

Article original

Vulnérabilité aux schizophrénies à l'adolescence : *revue de la littérature et applications cliniques*

Vulnerability to schizophrenia during adolescence: state of the art and clinical implications

Olivier Bonnot^{*}, Philippe Mazet

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Reçu le 29 mars 2005 ; accepté le 22 novembre 2005

Résumé

La notion de vulnérabilité est, depuis quelques années déjà, communément évoquée en matière de survenue des troubles psychiatriques. La réflexion concernant ce sujet intéresse particulièrement les psychiatres d'enfants et d'adolescents dans la mesure où elle implique, entre autres, l'existence de signes prémonitoires bien avant l'apparition de l'affection, c'est-à-dire le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence, voire lors du développement psychique précoce. En ce qui concerne les schizophrénies, les modèles de vulnérabilité sont encore peu pertinents sur le plan étiopathogénique ; ils représentent néanmoins un outil utile en pratique de recherche et probablement pour la clinique. Les auteurs proposent d'abord un historique des modèles, une revue de la littérature avant de proposer une utilisation pratique de ce concept sous la forme d'une consultation de recherche spécialisée pour adolescents.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The concept of vulnerability is often used in psychiatry. Child and adolescent psychiatrist must be aware of this models because premorbid symptoms and prodromic period are found during childhood and adolescence. For Schizophrenia, vulnerability models are still not accurate to explain causality. However, those models may be very useful for research works and maybe for clinical practice. Author is presenting historical aspects and a review of articles in the line of vulnerability models and neurodevelopmental approach in Schizophrenia. This entire work is presented as research data which may be useful to compare and understand in our psychopathological and psychosocial tradition. An opening research consultation for child and adolescent at risk for schizophrenia, or with prodromic or premorbid symptoms is also presented.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Vulnérabilité ; Adolescence ; Schizophrénies

Keywords: Schizophrenia; Vulnerability; Adolescence

1. Introduction

La notion de vulnérabilité aux pathologies psychiatriques n'est pas nouvelle. En 1978, le congrès de l'Association Internationale de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent et Professions Associées (IACAPAP) a choisi pour thème « l'enfant

vulnérable » [1] montrer à quel point cette question était pertinente dans tous les champs de notre discipline et de mettre l'accent sur la prévention. Cependant, depuis une dizaine d'années, la notion de vulnérabilité a pris insidieusement l'allure d'un véritable modèle de compréhension des troubles dans le cadre d'une théorie neurodéveloppementale liée aux récents progrès dans le champ des neurosciences. Ainsi, les aspects cliniques et surtout psychopathologiques individuels ou familiaux sont au second plan des travaux actuels. La question de la vulnérabilité, comme celle du risque et des aspects pratiques de

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.bonnot@psl.ap-hop-paris.fr (O. Bonnot).

la prévention, intéresse les psychiatres d'enfants et d'adolescents dans la mesure où elle implique l'existence éventuelle, entre autres, de signes prémorbides bien avant l'apparition de la maladie, c'est-à-dire le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence, voire lors du développement psychoaffectif précoce. Il nous a semblé utile de proposer une revue de la littérature récente en français sur ce sujet, même si l'essentiel des travaux fait bien peu de place à la psychopathologie. Parmi les diverses pathologies psychiatriques étudiées sous l'angle de la vulnérabilité, nous avons choisi de nous centrer sur les schizophrénies à début précoce. L'abondante littérature scientifique de ces dix dernières années est, en effet, sur ce sujet essentiellement consacrée à la vulnérabilité et à l'hypothèse neurodéveloppementale.

La notion de vulnérabilité, malgré sa force conceptuelle, reste peu efficace comme modèle explicatif et étiopathogénique. Cependant, elle est un outil pertinent pour la recherche ainsi qu'une aide clinique permettant de mettre l'accent sur le développement de l'enfant dans ses composantes affectives, cognitives ou neurobiologiques. Notre service met en place une consultation de recherche dont l'objectif est d'étudier les facteurs de vulnérabilité de sujets dits à risque sous le double regard des neurosciences et de la psychopathologie clinique.

Avant de présenter cette consultation, nous rappellerons les grandes lignes de la notion de vulnérabilité, ainsi que les études s'y référant. La présentation de notre consultation de recherche et de ses modalités pratiques, en particulier le choix des explorations cliniques et paracliniques, sera argumentée en fonction des données issues des études dites « de sujets à hauts risques ».

Les données de la littérature scientifique permettent, en effet, de faire des choix parmi les examens les plus pertinents qui seront associés à notre évaluation psychopathologique. Sur le plan clinique, il existe encore peu de données. Notre objectif est de pouvoir recueillir des données dans un champ très large. Cette consultation est aussi une tentative de rapprochement entre, d'une part une approche descriptive et processuelle, et d'autre part une approche dynamique et psychopathologique qui est la nôtre.

2. Rappel historique de la notion de vulnérabilité

Le terme vulnérabilité, du latin *vulnus*, *vulneris*, signifie blessure et désigne communément la possibilité d'être atteint par un mal ou une affection. Cette notion d'apparence vague a pris, depuis quelques années, la dimension d'un Modèle. L'introduction de la notion de vulnérabilité en médecine est un apport de la génétique. En effet, la découverte de transmissions n'appartenant pas au modèle mendélien a fait apparaître la notion de seuils variables d'expression de gènes. Ainsi, être porteur d'un gène, même sur ses deux chromosomes, ne conduit pas nécessairement au développement de la pathologie qui y est associée. Le sujet est « vulnérable ».

Dans le vocabulaire médical classique, on retrouve le concept de vulnérabilité à travers les notions de terrain et de diathèse. Le terrain est constitué par l'environnement endogène

et exogène du sujet, la diathèse, quant à elle, est définie comme la tendance constitutionnelle à répondre à diverses stimulations par des réactions anormalement violentes, voire franchement pathologiques. La diathèse est l'extériorisation phénotypique d'un génotype anormal caractérisé par une prédisposition à contracter certaines maladies.

La notion de vulnérabilité n'est donc pas nouvelle. Elle implique qu'il existe des sujets porteurs de dérèglements de leur fonctionnement métabolique, psychique, génétique ou autres qui sont susceptibles d'exprimer une maladie. Ces sujets à risques sont dits « vulnérables ». Nous allons centrer notre propos sur les schizophrénies qui représentent un champ clinique auquel s'applique un modèle de compréhension pertinent de la notion de vulnérabilité.

2.1. Les travaux sur les schizophrénies en rapport avec la notion de vulnérabilité

La prévalence des schizophrénies est de 0,5 à 1 % de la population générale selon les études [2–4], et leurs conséquences sur la vie des patients sont lourdes [5,6]. La notion de vulnérabilité tient depuis longtemps une place importante dans les schizophrénies.

Dès le début du XIX^e siècle, B. Morel évoque l'hypothèse d'une démence et de rupture d'équilibre liée à la dégénérescence. Cette rupture permettrait le développement d'un délire pour lequel il existerait une sorte d'*aptitude*. E. Bleuler en 1911 [7] met en avant la dislocation (spaltung) de la pensée qui n'implique pas une altération intellectuelle. Il introduit le terme schizophrénie (néologisme formé à partir de *skhizein* : fendre en grec). Il postule l'existence d'un trouble central (l'affaiblissement des processus associatifs et de la logique) dont découle toute la symptomatologie schizophrénique. Kretschmer, quant à lui, va décrire la personnalité schizoïde, qu'il définira comme un type de personnalité pathologique associant sur un mode mineur des symptômes que l'on retrouve dans les schizophrénies, à l'exception notable des délires. Il introduit alors la notion de schizothyme (où l'on retrouve le phénotype dit leptosome au thorax plat et au corps maigre) qui peut en s'aggravant devenir personnalité schizoïde. La séquence schizothymie, schizoïdie puis schizophrénie est considérée comme possible mais non obligatoire.

En 1905, E. Kraepelin regroupe différents cas cliniques d'une pathologie du sujet jeune évoluant obligatoirement vers une détérioration intellectuelle, qu'il appelle *Daementia Praecox*. Cette conception est aujourd'hui reprise dans la théorie neurodéveloppementale de la schizophrénie [8] qui considère la pathologie comme existante depuis toujours même si son expression clinique est tardive.

Bleuler, Morel et Kretschmer sont à l'origine de cette notion de vulnérabilité à la schizophrénie. Les travaux de Kraepelin impliquant une pathologie plus précoce et d'expression tardive sont à l'origine de l'hypothèse neurodéveloppementale actuelle. Beaucoup de travaux de recherche ne font pas explicitement la distinction entre les deux modèles. Nous sommes

plus proches d'un modèle stress-vulnérabilité qui présente une dimension plus dynamique.

Dans les années 1950, Rado et son équipe travaillent sur le schizotype (personnalité de type anhedonique) dont la décompensation conduirait à la schizophrénie. L'évolution du schizotype se fait, soit par compensation vers une personnalité de type schizothymique, soit par décompensation vers une schizophrénie. C'est l'interaction d'un génotype particulier avec un environnement qui donne naissance au schizotype. L'expression d'une pathologie avérée va nécessiter la rencontre avec un environnement défavorable et une décompensation pathologique de la personnalité. Rencontre et décompensation n'étant pas nécessairement liées. Ce modèle sera complété, par Meehl en 1962 puis 1989 [9] qui décrit un défaut d'intégration neuronale, d'origine probablement génétique, qu'il nomme schizotaxie. L'environnement provoque le passage au schizotype qui devient schizophrénie sous l'action du stress. La schizotaxie représente une étape supplémentaire par rapport aux travaux de Rado.

Les premiers modèles « modernes » apparaissent en 1977 avec les travaux de Zubin [10]. Son modèle fait appel aux notions de compétence et d'initiative. Lorsqu'un événement stressant se produit, l'organisme est dans un état de tension qui incite à l'initiative (force motrice de l'organisme), selon un modèle essai/erreur. La compétence combine les habiletés sociales ainsi que les stratégies intellectuelles de l'individu. La compétence, véritable équipement de l'organisme, oriente l'initiative et se développe grâce à la perception de la discordance entre l'état de stress et l'état antérieur. Ensuite c'est la capacité structurale biologique et/ou cognitive qui corrige cette discordance. J. Zubin postule qu'il existe un seuil de vulnérabilité propre à chaque individu. Si l'événement stressant se situe en dessous, le sujet répond de manière adaptative. En revanche, lorsque l'événement se situe au-dessus de ce seuil de vulnérabilité le sujet peut développer un épisode psychotique. Cet épisode est par définition limité dans le temps et cesse dans deux situations : soit lorsque l'événement retombe en dessous du seuil de vulnérabilité, soit grâce à l'effort d'initiative. La vulnérabilité est donc un trait permanent mais évolutif, l'effort d'initiative est essentiellement réflexe, la compétence pour sa part ne l'est pas. De plus la compétence est indépendante de la vulnérabilité. Dans ce modèle la schizophrénie n'est une maladie que par ses épisodes. Notons qu'il introduit aussi la notion de marqueurs de vulnérabilité qui se développera dans les travaux ultérieurs et va prendre une place centrale.

Si J. Zubin a posé les bases de la théorie de la vulnérabilité, celles-ci sont complétées par d'autres auteurs. Parmi eux Ciompi est l'un des plus importants [11], il propose un modèle de vulnérabilité en trois phases :

- la phase prémorbide va jusqu'au premier épisode. Elle implique la notion d'élaboration d'un terrain de vulnérabilité (influences génétiques, biologiques, somatiques, d'une part et psychosociales d'autre part), cette vulnérabilité réduisant les capacités d'initiative :

- la deuxième phase se produit lorsque apparaît une déstabilisation de ce terrain vulnérable sous l'effet d'un stress biologique ou psychosocial (auquel le sujet réagit avec une capacité d'initiative plus faible). Le sujet entre dans un état psychotique sans retour à la normale (ce point différencie Ciompi et Zubin) et passe dans la troisième phase :
- la troisième phase est celle de l'évolution à long terme.

Ciompi est également le coordonnateur d'une étude importante sur l'évolution des patients schizophrènes montrant une grande diversité des évolutions cliniques. L'impossibilité de dégager un nombre restreint d'évolutions types l'a convaincu qu'une telle diversité ne peut s'expliquer que par un modèle prenant en compte un nombre important de variables. Il va donc postuler l'existence de différents types et intensités de vulnérabilité, en mettant l'accent sur l'influence des modalités du processus psychotique ainsi que sur les facteurs biologiques, psychologiques ou thérapeutiques. Le modèle de Ciompi propose plus particulièrement une compréhension de la crise avec la notion de décompensation progressive. Les conséquences de la situation « stressante » vont évoluer en fonction de l'événement et du sujet. La symptomatologie sera dans un premier temps peu spécifique, de l'ordre de la nervosité, de l'anxiété, de l'insécurité pour ensuite évoluer vers une déréalisation puis une dépersonnalisation et enfin, un délire et des hallucinations. Cela conduit à un véritable modèle de vulnérabilité au stress qui dépasse le cadre de la schizophrénie.

Le modèle de Nuechterlein [12] élaboré dès 1984 et régulièrement amélioré depuis, donne une place centrale aux hypothèses de psychologie cognitive d'un filtrage défectueux de l'information chez les patients, reposant sur un défaut de l'attention sélective. L'intérêt de cette approche est de permettre, l'intégration de données psychopathologiques, génétiques ou biologiques. C'est sur une modélisation de ce type que sont fondés les travaux de recherche sur les sujets à risques que nous détaillerons plus bas.

Les modèles allemands, moins connus, proposent une synthèse intéressante des données dites scientifiques et des connaissances psychopathologiques même s'ils sont teintés, par filiation historique, de gestalt-théorie et de phénoménologie. Le modèle de Brenner [13] apporte un éclairage intéressant en introduisant plusieurs notions fondamentales : celles des facteurs prédisposants et de facteurs déclenchants. Les facteurs prédisposants d'une part, abaissent le seuil de tolérance aux facteurs déclenchants et d'autre part, jouent par eux-mêmes un rôle pathoplastique au sein du tableau morbide. Ces facteurs prédisposants peuvent être des facteurs psychosociaux correspondant à des processus d'apprentissage déficients ou inadéquats mais aussi des facteurs somatiques. Ces facteurs sont à la fois génétiquement liés mais aussi en rapport étroit avec l'expérience et le développement psychoaffectif. Dans ce modèle les facteurs déclenchants sont, comme dans les autres modèles, liés au stress qu'il soit psychologique ou physique.

Ce rapide aperçu de la notion de vulnérabilité qui met en évidence la notion de sujet à risques va nous permettre d'aborder les études se rapportant spécifiquement à cette population.

3. Les études de sujets à risques, intérêt d'une consultation spécialisée de recherche

Les travaux de recherche clinique longitudinaux indiquent que les schizophrénies débutent majoritairement entre 15 et 25 ans [14] mais qu'il existe des formes précoces rares et particulièrement sévères. Avant l'introduction du DSM III (1979–1980), toutes les psychoses de l'enfant étaient classées dans la catégorie globale « schizophrénie infantile » qui englobait ainsi des troubles hétérogènes. La définition de sous-groupes diagnostiques plus homogènes a permis d'obtenir des données plus fiables sur la prévalence de la schizophrénie infantile par rapport aux autres troubles du développement [15–18] puisqu'elle représente 0,03 % de la population générale, dont seulement un cinquième correspondrait à « une schizophrénie à début très précoce », c'est-à-dire avant l'âge de 12 ans. Il apparaît que cette pathologie est d'autant plus rare qu'elle est précoce. En effet, sur le total des schizophrénies, 1 % décompense avant l'âge de dix ans, 4 % avant 15 ans et 20 % avant 19 ans [14,19,20]. Différentes études ont montré que les caractéristiques cliniques générales ne diffèrent pas de la description syndromique de la pathologie adulte. La schizophrénie infantile est cependant associée à une sévérité de la maladie plus importante [21] ainsi qu'à une plus forte dimension héréditaire [22], comme cela a été observé dans d'autres troubles multifactoriels à début précoce. Par ailleurs, on sait déjà qu'une forte proportion de schizophrènes adultes présente des antécédents prémorbides psychopathologiques pendant l'enfance [23]. De nombreux travaux récents ont également mis en évidence dans la schizophrénie à début précoce, un développement cognitif, linguistique et social altéré bien avant l'apparition des symptômes franchement psychotiques. On retrouve souvent en effet, dans cette sous-catégorie de schizophrénie, des antécédents prémorbides tels que des anomalies neurodéveloppementales, des troubles envahissants du développement, des déficits attentionnels ou émotionnels, des troubles du langage ou des déficits cognitifs [24–35].

3.1. *Esprit et intérêt de notre consultation*

Les travaux, autant sur les schizophrénies à début précoce que sur les schizophrénies adultes, ont conduit à un intérêt de plus en plus important pour les antécédents prémorbides. Ce sont les recherches en ce domaine que nous allons essayer de présenter et que nous avons analysées pour élaborer notre consultation de recherche. En effet, de nombreuses anomalies ou perturbations dans des domaines variés allant des neurosciences à la psychopathologie en passant par la radiologie ou l'électrophysiologie ont été mises en évidence chez les sujets schizophrènes. Ces perturbations ont été recherchées chez les apparentés de patients qui présentaient l'avantage d'être faciles à repérer, du fait qu'ils possèdent un facteur majeur de vulnérabilité en raison de leur patrimoine génétique. Les perturbations cliniques et paracliniques ont été généralement retrouvées, souvent sous un aspect atténué, avec une remarquable fréquence dans cette population. Parallèlement aux travaux sur les signes paracliniques des schizophrénies en tant que maladies (marqueur d'état), et dans un

prolongement évident, se sont développées des recherches concernant les sujets à risques. Ces travaux ont pour objectif principal de mettre en évidence des facteurs de vulnérabilité, les marqueurs de trait, permettant de détecter des sujets vulnérables. Dans ce contexte, il devenait possible de mettre en place des études prospectives incluant, et suivant régulièrement, des sujets à risque de façon à essayer d'évaluer la valeur prédictive des anomalies retrouvées chez des sujets sains. Ces études, dites « High Risk Studies » (HRS) ont été nombreuses, particulièrement dans le monde anglo-saxon, dans le nord de l'Europe et en Israël, la France est notablement absente de ces travaux. De plus, aucun service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent n'a mis en place d'HRS. L'histoire naturelle de la schizophrénie distingue une phase prémorbide, qui débouche sur une phase prodromique ouvrant la voie à la pathologie elle-même. Notre consultation vise à permettre une évaluation psychiatrique et neurologique des sujets détectés comme à risque d'évolution schizophrénique. Ces sujets sont adressés par leur médecin traitant. Ils sont avertis du caractère exploratoire et essentiellement de recherche dans laquelle ils s'inscrivent. Il s'agit avant tout pour eux de bénéficier d'un bilan spécialisé qui apportera pour l'essentiel des bénéfices indirects. Dans certains cas, nous pouvons proposer des consultations régulières et dans tous les cas nous fournirons des résultats commentés au médecin traitant. Nous sommes sensibles au fait qu'une telle démarche peut être inquiétante pour le sujet, il est important de le rassurer ainsi que sa famille.

Il s'agit donc d'une consultation spécialisée s'adressant non pas seulement aux sujets à risques génétiques (les apparentés de patients) mais aussi aux sujets, majoritairement jeunes adolescents, dont la symptomatologie permet subjectivement au praticien d'avoir un doute concernant une évolution possible vers une forme de schizophrénie. En effet, dans la lignée de nombreux auteurs comme Racamier, Ey ou Bleuler, nous pensons qu'il existe plusieurs formes cliniques et biologiques de schizophrénie. En conséquence, il est tout à fait possible de postuler qu'en fonction de la part relative des facteurs génétiques (nécessairement plus importants dans le cas de sujets apparentés), les marqueurs de traits retrouvés peuvent être différents chez un sujet sans antécédents familiaux. Il devient alors envisageable de dégager des phénotypes clinicopsychopathologicobiologiques dont les implications en termes de pronostic et de prise en charge peuvent être très importantes.

Une telle consultation doit être d'indication clinique avant tout, même si les sujets à risque génétique n'en sont pas exclus. L'indication clinique est considérablement favorisée par la bonne connaissance qu'ont les psychiatres d'enfants et d'adolescents des troubles du développement, ainsi que par les données de la littérature des HRS.

Notre évaluation prend en compte, en fonction des données de la littérature sur le sujet, les aspects cliniques de la symptomatologie, les résultats aux tests psychologiques, ainsi que des explorations électrophysiologiques, radiologiques ou biologiques si cela est nécessaire. Cet outil vise donc à détecter des prodromes de la pathologie chez des sujets vulnérables en phase prémorbide.

Cela présente un double intérêt :

- les données recueillies ont une valeur descriptive, elles permettent de décrire un profil de sujet, que ce soit sur le plan de la symptomatologie clinique, des mécanismes psychopathologiques, de son efficacité intellectuelle, de ses processus cognitifs, d'anomalies à l'imagerie cérébrale, de perturbation à des explorations électrophysiologiques, des anomalies génétiques, biologiques... Ces données peuvent nous aider à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la décompensation psychotique. Il s'agit donc d'un travail descriptif clinique et psychopathologique d'une utilité avant tout collective pour la recherche ;
- ces données sont recueillies de façon prospective. Cela nous permettra d'estimer la valeur pronostique de chacune des variables mais aussi des combinaisons de variables.

3.2. Notre consultation de recherche

Elle comprend un entretien exploratoire en deux axes. En fonction des résultats de ce bilan, nous proposons éventuellement un bilan exploratoire.

3.2.1. Entretien exploratoire

Notre évaluation est, donc, dans un premier temps clinique. Les HRS et certaines études prospectives de courte durée attirent notre attention sur des signes cliniques que nous recherchons.

3.2.1.1. Premier axe. Le développement psychomoteur des sujets à risque de schizophrénie semble marqué par des troubles de la latéralisation et de la coordination motrice [36,37]. On note souvent : des troubles psychomoteurs [38–40], des résultats inférieurs à la normale pour les tests d'efficacité [26,41–43], des troubles du langage [26,44] ainsi que dans les troubles des interactions sociales [26]. Les données concernant le niveau scolaire sont contradictoires [45]. L'idée d'une participation génétique dans les schizophrénies n'est pas nouvelle. Elle prend appui sur les nombreuses études de jumeaux. En effet, il est admis que si un frère est atteint de schizophrénie, l'autre l'est dans 6 % des cas lorsqu'il est juste apparenté, 15 % s'il s'agit de jumeaux dizygotes et 50 % s'il s'agit de jumeaux monozygotes. Pour une revue de la littérature voir Tsuang et al. [4]. Les résultats des études dites d'adoption vont dans le même sens (6 % des frères biologiques adoptés dans une famille dont le frère est schizophrène sont malades contre 1 %, c'est-à-dire proche de la population générale s'ils n'ont pas de frère schizophrène). Par ailleurs, on retrouve des anomalies morphologiques mineures relativement spécifiques considérées comme provenant de perturbations lors du développement intra-utérin des 1^{er} et 2^e trimestres [30]. L'absence des résultats à 100 % indique clairement une place déterminante des facteurs environnementaux. Enfin, dans cette première partie exploratoire nous sommes attentifs aux informations concernant la grossesse. On retrouve plus fréquemment que dans la population générale chez les sujets schizophrènes des complications obstétricales, en particulier hypo-

xique [34,46], ou encore des infections (Influenza) et des malnutritions durant la grossesse [47–53].

3.2.1.2. Deuxième axe. Un certain nombre de dimensions cliniques et de troubles psychopathologiques sont présents chez les sujets en phase pré-morbide avec, bien sûr, plus ou moins d'intensité selon qu'ils se rapprochent de la phase prodromique. Nous utiliserons les signes cliniques, obtenant un large consensus dans la littérature, ainsi que de nombreux autres en fonction de nos expériences de façon à pouvoir, à terme, évaluer la pertinence. Chez les enfants de 8 à 19 ans, les dimensions aspécifiques du retrait, l'anhédonie aussi bien que l'euphorie ou l'excitation allant jusqu'à (pour les plus jeunes) l'instabilité psychomotrice ont été retrouvées. L'anxiété sous toutes ses formes est présente dans une immense majorité de cas, de même que toutes formes de prise en charge médicale ou rééducative dans les antécédents. On retrouve également des difficultés dans les interactions sociales, les investissements scolaires (difficultés scolaires) et extrascolaires [54–56]. Au côté de ces signes aspécifiques, qui nécessitent un entretien anamnestique très exploratoire, on retrouve des signes psychopathologiques en rapport direct avec la psychose et qui sont intéressants dans leur dimension pronostique d'évolution vers la pathologie avérée. Les études australiennes de l'équipe de McGorry [57–60] suggèrent fortement qu'un petit nombre de signes cliniques sont très évocateurs de risques très importants de décompensation mais aussi, sont prédictifs d'une décompensation dans un délai très court (moins d'un an). On recherchera donc un repli sur soi d'apparition récente, un sentiment de persécution, de référence, de singularité sans vrai délire, ou encore un émoussement affectif sans symptomatologie dépressive. Nous utiliserons pour cela, outre l'impression clinique subjective, certains items des échelles classiques d'évaluation des troubles psychotiques dont les scores ont été corrélés à ce risque très important de décompensation.

D'une façon générale ce recueil de données le plus large possible doit permettre d'analyser nos informations dans une perspective neurodéveloppementale, telle que présentée ici, mais aussi, à la lumière des travaux sur les interactions précoces ou sur l'attachement et sur les relations familiales, de situer nos résultats et nos réflexions dans une modélisation biopsychosociale.

3.2.2. Bilan exploratoire

Les données de l'entretien exploratoire nous permettent de définir si le sujet peut être inclus dans notre cohorte et bénéficier d'un bilan exploratoire. Ce bilan n'est donc effectué qu'avec un nombre restreint de sujets.

Ce bilan exploratoire est, en quelque sorte, à deux étages. Dans un premier temps, il s'agit d'un bilan psychomoteur incluant la recherche de soft signs ainsi qu'un bilan psychologique recherchant l'efficacité intellectuelle (un niveau faible de QI est discrètement corrélé au risque de schizophrénie). De très nombreux travaux font état de signes neurologiques mineurs, les « soft signs », retrouvés avec une constance importante chez les sujets y compris avant qu'ils ne soient malades et leurs appa-

rentés [61–64]. Il est important de proposer un examen psychomoteur complet incluant la recherche de soft signs en utilisant une échelle validée [65]. Le bilan psychologique accorde une grande importance aux scores des épreuves mnésiques, d'arithmétique, de compréhension, voire d'apprentissage et de stratégie qui sont pertinents et souvent perturbés précocement [66–71]. Des tests psychologiques projectifs sont aussi réalisés (T.A.T, Rorschach) ainsi qu'une exploration cognitive visant à évaluer les processus attentionnels (par exemple un Continuous Performance Task [72,73] ainsi que les fonctions exécutives (par exemple à l'aide d'un test de Stroop [73–75] ou d'un Wisconsin Card Sorting Test [73,75,76]. Ces différentes épreuves de psychologie cognitive sont pertinentes pour rechercher des troubles infracliniques chez des sujets à risques avec une valeur prédictive [77]. Les déficits cognitifs chez les sujets schizophrènes et, dans une moindre mesure chez les sujets à risques (apparentés, le plus souvent) sont retrouvés dans pratiquement tous les domaines des cognitions : attention, mémoire, langage, fonctions exécutives [42,45,78–82], dès le début de la maladie [83] et constant dans le temps [84,85]. Nous proposons aussi, à ce stade, une consultation avec un généticien.

À l'issue de cette première étape du bilan exploratoire, et en fonction des résultats, nous pouvons envisager une deuxième étape proposant des explorations plus complexes. Il existe, en effet des explorations radiographiques, biologiques ou électrophysiologiques qui permettent de retrouver chez les patients schizophrènes certains marqueurs dits de trait et qui sont également présents chez les apparentés. Ces explorations ont été peu utilisées dans les HRS, à l'exception notable de la Edinburgh HRS [86] et la Copenhagen HRS [87,88] en ce qui concerne l'imagerie cérébrale. On recherchera principalement l'élargissement des ventricules cérébraux et en particulier du troisième ventricule, des anomalies (souvent des asymétries) des structures du lobe temporal médian (amygdale, hippocampe, gyrus parahippocampal) et les structures du lobe temporal néocortical (gyrus temporal supérieur). On observe également une diminution globale de la substance grise en particulier au niveau préfrontal et des anomalies subcorticales. Pour une revue exhaustive voir Shenton et al. [89]. Les résultats sont difficiles à interpréter mais il semble que l'élargissement ventriculaire n'a été retrouvé que chez les sujets à risques ayant finalement développé la maladie pour l'équipe de Copenhague et que les autres anomalies soient, en effet, présentes dans des proportions très variables et sans vraie valeur prédictive chez les sujets à risques apparentés ce qui était attendu en raison du fait que les anomalies de la morphologie cérébrale sont génétiquement liées.

Les mouvements de poursuite oculaire lente [90,91] sont utilisés pour suivre des yeux une cible en mouvement lent (moins de 40° par seconde) et sont enregistrés par oculoélectrographie ou réflectométrie infrarouge. Il semble que les sujets schizophrènes aient des difficultés à poursuivre un objet se déplaçant, cela donnant lieu à des saccades de rattrapages (Catch Up Saccades) afin de ramener la cible sur la fovéa. On trouve également chez les schizophrènes des « saccades anticipatrices » qui désynchronisent le mouvement de poursuite de l'œil

de celui de la cible et sont suivies d'un arrêt momentané de la poursuite. Ces perturbations ont été retrouvées avec constance chez 52 à 86 % des schizophrènes contre 6 à 8 % des sujets sains. On a retrouvé des troubles identiques de la poursuite oculaire chez les schizotypiques et il existe une agrégation familiale significative des troubles de la poursuite oculaire dans les familles de schizophrènes. Cet examen est simple à réaliser et il serait intéressant d'évaluer si ce phénomène, considéré par ailleurs comme génétiquement lié, se retrouve aussi chez des sujets vulnérables sans antécédent familiaux.

La plupart des études des potentiels évoqués endogènes ont été réalisées en modalité auditive [92]. Il s'agit de l'enregistrement de l'activité électrophysiologique cérébrale (onde positive culminant à 300 ms après le stimulus) évoquée par stimulation auditive. La composante tardive (le P300) paraît liée à la survenue imprévue et rare d'un stimulus légèrement différent du stimulus habituel, et à une prise de décision en rapport avec un événement ayant lieu dans l'environnement du sujet. Cette onde se produirait donc lorsque le sujet est obligé, à cause d'une stimulation extérieure, de modifier son modèle interne de l'environnement. Cela est considéré comme le reflet d'une activité cognitive liée à la mise à jour (updating) de la mémoire de travail. Les résultats obtenus, parfois contradictoires, semblent donc indiquer l'existence chez les sujets schizophrènes d'anomalies dans la structure des ondes tardives (N100, P200, N200) et en particulier pour l'onde P300. On retrouve principalement une augmentation des latences avec ou sans diminution de l'amplitude. Cependant, ces anomalies ne sont pas constantes et de plus, sur le plan théorique les générateurs de ce type d'onde semblent larges même s'ils impliquent les régions frontocentrales et temporales. En ce qui nous concerne, la dimension intégrative sur le plan des processus cognitifs de cet examen nous semble importante à corrélérer aux résultats que les sujets auront aux épreuves évaluant les fonctions exécutives et la stratégie de façon à mettre en évidence des signes se situant dans l'hypothèse d'une dysmétrie cognitive comme l'évoque Nancy Andreasen [93,94].

Les aspects biologiques, comme le cycle du cortisol salivaire en situation de bas et de stress, sont de l'ordre de recherche qui sont en cours dans notre service même si certains travaux dans ce domaine sont très intéressants [95,96].

À l'issue de la première étape et à fortiori de la deuxième étape, nous souhaitons pouvoir proposer une évaluation du risque sous la forme d'une fréquence de suivi en consultation. Il va de soit que, dans un premier temps du moins, il est inenvisageable de quantifier le risque, mais l'intérêt de ce type de consultation, qui est à la fois un projet clinique et un projet de recherche est de s'auto-alimenter en données, de façon à améliorer notre outil d'évaluation en permanence.

Notre souci principal est d'utiliser les données de recherche que nous recueillons avec un regard et une analyse psychopathologique. En effet, les examens proposés sont utilisés par de très nombreuses équipes à travers le monde mais ne sont pas liés à une modélisation théorique.

Théorie de la vulnérabilité et théorie neurodéveloppementale utilisent les mêmes résultats mais permettent des conclu-

sions différentes. De façon similaire, une approche psychopathologique et clinique de la notion de vulnérabilité peut s'enrichir de ces données expérimentales.

4. Conclusions

Jusqu'à présent, force est de constater que les données les plus solides concernant les études de sujets à risque mettent en avant comme facteur de vulnérabilité, en plus des classiques aspects génétiques, les troubles attentionnels [77]. En cela ses résultats sont en accord avec les intuitions de E. Bleuler qui voyait dans le déficit attentionnel l'un des symptômes clés de la pathologie tout comme Meehl et sa théorie de la schizotaxie [9]. Les troubles de l'attention soutenue sont présents à la fois chez les patients et, sous une forme moins sévère, chez leurs apparentés sains ce qui en fait un marqueur d'état très pertinent [97]. Cependant, les troubles attentionnels des travaux cognitifs et ceux suspectés par Bleuler ne sont pas forcément les mêmes car ils se situent à des niveaux d'observation différents. Une approche trop neuroscientifique peut conduire à un certain réductionnisme que nous voulons éviter. En effet, nous utilisons ces marqueurs de traits pour ce qu'ils sont, c'est-à-dire comme des indicateurs de vulnérabilité permettant d'attirer notre attention sur un groupe de sujets. Ensuite, notre travail principal est d'essayer de retrouver chez ces sujets des signes cliniques, développementaux et psychosociaux qui peuvent nous permettre de proposer une compréhension de l'émergence psychotique. En cela, cette consultation de recherche recouvre un projet ambitieux d'intégration des différentes avancées de la recherche.

Sur le plan des données de recherche existantes, les résultats dans d'autres domaines que les cognitions, comme l'IRM, les QI, les compétences sociales comportementales, sont probablement les plus prometteurs même s'ils ne sont pas encore totalement sensibles (pour une revue complète et exhaustive des HRS se référer à l'article de Niemi et al., 2003 [98]). Par ailleurs, rappelons que les HRS existantes incluent uniquement des apparentés de sujets schizophrènes. Il est possible de faire l'hypothèse que ces études sélectionnent l'une des formes de schizophrénie la plus liée aux facteurs génétiques. Notre consultation d'indication essentiellement clinique peut éviter ce biais. Il est cependant possible d'ouvrir en plus la consultation à des sujets formant un très haut risque génétique. En particulier ceux porteurs d'une délétion 22q11 ou d'une translocation (1 : 11)(q43, q21). D'autres sous-groupes sont envisageables, par exemple, ceux présentant des troubles importants de l'attention.

Cette consultation de recherche présente donc des aspects évolutifs tant sur les plans pratique et clinique que sur le plan de la théorie et de ses implications dans le domaine des schizophrénies à l'adolescence. Nous cherchons à utiliser les différentes explorations et examens de ce champ de recherche en insistant sur le fait qu'ils ne sont pas liés au cadre théorique qui les accompagne. D'un point de vue plus général, nous essayons de nous dégager d'une opposition artificielle entre prévention et

clinique puisque les deux approches sont au service des enfants et adolescents.

Références

- [1] Anthony EJ, Chiland C, Koupernik C. L'enfant vulnérable. Paris: Presses Universitaires de France; 1978.
- [2] Hafner H. What is schizophrenia? Changing perspectives in epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988;238(2):63–72.
- [3] van Os J, Driessen G, Gunther N, Delespaul P. Neighbourhood variation in incidence of schizophrenia. Evidence for person-environment interaction. *Br J Psychiatry* 2000;176:243–8.
- [4] Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;40:s18–24.
- [5] Goldberg JO, Schmidt LA. Shyness, sociability, and social dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48(2–3):343–9.
- [6] Green CA, Fenn DS, Moussaoui D, Kadri N, Hoffman WF. Quality of life in treated and never-treated schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(2):131–42.
- [7] Bleuler E. Démence précoce ou le groupe des schizophrénies. Paris: Centre d'Etude Psychiatrique, trad. fr. Ey H. (1926), 1964.
- [8] Kraepelin E. Introduction à la clinique psychiatrique. Paris: Vigot, trad. fr. Devaux A, Merken P, 1907.
- [9] Meehl PE. Primary and secondary hypohedonia. *J Abnorm Psychol* 2001;110(1):188–93.
- [10] Zubin J, Spring B. Vulnerability—a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86(2):103–26.
- [11] Ciompi L. Model concepts of the interaction of biological and psychosocial factors in schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1984;52(6):200–6.
- [12] Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984;10(2):160–203.
- [13] Brenner HD, Boker W, Muller J, Spichtig L, Wurgler S. On autoprotective efforts of schizophrenics, neurotics and controls. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75(4):405–14.
- [14] Loranger AW. The impact of DSM-III on diagnostic practice in a university hospital. A comparison of DSM-II and DSM-III in 10,914 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(7):672–5.
- [15] Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull* 1994;20(4):727–45.
- [16] Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20(4):631–46.
- [17] Volkmar FR. Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(7):843–51.
- [18] Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992;22(4):601–24.
- [19] Rapoport JL, Inoff-Germain G. Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2(5):410–5.
- [20] Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull* 1994;20(4):727–45.
- [21] Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zametkin A, Zahn T, et al. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull* 1994;20(4):697–712.
- [22] Pulver AE, Liang KY, Brown CH, Wolyniec P, McGrath J, Adler L, et al. Risk factors in schizophrenia. Season of birth, gender, and familial risk. *Br J Psychiatry* 1992;160:65–71.
- [23] McKenna K, Gordon CT, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: timely neurobiological research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(6):771–81.
- [24] Alaghband-Rad J, Hamburger SD, Giedd JN, Frazier JA, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: biological markers in relation to clinical characteristics. *Am J Psychiatry* 1997;154(1):64–8.

- [25] Alagband-Rad J, Kumra S, Lenane MC, Jacobsen LK, Brown AS, Susser E, et al. Early-onset schizophrenia: mental retardation in siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(2):137–8.
- [26] Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, Praestholm J, Vester-gaard A. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizo-phrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(7):551–64.
- [27] Frazier JA, Alagband-Rad J, Jacobsen L, Lenane MC, Hamburger S, Albus K, et al. Pubertal development and onset of psychosis in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;70(1):1–7.
- [28] Jacobsen LK, Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rajapakse JC, Frazier JA, et al. Temporal lobe morphology in childhood-onset schizo-phrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153(3):355–61.
- [29] Jacobsen LK, Rapoport JL. Research update: childhood-onset schizo-phrenia: implications of clinical and neurobiological research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39(1):101–13.
- [30] Murphy KC, Owen MJ. Minor physical anomalies and their relationship to the aetiology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996;168(2):139–42.
- [31] Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 1984;10(2):300–12.
- [32] Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, et al. Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(10):897–903.
- [33] Rutter M. Psychopathology and development: I. Childhood antecedents of adult psychiatric disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1984;18(3):225–34.
- [34] Verdoux H, Bourgeois M. Possible implication of obstetric risk factors in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1995;90(10):417–22.
- [35] Volkmar FR, Cohen DJ, Hoshino Y, Rende RD, Paul R. Phenomenology and classification of the childhood psychoses. *Psychol Med* 1988;18(1): 191–201.
- [36] Hans SL, Marcus J, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Sty B, Auerbach JG. Neurobehavioral deficits at adolescence in children at risk for schizophrenia: The Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(8):741–8.
- [37] Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Auerbach AG. Children at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study. II. Neurobehav-ioral deficits at school age. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(10):797–809.
- [38] Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot R. Child development risk fac-tors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994; 344(8934):1398–402.
- [39] Rosso IM, Bearden CE, Hollister JM, Gasperoni TL, Sanchez LE, Had-ley T, et al. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull* 2000;26(2):367–78.
- [40] Walker EF. Developmentally moderated expressions of the neuropathol-ogy underlying schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20(3):453–80.
- [41] Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1328–35.
- [42] Harvey PD, White L, Parrella M, Putnam KM, Kincaid MM, Powchik P, et al. The longitudinal stability of cognitive impairment in schizophrenia. Mini-mental state scores at one- and two-year follow-ups in geriatric inpatients. *Br J Psychiatry* 1995;166(5):630–3.
- [43] Kremen WS, Buka SL, Seidman LJ, Goldstein JM, Koren D, Tsuang MT. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):672–7.
- [44] Shedlack K, Lee G, Sakuma M, Xie SH, Kushner M, Pepple J, et al. Language processing and memory in ill and well siblings from multiplex families affected with schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;25(1):43–52.
- [45] Cannon TD, Rosso IM, Hollister JM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26(2):351–66.
- [46] Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT. The problem of obstetrical compli-cations and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26(2):249–56.
- [47] Brown AS, Susser ES, Butler PD, Richardson AR, Kaufmann CA, Gorman JM. Neurobiological plausibility of prenatal nutritional depriva-tion as a risk factor for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1996;184(2):71–85.
- [48] Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, et al. A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, pre-morbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49(6):473–86.
- [49] Crow TJ. Influenza and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;170:578–9.
- [50] McGrath J, Castle D. Does influenza cause schizophrenia? A five year review. *Aust N Z J Psychiatry* 1995;29(1):23–31.
- [51] Taieb O, Baleyte JM, Mazet P, Fillet AM. Borna disease virus and psy-chiatry. *Eur Psychiatry* 2001;16(1):3–10.
- [52] Takei N, Mortensen PB, Klaening U, Murray RM, Sham PC, O'Calla-ghan E, et al. Relationship between in utero exposure to influenza epidem-ics and risk of schizophrenia in Denmark. *Biol Psychiatry* 1996;40(9): 817–24.
- [53] Yolken RH, Karlsson H, Yee F, Johnston-Wilson NL, Torrey EF. Endo-genous retroviruses and schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31(2–3):193–9.
- [54] Dworkin RH, Cornblatt BA, Friedmann R, Kaplansky LM, Lewis JA, Rinaldi A, et al. Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19(3):563–77.
- [55] Hodges A, Byrne M, Grant E, Johnstone E. People at risk of schizophre-nia. Sample characteristics of the first 100 cases in the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 1999;174:547–53.
- [56] Johnstone EC, Cosway R, Lawrie SM. Distinguishing characteristics of subjects with good and poor early outcome in the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 2002;43(Suppl):s26–9.
- [57] McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions desi-gned to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a cli-nical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(10):921–8.
- [58] Owens N, McGorry PD. Seasonality of symptom onset in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 2003;33(1):163–7.
- [59] Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("pro-dromal") group. *Schizophr Res* 2003;60(1):21–32.
- [60] Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psycho-sis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004;67(2-3):131–42.
- [61] Gourion D, Goldberger C, Olie JP, Loo H, Krebs MO. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr Res* 2004;67(1):23–31.
- [62] Remschmidt H. Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J Neural Transm* 2002;109(1):101–17.
- [63] Shibre T, Kebede D, Alem A, Kebreab S, Melaku Z, Deyassa N, et al. Neurological soft signs (NSS) in 200 treatment-naive cases with schizo-phrenia: a community-based study in a rural setting. *Nord J Psychiatry* 2002;56(6):425–31.
- [64] Venkatasubramanian G, Latha V, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Subbakrishna DK, Jayakumar PN, et al. Neurological soft signs in never-treated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(2):144–6.
- [65] Krebs M, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamp J, Olie J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;45(3): 245–60.
- [66] Byrne M, Hodges A, Grant E, Owens DC, Johnstone EC. Neuropsychol-ogical assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edin-burgh High Risk Study (EHRS). *Psychol Med* 1999;29(5):1161–73.
- [67] Byrne M, Clafferty BA, Cosway R, Grant E, Hodges A, Whalley HC, et al. Neuropsychology, genetic liability, and psychotic symptoms in those at high risk of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2003;112(1):38–48.
- [68] DeLisi LE. Speech disorder in schizophrenia: review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language. *Schizophr Bull* 2001;27(3):481–96.

- [69] Eberhard J, Riley F, Levander S. Premorbid IQ and schizophrenia. Increasing cognitive reduction by episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253(2):84–8.
- [70] Gilvarry C, Takei N, Russell A, Rushe T, Hemsley D, Murray RM. Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first-degree relatives. *Schizophr Res* 2000;41(3):417–29.
- [71] Munro JC, Russell AJ, Murray RM, Kerwin RW, Jones PB. IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21 year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(2):139–42.
- [72] Comblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001;105(1):11–5.
- [73] Laurent A, Halim V, Sechier P, Daumal M, Foussard N, Dumas P, et al. Vulnerability to schizophrenia: neuropsychological performance and schizotypal personality traits. *Encephale* 2001;27(2):173–9.
- [74] Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull* 2001;27(2):305–16.
- [75] Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;121(3):207–17.
- [76] Saoud M, d'Amato T, Gutknecht C, Triboulet P, Bertaud JP, Marie-Cardine M, et al. Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26(4):893–902.
- [77] Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Comblatt B, et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 2000;157(9):1416–22.
- [78] Comblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol* 1999;11(3):487–508.
- [79] Censits DM, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 1997;24(3):289–98.
- [80] Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang M. Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers. *Biol Psychiatry* 2001(50):453–62.
- [81] Nuechterlein KH. Childhood precursors of adult schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry* 1986;27(2):133–44.
- [82] Nuechterlein KH, Dawson ME, Green MF. Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;384:71–9.
- [83] Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2003(12):456–67.
- [84] Gold SN, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first episode and recent onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999(156):1342–8.
- [85] Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological followup study of patients with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999(156):1336–41.
- [86] Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 1999;353(9146):30–3.
- [87] Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, et al. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(8):651–61.
- [88] Cannon TD, Bearden CE, Hollister JM, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull* 2000;26(2):379–93.
- [89] Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49(1-2):1–52.
- [90] Adler LE, Freedman R, Ross RG, Olincy A, Waldo MC. Elementary phenotypes in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46(1):8–18.
- [91] Calkins ME, Iacono WG. Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *Am J Med Genet* 2000;97(1):72–6.
- [92] Gordon E. Integrative psychophysiology. *Int J Psychophysiol* 2001;42(2):95–108.
- [93] Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res* 1997;28(2-3):105–9 (%19).
- [94] Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(9):781–7.
- [95] Jansen LM, Gispens-de Wied CC, Gademan PJ, De Jonge RC, Van der Linden JA, Kahn RS. Blunted cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;33(1-2):87–94.
- [96] Jansen L, Gispens de Wied C, Kahn RS. Selective impairment in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 2000;149:319–25.
- [97] Michie PT, Kent A, Stienstra R, Castine R, Johnston J, Dedman K, et al. Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust NZJ Psychiatry* 2000;34(Suppl):S74–85.
- [98] Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lonnqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60(2-3):239–58.