



CEJAAD CENTRE D'ÉVALUATION
POUR JEUNES ADULTES
ET ADOLESCENTS



alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé
ITMO Neurosciences,
sciences cognitives, neurologie, psychiatrie



Détection précoce des sujets à risque de psychose

Pr MO Krebs

SHU-CH Sainte-Anne

Université Paris Descartes

Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques

Inserm - U894 CPN

Krebs, détection précoce, 2013



Recherche et Soins en Psychiatrie

PLAN

- Le contexte
- Les enjeux
- Prodromes – Etat mentaux à risque
 - Quelle prédiction ?
 - Quelles interventions
 - Enjeux éthiques
- Les perspectives

Le contexte : un intérêt croissant

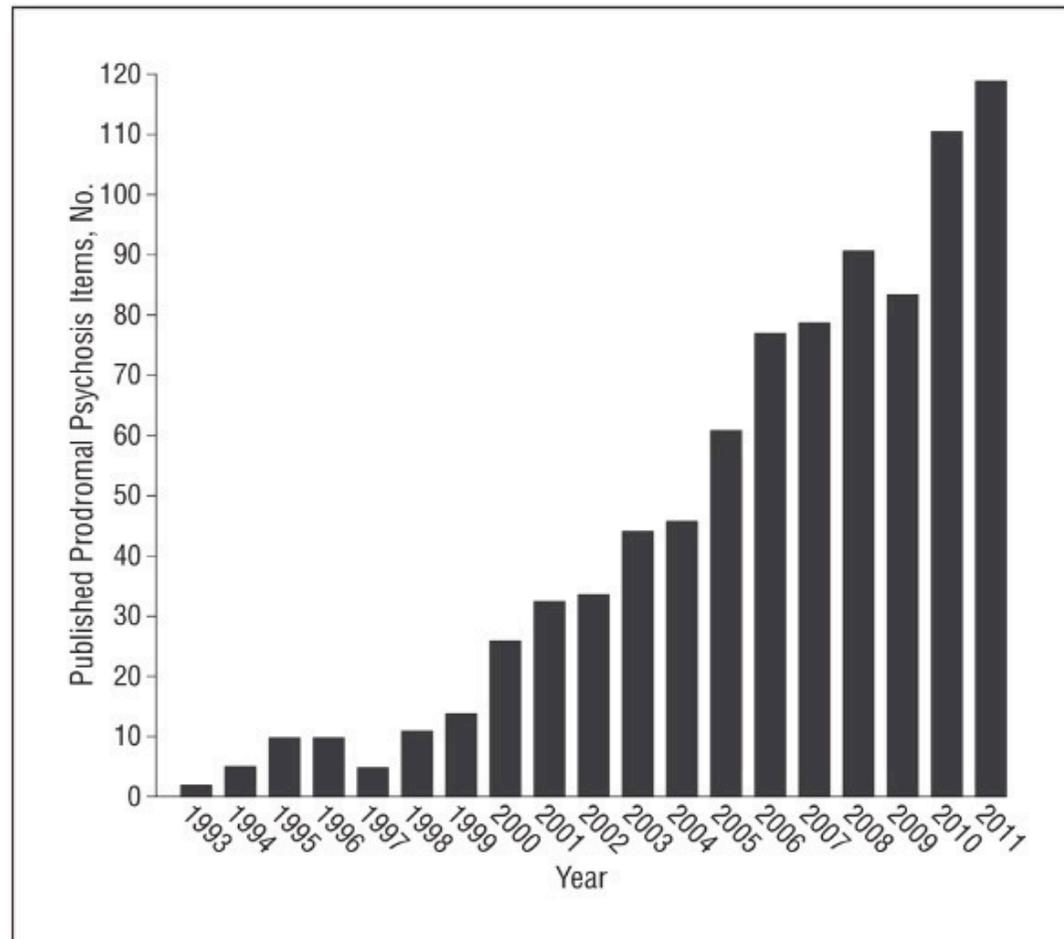


Figure 1. Prodromal psychosis items published in each year across the electronic databases. The literature search is updated to December 2011.

Contexte : historique

- 1932: le terme **prodrome** utilisé pour la première fois, Mayer Gross
- 1989: dans PubMed première étude prospective, Huber et Gross + étude rétrospective Hafner
- 1991: Jackson et McGorry, semi structured interview
- 1995: Yung et al, critères ARMS, instrument psychométrique
- 1996: Miller et McGlashan UHR / Klosterkötter BS

Contexte : Acronymes

- 'High risk' : sous entendu risque génétique
- APS : Attenuated psychotic symptoms
- BLIP : Brief Limited Intermittent Psychotic Episode
- GRD : Genetic Risk and Deterioration Syndrom
- UPS: Unspecified Prodromal Symptoms

- CAARMS : Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State
- SIPS : Structured Interview for Prodromal Symptoms
- BSABS-SPIA : Schizophrenia proneness inventory

- ERlraos : Early Recognition Inventory for the Retrospective Assessment
- BSIP : Basel Screening Instrument for Psychosis

Enjeux:

- 1^{er} enjeu = Diminuer la période de psychose non traitée
→ Pour améliorer le pronostic FONCTIONNEL

- 2^{ème} enjeu = Repérer les troubles avant qu'ils ne se compliquent (suicide, consommation de toxiques)
→ Évaluation

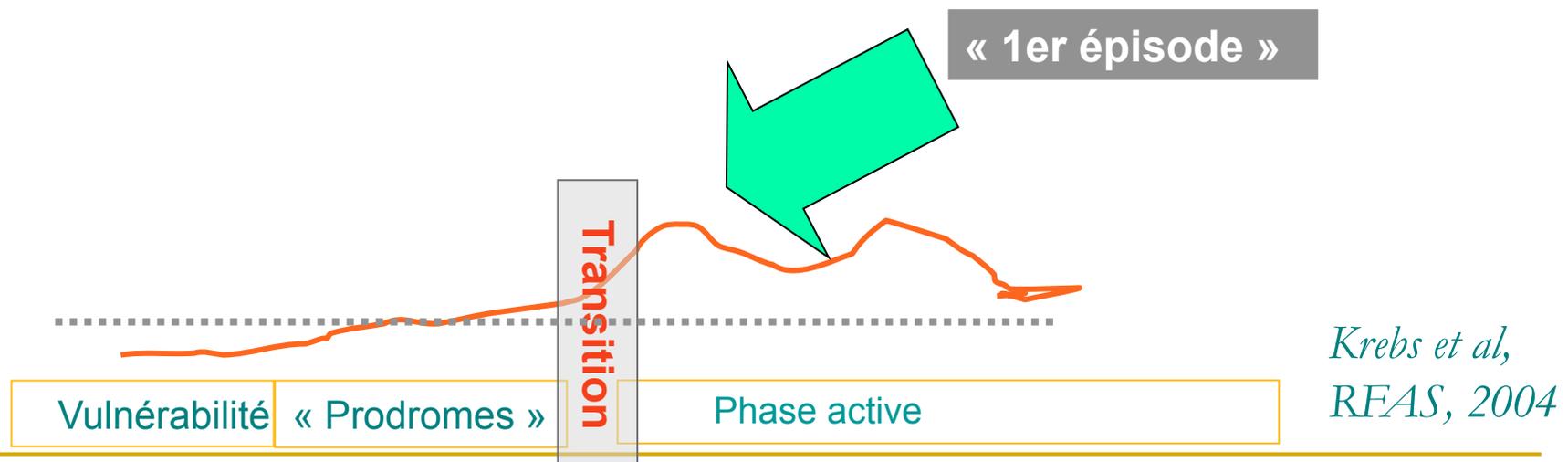
- 3^{ème} enjeu = Prévention : peut-on prédire & prévenir l'apparition de la psychose (→ quel traitement ? notion de traitement dépendant du stade)

Une prise en charge au 1^{er} épisode est déjà « trop tard »

Enjeux d'une prise en charge au premier épisode

Mais « DUP » en moyenne 2 ans
« toxicité » de la psychose non traitée

Ajustement thérapeutique
Prédiction répondeur / résistant
Syndrome métab
Devenir /Réhabilitation



L'importance du repérage précoce

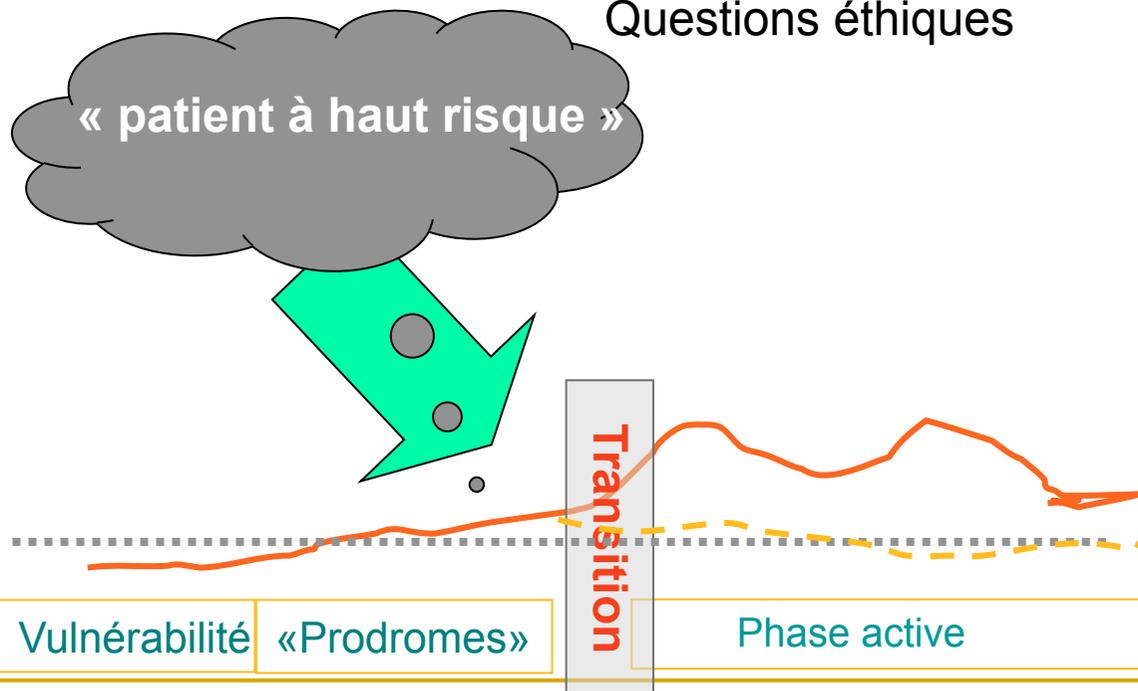
- Objectif : diminuer la « DUP » *Duration of Untreated Psychosis* (Délai entre les premiers symptômes psychotiques et le traitement)
- DUP augmentée serait associée à :

- plus de résistance au traitement AP
- plus de rechutes
- rémissions plus lentes, moins complètes
- risque plus élevé de dépression et d'abus de substances
- augmentation des troubles du comportement et de perturbations sociales graves
- déclin cognitif plus rapide et plus marqué...

Mais le débat de la DUP ne résume pas le débat du diagnostic précoce

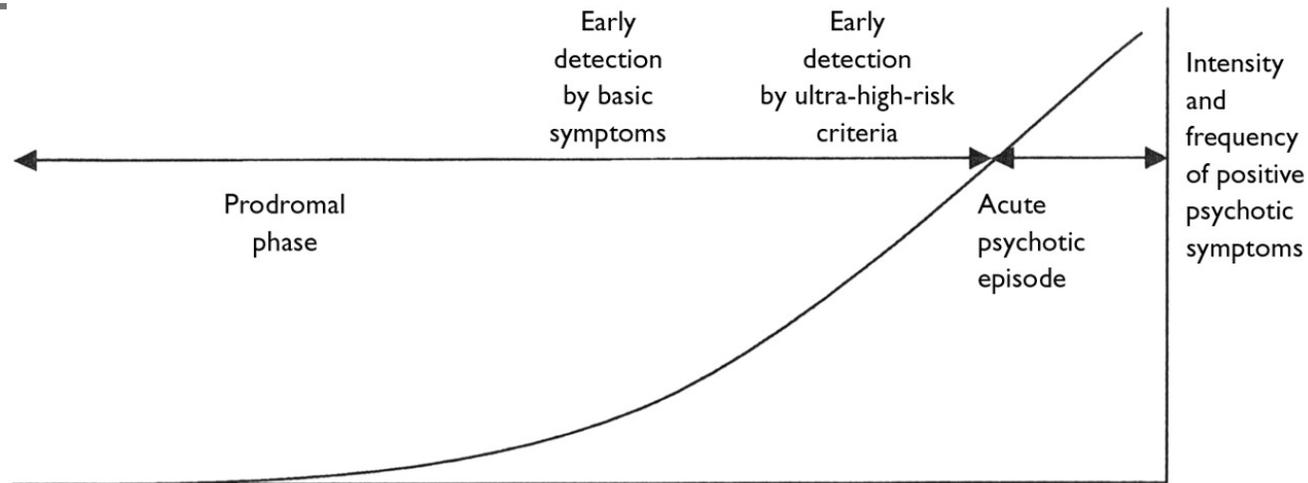
Les enjeux du dépistage précoce:

Accès ? Organisation des soins
Validité prédictive des critères
Biomarqueurs, « staging » (pb frontière ASD/SCZ)
Prise en charge spécifique
« services spécifiques »
Questions éthiques



*Krebs et al,
RFAS, 2004*

« Prodromes » vs « Etats mentaux à risque »



Earliest prodromal symptoms – poor prognostic accuracy

Prodromal symptoms with good prognostic accuracy

« **Prodromes** » : notion rétrospective : signes précédant l'apparition d'un trouble psychotique
signes annonciateurs

« **Etats mentaux à risque** » : notion probabiliste
• Ultra-High Risk : UHR : 36% à 2 an)

Philips et al, 2005

Clinique des prodromes

INDICATEURS PRODROMIQUES PRECOCES (NON SPECIFIQUES)

Retrait social

Détérioration du fonctionnement

Humeur dépressive

Diminution de la concentration

Diminution de la motivation

Troubles du sommeil

Anxiété

Méfiance

INDICATEURS PRODROMIQUES TARDIFS (SYMPTÔMES ATTENUÉS)

Comportement étrange

Diminution de l'hygiène personnelle

Affect inapproprié

Discours vague ou trop élaboré

Discours circonstanciel

Croyances bizarres ou pensées magiques

Expériences perceptives inhabituelles

Qui sont ces « sujets à ultra-haut risque de transition ? »

- Actuellement, 2 concepts pour repérer les sujets à haut risque de Transition (T)
 - Critères Ultra-Haut-Risque ou Etat mental à risque
 - ✓ **CAARMS**, *Comprehensive Assessment of At Risk Mental State* (Yung et al., 2005)
 - ✓ **SIPS**, *Structured Interview for Prodromal Syndromes* (Miller et al., 2001)
 - L'approche « symptômes de base »
 - ✓ **BSABS**, *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*

Prévalence dans une population normale d'adolescents des signes considérés comme prodromiques

Mc Gorry, 1995

Pensée magique	51%
Expérience perceptuelle inhabituelle	45.6%
Altération marquée du fonctionnement	41.1%
Perte marquée des initiatives	39.7%
Comportement étrange marqué	25.2%
Discours digressif /sur élaboré	21.7%
Affects abrasés/ inappropriés	21.7%
Isolement/repli social	18.4%
Diminution importante de l'hygiène	8.1%

La « CAARMS » (Comprehensive Assessment of At –Risk Mental State)

Krebs et al, Encéphale 2014

- Permet
 - d'évaluer la psychopathologie qui pourrait indiquer le développement imminent d'un premier épisode psychotique
 - de déterminer si un individu remplit les critères de « ultra haut risque » d'apparition d'un premier épisode

- Pour chaque sous échelle, une évaluation est faite pour
 - le niveau d'intensité de chaque symptôme de 0 à 6
 - la fréquence ou la durée des symptômes
 - leurs liens éventuels avec une consommation de substances
 - la date de début et leur éventuelle date de fin
 - le niveau de gêne occasionnée par ces symptômes

28 items CAARMS

Krebs et al, 2014

* Symptômes de Base de Huber

1. SYMPTÔMES POSITIFS

- 1.1. Troubles du contenu de la pensée
- 1.2. Idées non bizarres
- 1.3. Anomalies perceptuelles
- 1.4. Discours désorganisé

2: CHANGEMENT COGNITIF

ATTENTION/ CONCENTRATION

- 2.1.* **Expérience subjective**
- 2.2. Changements cognitifs observés

3: PERTURBATION ÉMOTIONNELLE

- 3.1.* **Perturbation émotionnelle subjective**
- 3.2. Émoussement de l'affect observé
- 3.3. Affect inapproprié observé

4: SYMPTÔMES NÉGATIFS

- 4.1. Alogie
- 4.2.* **Avolition/ Apathie**
- 4.3. Anhédonie

5: CHANGEMENT COMPORTEMENTAL

- 5.1. Isolement social
- 5.2. Altération du fonctionnement
- 5.3. Comportements désorganisés/ bizarres/ stigmatisants
- 5.4. Comportement agressif/ dangereux

6: CHANGEMENTS PHYSIQUES/ MOTEURS

- 6.1.* **Plaintes subjectives d'altération du fonctionnement moteur**
- 6.2. Changements dans le fonctionnement moteur observés ou rapportés par le tiers
- 6.3.* **Plaintes subjectives d'altération des sensations corporelles**
- 6.4.* **Plaintes subjectives d'altération des fonctions végétatives/ autonomes**

7: PSYCHOPATHOLOGIE GÉNÉRALE

- 7.1. Manie
- 7.2. Dépression
- 7.3. Intentions suicidaires et auto-mutilations
- 7.4. Changements d'humeur/ labilité
- 7.5. Anxiété
- 7.6. Symptômes obsessionnels et compulsifs
- 7.7. Symptômes dissociatifs
- 7.8.* **Diminution de la tolérance au stress habituel**

Critères UHR

- Symptômes psychotiques positifs (première sous échelle de la CAARMS ou de la SIPS / SOPS)
 - Transition si symptômes psychotiques atténués au delà du seuil pendant plus d'une semaine
 - Etat mental à risque :
 - DURANT LA DERNIERE ANNEE ET AVEC UNE ALTERATION SIGNIFICATIVE DE FONCTIONNEMENT (SOFAS < 70)
 - Groupe psychose atténuée : symptômes atténués (sous le seuil de sévérité ou de fréquence-
 - Groupe, psychose intermittente (BLIPS) Symptômes spontanément résolutifs ou moins d'une semaine
 - Groupe vulnérabilité : personnalité schizotypique ou antécédent familial
- Symptômes de base de Huber (Basic symptoms)
 - Présence d'un des 10 item « Cognitive-perceptive basic symptoms (COPER) » à 3 dans les 3 derniers mois ET première apparition il y a un an (quelque soit la fréquence et la sévérité)
 - ET/OU 2 des 9 items « cognitive disturbances (COGDIS) » à 3 à 3 dans les 3 derniers mois

The Psychosis High-Risk State

Fusar Poli et al, JAMA Psychiatry, 2013

A Con

Table 1. Clinical High-Risk (HR) Criteria for Psychosis^a

Instrument	Basic Symptoms ^b	Genetic Risk and Deterioration Syndrome	Brief Limited Intermittent Psychotic Episode	Attenuated Psychotic Symptoms
CAARMS	NA	Family history of psychosis OR an individual with schizotypal personality disorder AND a decline in functioning OR sustained low functioning ^c	Transient psychotic symptoms: symptoms in the subscales of unusual thought content, nonbizarre ideas, perceptual abnormalities, disorganized speech; duration of the episode <1 wk; spontaneous remission; symptoms occurred within the past 12 mo; AND decline in functioning OR sustained low functioning ^{c,d}	Subthreshold attenuated positive symptoms: eg, ideas of reference, "magical" thinking, perceptual disturbance, paranoid ideation, odd thinking and speech; held with either subthreshold frequency or subthreshold intensity; present for >1 wk in the past 12 mo AND decline in functioning OR sustained low functioning ^c
SIPS/SOPS	NA	First-degree relative with a psychotic disorder OR an individual with schizotypal personality disorder AND a significant decrease in functioning in the past month compared with 1 year ago ^e	Transient psychotic symptoms in the realm of delusions, hallucinations, disorganization; intermittently for at least several minutes per day at least once per month, but <1 h/d, <4 d/wk over 1 mo. Onset in past 3 mo. Symptoms are not seriously disorganizing or dangerous ^f	Subthreshold attenuated positive symptoms: eg, unusual ideas, paranoia/suspiciousness, grandiosity, perceptual disturbance, conceptual disorganization; without psychotic-level conviction; onset or worsening in the past year; frequency: ≥1/wk in the past month
SPI-A/ SPI-CY	Cognitive-perceptive basic symptoms (COPER): ≥1 of 10 basic symptoms with a score of ≥3 in the past 3 mo and first occurrence ≥1 y ago irrespective of earlier frequency or persistence AND/OR cognitive disturbances (COGDIS): ≥2 of 9 basic symptoms with a score of ≥3 in the past 3 mo	NA	NA	NA
BSIP	NA	Genetic risk AND further risk factors according to screening instrument (eg, social decline, unspecific prodromes) OR unspecified category: combination and minimal amount of certain unspecific risk factors/prodromes	Transient psychotic symptoms above transition cutoff each time <1 wk with spontaneous remission ^g	Subthresholded attenuated positive symptoms at least several times per week, in total persisting for >1 wk

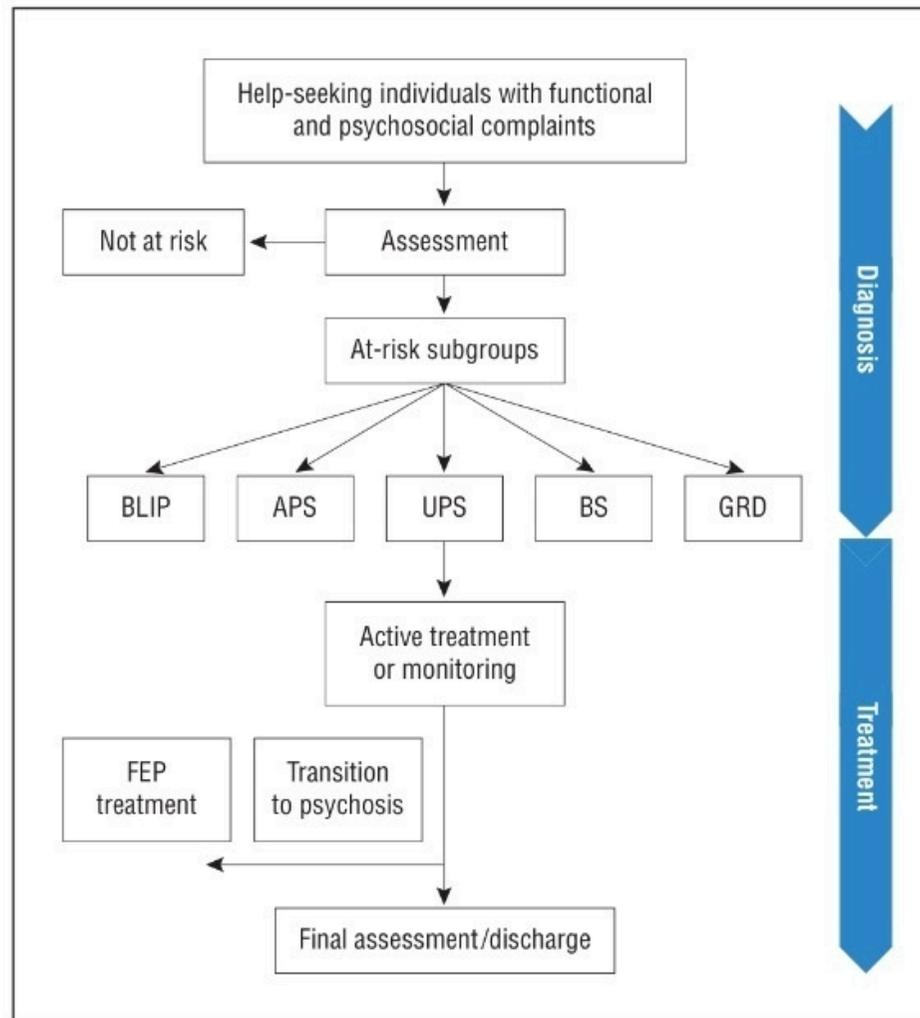


Figure 2. Clinical management (diagnosis and treatment) flowchart of the clinical high-risk state (HR) for psychosis. APS indicates attenuated psychotic symptoms subgroup; BLIP, brief limited intermittent psychotic episode subgroup; BS, basic symptoms subgroup; FEP, first-episode psychosis; GRD, genetic risk and deterioration syndrome subgroup; and UPS, unspecified prodromal symptoms subgroup.

Fusar Poli , 2013

The Psychosis High-Risk State

Fusar Poli, 2013

A Comprehensive State-of-the-Art Review

JAMA PSYCHIATRY/VOL 70 (NO. 1), JAN 2013

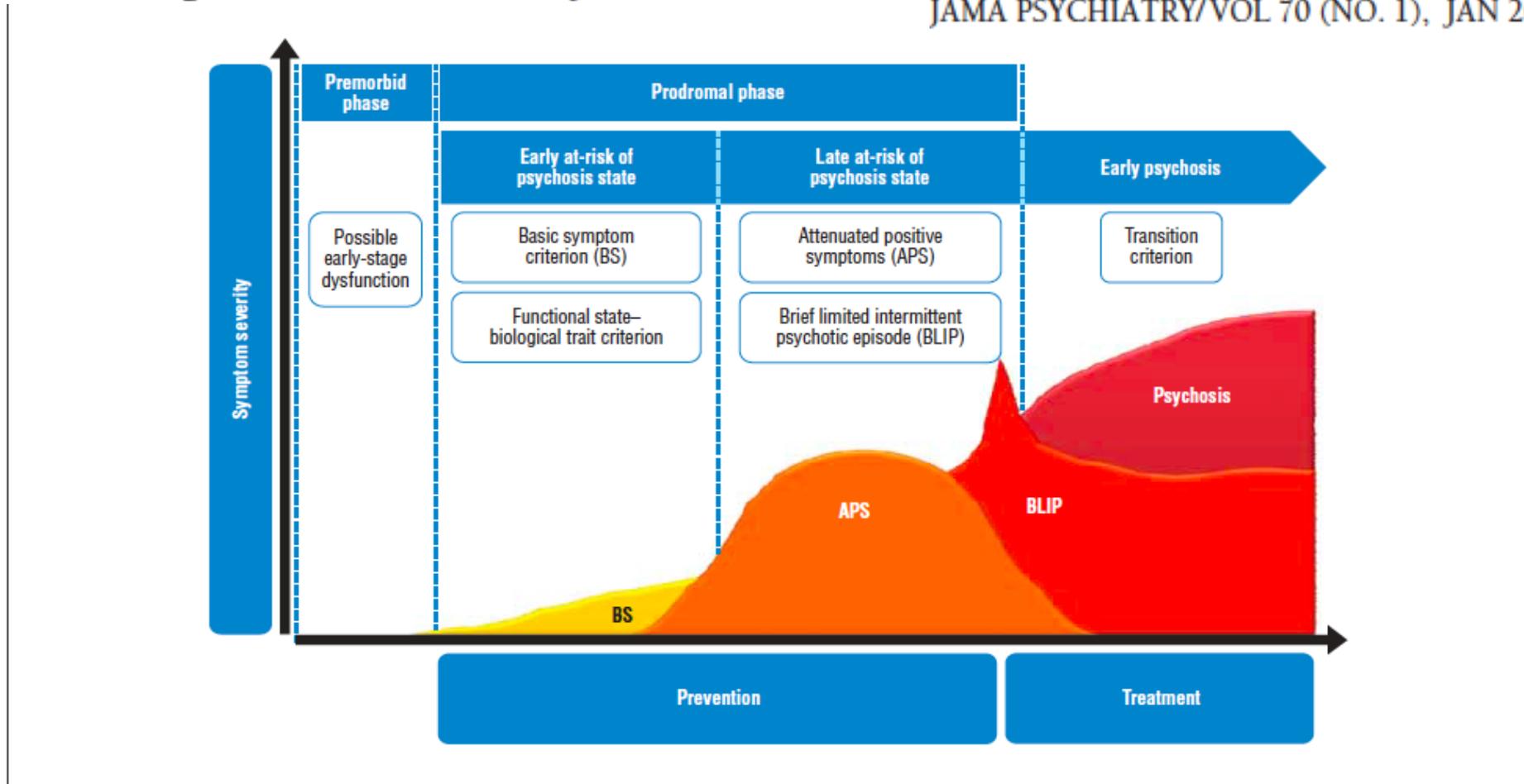


Figure 3. Model of psychosis onset from the clinical high-risk state. The higher the line on the y-axis, the higher the symptom severity.

Predicting Psychosis

Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk

Paolo Fusar-Poli, MD, PhD; Ilaria Bonoldi, MD; Alison R. Yung, PhD; Stefan Borgwardt, PhD; Matthew J. Kempton, PhD; Lucia Valmaggia, PhD; Francesco Barale, PhD; Edgardo Caverzasi, PhD; Philip McGuire, PhD

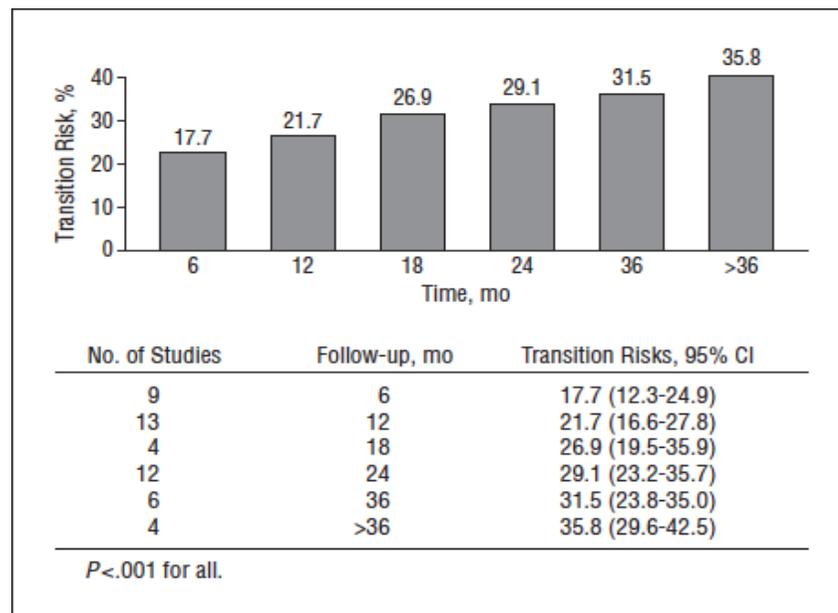


Figure 2. Meta-analyses of transition risks from clinical high risk to full psychosis at different time points of follow up.

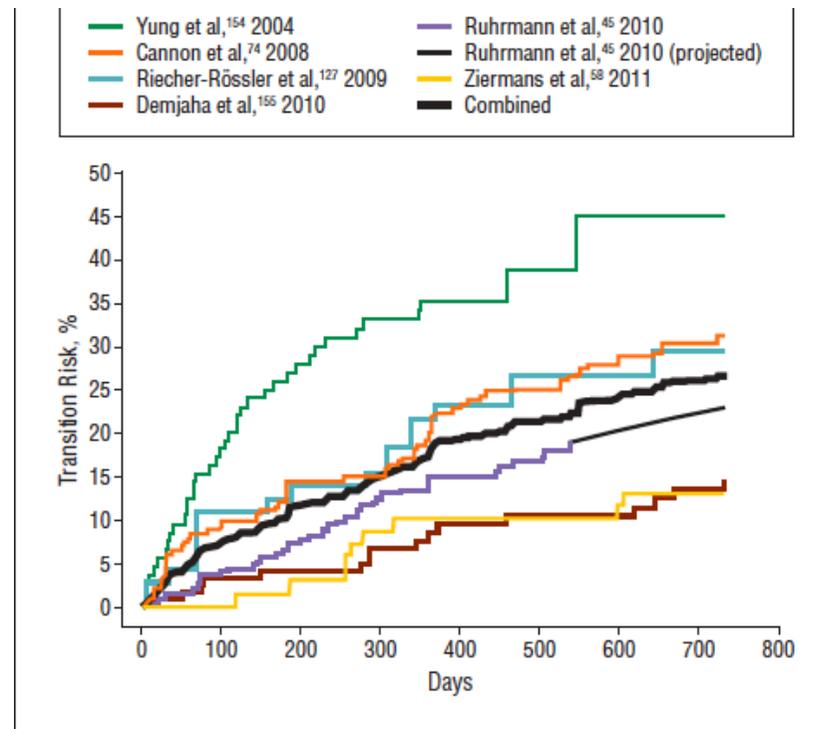


Figure 4. Meta-analysis of transition risks in studies reporting Kaplan-Meier estimates of psychosis transition over time in the high-risk state (*n* = 984 individuals) (for details of the study, see Fusar-Poli et al⁷⁵). These risks are

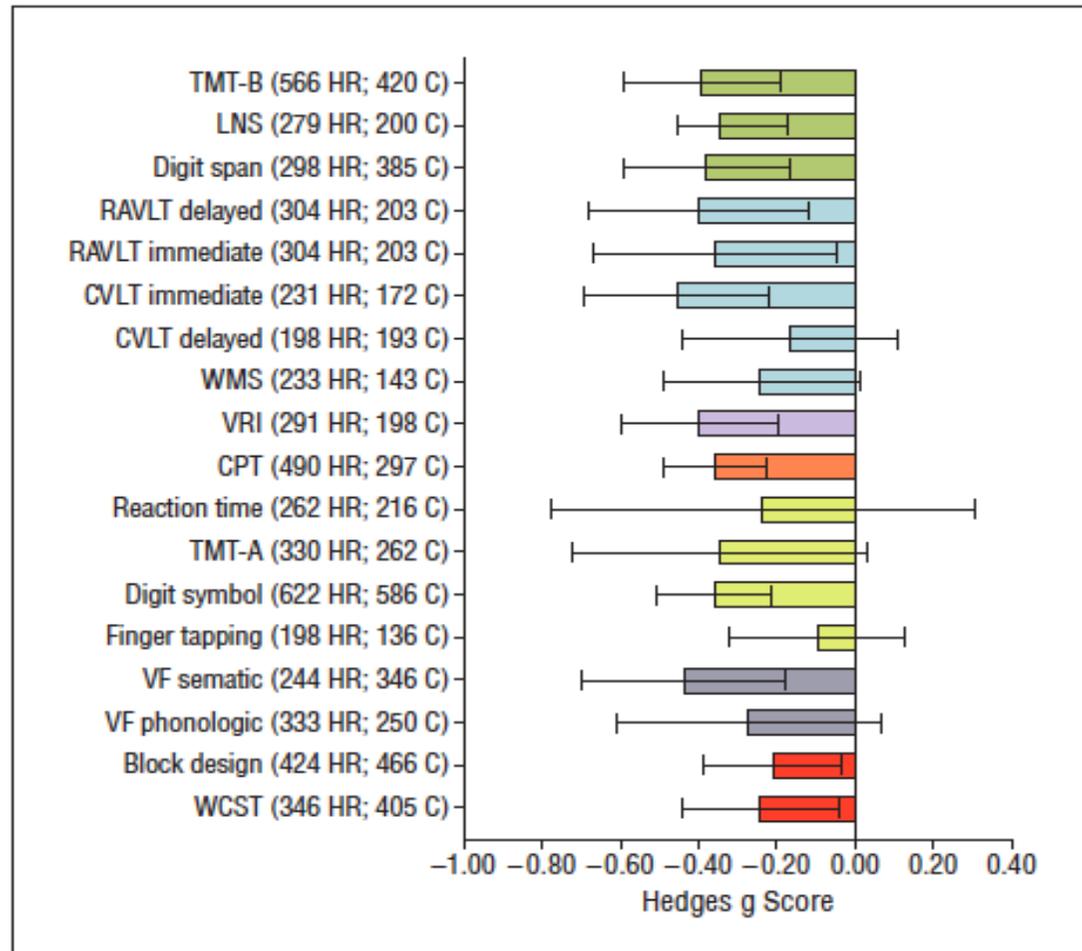
Valeur prédictive ?

Table 2. Clinical Predictors of Transition to Psychosis From the HR State in Studies Enrolling at Least 60 Individuals and Reporting Regression Models of Significant Clinical Predictors^a

Source	HR Group	HR Sample, No.	PR, %	Follow-up, y	Predictors	%		
						PPV	SE	SP
Klosterkötter et al, ⁵⁵ 2001	BS	160	49	9.6	(1-4) Thought interference, pressure, preservation, blockages, (5) disturbance of receptive language, (6) unstable ideas of references, (7) derealization, (8-9) visual/acoustic perception disturbances, (10) inability to discriminate between ideas and perception, fantasy, and true memory ^b	65	87	54
Mason et al, ¹²⁹ 2004	UHR	74	50	2	(1) Odd beliefs/magical thinking, (2) marked impairment in role functioning, (3) blunted or inappropriate affect, (4) auditory hallucinations, (5) anhedonia/asociality ^c	86	84	86
Yung et al, ¹³⁰ 2004	UHR	104	39	2.3	(1) Attenuated psychosis symptoms + genetic risk, (2) long duration of prodromal symptoms, (3) poor social functioning, (4) poor attention ^d	81	60	93
Thompson et al, ¹³¹ 2011					(1) High unusual thought content scores; (2) low functioning; (3) having genetic risk with functional decline ^e	64	17	94
Cannon et al, ⁷³ 2008	UHR	291	35	2.5	(1) A genetic risk for schizophrenia with recent deterioration in functioning, (2) higher levels of unusual thought content, (3) higher levels of suspicion/paranoia, (4) greater social impairment, (5) and a history of substance abuse ^c	79	8	98
Riecher-Rössler et al, ¹²⁸ 2009	UHR	64	34	5.4	(1) Attenuated psychotic symptoms (suspiciousness), (2) negative symptoms (anhedonia/asociality), (3) cognitive deficits ^f	81	83	79
Ruhrmann et al, ⁴⁵ 2010	UHR + BS	245	19	1.5	(1) Positive symptoms, (2) bizarre thinking, (3) sleep disturbances, (4) schizotypal disorder, (5) level of functioning in the past year, (6) years of education ^g	83	42	98
Demjaha et al, ¹³² 2010	UHR	122	15	2	(1) Negative, (2) cognitive/disorganized CAARMS domains	NA	NA	NA

Au delà des symptômes ? (1) cognition

Fusar Poli, 2013



Au delà des symptômes ? (2) imagerie

Fusar Poli, 2013

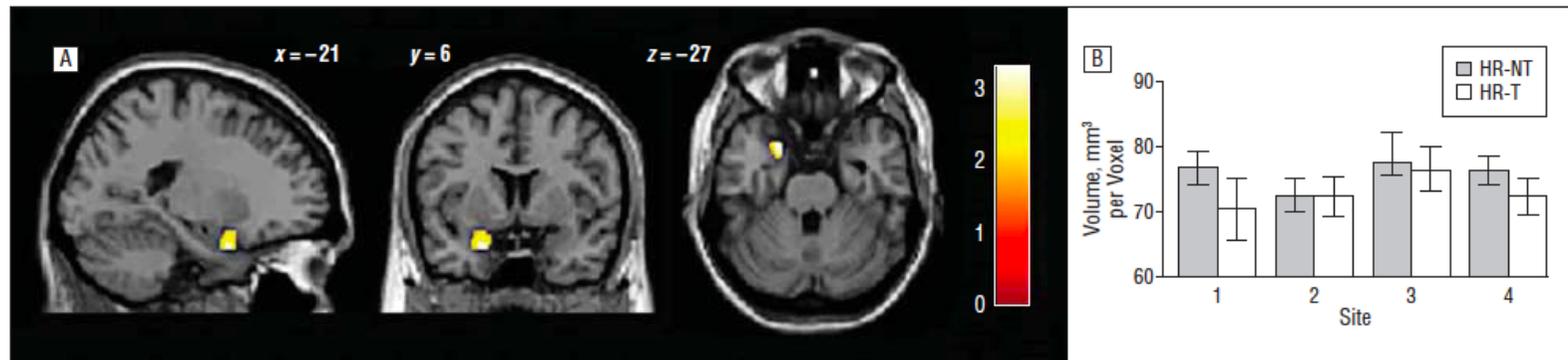


Figure 6. Structural brain alterations observed in the largest multisite neuroimaging studies of high-risk (HR) individuals ($n = 182$) and matched controls ($n = 167$).¹⁰⁶ Baseline differences are shown between HR individuals who did (HR-T, $n = 48$) and did not (HR-NT, $n = 134$) develop psychosis during the following 2 years. The HR-T individuals had less gray matter volume than did the HR-NT individuals in the left parahippocampal gyrus, bordering the uncus. The plot shows mean gray matter volumes for the 2 HR subgroups at each site (1 indicates London, United Kingdom; 2, Basel, Switzerland; 3, Munich, Germany; and 4, Melbourne, Australia). Error bars represent SD.

Données françaises ?



- Initiative pilote :

Centre d'évaluation pour jeunes adultes et adolescents,
SHU – Centre hospitalier Sainte-Anne

- Le programme de recherche : PREPP
- PHRC ICAAR : Influence du cannabis sur le devenir psychopathologique des adolescents et jeunes adultes à risque de transition psychotique
- Associé au programme FP7 EU_GEI : interaction gènes environnement



Premières données françaises

Magaud et al, 2011; 2013; Krebs et al, 2014

- Les sujets UHR se distinguent des autres jeunes consultants par leur consommation de cannabis plus marquée
- Un tiers a déjà reçu un traitement et a été hospitalisé (centres de crise ou urgence)
- Le profil cognitif est plus volontiers non homogène
- Recherches en cours : biomarqueurs protéomiques , méthylomiques

Le devenir : Transition psychotique ... et quoi d'autre ?

- Devenir sur 2 ans 1/2 des 65 % SANS Transition Psychotique
 - 24 % n'ont plus de symptômes positifs atténués
 - 20 % sont toujours cliniquement à risque (niveau moindre en intensité)
 - 21 % ont reçu un tmt APA (non analysés)
- Amélioration fonctionnelle *mais à un niveau inférieur à celui de sujets contrôles*

Addington et al. Am J Psychiatry, April 2011

Should a « Risk Syndrome for Psychosis » be included in the DSM V ? *Yung et al. Schiz Res, 2010*

Avantages potentiels

- Repérage précoce des sujets « à risque »
- Prévention du début de la psychose
- Couverture sociale / Accès plus aisé aux soins
- FDA (Federal Drug Administration)
- Stimulation de la recherche

Obstacles

- Validité et Fiabilité du diagnostic?
- Trop de FP
- Stigmatisation
- Discrimination
- Dérive diagnostique

L'ensemble des connaissances n'est a priori pas encore suffisant pour affirmer la validité du syndrome « Risque de développer un trouble psychotique ». Son inclusion dans le DSM-V semble à ce titre prématurée.

Conclusions (1) : détection précoce

- Faciliter l'accès aux soins
- Objectif 1^{er} : réduire la durée de psychose non traitée
- Objectif 2d : Prédire le risque de transition pour cibler les interventions
- OBJECTIF commun l'amélioration fonctionnelle

- INTERET DE L'EVALUATION SPECIALISEE :
 - Profil cognitif
 - Risque (et fonctionnement) familial
 - Fonctionnement prémorbide / trajectoire de développement

Conclusions (2) : intervention précoce

- Les sujets « à risque » nécessitent des soins
- Soins en fonction de l'évaluation multidisciplinaire
- Empêcher les facteurs précipitants :
 - thérapies motivationnelles (cannabis); Gestion du stress,
- Accompagnement scolaire, thérapies familiales, remédiation cognitive etc
- Eviter les complications : suicide dépression

- Définir des traitements en fonction des stades
 - ⇒ Antipsychotiques APRES la transition
 - ⇒ chez les sujets UHR : CBT, gestion du stress, lutte contre facteurs précipitants (cannabis, stress etc), antidépresseurs si dépression

- Réduction du taux de transition dans les programmes d'intervention précoce à l'étranger (par ex PACE clinic de 40 à 20%?)

Des points spécifiques

- Accepter de traiter **sans certitude diagnostique ...**
- Tranche d'âge frontière (articulation pédopsy/psy adulte)
- Accès aux soins :
 - rôle crucial soins primaires + milieu scolaire et de l'articulation avec des structures spécialisées non stigmatisantes
 - L'accès aux soins ne peut pas être dépendant d'un diagnostic
- *Case management* (réfèrent / accompagnement / adhésion aux soins)
- Augmenter la connaissance / Diminuer la stigmatisation : campagnes de sensibilisation!

Conclusions (3) : aspects éthiques

- **PAS DE « DIAGNOSTIC »** : Eviter stigmatisation en inscrivant prématurément les sujets dans un carcan diagnostique
- **Doit on soigner ? OUI !**
 - Qu'il y ait ou non transition psychotique : AMELIORATION DU PRONOSTIC FONCTIONNEL
 - Le nombre nécessaire de sujet à traiter pour éviter une transition est de 6 (pour HTA 18 patients à traiter pour éviter un accident vasculaire)
- **Définir des stratégies thérapeutiques adaptées au stade évolutif**
 - ⇒ Antipsychotiques APRES la transition
 - ⇒ stratégies transversales non stigmatisantes chez les sujets UHR (prévention secondaire)
- **Intérêt d'une information grand public** (prévention primaire, facilitation de l'accès aux soins, déstigmatisation)
- **Intérêt de structures spécifiques « Jeunes adultes » pluridisciplinaires et non stigmatisantes**

Perspectives

- Comprendre les processus en jeu
- Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques
- Affiner les sous-groupes cliniques
- Introduire des marqueurs cognitifs plus spécifiques
- Intégrer les données biologiques et psychopathologiques
- Développer des modèles d'étude chez l'homme (modèle kétamine / cannabis) et chez l'animal

Remerciements



- Réseau Transition
- Journées annuelles JIPEJAAD
-  C'JAAD
J Bourgin, M Kazes, G Martinez, A Gut, F Chauchot,
- DU : DIPPPEJAAD Université Paris Descartes
- Détection et Intervention Précoces des Pathologies Psychiatriques Emergentes du Jeune Adulte et de l'Adolescent

■ Equipe Recherche

- ❑ T Jay
- ❑ G LePen
- ❑ A Cachia
- ❑ M Plaze
- ❑ R Gaillard
- ❑ I Amado
- ❑ O Gay
- ❑ N. Bendjemaa
- ❑ B Chaumette
- ❑ C Mam Lam Fook

■ Collaborations internationales

- ❑ Univ Montreal G Rouleau
- ❑ Univ Cambridge S Bahn
- ❑ IOP P McGuire
- ❑ Univ McGill A Malla, R Joober



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Pour la recherche et la prévention en santé mentale



Recherche et Soins en Psychiatrie