

16

Schizophrénie

Même s'il est maintenant clairement établi que la schizophrénie est une maladie qui débute en règle générale à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, des cas de schizophrénie infantile sont régulièrement publiés, qui donnent lieu souvent à des observations contradictoires. Une des questions les plus fréquemment posées concerne notamment la nature de la maladie décrite chez ces enfants : s'agit-il de la même maladie que celle classiquement reconnue chez l'adulte ? Plusieurs facteurs ont contribué à renouveler l'intérêt pour cette question au cours de ces dernières années. Tout d'abord, les progrès considérables réalisés dans les techniques d'enregistrement des symptômes psychiatriques chez l'enfant permettent aujourd'hui une évaluation standardisée et reproductible, aussi objective que possible, des syndromes schizophréniques. Par ailleurs, l'émergence d'une discipline telle que la psychopathologie développementale ainsi que les données issues des études sur les enfants à risque de schizophrénie ont conduit à poser clairement le problème de l'expression différentielle de la maladie en fonction des stades du développement. Enfin, certaines données suggérant que la schizophrénie infantile pourrait représenter une variante de la maladie observée chez l'adulte, à la fois cliniquement plus sévère et revêtant plus fréquemment un caractère familial, ont fait naître l'espoir d'une avancée notable dans la compréhension des mécanismes étiopathogéniques en cause dans ce trouble. Cette idée s'est d'ailleurs trouvée renforcée par la notion généralement admise que l'étude des enfants atteints de schizophrénie s'avère moins souvent affectée par certains facteurs de confusion tels que les effets des traitements neuroleptiques au long cours ou des hospitalisations chroniques.

Dans le même ordre d'idée, mais aussi dans une perspective de prévention, des études de plus en plus nombreuses tentent de dégager chez l'enfant et le jeune adolescent les signes prédictifs et annonciateurs des formes habituelles de schizophrénie, se révélant à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

Historique

Les premiers cas de schizophrénie infantile furent publiés en 1906 par De Sanctis : cet auteur décrit alors un groupe d'enfants présentant une maladie qu'il dénomme « démence précocissime » en référence à la « démence

précoce » de Kraepelin. Kraepelin (1919), Bleuler (1911), et Lutz (1937) confirmèrent que la « démence précoce » pouvait bien débiter avant l'âge de 15 ans, même si ces cas étaient relativement rares.

En dépit de cette reconnaissance, la schizophrénie infantile resta longtemps l'objet de controverses, notamment en ce qui concerne sa définition. Le débat d'idées tournait surtout autour des conceptions « unitaire » et « pluraliste » des psychoses de l'enfant, certains auteurs soulignant les similitudes observées entre les différents types de psychoses infantiles et l'impact de l'âge de début des troubles sur l'évolution de la symptomatologie (Bender et Faretra, 1972). Cette position domina dans les années 1950-1970 : le DSM-II et la CIM-8 regroupaient tous les troubles psychotiques, y compris l'autisme, dans la catégorie générale des « schizophrénies de l'enfance ».

A l'inverse, à la suite des travaux de Kolvin (1971) et de Rutter (1972), des frontières diagnostiques précises sont établies entre l'autisme, la schizophrénie, et les autres psychoses. Ces différentes catégories diagnostiques ont été reprises dans les nouvelles classifications internationales (DSM-III, DSM-III-R et DSM-IV ; CIM-9 et CIM-10). De plus, il est admis dans ces nouvelles classifications que les symptômes essentiels de la schizophrénie sont les mêmes chez les enfants, les adolescents et les adultes, et que les critères diagnostiques utilisés chez l'adulte sont applicables aussi à l'enfant et à l'adolescent (tableau 16.I).

Cette position a le mérite, à première vue, de faciliter les études comparatives en fonction de l'âge de début des troubles ainsi que les études de suivi visant à préciser l'existence ou non d'une continuité entre les troubles de l'enfant et ceux retrouvés à l'âge adulte. Cependant, elle ne permet, chez l'enfant et l'adolescent, de ne retenir que les cas où les troubles sont comparables à ceux observés chez l'adulte. C'est dire que la question d'une éventuelle variation de la symptomatologie en fonction des stades du développement se trouve ici de fait éludée. Comme le soulignent de nombreux auteurs, l'utilisation de critères diagnostiques identiques quel que soit l'âge n'est pas sans poser problème. Sur le plan pratique, par exemple, faire la distinction entre des symptômes pathologiques, tels que les idées délirantes, et les fantaisies imaginatives si fréquemment observées chez l'enfant n'est pas toujours facile. Par ailleurs, les hallucinations, considérées comme un des symptômes caractéristiques du trouble, ne témoignent pas nécessairement chez l'enfant d'une schizophrénie : elles peuvent être observées dans d'autres conditions pathologiques, telles que les troubles émotionnels ou du comportement, mais aussi chez des enfants normaux (Egdell et Kolvin, 1972 ; Garralda, 1984 ; Pilowsky et Chambers, 1986). Il en est de même pour les troubles du cours de la pensée, dont l'apparition et l'expression clinique semblent dépendre du niveau de développement cognitif (Caplan, 1994). Ainsi, d'autres troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent peuvent partager avec la schizophrénie des signes et des symptômes communs. De fait, si le diagnostic de schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent reste une catégorie valide et utile, comme le remarquent plusieurs

Tableau 16.1 : Critères diagnostiques de la schizophrénie (selon le DSM-IV)

A. Symptômes caractéristiques : deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune durant une partie significative du temps pendant une période d'un mois :

- idées délirantes ;
- hallucinations ;
- discours désorganisé ;
- comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ;
- symptômes négatifs (émoussement affectif ou perte de volonté).

N.B. Un seul symptôme du critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

B. Dysfonctionnement social/des activités : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, 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.

C. Durée : des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois.

D. Exclusion d'un trouble schizoaffectif et d'un trouble de l'humeur.

E. Exclusion d'une affection médicale générale due à une substance.

F. Relation avec un trouble envahissant du développement : en cas d'antécédent de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois.

Il existe plusieurs sous-types de schizophrénie : paranoïde, désorganisé, catatonique, indifférencié et résiduel. D'autre part, diverses affections peuvent ressembler à la schizophrénie ; un expert est indispensable pour porter le diagnostic.

auteurs, il tend aussi actuellement à être utilisé de manière excessive chez des enfants sévèrement perturbés présentant des symptômes psychotiques (Mc Kenna et coll., 1994 ; Werry, 1992).

Données épidémiologiques

Si la schizophrénie est considérée classiquement comme une maladie relativement rare chez l'enfant, peu de données épidémiologiques permettent en fait d'en préciser la réalité et l'ampleur effective. Une seule étude de Burd et Kerbeshian (1987), réalisée dans le Nord-Dakota et portant sur la prévalence des troubles mentaux chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, avance un taux de prévalence ponctuelle pour la schizophrénie de 0,19 pour 10 000 dans ce groupe d'âge. Quoi qu'il en soit, on admet généralement que la prévalence des schizophrénies à début précoce, durant l'enfance, est 50 fois inférieure à celle des schizophrénies débutant à l'âge adulte (Karno et Norquist, 1989).

Dans son étude sur la « démence précoce », Kraepelin (1919) notait déjà que les troubles débutaient dans 3,5 % des cas au moins avant l'âge de 10 ans, et dans 2,7 % des cas entre les âges de 10 et 15 ans. De même, Bleuler (1911) et Lutz (1937) estimaient que les troubles débutaient avant l'âge de 10 ans dans 0,5 % à 1 % des cas, et avant l'âge de 15 ans dans 4 % des cas. Par la suite, de

nombreuses publications confirmèrent l'existence de la schizophrénie chez l'enfant prépubère, l'âge le plus jeune de début des troubles rapporté dans la littérature étant de 3 ans (Russell et coll., 1989). Cependant, l'analyse de la littérature montre que, parmi les cas rapportés de schizophrénie à début précoce, la proportion d'enfants prépubères n'excède pas 20 %. Comme le souligne Werry (1992), la notion de schizophrénie à début précoce recouvre en fait deux situations : d'une part, les schizophrénies débutant avant la puberté (parfois désignées sous le terme de schizophrénie à début très précoce), les plus rares, mais aussi les plus sévères ; d'autre part, les schizophrénies débutant après la puberté, dont les caractéristiques se rapprochent davantage des schizophrénies de l'âge adulte.

Parallèlement, on admet généralement aussi que les schizophrénies à début précoce, durant l'enfance, concernent significativement plus fréquemment les sujets de sexe masculin que les sujets de sexe féminin (Green et coll., 1992 ; Werry, 1992). Ainsi, dans l'étude de Loranger (1984), qui porte sur un échantillon de 100 hommes et 100 femmes schizophrènes, le premier épisode psychotique est noté entre les âges de 5 et 14 ans chez 10 hommes et seulement 5 femmes, et entre les âges de 15 et 19 ans chez 39 hommes et 23 femmes. Cependant, une étude plus récente de Blanz et coll. (1994), portant à la fois sur les données de la littérature et sur les résultats issus de leur propre expérience clinique, montre que chez les adolescents schizophrènes on ne retrouve pas de différence significative selon le sexe dans l'âge de début des troubles.

Aspects cliniques

Après avoir abordé les différents modes de début de la schizophrénie chez les enfants et les adolescents, les signes cliniques permettant de porter le diagnostic seront détaillés. Les controverses portant sur les facteurs de comorbidité et leur pertinence dans l'établissement d'un diagnostic de schizophrénie seront également envisagées.

Modes de début

Dans la grande majorité des cas, la schizophrénie chez l'enfant débute soit sur un mode insidieux, soit sur un mode chronique, des symptômes comportementaux divers et non spécifiques précédant souvent l'apparition du trouble (Green et coll., 1992 ; Kolvin, 1971).

Dans une étude portant sur 17 enfants schizophrènes âgés de 7 à 13 ans, Asarnow et Ben-Meir (1988) notent que les troubles ont débuté sur un mode insidieux dans 8 cas, sur un mode chronique dans 8 cas, et sur un mode aigu dans seulement 1 cas. Cette étude montre aussi que, par rapport à des enfants déprimés majeurs, l'histoire prémorbide des enfants schizophrènes témoigne

de perturbations beaucoup plus importantes : pauvreté des relations avec les pairs, faibles performances sur le plan scolaire et QI bas, difficultés d'adaptation au monde scolaire, manque d'intérêt. De même, dans une étude portant sur 18 enfants schizophrènes dont les troubles ont débuté avant l'âge de 11 ans, Watkins et coll. (1988) soulignent la fréquence des symptômes prémorbides : difficultés d'adaptation sociale, troubles de l'attention, restriction des affects, hypersensibilité à la critique, des déficits sévères du langage et un retard du développement psychomoteur étant notés dans 72 % des cas.

L'étude d'Alagband-Rad et coll. (1995), portant sur 23 enfants schizophrènes dont les troubles ont débuté avant l'âge de 13 ans, confirme ces données et souligne l'importance des retards de développement (50 % des cas), notamment dans le domaine du langage, et la fréquence des signes d'hyperactivité (30 % des cas) retrouvés dans l'histoire prémorbide de ces enfants. Dans cette étude, le début des troubles est qualifié d'insidieux dans 62 % des cas, et de subaigu dans 35 % des cas. Par ailleurs, ces auteurs se sont aussi intéressés aux symptômes prodromiques précédant immédiatement l'apparition des troubles. Par ordre de fréquence décroissant, ils retrouvent les symptômes suivants : affects émoussés ou inappropriés (71 % des cas), retrait (65 %), baisse des performances scolaires (65 %), bizarreries de comportement (59 %), manque d'initiatives marqué (53 %), langage vague ou pauvre (47 %), pensées étranges ou magiques (35 %), expérience sensorielle étrange (35 %), incurie (29 %).

Dans le même ordre d'idée, dans une étude portant sur 39 adolescents schizophrènes dont les troubles ont débuté après l'âge de 11 ans, Iida et coll. (1995) ont individualisé un sous-groupe particulier caractérisé par la survenue de symptômes obsessionnels-compulsifs durant la phase prodromique. Ce sous-groupe se distinguerait par une forte prédominance masculine, d'une fréquence plus élevée d'anomalies périnatales et de troubles neurologiques, et une phase prodromique de durée plus longue.

Signes cliniques

Les hallucinations apparaissent comme les symptômes cliniques les plus fréquemment rapportés. Des hallucinations auditives seraient ainsi présentes dans environ 80 % des cas (Kolvin et coll., 1971 ; Russell et coll., 1989 Green et coll., 1992), et jusque dans 93,8 % des cas chez les enfants âgés de 13 ans et plus (Green et Padron-Gayol, 1986). Des hallucinations visuelles, le plus souvent associées à des hallucinations auditives, seraient aussi notées dans 30,3 % à 50 % des cas (Kolvin et coll., 1971 ; Green et Padron-Gayol, 1986 ; Russell et coll., 1989 ; Green et coll., 1992). Quant aux hallucinations cénes-thésiques, elles seraient beaucoup plus rares (Green et Padron-Gayol, 1986 ; Russell et coll., 1989). En règle générale, les hallucinations apparaissent plus fréquentes chez les enfants âgés d'au moins 8 ans que chez les enfants plus jeunes (Garralda, 1984).

Les idées délirantes sont moins fréquentes que les hallucinations. Pour certains auteurs, elles seraient même rares, n'apparaissant le plus souvent qu'après l'âge de 9 ans (Werry et coll., 1991). Des études signalent cependant leur présence dans 43,8 % à 63 % des cas (Kolvin et coll., 1971 ; Green et Padron-Gayol, 1986 ; Russell et coll., 1989 ; Green et coll., 1992). Dans leur étude portant sur 35 enfants schizophrènes âgés de 4 à 13 ans, Russell et coll. (1989) notent que les idées délirantes à thèmes somatiques et persécutifs sont les plus fréquentes (20 % pour chacun de ces deux types d'idées délirantes), tandis que les idées délirantes à thèmes mystiques ou de contrôle de la pensée sont rares (3 %).

À ce titre, de nombreux auteurs soulignent les changements observés avec le développement dans les hallucinations et les idées délirantes, principalement en termes de complexité d'élaboration (Bettes et Walker, 1987 ; Watkins et coll., 1988 ; Russell et coll., 1989 ; Werry, 1992). Pour Russell et coll. (1989), l'augmentation de la complexité d'élaboration des hallucinations et des idées délirantes observée avec le développement ne reflèterait pas uniquement le développement des capacités cognitives et des compétences langagières, mais pourrait aussi être liée pour une part à l'histoire naturelle du trouble. Les thèmes des idées délirantes et des hallucinations varient aussi avec le niveau de développement de l'enfant (jouets, animaux, monstres...) (Russell et coll., 1989).

Enfin, les troubles du cours de la pensée sont observés dans 40 % à 100 % des cas (Green et coll., 1984 et 1992 ; Kolvin et coll., 1971 ; Russell et coll., 1989). La disparité des chiffres retrouvés ici tient essentiellement à l'âge des enfants étudiés, les troubles du cours de la pensée n'étant jamais observés avant l'âge de 6 ans.

Toutes ces données montrent à l'évidence que l'âge joue un rôle essentiel dans le tableau clinique observé et posent la question de la variation de la symptomatologie en fonction des stades du développement. Watkins et coll. (1988) ont analysé l'évolution des symptômes dans les schizophrénies à début précoce. Leurs résultats montrent que les enfants atteints de schizophrénie présentent le plus souvent dans la première enfance un retard et des anomalies de langage, un retard psychomoteur avec hypotonie, et un manque de sensibilité et des réponses bizarres aux stimulations de l'environnement. Durant la seconde enfance, apparaissent une labilité de l'humeur, des comportements d'agrippement inappropriés, des réactions inexplicables de colère, et une hyperactivité. Plus tardivement, surviennent les altérations du cours de la pensée, le manque et la discordance dans le domaine de l'affectivité, suivis ensuite par les hallucinations et les idées délirantes caractéristiques du trouble.

Un autre facteur pourrait également expliquer les variations de la symptomatologie : les enfants qui ont un niveau intellectuel normal ou supérieur à la normale sont ceux qui présentent le plus souvent un tableau clinique typique tout à fait comparable à celui observé chez l'adulte.

Tous ces symptômes ne sont pas sans retentir grandement sur le fonctionnement social de l'enfant, nécessitant le plus souvent une hospitalisation en milieu spécialisé et/ou entraînant une altération marquée du comportement notamment en milieu scolaire (Green et coll., 1984 ; Russell et coll., 1989).

Comorbidité et problèmes diagnostiques

La place des symptômes autres que ceux requis pour porter le diagnostic de schizophrénie reste l'objet de controverses : ces symptômes justifient-ils un diagnostic additionnel ou doivent-ils être considérés comme des caractéristiques associées ? Quoi qu'il en soit, la plupart des études ayant utilisé des entretiens diagnostiques semi-structurés rapportent des taux élevés de diagnostics associés chez les enfants schizophrènes. Dans l'étude de Russell et coll. (1989), par exemple, 68 % des enfants étudiés présentaient aussi les critères pour un autre diagnostic, les troubles les plus fréquemment notés étant le trouble des conduites et le trouble oppositionnel (31 %), et la dépression atypique ou le trouble dysthymique (37 %).

Des perturbations de l'humeur sont habituellement rapportées chez les enfants schizophrènes, avec une fréquence variant, selon les études, entre 70,7 % et 83,3 % (Green et coll., 1984 ; Volkmar et coll., 1988). Dans le même ordre d'idée, dans une étude portant sur 15 enfants schizophrènes âgés de moins de 16 ans, Kydd et Werry (1982) notent que dans 4 cas des symptômes dépressifs ont précédé d'un mois à deux ans l'éclosion du trouble. La fréquence élevée des troubles affectifs retrouvés chez les enfants schizophrènes ainsi que les études de suivis montrant une évolution vers un trouble bipolaire ou schizo-affectif chez des enfants primitivement diagnostiqués comme schizophrènes posent à l'évidence le problème des frontières diagnostiques entre ces différentes catégories de troubles (Werry et coll., 1991). Comme le soulignent Kendler et coll. (1993), les limites du concept de spectre schizophrénique demeurent floues et imprécises, certaines formes de troubles schizo-affectifs s'apparentant manifestement à la schizophrénie.

De même, de nombreuses études soulèvent le problème des parentés possibles et des limites diagnostiques entre la schizophrénie et le trouble autistique. Dans l'étude d'Asarnow et Ben-Meir (1988), 4 des 17 enfants schizophrènes étudiés présentaient également un diagnostic associé de troubles envahissants du développement. D'autres études soulignent aussi la fréquence des enfants ayant répondu aux critères diagnostiques du trouble autistique avant la survenue de la schizophrénie : 23,3 % des cas dans l'étude de Cantor et coll. (1982), 38,8 % des cas dans l'étude de Watkins et coll. (1988). Dans l'étude d'Alaghband-Rad et coll. (1995), 8 des 23 enfants schizophrènes étudiés avaient présenté des signes de troubles envahissants du développement dont 3 les critères complets pour le trouble autistique. Russell et coll. (1989) retrouvent également chez 9 des 35 enfants de leur étude, avant le début de la schizophrénie, des symptômes variés, tels qu'une écholalie et/ou des stéréotypies motrices, habituellement observés dans les troubles envahissants du

développement, sans que ces enfants présentent toutefois tous les critères nécessaires au diagnostic de trouble autistique. En fait, il apparaît surtout qu'un grand nombre d'enfants schizophrènes manifestent précocement des retards de développement et des anomalies de comportement ne répondant pas aux critères diagnostiques stricts du trouble autistique, mais pouvant être pris rétrospectivement pour des symptômes témoignant d'un trouble envahissant du développement (Petty et coll., 1984). Ainsi, Kolvin (1971) note que, si une écholalie est retrouvée chez 6 % des enfants schizophrènes, 49 % présentent un retard de développement psychomoteur et 46 % un retard de langage. De plus, le risque de schizophrénie ne semble pas plus élevé chez les enfants présentant un trouble autistique ou un trouble envahissant du développement que dans la population générale (Burd et Kerbeshian, 1987 ; Volkmar et Cohen, 1991). La schizophrénie apparaissant de plus en plus comme un trouble neurodéveloppemental (Weinberger, 1986 ; Harris, 1998), elle peut partager avec le trouble autistique des signes et des symptômes communs, même si les données actuellement disponibles sont en faveur d'une distinction très nette entre schizophrénie et troubles envahissants du développement.

Enfin, plus récemment, Mc Kenna et coll. (1994) ont identifié un groupe d'enfants présentant une altération marquée du fonctionnement dans de multiples domaines, en particulier sur les plans cognitif et social, chez qui le diagnostic de schizophrénie avait été porté à tort. Tous ces enfants avaient présenté, avant l'âge de 7 ans, des retards ou des troubles du développement. Tous présentaient des déficits neuropsychologiques, qualifiés de modérés à sévères, notamment dans le domaine visuo-spatial ou concernant le versant réceptif du langage. Tous avaient d'importantes difficultés d'adaptation sociale, mais sans présenter les altérations qualitatives des interactions sociales caractéristiques des troubles envahissants du développement. Sur le plan diagnostique, un ou plusieurs symptômes correspondant à diverses catégories diagnostiques, telles que les troubles de la personnalité de type *borderline* ou schizotypique ou le trouble des conduites, étaient à chaque fois retrouvés, sans atteindre toutefois tous les critères requis. De même, un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention était retrouvé chez 85 % d'entre eux, sans que ce diagnostic puisse rendre compte à lui seul de l'ensemble du tableau clinique. Enfin, tous ces enfants rapportaient des symptômes psychotiques qui, après un examen plus approfondi, se sont révélés ne pas répondre aux critères de la schizophrénie : expériences hallucinatoires, fantasmes excessifs et inappropriés pour l'âge, instabilité de l'humeur avec crises de colère quasi quotidiennes. Les auteurs concluent qu'en l'absence de catégorie diagnostique précise pouvant rendre compte de ce tableau clinique, le diagnostic de schizophrénie risque d'être utilisé avec excès pour tous les enfants présentant des déficits développementaux et des troubles psychotiques intermittents. Cette observation n'est pas sans importance sur le plan thérapeutique : selon Mc Kenna et coll., les enfants ici décrits répondent peu ou pas au traitement neuroleptique.

Devenir

Si les données issues des études de suivis apparaissent fondamentales pour établir la validité d'un trouble et optimiser les stratégies de soins, peu d'études de ce type ont été réalisées dans le cadre de la schizophrénie infantile. La relative rareté de ce trouble ainsi que l'importance des moyens à mettre en œuvre pour la réalisation de telles études peuvent l'expliquer. Quoiqu'il en soit, les données actuellement disponibles suggèrent que le pronostic de la schizophrénie chez l'enfant demeure éminemment variable, et qu'il existe certainement une continuité diagnostique entre l'enfance et l'âge adulte même si la distinction entre schizophrénie et psychoses affectives s'avère parfois difficile chez l'enfant.

En accord avec l'idée couramment admise que le pronostic des schizophrénies à début précoce, durant l'enfance, est plutôt mauvais (Fish, 1987 ; Green et coll., 1992), Werry et coll. (1991) rapportent une rémission complète des troubles (définie comme l'absence de nouvel épisode schizophrénique après celui ayant motivé le diagnostic) dans seulement 3 % des cas de leur échantillon suivi sur une période allant de 1 à 16 ans (durée moyenne du suivi : cinq ans). Dans 90 % des cas, les troubles se sont avérés évoluer sur un mode chronique ou incluant au minimum deux épisodes schizophréniques. Treize pour cent de leurs patients sont décédés dans des circonstances évoquant soit un suicide, soit un accident directement lié aux idées délirantes. Seuls 17 % des sujets étaient scolarisés ou avaient un emploi à plein temps, et le niveau moyen d'adaptation de l'ensemble de l'échantillon reflétait une altération relativement sévère du fonctionnement dans plusieurs domaines. Quarante-vingt-dix pour cent des patients, enfin, recevaient un traitement neuroleptique. Concernant cette étude, il est important de noter que les auteurs se sont basés sur le diagnostic de schizophrénie porté à la fin du suivi, cette façon de procéder étant justifiée selon eux par les erreurs diagnostiques fréquentes chez l'enfant entre le trouble bipolaire et le trouble schizophrénique.

L'étude d'Eggers (1989), portant sur 57 patients diagnostiqués comme schizophrènes avant l'âge de 14 ans, suggère un meilleur pronostic. À la fin du suivi, s'étalant sur une période allant de 6 à 40 ans (moyenne : 16 ans), deux groupes de patients furent constitués : ceux diagnostiqués encore comme schizophrènes et ceux présentant un trouble schizoaffectif. Dans le groupe des patients schizophrènes, 27 % étaient décrits en rémission, 24 % comme présentant un déficit modéré et 49 % un déficit sévère.

Les résultats de l'étude d'Asarnow et coll. (1994), portant sur des enfants diagnostiqués comme schizophrènes entre les âges de 7 et 14 ans, vont dans le même sens. Durant toute la durée du suivi allant de 2 à 7 ans, 67 % des sujets évoluèrent sur un mode chronique, le tableau clinique prenant la forme soit d'une schizophrénie, soit d'un trouble schizoaffectif. En termes d'adaptation générale, 56 % des sujets manifestèrent une amélioration notable de leur fonctionnement tout au long du suivi, et 44 % une amélioration minimale ou

une aggravation. À la fin du suivi, 28 % des sujets pouvaient être considérés comme ayant présenté une évolution satisfaisante, avec un niveau d'adaptation psychosociale relativement bon.

L'étude de Zeitlin (1986), plus anecdotique, apporte des données intéressantes sur les relations entre schizophrénie infantile et psychoses affectives. Cet auteur a suivi 8 enfants diagnostiqués comme schizophrènes entre les âges de 8 et 15 ans. À l'âge adulte, 4 de ces 8 enfants étaient toujours diagnostiqués comme schizophrènes, 3 présentaient une psychose maniaco-dépressive et 1 un trouble de la personnalité non spécifié. Les 2 enfants dont les troubles avaient débuté sur un mode insidieux étaient toujours diagnostiqués comme schizophrènes à l'âge adulte, tandis que 4 des 6 enfants dont les troubles avaient débuté sur un mode aigu présentaient à l'âge adulte un trouble non schizophrénique. Dans le même ordre d'idée, une humeur dépressive était plus fréquemment notée au début des troubles chez les enfants ayant évolué vers une psychose affective, comparativement aux enfants diagnostiqués comme schizophrènes tout au long de leur évolution. Cette étude souligne ainsi les difficultés rencontrées chez l'enfant pour distinguer cliniquement les psychoses schizophréniques et affectives et suggère que des caractéristiques cliniques comme le mode de début et l'importance des troubles de l'humeur pourraient avoir ici une certaine valeur diagnostique.

Deux études, enfin, se sont attachées à dégager des facteurs prédictifs de l'évolution ultérieure (Eggers, 1989 ; Werry et Mc Clellan, 1992). Si leurs résultats diffèrent en raison de l'hétérogénéité des critères évolutifs utilisés, le niveau d'adaptation prémorbide et l'importance de l'altération du fonctionnement social après le premier épisode schizophrénique semblent cependant ressortir comme les facteurs pronostiques les plus constants. Par ailleurs, selon Werry (1992), le risque de suicide ou de mort accidentelle dans les schizophrénies à début précoce serait d'environ 5 % à 15 %.

Signes prédictifs et annonciateurs des formes habituelles de schizophrénie se révélant à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte

De nombreuses études rétrospectives ont tenté de retracer l'histoire prémorbide des sujets adultes ayant développé une schizophrénie. Leurs résultats apparaissent extrêmement disparates, en raison notamment de l'hétérogénéité des moyens d'investigation utilisés. Par ailleurs, depuis quelques années, de nombreuses études s'intéressent aux symptômes prodromiques survenant au cours de l'année précédant le premier épisode psychotique à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

Symptômes prémorbides retrouvés dans l'enfance des sujets schizophrènes

Les symptômes retrouvés dans l'enfance des sujets schizophrènes sont multiples, non spécifiques, variables selon l'âge et le sexe : retard et troubles du développement psychomoteur, retard et troubles du langage, anomalies du regard, difficultés alimentaires précoces, troubles du sommeil, énurésie, troubles de la concentration, troubles formels de la pensée, idées « presque » délirantes, difficultés d'adaptation et faibles performances scolaires, troubles de la socialisation (enfants décrits comme introvertis, solitaires, isolés, passifs, extrêmement sages, repliés sur eux-mêmes, irritables, émotionnellement instables, timides), troubles du comportement (agitation, inhibition, agressivité, bizarreries), troubles anxieux (Roff et coll., 1976 ; Lewine et coll., 1978 ; Watt, 1978 ; Baum et Walker, 1995). Des études de cohorte, plus récentes, confirment cependant que l'enfance des sujets futurs schizophrènes se différencie de celle des sujets de la population générale sur de nombreux points : retard et troubles du développement psychomoteur, déficits cognitifs, troubles du comportement (Done et coll., 1994 ; Jones et coll., 1994 ; Cannon et coll., 1999). À ce titre, deux types de symptômes ont fait l'objet récemment d'un intérêt tout particulier : les difficultés relationnelles et d'adaptation sociale, et la méfiance et la susceptibilité.

Difficultés relationnelles et adaptation sociale

Plusieurs études, portant sur des enfants et des adolescents hospitalisés en psychiatrie pour des troubles divers, ont montré que les difficultés relationnelles et d'adaptation sociale étaient un des précurseurs les plus fréquemment retrouvés chez ceux qui développaient à l'âge adulte une schizophrénie (Offord et Cross, 1969 ; Hartman et coll., 1984 ; Ambelas, 1992). Ainsi, dans une revue de la littérature réalisée en 1974, Garmezy notait déjà que l'isolement social constituait la dimension fondamentale la plus fréquemment retrouvée dans l'histoire développementale des schizophrènes. Cette question a récemment été reprise par Cannon et coll. (2001) dans une étude portant sur des enfants et des adolescents hospitalisés en psychiatrie pour des troubles divers et comparant ceux qui avaient développé une schizophrénie à l'âge adulte à un groupe d'enfants qui ne présentaient plus de trouble mental à l'âge adulte. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes dans les relations intra-familiales. En revanche, des perturbations particulièrement marquées dans les relations avec les pairs et les autres adultes (notamment les enseignants) étaient retrouvées chez les enfants ayant développé ultérieurement une schizophrénie. D'autres études, réalisées en population générale, confirment la valeur prédictive des difficultés relationnelles. Deux études de cohorte portant sur des conscrits de sexe masculin ont montré que la pauvreté du fonctionnement social à l'âge de 16-18 ans était le facteur le plus prédictif du développement ultérieur d'une schizophrénie (Davidson et coll., 1999 ; Malmberg et coll., 1998). Enfin, une étude de cohorte anglaise portant sur les enfants nés en 1946 montre qu'une préférence pour les jeux

solitaires était observée avant même l'âge de 4 ans chez ceux qui ont développé ultérieurement une schizophrénie (Jones et coll., 1994). Si les données sur les difficultés relationnelles et d'adaptation sociale apparaissent relativement constantes, elles n'en font pas moins l'objet de critiques : l'incapacité à établir des relations satisfaisantes avec les pairs durant l'enfance est probablement un facteur de risque non spécifique pour la survenue ultérieure de troubles psychiatriques ; par ailleurs, il est difficile de déterminer dans quelle mesure les difficultés d'adaptation sociale peuvent être considérées comme un marqueur de vulnérabilité ou comme pouvant jouer un rôle étiopathogénique dans le développement des troubles (Brown et Dodge, 1997 ; Hollis et Taylor, 1997).

Méfiance et susceptibilité anormales

Indépendamment des difficultés relationnelles, une méfiance et une susceptibilité anormales sont retrouvées comme le facteur de risque le plus puissant pour le développement ultérieur d'une schizophrénie dans l'étude de Cannon et coll. (2001) portant sur des enfants et des adolescents hospitalisés en psychiatrie pour des troubles divers. L'étude de cohorte de Malmberg et coll. (1998), portant sur des conscrits de sexe masculin, montre également que le fait de se décrire comme « plus susceptible que les autres » à l'âge de 18 ans est un facteur de risque pour la schizophrénie. Dans cette étude, la combinaison de ce facteur avec trois autres variables : « avoir moins de deux amis », « préférer les relations en petits groupes » et « ne pas avoir de petite amie régulière », est retrouvée comme multipliant par 30 le risque de développer ultérieurement une schizophrénie. Ces données sont à rapprocher des expériences passées rapportées par les patients adultes schizophrènes qui se décrivent durant l'enfance comme particulièrement méfiants et susceptibles (Wagner, 1996).

Les études portant sur l'évolution des enfants à haut risque de schizophrénie, c'est-à-dire ayant au moins un parent schizophrène, apportent aussi des données intéressantes et montrent que ceux qui développent une schizophrénie à l'âge adulte présentent, comparativement à des témoins, des retards dans différents domaines du développement et une moins bonne adaptation sociale.

Syndrome dysmaturatif

Plusieurs études ont individualisé un syndrome dysmaturatif, appelé « pandysmaturation » par les auteurs, qui serait retrouvé chez près de la moitié des enfants de parents schizophrènes et plus particulièrement chez ceux qui vont développer à l'âge adulte une schizophrénie ou des troubles apparentés. Ce syndrome dysmaturatif regroupe un ensemble de signes comportant : des retards transitoires suivis d'une accélération et d'un retour à des niveaux normaux dans le développement moteur et/ou visuo-moteur ; un profil fonctionnel anormal à l'examen général du développement (avec des échecs dans

des tests psychologiques simples et des réussites dans des tâches plus complexes) ; et un retard de la croissance squelettique (Fish, 1977 ; Marcus et coll., 1987 ; Fish et coll., 1992).

Dans le même ordre d'idée, Lawrie et coll. (2001) ont récemment montré que, comparativement à des sujets témoins sains, les adolescents à haut risque de schizophrénie présentaient significativement plus fréquemment des anomalies physiques minimales (augmentation du périmètre crânien, hypertélorisme) et des signes neurologiques mineurs (en particulier dans le domaine de l'intégration sensorielle). Ces anomalies et ces signes, retrouvés avec une fréquence comparable chez des patients schizophrènes, pourraient constituer des marqueurs neurodéveloppementaux de vulnérabilité. Leur spécificité apparaît cependant peu probable dans la mesure où des anomalies physiques minimales sont aussi retrouvées dans d'autres conditions neuropsychiatriques (Mc Neil et coll., 2000), de même que des signes neurologiques mineurs sont aussi retrouvés chez des patients présentant d'autres troubles mentaux (autres troubles psychotiques, troubles de l'humeur, abus de substances) (Woods et coll., 1986 ; Lohr et Flynn, 1993).

Antécédents familiaux de schizophrénie

Mednick et coll. (1971) ont lancé en 1962 une étude portant sur 207 enfants de mères schizophrènes. L'évaluation, réalisée entre 1986 et 1989 à l'aide d'un entretien structuré, retrouve une schizophrénie dans 31 cas, des troubles de la personnalité de type schizotypique dans 41 cas, et d'autres troubles mentaux non psychotiques dans 37 cas. L'analyse des rapports des enseignants recueillis au cours de l'enfance retrouve un certain nombre de facteurs prédictifs de la survenue ultérieure d'une schizophrénie : les garçons ayant développé une schizophrénie étaient décrits comme « solitaires, rejetés par les autres », ayant des « comportements inadaptés », et présentant des « problèmes de discipline » ; les filles ayant développé une schizophrénie étaient qualifiées de « nerveuses et passives ». Les enseignants avaient, dans une forte proportion, jugé ces enfants comme à risque de développer des troubles psychotiques (Olin et Mednick, 1996).

Dans une perspective comparable, une étude américaine a été lancée en 1971, portant sur 79 enfants de parents schizophrènes, 57 enfants de parents présentant des troubles de l'humeur, et 133 témoins. L'évaluation réalisée à l'âge adulte montre que le diagnostic de schizophrénie n'est retrouvé que chez les enfants issus de parents schizophrènes. Pour l'ensemble des troubles appartenant au spectre de la schizophrénie, le taux retrouvé chez les enfants de parents schizophrènes est significativement supérieur à celui observé chez les témoins (18,5 % *versus* 1,1 %), mais comparable à celui retrouvé chez les enfants issus de parents présentant des troubles de l'humeur (10 %), en raison principalement de la fréquence du trouble schizoaffectif retrouvée chez ces derniers. Des tests neuropsychologiques administrés à l'âge de 9 ans retrouvent des déficits de la mémoire verbale, de l'attention, et de la motricité

globale chez les enfants qui ont développé à l'âge adulte une schizophrénie ou un trouble apparenté, la combinaison de ces trois variables ayant statistiquement une valeur prédictive significative (Erlenmeyer-Kimling et coll., 1997). De même, un abus de substances est retrouvé avec une fréquence significativement plus élevée chez les enfants ayant développé un trouble appartenant au spectre de la schizophrénie. L'abus de substances interférant de façon significative avec le devenir clinique, les auteurs ont analysé les troubles du comportement retrouvés chez les enfants ne présentant pas d'abus de substances. Les résultats montrent que les enfants qui ont développé à l'âge adulte une schizophrénie ou un trouble apparenté avaient significativement plus de problèmes de comportement, comparativement aux enfants ayant développé d'autres troubles mentaux (troubles anxieux et/ou de l'humeur, troubles liés à l'utilisation de substances) et aux enfants n'ayant développé aucun trouble mental (Amminger et coll., 1999).

Valeur prédictive de la symptomatologie prémorbide sur le type de schizophrénie

Enfin, plusieurs études suggèrent que la symptomatologie prémorbide pourrait avoir une valeur prédictive sur le type de schizophrénie présenté à l'âge adulte.

Dans une étude longitudinale réalisée en population générale, Cannon et coll. (1999) retrouvent chez les sujets ayant développé une schizophrénie une concordance entre la symptomatologie prémorbide observée durant l'enfance et la symptomatologie présentée à l'âge adulte : les rapports des enseignants montrent que les schizophrènes avec une prédominance de symptômes négatifs avaient eu significativement plus de comportements prémorbides de type « négatif » (tendance à la solitude, timidité, passivité, tendance à être rejeté par les autres), alors que les schizophrènes avec une prédominance de symptômes positifs avaient présenté significativement plus de comportements prémorbides de type « positif » (enfants décrits comme plus excitables, irritables et/ou agressifs). Pour les auteurs, ces résultats suggèrent l'existence de deux syndromes schizophréniques distincts.

Baum et Walker (1995) ont interrogé les parents de sujets schizophrènes adultes sur le comportement de leur enfant jusque l'âge de 15 ans. Leurs résultats montrent que le déficit psychomoteur et la désorganisation cognitive observés à l'âge adulte sont positivement corrélés à l'existence de comportements de retrait durant l'enfance. Une corrélation négative est retrouvée entre ces mêmes symptômes et l'existence de traits anxio-dépressifs.

Les résultats de l'étude de Bailer et coll. (1996) vont dans le même sens et suggèrent que l'état prémorbide pourrait avoir aussi une valeur prédictive sur le pronostic de la schizophrénie. Ces auteurs ont analysé l'état prémorbide de 163 patients schizophrènes (premières admissions) suivis pendant cinq ans. Leurs résultats suggèrent l'existence d'au moins deux phénotypes distincts de schizophrénie : le premier serait caractérisé par un niveau bas d'adaptation sociale prémorbide, un début insidieux, et une prédominance de symptômes

négatifs ; tandis que le second serait caractérisé, à l'inverse, par une bonne adaptation sociale prémorbide, un début aigu, et l'absence de symptômes négatifs stables.

Phase prodromique

L'intérêt pour cette phase prodromique est lié au fait que de nombreuses études rétrospectives et prospectives ont souligné l'influence négative de la « durée de la maladie avant traitement » sur le pronostic et le taux de rechutes des schizophrénies (Mc Glashan et Johannessen, 1996 ; Larsen et coll, 1998). Cet effet péjoratif de la « durée de la maladie avant traitement » sur l'évolution des schizophrénies est confirmé par les études contrôlées de Crow et coll. (1986) et de Wyatt et coll. (1997), et, de façon statistiquement non significative, dans l'étude de suivis à deux ans de Craig et coll. (2000). À ce titre, une étude récente de Verdoux et coll. (2001) montre que l'association entre « durée de la maladie avant traitement » et évolution chronique apparaît moins nette lorsque sont pris en compte le fonctionnement prémorbide et l'intensité des symptômes négatifs à l'admission. Quoi qu'il en soit, selon Mc Glashan et Johannessen (1996), l'évaluation de la « durée totale de la maladie » doit tenir compte de la phase prodromique.

Plusieurs études se sont intéressées à la nature des symptômes observés au cours de cette phase prodromique. Dans une étude portant sur 313 cas de premier épisode psychotique, Jackson et coll. (1995) montrent que le symptôme prodromique le plus souvent retrouvé est le retrait social. Les autres symptômes relevés dans cette étude : bizarreries du comportement, incurie, affects émoussés ou inappropriés, idées bizarres... sont retrouvés avec une fréquence moindre. Une autre étude de Yung et Mc Gorry (1996) souligne aussi la diversité des symptômes pouvant être observés au cours de cette phase prodromique : troubles du sommeil, anxiété, irritabilité, humeur dépressive, idées suicidaires, symptômes obsessionnels-compulsifs, baisse de l'attention et des capacités de concentration, anhédonie. En fait, comme le remarquent Jackson et coll. (1995), beaucoup de ces symptômes apparaissent peu spécifiques et peuvent être retrouvés chez des sujets qui vont développer d'autres troubles qu'une schizophrénie.

Toutes ces données ont conduit à l'élaboration de programmes d'intervention précoce. Le plus cité est celui de Falloon (1992). Cet auteur a mis en place, entre 1984 et 1989, dans le comté de Buckingham, un dispositif de détection par les médecins généralistes déclenchant une intervention rapide (dans les minutes ou les heures suivant l'appel) de l'équipe de santé mentale. Le programme comportait des soins à domicile (gestion du stress), incluant l'entourage familial ; des neuroleptiques à faible dose étaient prescrits en fonction des symptômes observés. Selon l'estimation de l'auteur, l'incidence annuelle de la schizophrénie pendant la durée de l'étude n'a été que de 0,75 pour 100 000, contre 7,5 pour 100 000 pendant les dix années précédentes dans la même région. Des fluctuations dues au hasard ne peuvent cependant

être exclues. À partir d'une revue de la littérature, Mc Glashan et Johannessen (1996) concluent que les données actuelles « suggèrent, mais ne démontrent pas » que les interventions précoces améliorent le pronostic de la schizophrénie. Ils soulignent par ailleurs la part prépondérante des interventions psychosociales dans l'étude de Falloon.

Les arguments pour et contre ces interventions précoces sont systématiquement discutés par Yung et Mc Gorry (1997) dans une revue critique. Dans cette revue, Yung et Mc Gorry rappellent, en particulier, les problèmes éthiques soulevés par ces interventions précoces. Ils soulignent le risque d'effets iatrogènes (stigmatisation sociale, effets indésirables des neuroleptiques...), notamment pour les inévitables « faux positifs », et ce d'autant lorsqu'il s'agit d'adolescents. Parallèlement, ils rappellent que, pour les auteurs qui défendent le modèle neurodéveloppemental, le pronostic dépend essentiellement de facteurs neurobiologiques sur lesquels la précocité des interventions n'a que peu d'effets. Les aspects économiques, en termes de coûts/bénéfices, sont également envisagés, dans la mesure où le dépistage et les interventions précoces sont des démarches qui nécessitent des moyens considérables. Enfin, Yung et Mc Gorry mettent l'accent sur la diversité des symptômes observés au cours de la phase prodromique et sur le fait que ces symptômes apparaissent souvent peu spécifiques, ce qui n'est pas sans poser de difficiles problèmes diagnostiques : de nombreux symptômes relevés dans les études peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies, telles que les troubles anxieux et les troubles de l'humeur. À ce titre, ils suggèrent que la prise en compte, en plus des symptômes prodromiques, de la présence éventuelle de facteurs de risque (antécédents familiaux de troubles psychotiques, histoire prémorbide) pourrait conduire à réduire le risque d'erreurs diagnostiques (« faux positifs »). Quoi qu'il en soit, il convient aussi de rappeler la diversité du devenir des épisodes psychotiques aigus à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, certains pouvant s'avérer sans lendemain ou évoluer vers un trouble de l'humeur (Johnson-Sabine et coll., 1993).

En conclusion, si la validité du diagnostic de schizophrénie chez l'enfant apparaît clairement établie, il n'en demeure pas moins que ces formes à début précoce posent encore un certain nombre de problèmes, concernant notamment leurs rapports avec les psychoses affectives et les troubles multiples et complexes du développement.

Quoi qu'il en soit, les similitudes observées sur le plan clinique dans l'évolution du trouble entre ces formes à début précoce et les formes habituelles de schizophrénie invitent à travailler sur le plan étiopathogénique dans une perspective développementale. À ce titre, si les études réalisées dans ce domaine apparaissent nettement en faveur d'une conception multifactorielle de l'affection, il est clair aussi que des travaux complémentaires s'avèrent ici

nécessaires pour préciser l'importance relative des différents facteurs étiologiques avancés et peut-être surtout la façon dont ces différents facteurs interagissent entre eux.

BIBLIOGRAPHIE

- ALAGHBAND-RAD J, MC KENNA K, GORDON CT, ALBUS KE, HAMBURGER SD et coll. Childhood-onset schizophrenia : the severity of premorbid course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 1273-1283
- AMBELAS A. Preschizophrenics : adding to the evidence, sharpening the focus. *Br J Psychiatry* 1992, **160** : 401-404
- AMMINGER GP, PAPE S, ROCK D, ROBERTS SA, LOOSER OTT S, SQUIRES-WHEELER E, KESTENBAUM C, ERLIENMEYER-KIMLING L. Relationship between childhood behavioral disturbance and later schizophrenia in the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 525-530
- ASARNOW JR, BEN-MEIR S. Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders : a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern and severity of impairment. *J Child Psychol Psychiatr* 1988, **29** : 477-488
- ASARNOW JR, TOMPSON MC, GOLDSTEIN MJ. Childhood-onset schizophrenia : a follow-up study. *Schizophr Bull* 1994, **20** : 599-617
- BAILER J, BRAUER W, REY ER. Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia : results of a prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1996, **93** : 368-377
- BAUM KM, WALKER EF. Childhood behavioral precursors of adult symptom dimensions in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995, **16** : 111-120
- BENDER L, FARETRA G. The Relationship between childhood schizophrenia and adult schizophrenia. In : Genetic factors in schizophrenia. Thomas, KAPLAN AR ed, Springfield Il., 1972 : 28-64
- BETTES BA, WALKER E. Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children. *J Child Psychol Psychiatr* 1987, **28** : 555-568
- BLANZ B, SCHMIDT MH, DETZNER U, LAY B. Is there a sex-specific difference in onset age of schizophrenia that started before age 18 ? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1994, **3** : 267-276
- BLEULER E. Dementia praecox oder groupe der schizophrenian. In : Handbuch der psychiatrie. ASCHAFFENBURG G ed, Deuticke, Vienna 1911, special part fasc 4
- BROWN J, DODGE KA. Early peer relations and child psychiatry. In : Handbook of child and adolescent psychiatry. GREENSPAN S, WEIDER S, OSOFSKY J eds, John Wiley & Sons, New York, 1997, **1** : 304-319
- BURD L, KERBESHIAN J. A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987, **26** : 347-350
- CANNON M, JONES P, HUTTUNEN MO, TANSKANEN A, HUTTUNEN T et coll. School performance in Finnish children and later development of schizophrenia : a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 457-463

- CANNON M, WALSH E, HOLLIS C, KARGIN M, TAYLOR E, MURRAY RM, JONES PB. Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *Br J Psychiatry* 2001, **178** : 420-426
- CANTOR S, EVANS J, PEARCE J, PEZZOT-PEARCE T. Childhood schizophrenia : present but not accounted for. *Am J Psychiatry* 1982, **139** : 758-762
- CAPLAN R. Thought disorder in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33** : 605-615
- CRAIG TJ, BROMET EJ, FENNIG S, TANENBERG-KARANT M, LAVELLE J, GALAMBOS N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series ? *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 60-66
- CROW TJ, MC MILLAN JF, JOHNSON AL, JOHNSTONE EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986, **148** : 120-127
- DAVIDSON M, REICHENBERG A, RABINOWITZ J et coll. Behavioural and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy males. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1328-1335
- DE SANCTIS S. Sopra alcuna varietà della demenza precoce. *Rivista Sperimentale di Freniatria e Medicina Legale delle Alienazioni Mentale* 1906 : 141-165
- DONE DJ, CROW TJ, JOHNSTONE EC, SACKER A. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness : social adjustment at ages 7 and 11. *Br Med J* 1994, **309** : 699-703
- EGDELL HG, KOLVIN I. Childhood hallucinations. *J Child Psychol Psychiat* 1972, **13** : 279-287
- EGGERS C. Schizoaffective disorders in childhood : a follow-up study. *J Autism Dev Disord* 1989, **19** : 327-342
- ERLENMEYER-KIMLING L, HILLDOFF ADAMO U, ROCK D, ROBERTS SA, BASSETT AS, SQUIRES-WHEELER E, CORNBLATT BA, ENDICOTT J, PAPE S, GOTTESMAN. II : The New York High-Risk Project : prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 1096-1102
- FALLOON IR. Early intervention for first episodes of schizophrenia : a preliminary exploration. *Psychiatry* 1992, **55** : 4-15
- FISH B. Neurobiological antecedents of schizophrenia in children : evidence for an inherited congenital neurointegrative deficit. *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 1297-1313
- FISH B. Infant predictors of the longitudinal course of schizophrenic development. *Schizophr Bull* 1987, **13** : 395-410
- FISH B, MARCUS J, HANS SL, AUERBACH JG, PERDUE S. Infants at risk for schizophrenia : sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandy smaturation in the Jerusalem infant development study. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 221-235
- GARMEZY N. Child at risk : the search for the antecedents of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1974, **8** : 13-90
- GARRALDA ME. Psychotic children with hallucinations. *Br J Psychiatry* 1984, **145** : 74-77

GARRALDA ME. Hallucinations in children with conduct and emotional disorders : I. The clinical phenomena. *Psychol Med* 1984, **14** : 589-596

GREEN W, CAMPBELL M, HARDESTY A, GREGA D, PADRON-GAYOL M, SHELL J, ERLNMEYER-KIMLING L. A comparison of schizophrenic and autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984, **23** : 399-409

GREEN WH, PADRON-GAYOL M. Schizophrenic disorder in childhood : its relationship to DSM-III criteria. In : Biological psychiatry. SHAGASS C, JOSIASSEN RC, BRIDGER WH eds, Elsevier, New York, 1986 : 1484-1486

GREEN W, PADRON-GAYOL M, HARDESTY A, BASSIRI M. Schizophrenia with childhood onset : a phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 968-976

HARRIS JC. Schizophrenia : a neurodevelopmental disorder. In : Developmental neuropsychiatry. : Assessment, diagnosis, and treatment of developmental disorders. Oxford University Press, New York, 1998, **2** : 404-426

HARTMAN E, MILOFSKY E, VAILLANT G. Vulnerability to schizophrenia : prediction of adult schizophrenia using childhood information. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 1050-1056

HOLLIS C, TAYLOR E. Schizophrenia : a critique from the developmental psychopathology perspective. In : Neurodevelopment and adult psychopathology. KESHAVAN MS, MURRAY RM eds, Cambridge University Press, New York, 1997 : 213-233

IIDA J, IWASAKA H, HIRAO F, HASHINO K, MATSUMURA K et coll. Clinical features of childhood-onset schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms during the prodromal phase. *Psychiatr Clin Neurosci* 1995, **49** : 201-207

JACKSON HJ, MC GORRY PD, DUDGEON P. Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis : prevalence and specificity. *Compr Psychiatry* 1995, **36** : 241-250

JOHNSON-SABINE EC, MANN AH, JACOBY RJ, WOOD KH, PERON-MAGNAN P et coll. Bouffée délirante : an examination of its current status. *Psychol Med* 1993, **23** : 771-778

JONES PB, RODGERS B, MURRAY RM, MARMOT M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the 1946 British birth cohort. *Lancet* 1994, **344** : 1398-1402

KARNO M, NORQUIST GS. Schizophrenia : epidemiology. In : Comprehensive textbook of psychiatry. V. KAPLAN HI, SADOCK BJ eds, Williams & Wilkins, Baltimore, 1989, **1** : 699-705

KENDLER KS, MC GUIRE M, GRUENBERG AM, O'HARE A, SPELLMAN M, WALSH D. The Roscommon Family Study : I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 527-540

KOLVIN I. Studies in childhood psychoses : I. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry* 1971, **118** : 381-384

KOLVIN I. Psychoses in childhood : a comparative study. In : Infantile autism : concepts, characteristics and treatment. RUTTER M ed, Churchill Livingstone, Edinburgh 1971 : 7-26

- KOLVIN I, GARSIDE RF, KIDD JSH. Studies in childhood psychoses. IV : Parental personality and attitude and childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 1971, **118** : 403-406
- KRAEPELIN E. Dementia praecox and paraphrenia. Translated by Barclay RM from the 8th German edition of the Textbook of psychiatry. Livingstone, Edinburgh, 1919
- KYDD RR, WERRY JS. Schizophrenia in children under 16 years. *J Autism Dev Disord* 1982, **12** : 343-357
- LARSEN TK, JOHANNESSEN JO, OPJORDSMOEN S. First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis. Pathways to care. *Br J Psychiatry* 1998, **172** (suppl.) : 45-52
- LAWRIE SM, BYRNE M, MILLER P, HODGES A, CLAFFERTY RA et coll. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001, **178** : 524-530
- LEWINE RRJ, WATT N, PRENTKY RA, FRYER JH. Childhood behavior in schizophrenia, personality disorder, depression, and neurosis. *Br J Psychiatry* 1978, **133** : 347-357
- LOHR JB, FLYNN K. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull* 1993, **19** : 551-556
- LORANGER AW. Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 157-161
- LUTZ J. Uber schizophrenie im kindersalter. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1937, **39** : 335-372
- MALMBERG A, LEWIS G, DAVID A et coll. Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998, **172** : 308-313
- MARCUS J, HANS SL, NAGLER S, AUERBACH JG, MIRSKY AF, AUBREY A. Review of the NIMH Israeli Kibbutz-city study and the Jerusalem infant development study. *Schizophr Bull* 1987, **13** : 425-438
- MC GLASHAN TH, JOHANNESSEN JO. Early detection and intervention with schizophrenia : rationale. *Schizophr Bull* 1996, **22** : 201-222
- MC KENNA K, GORDON CT, LENANE MC, KAYSEN D, FAHEY K, RAPOPORT JL. Looking for childhood-onset schizophrenia : the first 71 cases screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33** : 636-644
- MC NEIL TF, CANTOR-GRAAE E, ISMAIL B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000, **31** : 166-178
- MEDNICK SA, MURA M, SCHULSINGER F, MEDNICK B. Perinatal conditions and infant development in children with schizophrenic parents. *Soc Biology* 1971, **18** : 103-113
- OFFORD DR, CROSS LA. Behavioural antecedents of adult schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1969, **21** : 267-283
- OLIN SCS, MEDNICK SA. Risk factors of psychosis : identifying vulnerable populations premorbidly (early detection and intervention in schizophrenia). *Schizophr Bull* 1996, **22** : 223-240
- PETTY LP, ORNITZ EM, MICHELMAN JD, ZIMMERMAN EG. Autistic children who become schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 129-135

- PILOWSKY D, CHAMBERS WJ. Hallucinations in childhood. American Psychiatric Press, Washington DC, 1986
- ROFF JD, KNIGHT R, WERTHEIM E. A factor-analytic study of childhood symptoms antecedent to schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1976, **85** : 543-549
- RUSSELL AT, BOTT L, SAMMONS C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 399-407
- RUTTER M. Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Dev Disord* 1972, **2** : 315-337
- VERDOUX H, LIRAUD F, BERGEY C, ASSENS F, ABALAN F, VAN OS J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 2001, **49** : 231-241
- VOLKMAR FR, COHEN DJ, HOSHINO Y, RENDE RD, RHEA P. Phenomenology and classification of the childhood psychoses. *Psychol Med* 1988, **18** : 191-201
- VOLKMAR FR, COHEN DJ. Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 1705-1707
- WAGNER PS. First person account : a voice from another closet. *Schizophr Bull* 1996, **22** : 399-401
- WATKINS JM, ASARNOW RF, TANGUAY P. Symptom development in childhood onset schizophrenia. *J Child Psychol Psychiat* 1988, **29** : 865-878
- WATT NF. Patterns of childhood social development in adult schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978, **35** : 160-165
- WEINBERGER DR. The Pathogenesis of schizophrenia : a neurodevelopmental theory. In : Handbook of schizophrenia. I : The Neurology of schizophrenia. NASRALLAH HA, WEINBERGER DR eds, Elsevier Science Publisher, New York, 1986
- WERRY JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia : a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992, **22** : 601-625
- WERRY JS, MC CLELLAN JM. Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 147-150
- WERRY JS, MC CLELLAN JM, CHARD L. Childhood and adolescent schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders : a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 457-465
- WOODS BT, KINNEY DK, YURGELUN-TODD D. Neurologic abnormalities in schizophrenic patients and their families. I. Comparison of schizophrenic, bipolar, and substance abuse patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 657-663
- WYATT RJ, GREEN MF, TUMA AH. Long-term morbidity associated with delayed treatment of first admission schizophrenic patients : a re-analysis of the Camarillo State Hospital data. *Psychol Med* 1997, **27** : 261-268
- YUNG AR, MC GORRY PD. The initial prodrome in psychosis : descriptive and qualitative aspects. *Aust NZ J Psychiatry* 1996, **30** : 587-599
- YUNG AR, MC GORRY PD. Is pre-psychotic intervention realistic in schizophrenia and related disorders ? *Aust NZ J Psychiatry* 1997, **31** : 799-805

ZEITLIN H. The Natural history of psychiatric disorder in children. *In* : Institute of psychiatry Maudsley monograph. Oxford University Press, Oxford, 1986, 29