechute est à un an de 37 %, à deux ans de 50 %, à trois ans de 64 %, à quatre et cinq ans de 80 %. Le rétablissement concerne 10 % à 20 % des patients, la rechute 50 % à 60 % et la résistance au traitement est estimée à 10 % dans les premiers épisodes psychotiques [4]. Ces chiffres illustrent que la schizophrénie reste une pathologie difficile à traiter, même si le pronostic reste ouvert.

La recherche translationnelle

Pour John Hutton, du Cincinnati Children's Hospital Medical Centre, « La médecine translationnelle trans-

forme les découvertes scientifiques émanant d'études de laboratoire, de population ou d'études cliniques, en nouveaux outils et applications cliniques qui améliorent la santé humaine en réduisant l'incidence, la morbidité et la mortalité des maladies ».

La translation peut s'opérer du laboratoire au chevet du patient et réciproquement, mais également de l'animal à l'humain ou d'une technique de laboratoire à une autre ou encore de l'hôpital universitaire vers les praticiens privés.

Le modèle translationnel des 4T propose les séquences suivantes :

- T1 : de la découverte scientifique fondamentale à l'application clinique potentielle,
- T2 : les directives fondées sur des preuves, avec les connaissances sur l'efficacité,
- T3 : les soins ou les interventions cliniques (connaissances appliquées),
- T4 : la santé d'une communauté ou d'une population (connaissances de santé publique).

La difficulté réside dans le fait que passer de T1 à T2 ou T3 peut prendre de très nombreuses années.

Biomarqueurs

Les biomarqueurs sont indicateurs de la présence d'une pathologie spécifique et de la sévérité du processus biologique, mais aussi des résultats thérapeutiques attendus. Ils sont utiles pour le patient afin de différencier des sous-types d'une même pathologie qui pourraient avoir une réponse au traitement différente, mais aussi pour évaluer la sévérité de la maladie, et éventuellement pour monitorer la progression de la maladie. Les biomarqueurs peuvent être des marqueurs de « trait », avec des anomalies en lien avec la pathologie qui perdurent, ou des marqueurs « d'état » avec des anomalies épisodiques qui sont liées aux symptômes, et enfin des marqueurs séquentiels avec des anomalies en lien avec la progression de la maladie.

Endophénotypes

Les endophénotypes constituent un sous-groupe des biomarqueurs, qui eux représentent la vulnérabilité à la maladie, mais pas la maladie en soi. Un endophénotype est un intermédiaire entre le génotype et le phénotype. Les endophénotypes doivent ainsi être présents chez la majorité des patients, doivent être « trait » dépendants plutôt « qu'état » dépendants, et ils doivent également être présents chez les apparentés sains. Les endophénotypes sont évalués par des méthodes objectives de laboratoire et non par l'observation clinique.

La perspective translationnelle dans la schizophrénie avait déjà été modélisée par Thomas Insel [5]. Il propose un modèle avec un premier axe représentant les découvertes technologiques, biologiques et en sciences cognitives. Un deuxième axe concerne l'accès aux connaissances scientifiques, qui doit être suivi par leur

intégration dans la clinique et le traitement, pour ensuite permettre leur application et *in fine* l'intégration sociale des patients. Le troisième axe concerne l'application translationnelle de ces découvertes, qui commence par le diagnostic, avec les symptômes d'apparition tardive et le traitement pour un premier épisode psychotique, et qui devrait évoluer par une meilleure connaissance de la pathophysiologie vers un diagnostic biologique permettant une détection précoce et le traitement des troubles cognitifs. Puis à un stade encore plus avancé de la recherche translationnelle, cette dernière devrait offrir des soins personnalisés, avec des stratégies de prévention de la schizophrénie et des thérapeutiques qui permettent de guérir de cette pathologie. Force est de constater que dix ans plus tard, nous sommes peu avancés dans cette perspective translationnelle, toujours à la recherche de biomarqueurs pour la détection précoce et le pronostic, encore en difficulté pour traiter les déficits cognitifs de manière efficace, et loin des perspectives de guérison.

Situation actuelle

Clinique

Il existe un consensus autour des sujets à haut risque et leur définition, mais par sur la dénomination ; en effet, « *high risk* (HR) », « *clinical high risk* (CHR) », « *ultra high risk* (UHR) », « *at risk mental state* (ARMS) », « *attenuated psychotic state* (APS) », etc. De même, pour qualifier l'évolution vers la psychose, nous sommes passés d'une période où c'est le terme « transition » vers la psychose qui prédominait, à maintenant où le terme de « conversion » domine. Le terme « conversion » est issu de l'anglais et n'a probablement pas la même portée dans cette langue qu'en français, mais force est de constater que la transition évoque mieux le continuum que la « conversion », qui laisse entendre une vision dichotomique en tout ou rien. Or, la dénomination est importante [6], car elle favorise ou non la compréhension, l'acceptation du diagnostic et peut contribuer au bout du compte à la stigmatisation en lien avec la pathologie mentale qu'elle désigne. Relevons qu'en cette année 2018, la médaille d'or du CNRS a été remise à Barbara Cassin, philologue, qui souligne l'importance des mots. En effet, il n'est pas anodin d'être qualifié « à risque », peut-être encore moins à « haut risque » et certainement encore plus problématique à « ultra haut risque ». De nombreux pays asiatiques ont renoncé à utiliser le terme « schizophrénie », avec sa portée sémantique de fractionnement de l'esprit, pour utiliser des termes moins pesants ou marquants pour la même pathologie, en se référant à une terminologie désignant les problèmes en amont de connectivité. Et c'est bien dans une perspective de déstigmatisation que ces pays asiatiques, dont le Japon, ont renoncé au terme de « schizophrénie ».

Les sujets à risque sont composés de patients qui présentent des symptômes psychotiques atténués (représentent 80 % des états « hauts risque »), d'autres qui présentant des symptômes brefs limités et intermittents et enfin un troisième groupe qui présente un déclin du fonctionnement, avec un risque génétique par la présence d'un parent au premier degré atteint de schizophrénie ou qui présente une personnalité schizotypique. Ces sujets à « haut risque » sont évalués avec principalement deux outils, le « *Structured Interview for Prodromal State* (SIPS) » développé par les équipes américaines ou le « *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State* (Caarms) » développé par les équipes australiennes. Les symptômes de base peuvent être évalués par la « *Schizophrenia proneness instrument for children and youths* » (SPI-CY), outil développé par Schultze-Lutter [7], qui permet de différencier deux ensembles de critères :

- les symptômes de base cognitivo-perceptifs (Coper),
- les critères de perturbation cognitive (Cogdis).

Le risque de transition dans cette population à haut risque est de 18 % à six mois, 22 % à un an (alors que dans la population générale le risque est de 0,015 %), 29 % à deux ans et 36 % à trois ans, selon l'étude la plus fréquemment citée à ce sujet [8]. À partir des outils d'évaluation de cette population, des équipes ont tenté de définir des calculateurs de risque à partir de la SIPS [9]. Ces calculateurs de risque, définis sur une population restreinte et étudiés de manière longitudinale pour obtenir un taux de conversion à la psychose, ont généralement une bonne spécificité de l'ordre de 70 % à 80 %, mais une faible sensibilité de l'ordre de 30 %.

Nosographie

Les classifications catégorielles ont du mal à saisir l'essence du phénomène clinique et de la maladie que constitue la schizophrénie, probablement trop hétérogène, aussi bien dans ses causes que dans son expression, pour pouvoir être appréhendée par des catégories. Les classifications syndromiques internationales constituent ainsi un obstacle à la recherche clinique et plus fondamentale, en raison d'une trop grande hétérogénéité des patients qu'elles classifient. Il y a déjà plus de quarante ans que Spitzer avait perçu cette hétérogénéité des patients dont le DSM, trop catégoriel, ne rendait pas suffisamment compte et il proposait une nouvelle classification RDC (*Research Diagnostic Criteria for a Selected Group of Functional Psychoses*) [10], qui intégrait des dimensions génétiques et psychobiologique au diagnostic de psychose, afin d'optimiser l'homogénéité des groupes de patients. Ce principe a été repris depuis une dizaine d'années par le NIMH aux États-Unis à travers la classification RDoC (*Research Domain Criteria*)¹.

¹ <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.html>.

Cette classification propose une approche différente, matricielle, pour l'étude des maladies, qui intègre les différents niveaux pathophysiologiques : de la génomique jusqu'à l'autoquestionnaire clinique, en passant par la neurophysiologie, l'imagerie cérébrale, la cognition sociale, etc. Cette approche se fonde sur un modèle de la maladie mentale, qui commence par des gènes, qui en s'exprimant vont donner des molécules, qui à leur tour participent à la création de cellules, qui vont elles s'organiser en circuits et fonctionner de manière physiologique, avec des neuromédiateurs, pour fournir la base de comportements qui pourront faire l'objet d'une observation clinique et également d'auto-observation, qui ensuite nourriront des paradigmes sur le fonctionnement mental normal et pathologique.

Neuropsychologie

L'atteinte des fonctions cognitives dans de nombreux domaines débute bien avant l'apparition des premiers signes cliniques [11]. Les efforts pour définir les différents domaines cognitifs à l'œuvre dans le fonctionnement mental, ont permis de distinguer sept facteurs cognitifs et une dimension de cognition sociale, qui est relativement unitaire et qui sert de médiateur entre les déficits neurocognitifs et les résultats fonctionnels chez les patients. L'évolution fonctionnelle de la maladie et la qualité de vie dépendent avant tout des déficits cognitifs (et de la symptomatologie négative) présents au début des troubles [12]. Les déficits dans la mémoire verbale et la cognition sociale constituent les marqueurs les plus robustes d'une évolution défavorable. La transition vers la psychose est plus particulièrement associée à des déficits de la fluence verbale et du fonctionnement mnésique. La batterie de tests cognitifs « Matrices », utilisée depuis quinze ans dans l'évaluation des troubles cognitifs dans la schizophrénie, montre que tous les domaines de fonctionnement sont affectés : la vitesse de traitement, l'attention-vigilance, la mémoire de travail, l'apprentissage verbal, l'apprentissage visuel, le raisonnement et la résolution de problèmes et la cognition sociale. Les scores comparatifs entre les patients adultes schizophrènes et les adolescents montrent que ces derniers sont moins impactés que les adultes, hormis pour le domaine du langage évalué par la RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) de Christopher Randolph [13]. Alors que les patients adultes sont à -1 jusqu'à -2 déviation standard, les adolescents sont généralement entre -0,5 et -1 déviation standard, ce qui souligne l'importance de l'intervention précoce, afin d'éviter la détérioration sur le plan des fonctions cognitives.

Neurobiologie

L'hypothèse dopaminergique est la cible des traitements antipsychotiques classiques, qui ont des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminer-

giques D2. L'hyperdopaminergie serait responsable des symptômes positifs essentiellement. À relever que l'innervation du cortex préfrontal par des neurones dopaminergiques augmente massivement à l'adolescence [14].

L'hypothèse glutamatergique est issue de la constatation que les antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine et la phencyclidine génèrent des symptômes psychotiques. Par ailleurs, on observe dans la schizophrénie une réduction des neurones glutamatergiques et aussi de l'arborisation et des épines dendritiques [15]. L'encéphalite à anticorps anti-NMDA, qui génère des symptômes psychotiques massifs, étaye également cette hypothèse.

Les fonctions GABAergiques sont perturbées dans la schizophrénie, avec une hypofonction des neurones à parvalbumine GABAergiques préfrontaux. Ces cellules sont indispensables à la genèse des profils d'activité corticale comme la fréquence gamma d'oscillation qui est perturbée dans la schizophrénie, et qui semble en lien avec la « dysconnectivité » cérébrale [16].

Le cannabis est également un facteur de risque en soi pour la schizophrénie, d'autant plus élevé que la consommation a débuté tôt. Ce facteur de risque a également un effet dose [17].

Plus récemment, le microbiote intestinal a été évoqué comme biomarqueur dans la schizophrénie [18].

L'occupation des récepteurs D2, notamment au niveau striatal, constitue également une variable d'intérêt. Elle peut être étudiée grâce à l'imagerie utilisant l'iode 131 marquant des agonistes des récepteurs D2. Une étude espagnole [19] montrait qu'il existe un lien entre l'occupation des récepteurs D2 et l'ajustement prémorbide. L'utilisation de l'imagerie Spect, avec des ligands des récepteurs D2 marqués à l'iode 123, estimait l'occupation des récepteurs D2 par le ratio de capture striatal sur le ratio de capture occipital. Dix-huit patients, avec un premier épisode psychotique non traité, ont été inclus dans cette étude, avec 18 contrôles. Parmi les 18 patients, 11 ont évolué vers une schizophrénie, parmi lesquels 10 avaient un ratio élevé D2 striatal/occipital au-dessus de 1,8. Dans cette étude, un ratio élevé au-dessus de 1,8 prédit l'évolution vers la schizophrénie, avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 90 %.

Neuro-inflammation et stress oxydatif

Les interneurons à parvalbumine corticaux seraient impliqués dans les symptômes positifs et négatifs, ainsi que dans les troubles cognitifs à travers l'hypofonction des récepteurs NMDA [20]. Ces interneurons sont sensibles à l'inflammation et au stress oxydatif durant la période périnatale et péripubertaire. Le dysfonctionnement de ces neurones pourrait entraîner des anomalies dans le système dopaminergique par perte de l'inhibition des cellules pyramidales dans l'hippocampe.

Une neuro-inflammation et une réponse immunologique anormale sont retrouvées dans un sous-groupe de patients, dont la mère avait contracté une infection durant la grossesse [21]. Par ailleurs, la génétique retrouve les gènes impliqués dans le complexe majeur d'histocompatibilité HLA, qui augmente le risque de développer une schizophrénie [22].

Les marqueurs inflammatoires périphériques sont retrouvés dans les premiers épisodes et sont corrélés à la sévérité de la psychopathologie et des troubles cognitifs associés. Chez les patients schizophrènes, on retrouve un état inflammatoire chronique, avec une diminution des cytokines anti-inflammatoires et une augmentation des cytokines pro-inflammatoires [23].

L'imagerie PET du « mitochondrial 18 Kda *translocator protein* (TSPO) » mesure l'activation de la microglie et permet d'étudier la neuro-inflammation *in vivo* [24]. Les études dans la schizophrénie sont pourtant restées négatives à ce stade. Si l'implication du stress oxydatif est par contre validée dans des modèles animaux, cela reste moins clair dans les études cliniques.

Le statut antioxydant total + le *red blood cell* (RBC) catalase et les nitrites plasmatiques seraient un marqueur « d'état » alors que le *red blood cell* (RBC) superoxyde dismutase serait lui un marqueur de « trait ».

Les mécanismes en jeu dans le stress oxydatif renvoient à des facteurs génétiques et environnementaux, qui conduisent à un stress oxydatif en lien avec la neuro-inflammation, qui va entraîner une hypofonction des récepteurs NMDA et contribuer au dysfonctionnement des interneurons à parvalbumine générant un déséquilibre entre l'activité excitatrice et inhibitrice des neurones qui conduisent ainsi aux symptômes psychotiques [25].

Neurophysiologie

Les anomalies neurophysiologiques retrouvées dans la schizophrénie reflètent une anomalie du filtrage sensoriel, et, lorsque le filtrage sensoriel est fragmenté et inefficace, la conséquence est une fragmentation sur le plan cognitif et une forme de désorganisation sur le plan du fonctionnement psychique [26].

Dans le cadre d'une collaboration avec l'EPFL, nous avons pu mettre en évidence, avec Mickaël Herzog, que pour les adolescents souffrant de psychose, comparés à des témoins, la variable de l'intervalle entre les stimulations doit être majorée pour les patients souffrant de psychose, afin que l'effet visuel du « *shine through* » apparaisse. Les anomalies de la poursuite oculaire constituent également un endophénotype, avec des difficultés plus marquées chez les patients, qui existe cependant à moindre degré chez les apparentés sains [27].

Imagerie

La base biologique supposée dans la physiopathologie de la schizophrénie implique de retrouver des

anomalies structurelles et fonctionnelles au niveau cérébral. C'est effectivement des anomalies dans de nombreuses régions qui sont retrouvées, notamment un amincissement des cortex frontal et temporal [28].

Le risque de développer une schizophrénie est associé à une réduction de la matière grise plus prononcée à gauche, dans les régions fronto-temporales et limbiques, et des changements de la substance blanche, avec une connectivité cérébrale altérée [29].

Nous pouvons à l'heure actuelle nous appuyer sur une approche multimodale, qui évalue les changements structurels et fonctionnels, en combinant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle structurelle par la « *Voxel Based Measurement* (VBN) » et l'imagerie par diffusion de tenseurs (DTI) [30].

La connectivité fonctionnelle dans les états de repos (*resting state*) est réduite dans les cortex sensorimoteurs [31]. L'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) est réduite dans les tâches de mémoire de travail.

Relevons qu'une imagerie « génétique » se développe et cherche à déterminer par exemple l'activation préfrontale pour la mémoire de travail et l'influence des gènes COMT (catecholamine O méthyltransferase), NRG1 (Neuregulin 1), DISC1 (*disrupted in schizophrenia 1*) [32].

Les puzzles de données d'imagerie cérébrale pour les patients permettent de générer un modèle de classification par neuro-imagerie multivariée (utilisant une approche de « *cross validation* » et de « *machine learning* ») [33]. Cette approche permet de différencier les patients des contrôles avec une précision de 80 % pour la schizophrénie et de 88 % pour les différencier des troubles bipolaires. Or, si cette approche est pertinente pour une cohorte spécifique étudiée, elle reste difficile à généraliser aux patients qui ne font pas partie de la cohorte d'étude.

Génétique

Les études sont particulièrement conséquentes, celle du « *schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium* », de 2014, porte sur 113 075 contrôles et 36 989 cas de schizophrénie. Les progrès en génétique n'ont cependant pas permis de trouver le gène de la schizophrénie. Les études « *Genom Wide Association* (GWAS) » ne fournissent que de faibles *odd ratio* (environ 1,2) et ne conviennent pas à l'échelon individuel. À l'inverse, les études « *Copy Number Variations* (CNV) » fournissent de forts *odd ratio* (de 10 à 15), mais ces microdélétions ou duplications ne concernent que 5 % des patients [33].

L'épigénétique, par contre, résume les modifications d'ADN ou de chromatine qui jouent un rôle crucial dans la régulation de nombreuses fonctions génomiques et dans les interactions gènes-environnement. Les modifications de méthylation des histones peuvent être transmises sans modification de la séquence d'ADN.

Une étude récente d'épigénétique de Kebir *et al.* [34] montre qu'il existe des changements méthylomiques pendant la transition vers la psychose. L'étude des variations de méthylation pour 411 947 cytosine-phosphate-guanine (CpG), avec une analyse en cluster, montre que le top 100 des CpG sites distinguent correctement les convertis et les non-convertis à la psychose.

Biomarqueurs pour la détection des psychoses fonctionnelles

L'intérêt d'un screening pour les psychoses fonctionnelles a été étudié par Fryar-Williams & *al.* [35]. Ces auteurs ont développé et validé un modèle basé sur la biochimie, le timing neurosensoriel et la performance finale visuelle et auditive avec 21 biomarqueurs.

Toutes ces variables peuvent être évaluées en cabinet médical durant 45 minutes, avec des tests de traitement de l'information visuelle et auditive et le prélèvement d'échantillons sanguins (vitamines, cofacteurs de la synthèse des catécholamines, voies métaboliques) et urinaires (catécholamines et hydroxyproline qui est un marqueur de stress oxydatif). Les résultats à propos de 67 patients et 67 contrôles adultes montrent chez les patients un déficit en folate en vitamines D et B6, une élévation du zinc, des catécholamines et du marqueur de stress oxydatif. Les patients présentent également des déficits dans la vision périphérique et dans l'audition, dans la vitesse de traitement de l'information auditive et visuelle et dans les performances d'écoute dichotique. Les courbes ROC pour le set des 21 biomarqueurs montrent qu'en utilisant les six domaines suivants : catécholamines, nutrition biochimique, domaine visuel, auditif, oreille moyenne, il est possible de distinguer les patients des témoins, avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 80 % environ.

Perspectives thérapeutiques

Le traitement antipsychotique

Il ne permet pas d'éviter la transition vers la psychose. L'étude nord-américaine sur les prodromes NAPLS (*North American Prodrome Longitudinal Study*) n'a pas montré de supériorité de l'olanzapine sur le placebo pour éviter la transition vers la psychose [36]. De même, en Australie, la rispéridone n'a pas montré de supériorité par rapport au placebo dans une perspective préventive [37].

La revue Cochrane de Kumar *et al.* de 2013, concernant l'utilisation des antipsychotiques chez l'adolescent, conclut à l'absence d'évidence de la supériorité des antipsychotiques atypiques par rapport aux typiques. Par contre, les atypiques ont moins d'effets secondaires à court terme, et les traitements par olanzapine, rispéridone et clozapine génèrent une prise de poids importante. Les adolescents répondent mieux à des doses

standards plutôt que faibles, sauf pour l'aripiprazole et la ziprasidone, où les faibles doses sont aussi efficaces que les doses standards.

Les traitements antipsychotiques n'améliorent que peu ou pas la cognition.

Un effet sur les cytokines des antipsychotiques pourrait témoigner d'un effet anti-inflammatoire et une efficacité par un mécanisme différent que le blocage des récepteurs D2.

Le traitement antidépresseur

La dépression précède la survenue des symptômes psychotiques dans trois-quarts des cas, comme l'a montré Häfner et ses collaborateurs, d'où l'idée de recourir à un traitement antidépresseur dans la phase prodromale.

Par ailleurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine pourraient avoir un effet positif sur la plasticité neuronale.

Toutefois, les résultats concernant l'utilisation des antidépresseurs sont contradictoires. Cornblatt *et al.* [38] comparent des adolescents à risque chez qui est prescrit un traitement antidépresseur ou un antipsychotique. Les deux groupes s'améliorent sur le plan symptomatique, avec une absence de transition pour le groupe sous antidépresseur, mais ceux qui ont développé une psychose sous antipsychotique n'étaient pas compliants au traitement médicamenteux.

L'étude naturaliste sur l'échantillon NAPLS ne trouve pas d'effet positif des antidépresseurs [39].

Les traitements adjuvants ayant une efficacité probable

Ces traitements ont été revus par Kahn *et al.* [4]. Il n'y a aucun traitement adjuvant qui a une efficacité certaine, par contre pour l'efficacité probable sur les symptômes positifs, l'aspirine est mentionnée. L'utilisation d'un autre antipsychotique, de la lamotrigine, du topiramate ou des oméga 3 pour les symptômes positifs, fournit des résultats mitigés.

Pour les symptômes négatifs, les antidépresseurs SSRI et les alpha2 antagonistes adrénergiques ont une efficacité probable. Par contre, les agonistes NMDA (glycine, cyclosérine, D-serine et D-cycloserine), le NAC, les IMAO, les stéroïdes hormonaux androgéniques et œstrogéniques, montrent des résultats mitigés.

Et enfin, pour les troubles cognitifs, aucun traitement adjuvant n'a une efficacité probable. Les agonistes des récepteurs nicotiniques, ampakines, modafinil, ont des résultats mitigés.

Les oméga 3 (acide eicosapentaéonique)

Ils sont utilisés pour leurs propriétés neuroprotectrices et anti-oxydantes.

L'étude randomisée contrôlée en double aveugle autrichienne d'Amminger [40] montre un effet préven-

tif sur la transition vers la psychose à un an des oméga 3 pris pendant trois mois. En effet, 2/41 dans le groupe traité et 11/40 dans le groupe contrôle ont évolué vers un premier épisode. Les résultats sur l'efficacité à plus long terme ont été confirmés [41].

La méta-analyse de Chen *et al.* [42] montre que chez les sujets à haut risque ils diminuent les symptômes psychotiques et le taux de conversion à la psychose. Dans les premiers épisodes, ils améliorent la réponse au traitement, nécessitent des doses d'antipsychotiques inférieures et diminuent les symptômes non psychotiques. Par contre, dans la phase chronique, lors des rechutes et pour ceux qui ne prennent plus de traitement antipsychotique, ils aggravent les symptômes psychotiques.

Il faut noter que l'étude princeps d'Aminger répliquée par une équipe australienne, étude Neurapro [43], ne confirme pas l'efficacité des oméga 3.

Le N-acétylcystéine (NAC)

Le NAC possède des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires ; il inhibe l'expression et la sécrétion d'interleukine et des cytokines inflammatoires et a également des propriétés glutamatergiques. Étudié à Lausanne par l'équipe de Philippe Conus et Kim Do [44] sur 63 patients dans la phase précoce de la psychose, le NAC améliore la neurocognition.

L'étude de Berk *et al.* [45] conclut à une amélioration de la symptomatologie négative (-1,83 à la sous-échelle Panss négative, -2,79 à la sous-échelle Panss générale et -5,97 pour la Panss totale, avec des « *effect-size* » modérés (0,52 et 0,57).

Une étude mixte, qualitative et quantitative, offre des perspectives plus fines d'évaluation de ce traitement [46], en relevant des améliorations concernant l'*insight*, les soins personnels, la motivation, la réactivité de l'humeur et la stabilité psychomotrice.

La méta-analyse de Zheng *et al.* [47], qui repose sur trois essais contrôlés randomisés dans la schizophrénie, montre que le traitement par le NAC améliore la psychopathologie « totale » avec une taille d'effet de 0,74.

La minocycline

La minocycline est un antibiotique de la famille des tetracyclines qui diminue la libération de dopamine dans le cortex frontal après l'administration de dizolpiline.

La minocycline a des propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices ; elle inhibe la 5-lipoxygénase qui est une enzyme pro-inflammatoire associée au vieillissement cérébral. La méta-analyse de Oya *et al.* [48] retrouve des résultats comparables aux effets du NAC : elle diminue les symptômes négatifs avec une taille d'effet de 0,86, la sous-échelle psychopathologie Panss générale avec une taille d'effet de -0,05 et la Panss totale avec une taille d'effet de -0,7.

Le traitement non pharmacologique : la remédiation cognitive

La remédiation cognitive est connue comme une stratégie efficace pour améliorer le fonctionnement cognitif, y compris la cognition sociale. Elle a une taille d'effet moyenne et son efficacité est meilleure sur des patients stables et si elle est utilisée en association avec d'autres mesures de réhabilitation psychosociales [49].

L'étude contrôlée et randomisée [50] [que nous avons menée au Centre thérapeutique de jour pour adolescents de Lausanne sur 32 patients de 13 à 18 ans, à risque ou souffrant de psychose, en comparant un programme de remédiation cognitive assistée par ordinateur (Captain's log) et des jeux vidéo non spécifiques avec deux séances par semaine pendant 8 semaines, montrait une amélioration significative pour les habiletés visuospatiales dans le groupe de remédiation, avec une « *effect-size* » de 0,48.

À plus long terme, sur la cognition (6 mois), l'amélioration pour l'inhibition et le raisonnement, avec des « *effect-size* » de 0,35 et 0,62, était significative pour le groupe ayant reçu la remédiation cognitive assistée par ordinateur.

Sur le plan de la symptomatologie clinique, les deux groupes se sont améliorés et comme nous n'avons pas de troisième groupe contrôle constitué d'adolescents qui ne fréquentaient pas l'hôpital de jour, il est difficile de savoir si l'amélioration clinique n'est pas en lien avec les activités thérapeutiques proposées au centre thérapeutique de jour pour adolescents (CTJA).

Il est à noter que la remédiation cognitive associée à une thérapie cognitivo-comportementale montre des effets synergiques et réduit le risque de transition vers la psychose [49].

L'intervention non pharmacologique : la thérapie cognitivo-comportementale

La méta-analyse de Stafford *et al.* [51], montre que la psychothérapie cognitivo-comportementale diminue le risque de transition vers la psychose, avec un « *effect-size* » de 0,5.

Les autres interventions non pharmacologiques

Les interventions ayant montré une efficacité sont listées dans la revue de Kahn *et al.* [4] ; il s'agit de la stimulation magnétique transcrânienne qui est efficace pour les hallucinations auditives avec une taille d'effet modérée, des habiletés sociales, de l'entraînement métacognitif ; des équipes mobiles (*assertive community treatment*), de l'intervention de crise, des interventions familiales, du soutien à l'emploi et de l'exercice physique.

Perspectives futures

Malgré un nombre d'études croissant et une grande variété de traitements pharmacologiques et non-

pharmacologiques, il n'est toujours pas possible de prévenir l'apparition de la schizophrénie et l'efficacité thérapeutique reste modeste.

Faute de miracles thérapeutiques et prédictifs, la clinique doit rester au cœur de nos préoccupations et centrer nos actions à travers une « rencontre » humaniste, qui doit prendre en compte les aspects subjectifs avec les troubles de l'expérience de soi. Ces troubles qui renvoient à la « perte de l'évidence naturelle » bien décrite par Wolfgang Blankenburg, sont souvent difficiles à mettre en mot et constituent un défi thérapeutique auquel un groupe de cliniciens lausannois s'attelle dans une perspective phénoménologique [52], en soulignant l'importance de l'expérience intersubjective qui permet aux patients de commencer à partager et à parler de ce type de difficultés. La clinique du soin doit également prendre en compte les aspects cognitifs, les aspects de réhabilitation favorisant la socialisation, la scolarisation, la formation, et tout cela dans une perspective interdisciplinaire.

Cette clinique doit s'enrichir des examens complémentaires les plus pertinents, à la recherche de biomarqueurs ou d'endophénotype qui ont une valeur prédictive ou indicative par rapport à l'efficacité des traitements qui deviennent de plus en plus individualisés, notamment avec l'avènement de la pharmacogénétique. Et lorsque l'IRM sera accessible ou fera partie des examens de routine pour le contrôle du développement pédiatrique, les courbes de croissance au niveau des structures cérébrales [53] pourraient être précieuses pour identifier des profils de développement à risque et cibler les actions de prévention déjà dans la période prémorbide.

Dans le même ordre d'idée, un suivi scolaire précis du développement cognitif permettrait probablement de dépister les enfants à risque dans la phase prémorbide, lorsque les fonctions cognitives déclinent sans aucun signe clinique indicateur.

Les études sur les sujets à haut risque montrent que ceux qui ne font pas de conversion à la psychose restent en difficulté du point de vue de leur fonctionnement global qui est affecté. Cette constatation soulève la question suivante : faut-il abandonner la focalisation sur la prévention spécifique de la survenue d'une schizophrénie au profit d'une prévention plus générale des troubles psychiatriques susceptibles d'affecter le fonctionnement global des adolescents ? Et en allant même plus loin : est-il pertinent de maintenir le concept de schizophrénie comme maladie mentale compte tenu de l'extrême hétérogénéité de ses causes et de son expression clinique ? Ne serait-ce pas l'occasion d'amorcer un virage à 180 degrés dans les classifications et utiliser une approche purement dimensionnelle plutôt que catégorielle ?

Trouver un consensus sur les dimensions à utiliser et sur la manière de les évaluer n'est peut-être pas un obstacle infranchissable, et peut-être atteignable plus

rapidement que de découvrir la ou les causes supposées de la schizophrénie.

Malgré des avancées scientifiques considérables, aussi bien en matière d'imagerie que de neurobiologie et de génétique, la schizophrénie résiste aux assauts scientifiques qui la somment de livrer tous ses secrets. La multiplication des hypothèses et des études aboutit à une forme de diffraction qui morcèle l'objet d'étude (qui porte de ce fait bien son nom). La démarche RDoC est réengagée depuis une dizaine d'années et vise à réunifier cet objet d'étude, avec une perspective matricielle et des résultats plus rapides en matière de recherche translationnelle. Les approches d'analyses multivariées et multimodales (génétiques, biologiques, IRM, neurocognitives et cliniques) offrent des perspectives intéressantes pour la prédiction, le diagnostic différentiel et la médecine « personnalisée ». En attendant une meilleure prédictivité de ces outils, nous avons des efforts à poursuivre dans le dépistage, dans l'accès aux soins et dans les méthodes de traitement des adolescents à risque.

Liens d'intérêt L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Collin G, Turk E, van den Heuvel MP. Connectomics in Schizophrenia : From Early Pioneers to Recent Brain Network Findings. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016 ; 1(3) : 199-208.
- Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia : a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995 ; 3 : 89-97.
- Sporns O, Tononi G, Kotter R. The human connectome : A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* 2005 ; 1 : e42.
- Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 2015 ; 1.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010 ; 468 : 187-93.
- Kim SW, Polari A, Melville F, Moller B, Kim JM, Amminger P, et al. *Are current labeling terms suitable for people who are at risk of psychosis? Schizophr Res* 2017 ; 188 : 172-7.
- Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015 ; 30 : 405-16.
- 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 : 220-9.
- Zhang T, Xu L, Tang Y, Li H, Tang X, Cui H, et al. Prediction of psychosis in prodrome : development and validation of a simple, personalized risk calculator. *Psychol Med* 2018 ; 1-9 [EAP].
- Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria : rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978 ; 35 : 773-82.
- Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness : time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 2013 ; 70 : 1107-12.
- Reichenberg A, Feo C, Prestia D, Bowie CR, Patterson TL, Harvey PD, The Course PD. Correlates of Everyday Functioning in Schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* 2014 ; 1 : e47-52.
- Holzer L, Chinet L, Jaugey L, Plancherel B, Sofia C, Halfon O, et al. Detection of cognitive impairment with the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) in adolescents with psychotic symptomatology. *Schizophrenia Research* 2007 ; 95 : 48-53.
- Lambe EK, Krimer LS, Goldman-Rakic PS. Differential postnatal development of catecholamine and serotonin inputs to identified neurons in prefrontal cortex of rhesus monkey. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 8780-7.

15. Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The glutamate hypothesis of schizophrenia : evidence from human brain tissue studies. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1338 : 38-57.
16. Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38 : 950-7.
17. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 195 : 488-91.
18. Shen Y, Xu J, Li Z, Huang Y, Yuan Y, Wang J, et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia : A cross-sectional study. *Schizophr Res* 2018 : 470-7.
19. Corripio I, Perez V, Catafau AM, Mena E, Carrio I, Alvarez E. Striatal D2 receptor binding as a marker of prognosis and outcome in untreated first-episode psychosis. *Neuroimage* 2006; 29 : 662-6.
20. Hoftman GD, Datta D, Lewis DA. Layer 3 Excitatory and Inhibitory Circuitry in the Prefrontal Cortex : Developmental Trajectories and Alterations in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2017; 81 : 862-73.
21. Brown AS, Patterson PH. Maternal infection and schizophrenia : implications for prevention. *Schizophr Bull* 2011; 37 : 284-90.
22. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. International Schizophrenia C. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460 : 748-52.
23. Schmitt A, Martins-de-Souza D, Akbarian S, Cassoli JS, Ehrenreich H, Fischer A, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers : Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia, part III : Molecular mechanisms. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18 : 330-56.
24. Fukudome D, Hayes LN, Faust TE, Foss CA, Kondo MA, Lee BJ, et al. Translocator protein (TSPO) and stress cascades in mouse models of psychosis with inflammatory disturbances. *Schizophr Res* 2018, pii: S0920-9964 ; 30035-5.
25. Barron H, Hafizi S, Andrezza AC, Mizrahi R, Neuroinflammation R. Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *Int J Mol Sci* 2017; 18 : pii : E651.
26. Thibaut F, Boutros NN, Jarema M, Oranje B, Hasan A, Daskalakis ZJ, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers : Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part I : Neurophysiology. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16 : 280-90.
27. Holzer L, Jaughey L, Chinet L, Herzog MH. Deteriorated visual backward masking in the shine-through effect in adolescents with psychosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009; 31 : 641-7.
28. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia : a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013; 39 : 1129-38.
29. Sommer IE, Kahn RS. The contribution of neuroimaging to understanding schizophrenia ; past, present, and future. *Schizophr Bull* 2015; 41 : 1-3.
30. Mueller S, Keeser D, Reiser MF, Teipel S, Meindl T. Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, part 2 : application in schizophrenia and autism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33 : 2033-7.
31. Zhuo C, Zhu J, Qin W, Qu H, Ma X, Tian H, et al. Functional connectivity density alterations in schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2014; 8 : 404.
32. Blokland GAM, Del Re EC, Meshulam-Gately RI, Jovicich J, Trampush JW, Keshavan MS, et al. The Genetics of Endophenotypes of Neurofunction to Understand Schizophrenia (GENUS) consortium : A collaborative cognitive and neuroimaging genetics project. *Schizophr Res* 2018; 195 : 306-17.
33. Schmitt A, Rujescu D, Gawlik M, Hasan A, Hashimoto K, Iceta S, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers : Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part II : Cognition, neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry* 2016; 17 : 406-28.
34. Kebir O, Chaumette B, Rivollier F, Miozzo F, Lemieux Perreault LP, Barhdadi A, et al. Methyloomic changes during conversion to psychosis. *Mol Psychiatry* 2017; 22 : 512-8.
35. Fryar-Williams S, Strobel JE. Biomarker Case-Detection and Prediction with Potential for Functional Psychosis Screening : Development and Validation of a Model Related to Biochemistry. *Sensory Neural Timing and End Organ Performance. Front Psychiatry* 2016; 7 : 48.
36. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006; 163 : 790-9.
37. 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 : 921-8.
38. 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 : 546-57.
39. Walker EF, Cornblatt BA, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, et al. The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression : a naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res* 2009; 115 : 50-7.
40. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders : a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 : 146-54.
41. Amminger GP, Schafer MR, Schlogelhofer M, Klier CM, McGorry PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat Commun* 2015; 6 : 7934.
42. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia : Possible stage-specific effects. *Ann Clin Psychiatry* 2015; 27 : 289-96.
43. McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schafer MR, Mossaheb N, et al. Effect of omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders : The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2017; 74 : 19-27.
44. Conus P, Seidman LJ, Fournier M, Xin L, Cleusix M, Baumann PS, et al. N-acetylcysteine in a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial : Toward Biomarker-Guided Treatment in Early Psychosis. *Schizophr Bull* 2018; 44 : 317-27.
45. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia-a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64 : 361-8.
46. Berk M, Munib A, Dean O, Malhi GS, Kohlmann K, Schapkaitz I, et al. Qualitative methods in early-phase drug trials : broadening the scope of data and methods from an RCT of N-acetylcysteine in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 : 909-13.
47. Zheng W, Zhang QE, Cai DB, Yang XH, Qiu Y, Ungvari GS, et al. N-acetylcysteine for major mental disorders : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 137 : 391-400.
48. Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29 : 483-91.
49. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia : methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011; 168 : 472-85.
50. Holzer L, Urben S, Passini CM, Jaughey L, Herzog MH, Halfon O, et al. A Randomized Controlled Trial of the Effectiveness of Computer-Assisted Cognitive Remediation (CACR) in Adolescents with Psychosis or at High Risk of Psychosis. *Behav Cogn Psychoth* 2014; 42 : 421-34.
51. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346 : f185.
52. Bovet P, Gennart M, Thonney J, Brokatky C, Cermolacce M, Dastur F, et al. *Le sens fondamentale de soi et ses troubles*. Argenteuil : Le Cercle Herméneutique, 2018.
53. Wolfers T, Doan NT, Kaufmann T, Alnaes D, Moberget T, Agartz I, et al. Mapping the Heterogeneous Phenotype of Schizophrenia and Bipolar Disorder Using Normative Models. *JAMA Psychiatry* 2018; 75 : 1146-55.