Troubles mentaux
Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent

Rapport établi à la demande de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs indépendants (CANAM)

Expertise Collective
INSERM

© Les Editions INSERM, 2002
101 rue de Tolbiac
75013 PARIS
ISBN 2 85598-810-1
ISSN

Ce document présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs indépendants (Canam) sur le dépistage et la prévention des troubles mentaux chez l'enfant et l'adolescent.

Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du dernier semestre 2001. Plus de 3 000 articles et documents ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective avec le Département animation et partenariat scientifique (Daps) pour l'instruction du dossier, et avec le service de documentation du Département de l'information scientifique et de la communication (Disc) pour la recherche bibliographique.

Groupes d'experts et auteurs

Daniel BAILLY, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Sainte-Marguerite et faculté de médecine, Marseille

Manuel BOUVARD, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Charles-Perrens, Bordeaux

Françoise CASADEBAIG, neurobiologie et psychiatrie, Inserm U 513, Créteil

Maurice CORCOS, psychiatrie de l'enfant et du jeune adulte, Institut mutualiste Montsouris, Paris

Éric FOMBONNE, épidémiologie des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent, McGill university, Montreal children's hospital, Canada

Philip GORWOOD, neurobiologie intégrative et génétique des comportements, CNRS 7593 et hôpital Louis-Mourier (AP-HP, Paris VII), Colombes

Pierre GRESSENS, neurobiologie du développement, Inserm EPI 9935, hôpital Robert-Debré, Paris

Marie-Odile KREBS, physiopathologie des maladies psychiatriques, directeur de l'équipe de recherche E0117 Inserm-Paris V, hôpital Sainte-Anne, Paris

Marie-Thérèse LE NORMAND, neuropsychologie du langage et de la cognition, CRI Inserm 9609, hôpital de La Pitié-Salpêtrière, Paris

Jean-Luc MARTINOT, interface imagerie fonctionnelle-neurobiologie, Inserm U 334, Orsay

Diane OUAKIL-PURPER, psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Robert-Debré, Paris

Marie-Scania de SCHONEN, neurosciences cognitives, Institut de psychologie, Boulogne-Billancourt

Hélène VERDOUX, épidémiologie, santé publique, développement, Inserm U 330, université Victor-Segalen et hôpital Charles-Perrens, Bordeaux

Ont présenté une communication

Stéphane BOUÉE, Sandrine COULOMB, départements Observatoires/enquêtes de pratiques médicales et Réseaux et innovations dans le système de soins, Société CEMKA-EVAL, Bourg-la-Reine

Viviane KOVESS, psychiatre, directeur du Département de recherche et d'études en santé publique de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale, Paris

Peter MACGUFFIN, Social, genetic and developmental research center, Institute of psychiatry King's College London, Grande-Bretagne

Jean-Pierre VALLA, psychiatrie, hôpital Rivières-des-Prairies, Montréal, Canada

Coordination scientifique et éditoriale

Catherine CHENU, attaché scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Alexandra DONCARLI, attaché scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ÉTIEMBLE, directeur du Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Assistance bibliographique

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Iconographie

Service d'iconographie de l'IFR02, dirigé par Gérard DELRUE, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Avant-propos

La santé mentale est une composante essentielle de la santé humaine. Une proportion non négligeable d'enfants et d'adolescents (environ 12 % en France) souffrent de troubles mentaux, c'est-à-dire de troubles de certaines de leurs activités mentales, qui interfèrent avec leur développement, freinent leurs apprentissages scolaires et compromettent leur devenir par une répercussion sur la qualité de vie au quotidien.

D'après l'Organisation mondiale de la santé, les troubles mentaux devraient augmenter de 50 % en 2020, devenant sur le plan international l'une des cinq principales causes de morbidité chez l'enfant. Cet accroissement est évoqué comme la crise du XXIe siècle.

Les demandes de traitement en pédopsychiatrie sont fréquemment tardives, alors qu'une prise en charge précoce semble essentielle pour le pronostic. Il apparaît donc nécessaire d'apprendre à reconnaître le plus tôt possible les troubles chez les enfants, dans les différents lieux qui les accueillent.

La Canam (Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes) a souhaité interroger l'Inserm, à travers la procédure d'expertise collective, pour dégager les éléments permettant d'améliorer le dépistage et la prévention des troubles mentaux chez l'enfant et l'adolescent, à partir des données validées au niveau international. Compte tenu de l'ampleur du sujet, l'Inserm a, en accord avec le demandeur, orienté l'expertise vers les troubles semblant les mieux définis dans la littérature : autisme, hyperactivité, troubles obsessionnels compulsifs, troubles anxieux, troubles de l'humeur, troubles du comportement alimentaire, schizophrénie. Les troubles des conduites, qui représentent une part importante des troubles mentaux, n'ont pas été pris en considération car ils seront abordés dans d'autres travaux d'expertise collective. Ainsi, cette expertise ne prétend pas aborder la globalité de la pratique clinique en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent.

Pour répondre aux objectifs définis, l'Inserm a mis en place un groupe d'experts rassemblant un large éventail de compétences médicales et scientifiques pour prendre en charge les différents aspects transversaux du sujet traité (épidémiologie descriptive et analytique, neurobiologie, imagerie, cognition, psychiatrie clinique, psychologie) ainsi que pour faire l'analyse critique des travaux réalisés sur le plan international dans le domaine du dépistage et de la prévention des différents troubles mentaux retenus pour cette expertise.

Le groupe a structuré son analyse autour des questions suivantes :

- Quelles sont les données de prévalence des différents troubles mentaux chez l'enfant et l'adolescent, en particulier en France ?

• Quels sont les différents facteurs de risque ? Quel est l'impact des complications périnatales sur le développement de troubles mentaux ? Quel est le rôle de l'environnement familial et social dans le développement normal et pathologique de l'enfant ?
• Quelles sont les données actuelles en épidémiologie génétique sur les facteurs de risque héréditaires ? Quels sont les résultats des travaux en génétique moléculaire sur les gènes susceptibles d'être impliqués ?
• Quelles sont les données en neurobiologie sur le développement du système nerveux central et les interactions gènes-environnement dans ce développement ?
• Quels sont les données récentes en neurosciences cognitives et l'apport des techniques d'imagerie ?
• Quels sont les signes d'appel des pathologies retenues dans cette expertise : autisme, hyperactivité, troubles obsessionnels compulsifs, troubles anxieux, troubles de l'humeur, troubles des conduites alimentaires, schizophrénie ?
• Quels sont les outils disponibles pour un repérage des troubles en population générale ? Quels sont les moyens de prévention actuellement évalués ?

L'interrogation des bases de données (Medline, Pascal, PsycINFO, Excerpta Medica) a conduit à sélectionner près de 3 000 articles.

Au cours de treize séances de travail organisées entre les mois de mai 2000 et septembre 2001, les experts ont présenté une analyse critique et une synthèse des travaux publiés au plan international sur les troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. Les toutes dernières séances ont été consacrées à l'élaboration des principales conclusions et des recommandations. En fin d'ouvrage, les communications abordent différents aspects du suivi de la santé mentale de l'enfant et de l'adolescent, en France comme à l'étranger.

I

Approche épidémiologique

1

Données épidémiologiques

Le but ce chapitre est de faire la synthèse des principales données épidémiologiques disponibles dans le monde sur les troubles qui font l'objet de ce rapport. Nous commençons par rappeler les principes de base de l'épidémiologie et donnons un bref aperçu historique de l'utilisation de ces méthodes en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, ainsi que des résultats de quelques grandes enquêtes. Ensuite, pour chacun des troubles envisagés, nous présentons une synthèse de la littérature internationale sur sa prévalence et son incidence, et résumons les données sur l'âge d'apparition, la répartition par sexe, la comorbidité avec d'autres troubles, les facteurs associés et le devenir à l'âge adulte. À la fin du chapitre, nous donnons une estimation du nombre d'enfants et d'adolescents souffrant des troubles psychiatriques considérés d'après les estimations moyennes dérivant de l'analyse de la littérature, afin de donner une évaluation de l'ampleur du problème en France.

L'analyse des études épidémiologiques a été conduite en identifiant, pour chacun des troubles retenus, les études indexées dans les bases de données bibliographiques (Medline, PsycINFO...) et en analysant les synthèses antérieures de la littérature publiées sur chacun des troubles psychiatriques. Les références de ces synthèses antérieures sont citées à chaque paragraphe et le lecteur peut s'y référer pour des informations récentes utiles.

Dans le cadre de cette analyse, les troubles psychiatriques retenus ont été définis comme ils le sont dans les nosographies reconnues au plan international. Depuis trente ans, les progrès dans la recherche en psychiatrie ont été rendus possibles notamment par le raffinement de la nosologie, par le développement de critères diagnostiques opérationnels, par l'analyse empirique de leurs performances, par l'évaluation systématique de la fiabilité interjuges et l'identification progressive des sources d'erreur ou d'imprécision dans le processus diagnostique, et par la validation systématique des entités diagnostiques à l'aide d'études familiales, biologiques, génétiques, psychologiques, longitudinales et thérapeutiques. Les classifications actuelles sont la dixième édition de la Classification internationale des maladies, troubles mentaux et troubles du comportement (CIM-10, Organisation mondiale de la santé, 1992 et 1993) et la quatrième édition du *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-IV, *American psychiatric association*, 1994), qui, pour la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, présentent de grandes similitudes. Lorsque les différences de définition diagnostique ou de nosographie peuvent expliquer

des variations dans les résultats entre études, elles sont mentionnées explicitement dans le texte. Les études épidémiologiques ont été, dans la plupart des cas, résumées dans des tableaux avec les principales caractéristiques méthodologiques et les résultats. Pour chacun des troubles, l'analyse des enquêtes publiées se termine par un résumé sur le taux de prévalence/incidence le plus plausible d'après les données actuelles. Nous avons systématiquement opté pour des estimations conservatrices de sorte que les taux moyens retenus reflètent les troubles associés à des perturbations certaines du fonctionnement psychologique et de l'ajustement social associées à un retentissement substantiel sur l'enfant et/ou son entourage.

Épidémiologie et santé mentale de l'enfant et de l'adolescent

L'épidémiologie consiste en l'étude de la distribution des maladies dans les populations humaines et des facteurs qui influencent cette distribution. Les protocoles d'étude les plus couramment utilisés sont les études prospectives (où les sujets sont sélectionnés selon qu'ils sont exposés ou non à un facteur de risque dont on veut étudier l'impact sur l'incidence d'une ou plusieurs maladies) et les études cas témoins (où des sujets malades sont comparés à des sujets témoins pour leur exposition passée à un ou plusieurs facteurs de risque). Les études transversales, ou études de prévalence, sont une variante d'enquête où l'état de santé des sujets et leur exposition à des facteurs de risque sont mesurés simultanément (Rothman et Greenland, 1998). La majeure partie des enquêtes épidémiologiques conduites de 1960 à 1990 en psychiatrie infanto-juvénile correspondnt à ce type d'enquêtes. Toutefois, la tendance récente est de recourir aux études longitudinales qui seules permettent d'examiner le rôle étiologique des facteurs de risque et d'identifier les mécanismes psychopathologiques.

L'épidémiologie en psychiatrie de l'enfant a commencé avec les études menées dans l'île de Wight, en Angleterre, au milieu des années soixante (Rutter et coll., 1970) et dont les avancées méthodologiques ont été reprises dans les études ultérieures. Depuis lors, les protocoles d'études épidémiologiques chez l'enfant reposent sur l'investigation des troubles psychiatriques par des moyens d'évaluation standardisés (questionnaires de dépistage et entretiens diagnostiques), de validité et fiabilité connues, sur l'utilisation de plusieurs sources d'information (enfant, parent, professeur), sur le recours à un protocole en deux phases comportant une phase de dépistage par questionnaires sur l'ensemble de la population étudiée, suivie d'une deuxième phase d'évaluations approfondies sur des groupes d'enfants sélectionnés d'après les résultats du dépistage, sur le choix d'une définition diagnostique reposant à la fois sur la

présence de symptômes et sur une diminution de l'adaptation et un retentissement sur le fonctionnement psychologique et social. Une étude épidémiologique similaire à l'enquête de l'île de Wight a été menée en France dans la région de Chartres chez des enfants d'âge scolaire (Fombonne, 1989 ; Fombonne, 1992 ; Fombonne, 1994a). Le tableau 1.I résume les résultats de quelques grandes enquêtes récentes de ce type, fournissant le taux de prévalence pour l'ensemble des troubles psychiatriques et, parfois, une estimation séparée pour la morbidité attribuable aux troubles de nature émotionnelle (troubles anxieux et affectifs) et aux troubles comportementaux (comprenant les troubles oppositionnels et des conduites, et les troubles hyperkinétiques).

Ces taux reflètent donc la morbidité psychiatrique globale attribuable aux troubles psychiatriques communs, mais ils n'incluent généralement pas celle liée à des troubles plus rares (par exemple, l'autisme) qui ne peuvent être étudiés qu'avec d'autres méthodes d'enquête. Des revues détaillées des enquêtes générales de santé mentale de l'enfant apparaissent régulièrement dans la littérature (Gould et coll., 1981 ; Verhulst et Koot, 1995 ; Bird 1996 ; Roberts et coll., 1998). Dans son analyse détaillée de 49 études épidémiologiques menées de 1965 à 1993, Verhulst a conclu qu'un taux de prévalence moyen de 12,3 % pouvait être retenu pour tous les troubles psychiatriques communs confondus. Le taux obtenu dans la seule étude française (12,4 %) de ce type (Fombonne, 1994a) est concordant avec cette estimation. Les taux globaux varient assez peu avec l'âge, avec une tendance à une légère augmentation à l'adolescence dans certains travaux. Cependant, l'analyse des taux spécifiques à certains troubles psychiatriques montre des effets plus marqués de l'âge. Par exemple, la dépression et l'anorexie mentale sont rares chez l'enfant et leur incidence augmente massivement au cours de l'adolescence. Les troubles hyperkinétiques ou l'autisme infantile ont, au contraire, un âge précoce d'apparition. Dans l'ensemble, les troubles psychiatriques impliquant des perturbations du développement de fonctions psychologiques de base sont plus fréquents chez les garçons de même que les troubles extériorisés du comportement. À l'inverse, les perturbations affectives et émotionnelles sont plus fréquentes chez les filles. Ces différences sont robustes et ont été mises en évidence dans plusieurs pays à un niveau symptomatique (Achenbach et coll., 1990 ; Fombonne, 1992) et diagnostique. Les études mettent généralement en évidence une association positive avec les classes sociales les plus basses. Des comparaisons régionales et entre zones rurales et urbaines ont aussi montré que les taux de symptômes et troubles psychiatriques sont plus élevés dans les villes que dans les campagnes, reflétant la concentration dans les zones urbaines de facteurs ou situations à risque pour le développement de la psychopathologie. Des études transculturelles comparant des enfants/adolescents de pays différents et évalués au moyen d'instruments rigoureusement identiques ont montré un certain nombre d'invariants dans l'expression des troubles psychopathologiques ainsi que certaines différences culturelles dans leur appréciation par les adultes (Stanger et coll., 1993 ; Weisz et Eastman, 1995 ; Crijnen et coll., 1999). Par exemple, dans une comparaison de deux grandes

Tableau 1.I : Prévalence des troubles psychiatriques communs dans les enquêtes récentes

					Prévalence (%)		
Référence	Site	Âge (ans)/N	Instruments/diagnostic	Période (mois)[1]	≥ 1 trouble émotionnel	≥ 1 trouble du comportement	N'importe quel trouble
Costello et coll., 1996	États-Unis, Great Smoky Mountains, Caroline du Nord	9, 11, 13/4 500	CAPA/DSM-III-R	3	6,8	6,6	20,3
Verhulst et coll., 1997	Pays-Bas, national	13 – 18/780	DISC C & P/DSM-III-R	6		7,9[1] 0,9[2]	35,5[2] 4,0[3]
Fombonne, 1994a	France, Chartres	6-11/2 441	ICD-9/Ile de Wight module	3	5,9	6,5	12,4
Steinhausen et coll., 1998	Suisse, Zurich	7-16/1 964	DISC-P/DSM-III-R	6		6,5	22,5
Simonoff et coll., 1997	États-Unis, Virginie	8-16/2 762	CAPA/DSM-III-R	3	8,9	7,1	14,2
Esser et coll., 1990	Allemagne, Mannheim	8/1 444	Clinical interview/ICD-9	6	6,0	6,0	16,2
Anderson et coll., 1987	Nouvelle-Zélande, Dunedin	11/925	DISC-C/DSM-III	12	7,3	11,6	17,6
Offord et coll., 1987	Canada, Ontario	4-16/2 679	Structured interview/DSM-III *like*				18,1
Bird et coll., 1988	Porto-Rico	4-16/777	DISC/DSM-III				17,9
Fergusson et coll., 1993	Nouvelle-Zélande, Christchurch	15/986	DISC/DSM-III-R				27,3
Meltzer et coll., 2000	Angleterre et Pays de Galles, national	5-15/10 438	DAWBA/ICD-10	3	4,3	5,8	9,5
Morita et coll., 1990	Japon, Préfecture de Gunma	12-15/1 999	Ile de Wight interview/ICD-9	3			15,0
Vikan, 1985	Norvège, Troendelag Nord	10/1 510	Ile de Wight interview/ICD-9	3			5,4
Lewinsohn et coll., 1993b	États-Unis, Oregon	1-18/1 710	K-SADS/DSM-III-R	Actuelle		1,8	9,6
Jeffers et Fitzgerald, 1991	Dublin, Irlande	9-12/2 029	Ile de Wight interview/ICD-9	3			25,4
Breton et coll., 1999	Canada, Québec	6-14/2 400	Dominic-DISC2/DSM-III-R	6			19,9[4] 15,8[5]

[1] : la prévalence est calculée pour la période qui vient de s'écouler (typiquement de 1 à 12 mois en psychiatrie) ; [2] : C ou P ; [3] : C et P ; [4] : P ; [5] : C (C = enfant et P = parent)

enquêtes menées dans la population générale avec le même questionnaire, les parents français, comparés aux parents américains, trouvent plus de problèmes chez leurs enfants, notamment de nature émotionnelle, et évaluent leurs enfants comme étant moins compétents socialement (Stanger et coll., 1993).

Les enquêtes épidémiologiques ont aussi montré l'intérêt de séparer les troubles en fonction de leur âge d'apparition. Par exemple, les troubles qui surviennent *de novo* à l'adolescence ont une association généralement plus faible avec les variables familiales que ceux survenant dans l'enfance (Rutter et coll., 1976). Le suivi longitudinal des cas identifiés dans les enquêtes a aussi permis de documenter l'histoire naturelle des troubles montrant un taux important de rémission pour certains troubles émotionnels, une stabilité du type de troubles qui persistent au fil du développement, et le maintien élevé des troubles de la conduite et du comportement (Rutter, 1989). Les travaux épidémiologiques plus récents ont fait appel à des techniques d'échantillonnage et des méthodes d'analyse des données plus complexes (Dunn et coll., 1999). De nombreux instruments d'évaluation ont été développés au cours des vingt dernières années, qu'il s'agisse de questionnaires, d'entretiens diagnostiques ou des moyens de mesure des facteurs de risque (événements de vie, relations intrafamiliales ou avec les pairs, attributs psychologiques...) (Shaffer et coll., 2000). L'accent a aussi été mis sur la fréquence de la comorbidité entre différents troubles psychiatriques et la nécessité de mieux élucider ce phénomène (Achenbach, 1991 ; Caron et Rutter, 1991 ; Nottelman et Jensen, 1995 ; Angold et coll., 1999), sur l'importance de développer des études sur des tranches d'âge particulières (adolescence, âge préscolaire) et sur l'importance d'examiner simultanément l'effet de facteurs de risque mesurés dans des domaines différents (biologique, social, génétique...) (Fombonne, 1993). L'adoption de plus en plus fréquente de protocoles d'étude longitudinaux a permis de mettre en évidence un lien causal entre des facteurs de risque et la genèse de troubles psychiatriques ainsi que des facteurs protecteurs qui réduisent l'impact de facteurs de risques connus, d'identifier les facteurs associés à la persistance des troubles (souvent distincts de ceux impliqués dans la genèse des troubles), et d'examiner les liens (continuités et discontinuités) entre pathologie de l'enfant et celle de l'adulte (Fombonne, 1993 ; Rutter, 1993). Combinés à l'étude d'échantillons informatifs au plan génétique (études de jumeaux ou d'enfants adoptés), ces protocoles permettent de mieux apprécier l'effet de facteurs génétiques, d'environnement et de leurs interactions dans le développement des états psychopathologiques (voir par exemple Silberg et coll., 1999). Plutôt qu'un moyen de recensement ou de comptage administratif des troubles psychiatriques des enfants, les méthodes épidémiologiques sont désormais devenues un outil indispensable pour tester les hypothèses et les modèles psychopathologiques.

La suite de ce chapitre est consacrée à une revue de la littérature internationale sur les données épidémiologiques de base pour les troubles psychiatriques

retenus pour cette expertise : autisme infantile, troubles déficitaires de l'attention, troubles obsessionnels compulsifs, troubles anxieux, troubles de l'humeur, troubles des conduites alimentaires (anorexie mentale et boulimie) et schizophrénie de l'enfant et de l'adolescent.

La plupart des études épidémiologiques visent à obtenir des estimations non biaisées de la fréquence de survenue des maladies dans les populations concernées. Parmi les indicateurs épidémiologiques les plus couramment utilisés, figurent les taux de prévalence et les taux d'incidence. La prévalence d'une maladie représente la proportion de sujets dans une population qui est atteinte de la maladie à un instant donné ; ce taux s'exprime comme une proportion et est sans unité. Les taux de prévalence sont souvent calculés pour une période de temps qui, en psychiatrie, varie typiquement de 1 à 12 mois ; par exemple, on calcule le taux de prévalence au cours des 6 derniers mois comme étant la proportion de sujets dans une enquête ayant souffert du trouble considéré à n'importe quel moment au cours des 6 derniers mois, même s'il n'en souffre plus au moment précis de sa participation à l'enquête. Très souvent utilisée en épidémiologie psychiatrique, la prévalence sur la vie représente la proportion de sujets dans une population qui rapportent avoir eu à n'importe quel moment de leur vie le trouble recherché. Cette mesure ne dépend pas d'une datation précise du début des troubles (particulièrement difficile à obtenir pour la plupart des troubles psychiatriques) ni de la durée des troubles. En effet, pour les périodes plus courtes, les taux sont proportionnels à la durée de la maladie et reflètent du même coup non seulement la prévalence de la maladie dans la population, mais aussi des caractéristiques évolutives de la maladie, ou liées à son traitement et à sa prévention.

L'incidence est une mesure dynamique qui reflète l'impact de la morbidité d'une maladie dans les populations humaines. Elle est calculée en rapportant le nombre de nouveaux cas survenus au cours d'une période d'observation donnée au nombre de personnes indemnes de troubles au début de la période d'observation. L'incidence s'exprime soit sous forme d'un taux pour une population de personnes et par unité de temps, soit sous la forme d'un risque. La plupart des données épidémiologiques en psychiatrie sont des données de prévalence ; il existe cependant quelques estimations de l'incidence, par exemple pour l'anorexie mentale et la boulimie, la dépression ou la schizophrénie.

Autisme et troubles envahissants du développement

L'autisme infantile est un trouble sévère et précoce du développement affectant le langage et les capacités de communication, les interactions et relations sociales. Le jeu et les activités tendent à être répétitifs et associés à un manque d'imagination. L'autisme apparaît généralement avant l'âge de 3 ans, et le plus souvent les parents reconnaissent les premiers signes dans les deux premières

années de vie (Fombonne et de Giacomo, 2000). Des variantes de l'autisme sont décrites telles que le trouble désintégratif, le syndrome d'Asperger et l'autisme atypique (*Pervasive developmental disorder not otherwise specified* ou PDDNOS) qui toutes font partie du spectre des troubles envahissants du développement. L'ancienne terminologie de psychose infantile qui entraînait des confusions diagnostiques fréquentes (voir Fombonne, 1994b) est actuellement abandonnée au plan international. Il existe par ailleurs un grand parallélisme dans les conceptions et critères diagnostiques utilisés par les spécialistes de ce domaine au niveau international. L'autisme est différent des psychoses de l'adulte, particulièrement des schizophrénies, dont il n'augmente pas non plus le risque.

Facteurs associés

Environ trois quarts des enfants autistes ont un retard intellectuel (QI < 70) significatif mesuré par les tests standardisés ; ils ont en outre des profils cognitifs irréguliers. L'autisme est trois à quatre fois plus fréquent chez le garçon que chez la fille, et les filles tendent à être plus sévèrement atteintes. L'autisme apparaît dans toutes les classes sociales. Une proportion mineure (< 10 %) de cas d'autisme survient en association avec d'autres maladies le plus souvent d'origine génétique (X fragile, sclérose tubéreuse) ; dans le reste des cas, les facteurs génétiques semblent jouer un rôle important et l'héritabilité de l'autisme est estimée à plus de 90 % (Bailey et coll., 1995). Environ un enfant sur quatre développe des crises d'épilepsie dont l'apparition s'observe fréquemment à l'adolescence. Avec la maturation, un certain nombre d'enfants autistes (50 %-70 %) développent un langage utile. La présence d'un langage utile à l'âge de 5 ans et d'un fonctionnement intellectuel relativement préservé (QI > 50) est un facteur déterminant du pronostic à l'âge adulte (Fombonne, 1995a ; Howlin et Goode, 1998). Environ 10 % des adultes autistes mènent une vie relativement indépendante ; cependant, même chez les autistes de plus haut niveau, des anomalies sociales et un isolement important persistent tout au long de la vie.

Prévalence de l'autisme

Les premières études épidémiologiques ont débuté dans le milieu des années 1960 en Angleterre (Lotter, 1966) et, depuis lors, des enquêtes ont été conduites dans la plupart des pays occidentaux (dont trois en France). Un total de 31 études publiées récemment dans la littérature internationale est accessible dans les bases de données ainsi que dans des revues antérieures (Zahner et Pauls, 1987 ; Wing, 1993 ; Fombonne, 1999a et 2001a). Les résultats sont résumés dans le tableau 1.II ; les études y apparaissent dans l'ordre chronologique de publication.

L'âge des enfants étudiés varie, mais la plupart des études sont concentrées sur l'âge scolaire (âge médian : 8,3 ans). La taille des populations varie également

Tableau 1.II : Prévalence de l'autisme

Référence	Site, population (N)	Nombre de sujets autistes	% QI normal	Sex ratio (M/F)	Prévalence/10 000 (IC 95 %)
Lotter, 1966	Grande-Bretagne, Middlesex 78 000	32	15,6	2,6 (23/9)	4,1 (2,7-5,1)
Brask, 1972	Danemark, comté d'Aarhus 46 500	20	-	1,4 (12/7)	4,3 (2,4-6,2)
Treffert, 1970	États-Unis, Wisconsin 899 750	69	-	3,1 (52/17)	0,7 (0,6-0,9)
Wing et coll., 1976	Grande-Bretagne, Camberwell 25 000	17[1]	30	16 (16/1)	4,8[2] (2,1-7,5)
Hoshino et coll., 1982	Japon, Fukushima-Ken 609 848	142	-	9,9 (129/13)	2,33 (1,9-2,7)
Bohman et coll., 1983	Suède, comté de Västerbotten 69 000	39	20,5	1,6 (24/15)	5,6 (3,9-7,4)
McCarthy et coll., 1984	Est de l'Irlande 65 000	28	-	1,3 (16/12)	4,3 (2,7-5,9)
Steinhausen et coll., 1986	Allemagne, Berlin-ouest 279 616	52	55,8	2,3 (36/16)	1,9 (1,4-2,4)
Burd et coll., 1987	États-Unis, Dakota du nord 180 986	59	-	2,7 (43/16)	3,26 (2,4-4,1)
Matsuishi et coll., 1987	Japon, ville de Kurume 32 834	51	-	4,7 (42/9)	15,5 (11,3-19,8)
Tanoue et coll., 1988	Japon, Ibaraki du sud 95 394	132	-	4,1 (106/26)	13,8 (11,5-16,2)
Bryson et coll., 1988	Canada, Nouvelle-Écosse 20 800	21	23,8	2,5 (15/6)	10,1 (5,8-14,4)
Sugiyama et Abe, 1989	Japon, Nagoya 12 263	16	-	-	13,0 (6,7-19,4)
Cialdella et Mamelle, 1989	France, Rhône 135 180	61	-	2,3	4,5 (3,4-5,6)

Tableau 1.II (suite)

Référence	Site, population (N)	Nombre de sujets autistes	% QI normal	Sex ratio (M/F)	Prévalence/10 000 (IC 95 %)
Ritvo et coll., 1989	États-Unis, Utah 769 620	241	34	3,7 (190/51)	2,47 (2,1-2,8)
Gillberg et coll., 1991[4]	Suède, Gothenburg sud-ouest + comté de Bohuslän 78 106	74	18	2,7 (54/20)	9,5 (7,3-11,6)
Fombonne et du Mazaubrun, 1992	France, 4 régions, 14 départements 274 816	154	13,3	2,1 (105/49)	4,9 (4,1-5,7)
Wignyosumarto et coll., 1992	Indonésie, Yogyakarita (sud-est de Djakarta 5 120	6	0	2,0 (4/2)	11,7 (2,3/21,1)
Honda et coll., 1996	Japon, Yokohama 8 537	18	50,0	2,6 (13/5)	21,1 (11,4-30,8)
Fombonne et coll., 1997	France, 3 départements 325 347	174	12,1	1,8 (112/62)	5,35 (4,6-6,1)
Webb et coll., 1997	Grande-Bretagne, Glamorgan, Pays de Galles 73 301	53	-	6,6 (46/7)	7,2 (5,3-9,3)
Arvidsson et coll., 1997	Suède (côte ouest), Mölnlycke 1 941	9	22,2	3,5 (7/2)	46,4 (16,1-76,6)
Sponheim et Skjeldal, 1998	Norvège, comté d'Akershus 65 688	34	47,1[3]	2,1 (23/11)	5,2 (3,4-6,9)
Taylor et coll., 1999	Grande-Bretagne, nord de la Tamise 490 000	427	-	-	8,7 (7,9-9,5)

Tableau 1.II (suite)

Référence	Site, population (N)	Nombre de sujets autistes	% QI normal	Sex ratio (M/F)	Prévalence/10 000 (IC 95 %)
Kadesjö et coll., 1999	Suède (centre), Karlstad 826	6	50,0	5,0 (5/1)	72,6 (14,7-130,6)
Kielinen et coll., 2000	Finlande (nord), Oulu et Laponie 152 732	187	49,8	4,1 (156/50)	12,2
CDC, 2000	États-Unis, Brick Township, New Jersey 8 896	36	36,7	2,2 (25/11)	40,5
Magnússon et Saemundsen, 2000	Islande, totalité 43 153	57	15,8	4,2 (46/11)	13,2 (9,8-16,6)
Baird et coll., 2000	Grande-Bretagne, sud-est de la Tamise 16 235	50	60	15,7 (47/3)	30,8 (22,9-40,6)
Chakrabarti et Fombonne, 2001	Grande-Bretagne (Midlands), Staffordshire 15 500	26	29,2	3,3 (20/6)	16,8 (10,3-23,2)
Fombonne et coll., 2001c	Grande-Bretagne, Angleterre et Pays de Galles 10 438	27	55,5	8,0 (24/3)	26,1 (16,2-36,0)

[1] : ce nombre correspond à l'échantillon décrit par Wing et Gould (1979) ; [2] : ce taux correspond au premier rapport sur cette enquête et est basé sur 12 sujets parmi les enfants âgés de 5 à 14 ans ; [3] : le retard intellectuel mineur est combiné au QI normal, tandis que les niveaux modéré et sévère de retard mental sont groupés ensemble ; [4] : pour les études de Göteborg menées par Gillberg et coll. (Gillberg, 1984 ; Steffenburg et Gillberg, 1986 ; Gillberg et coll., 1991) un examen détaillé montre qu'il y a un recouvrement des échantillons inclus dans chacune des 3 enquêtes : par conséquent, seule la dernière enquête a été retenue ici.

(étendue : 826-899 750 ; médiane : 65 700). Le protocole de la plupart des enquêtes consiste en plusieurs phases de dépistage des cas. Tout d'abord, le dépistage s'effectue par l'envoi de lettres ou questionnaires aux professionnels de santé et de l'éducation de terrain, ou par l'inspection de registres administratifs de l'éducation spécialisée ou de dossiers hospitaliers. Les enfants sélectionnés par ce dépistage sont, dans une deuxième étape, soumis à une investigation plus détaillée visant à confirmer le diagnostic. Les taux de participation à ces études, tant des professionnels de terrain sollicités que des familles, sont très élevés. Les moyens d'évaluation et critères diagnostiques utilisés varient d'une étude à l'autre, avec le passage progressif des critères de Lotter et de Rutter dans les années 1960-1970, aux critères diagnostiques du DSM-III dans les années 1980, puis à ceux du DSM-IV et de la CIM-10 depuis 1995. Parce que la méthodologie des enquêtes varie considérablement pour des facteurs critiques autres que les critères diagnostiques, il est difficile d'évaluer l'impact spécifique de ces derniers sur les estimations des taux de prévalence.

Pour l'ensemble des études, les taux de prévalence varient de 0,7/10 000 à 72,6/10 000 (médiane : 8,6/10 000). La précision obtenue dans l'estimation des taux de prévalence est très variable, comme l'indiquent les intervalles de confiance associés aux estimations ponctuelles (tableau 1.II). Des études de très petite taille donnent souvent des taux très élevés. Pour calculer un taux de prévalence moyen, nous avons donc exclu les études de taille trop petite (population < 15 000) ainsi que celles conduites avant 1986 pour tenir compte des changements intervenus depuis quinze ans dans les conceptions de l'autisme. Pour les 17 études restantes, le taux moyen de prévalence est de 9,7/10 000 (médiane : 8,7/10 000).

Changements séculaires

Il existe une corrélation positive entre l'année de publication et le taux de prévalence (Spearman r = 0,72). L'observation d'une prévalence en moyenne plus élevée dans les études récentes est parfois utilisée pour affirmer que l'incidence de l'autisme augmente. Cependant, de nombreux autres facteurs peuvent expliquer cette tendance, en particulier le fait que l'autisme a été graduellement de mieux en mieux défini et reconnu dans les pays modernes, que les services spécialisés pour les enfants se sont développés (facilitant ainsi l'identification des « cas » dans les enquêtes épidémiologiques), que le concept de l'autisme a évolué pour s'élargir notamment à des sujets n'ayant pas de retard intellectuel associé (autisme de « haut niveau » et syndrome d'Asperger). Il est donc possible que la prévalence soit plus élevée que dans le passé sans pour autant que l'incidence (taux de nouveaux cas apparaissant dans une population au cours d'une période d'observation donnée) de l'autisme et des formes apparentées dans les populations ait fondamentalement changé. Pour tester des hypothèses sur les changements séculaires de

l'incidence de l'autisme, il est nécessaire de comparer des études en maintenant constantes la définition et la méthode retenues pour identifier les « cas » dans les enquêtes.

Malheureusement, aucune donnée sur l'incidence de l'autisme n'est disponible car il s'agit d'une maladie relativement rare ; il n'y a pas, par exemple, de registres de cas pour l'autisme dans le monde. Les changements dans l'incidence ont été indirectement estimés en comparant les taux de prévalence obtenus dans des enquêtes réalisées dans la même région à des époques différentes. Les trois études conduites à Göteborg en sont un exemple (Gillberg et coll., 1991), mais les définitions et conceptions diagnostiques utilisées par les auteurs ont changé au cours de leurs trois enquêtes successives. Ils reconnaissent eux-mêmes que l'augmentation des taux de prévalence peut s'expliquer par de tels changements et par des mouvements migratoires de population. De même, l'observation d'une augmentation des taux dans les études anglaises entre la période 1965-1980 (Wing et coll., 1976 ; Lotter, 1966) et la période actuelle (Baird et coll., 2000 ; Chakrabarti et Fombonne, 2001 ; Fombonne et coll., 2001b) ne permet pas de tirer de conclusions fermes tant les méthodologie sde chacune de ces enquêtes diffèrent l'une de l'autre. Une autre approche consiste à estimer les taux de prévalence dans des cohortes de naissance consécutives étudiées avec des moyens rigoureusement identiques, c'est-à-dire généralement dans la même enquête. Dans ces conditions, et si l'incidence de l'autisme augmente, les taux de prévalence dans les générations les plus récentes devraient être plus élevés que ceux des générations antérieures. Cette approche a été utilisée dans une étude française (Fombonne et coll., 1997) et n'a pas mis en évidence d'augmentation séculaire de l'autisme (voir figure 1.1). Enfin, certaines études ont été basées sur une analyse de la fréquence des cas rapportés dans des registres administratifs de toute nature. Un exemple récent est celui des données publiées dans un rapport du département de l'éducation spécialisée de Californie (DDS, 1999). L'augmentation des cas déclarés depuis quinze ans ne peut, là aussi, être interprétée comme indiquant un changement séculaire de l'incidence de l'autisme (Fombonne, 2001a et c). Cette étude n'a pas tenu compte de l'augmentation de la population californienne à risque au cours de la même période. Les systèmes diagnostiques ont changé également, allant vers un élargissement de la définition de l'autisme, et d'autres erreurs méthodologiques rendent ce rapport inexploitable (pour une critique détaillée, voir Fombonne, 2001c). Utilisant ces données, certains auteurs ont parlé d'une épidémie dont ils ont essayé de rendre responsables les campagnes d'immunisation par le vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons (Wakefield, 1999). Leurs arguments sont cependant épidémiologiquement et biologiquement non valides (Taylor et coll., 1999 ; Fombonne, 2001a). En résumé, les données actuelles ne permettent pas de conclure à une augmentation séculaire de l'incidence de l'autisme. Cependant, force est de reconnaître que les données existantes sont rares et limitées. Il est par conséquent souhaitable que les pays modernes

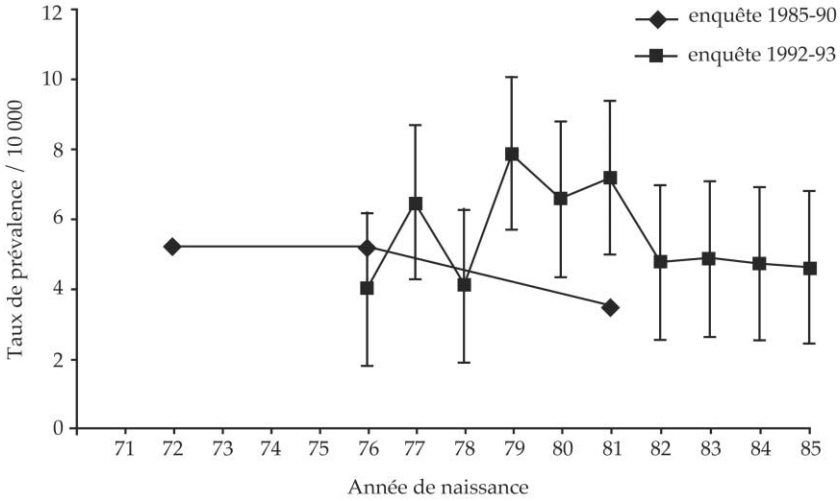


Figure 1.1 : Évolution du taux de prévalence de l'autisme en France d'après deux études de l'Inserm (Fombonne et coll., 1997)

se dotent de moyens de surveillance épidémiologique de l'autisme dans les années à venir.

Prévalence des troubles apparentés à l'autisme

Dans quelques études, de rares cas correspondant au trouble désintégratif ont été identifiés, mais la prévalence de cette forme de trouble envahissant du développement semble être négligeable comparée à celle de l'autisme et a été estimée à environ 2/100 000 (Fombonne, 2002). Des estimations de la prévalence du syndrome d'Asperger ont été fournies dans quelques études (Ehlers et Gillberg, 1993 ; Kadesjö et coll., 1999), mais ces taux, fondés sur des enquêtes très imprécises, sont difficiles à retenir. Dans d'autres enquêtes récentes de plus grande envergure (Taylor et coll., 1999 ; Chakrabarti et Fombonne, 2001), la prévalence du syndrome d'Asperger apparaît être de 2 à 6 fois moindre que celle de l'autisme classique (Fombonne, 2001b). Enfin, dans la plupart des études, les auteurs ont décrit de nombreux enfants ne remplissant pas exactement tous les critères diagnostiques de l'autisme, mais présentant des troubles développementaux analogues et ne requiérant certainement pas moins d'aide. La prévalence de ce groupe (PDDNOS ou autisme atypique) est en général supérieure à celle de l'autisme et est estimée à environ 1,7 fois celle de l'autisme (Fombonne, 1999a).

Troubles associés

Dans certaines études, des maladies associées à l'autisme et pouvant être étiologiquement impliquées ont été décrites. Il ressort de ces données que la

proportion de cas d'autisme associée à une maladie déterminée est inférieure à 10 %. Parmi ces maladies, deux maladies d'origine génétique (le X fragile, et la sclérose tubéreuse de Bourneville) sont fortement associées au syndrome autistique (Fombonne, 1999a). La fréquence du retard intellectuel et la surreprésentation des garçons sont aussi évidentes dans l'ensemble des enquêtes. Il n'y a pas d'association avec la classe sociale dans toutes les études conduites après 1980 ; de la même façon, l'autisme apparaît être également fréquent dans toutes les ethnies. L'hypothèse d'une fréquence de l'autisme plus élevée dans certains groupes d'immigrants n'a pas de fondement épidémiologique actuel.

En résumé, un taux de 9/10 000 pour la prévalence de l'autisme peut être actuellement retenu. En se fondant sur ce taux, on peut estimer que la prévalence du syndrome d'Asperger est voisine de 3/10 000 et que la prévalence des autres troubles du développement, proches de l'autisme, mais n'en remplissant pas formellement tous les critères, est de 15,3/10 000 (1,7 × 9/10 000). Au total, on peut donc retenir que la prévalence de toutes les formes de troubles envahissants du développement avoisine 27,3/10 000. Cette estimation est basée sur les études les plus récentes et sur une analyse conservatrice des résultats publiés.

Troubles déficitaires de l'attention

Le terme hyperactivité fait partie du langage courant des adultes pour désigner un ensemble très vaste de comportements allant de la simple exubérance aux comportements oppositionnels variés. En psychiatrie, ce terme est utilisé dans un sens très précis et beaucoup plus étroit pour désigner un syndrome associant hyperactivité motrice, inattention et impulsivité. Les caractéristiques comportementales qui définissent le syndrome sont distribuées normalement dans la population et, par conséquent, un certain degré d'arbitraire existe dans la séparation entre hyperactivité normale et syndrome hyperkinétique. En Europe, la tradition psychiatrique a été conservatrice, le terme de syndrome hyperkinétique étant typiquement réservé à un petit groupe d'enfants (prévalence avoisinant 0,1 %) présentant des symptômes à la fois précoces et très sévères (Taylor et coll., 1998). La conception américaine a été beaucoup plus large avec les définitions originelles du DSM-III (ADDH, *Attention deficit disorder with hyperactivity* ou troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité) associées à une prévalence beaucoup plus élevée dans les études de population. Les travaux très nombreux sur ce syndrome ont progressivement conduit à le valider par des études longitudinales, familiales, thérapeutiques, neuropsychologiques et génétiques ; actuellement, les conceptions du DSM-IV et de la CIM-10 sont très voisines, à la terminologie près (*Attention deficit/hyperactivity disorder*, ADHD selon le DSM-IV ou troubles déficitaires

de l'attention ou syndrome hyperkinétique pour la CIM-10). Les deux classifications requièrent la présence d'un nombre suffisant de symptômes d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité non congruents avec le niveau de développement général et persistant depuis plusieurs mois, et ces symptômes doivent être observables dans plusieurs contextes (à la maison et à l'école) et être associés à des troubles de l'adaptation et du fonctionnement social.

Facteurs associés

Par définition, les troubles déficitaires de l'attention (TDA) surviennent avant l'âge de 7 ans, mais les premiers symptômes apparaissent plus tôt, parfois dès l'âge de 2 ans. Les garçons sont quatre fois plus atteints que les filles. Les TDA sont souvent associés à un retard d'acquisition du langage, et plus tard à des problèmes spécifiques d'apprentissage de la lecture et de l'écriture. Le niveau intellectuel est en moyenne légèrement plus bas. Les TDA se compliquent souvent de troubles oppositionnels et de la conduite. Le traitement repose sur une combinaison de moyens éducatifs et comportementaux, impliquant l'enfant, l'école et la famille. Les traitements par les médicaments stimulants sont souvent très efficaces.

Données épidémiologiques

Des analyses partielles de la littérature ont été présentées par Danckaerts et Taylor (1995), Swanson et coll. (1998) et Sandberg (1996). Les études fondées sur des questionnaires seulement donnent des taux généralement élevés de comportements d'hyperactivité, impulsivité et inattention qui varient de 10 % à 30 %. Cependant, la validité des scores élevés sur des questionnaires par rapport au diagnostic clinique est insuffisante. En conséquence, seules les études ayant utilisé des méthodes diagnostiques pour évaluer les TDA ont été retenues. Le tableau 1.III présente les résultats de 23 enquêtes donnant des estimations de taux de prévalence des TDA définis par des critères diagnostiques.

La variabilité méthodologique dans les instruments, les modes d'échantillonnage, la taille des échantillons doivent être gardés à l'esprit. La plupart des études ont été réalisées sur des enfants d'écoles primaires, à l'âge où le diagnostic est habituellement posé et les troubles apparaissant les plus gênants pour l'enfant. L'influence de la classification retenue pour définir les cas est évidente. Les études utilisant le DSM produisent des taux variant de 0,4 % à 16,6 % et le plus souvent compris entre 5 % et 10 %. À l'inverse, les études reposant sur les définitions du syndrome hyperkinétique de la CIM donnent des résultats beaucoup plus bas, les taux variant de 0,4 % à 4,2 % avec une moyenne de 2 % environ. Cette variation est particulièrement nette lorsqu'on compare, dans une enquête donnée, les taux obtenus selon que les auteurs ont appliqué l'une ou l'autre des définitions aux mêmes enfants, toutes choses étant égales par ailleurs. Dans les deux études où cela a été fait (Taylor et coll.,

Tableau 1.III : Prévalence des troubles déficitaires de l'attention

Référence	Site	Âge (ans)/N	Instruments Diagnostic	Prévalence (%)
Schachar et coll., 1981	Grande-Bretagne, Île de Wight	10-11/2 193	Echelles et interviews de Rutter et Graham ICD-9	2,0
Gillberg et coll., 1983	Suède, Göteborg	7-8/3 448	Carey-MacDevitt questionnaire ICD-9	2,2
Vikan, 1985	Norvège, Troendelag du nord ;	10/1 510	Echelles et interviews de Rutter et Graham ICD-9	0,4
Shekim et coll., 1985	États-Unis, Midwest	9/114	DISC-C et P DSM-III	14,0
Satin et coll., 1985	États-Unis, Long Island	6-9/94	Échelle de Conners DSM-III	7,6
Anderson et coll., 1987	Nouvelle-Zélande, Dunedin	11/782	Echelles de Rutter, DISC-C DSM-III	6,7 ($10,8^{M}$; $2,1^{F}$)
Offord et coll., 1987	Canada, Ontario	4-16/2 679	CBCL, Survey Instrument DSM-III	4-11 ans : $10,1^{M}$, $3,3^{F}$ 12-16 ans : $7,3^{M}$, $3,4^{F}$
Bird et coll., 1988	Porto-Rico	4-16/777	CBCL,TRF, DISC-C et P DSM-III et CGAS	9,9
Velez et coll., 1989	États-Unis, État de New York	9-18/776	DISC-C et P DSM-III-R et sévérité	9-12 ans : 16,6 11-14 ans : 12,8 13-18 ans : 9,9 15-20 ans : 6,8
McGee et coll., 1990	Nouvelle-Zélande, Dunedin	15/943	RBPC, DISC-C DSM-III	2,1
Esser et coll., 1990	Allemagne, Mannheim	8/1 444 13	Entretiens parent et enfant ICD-9	4,2 ($8,3^{M}$) 1,6 ($3,0^{M}$)

Tableau 1.III (suite)

Référence	Site	Âge (ans)/N	Instruments Diagnostic	Prévalence (%)
Taylor et coll., 1991	Grande-Bretagne, Newham	6-7/3 215	Echelles de Rutter et Conners, PACS DSM-III CIM-10	 16,6 1,7
Fergusson et coll., 1993	Nouvelle-Zélande, Christchurch	15/986	RBPC, DISC DSM-III-R	$2,8^{C}$; $3,0^{P}$
Lewinsohn et coll., 1993b	États-Unis, Oregon	16-18/1 710	CES-D, K-SADS DSM-III-R	0,41 ($0,49^{M}$; $0,34^{F}$)
Fombonne, 1994a	France, Chartres	6-11/2 550	CBCL, échelle B2 de Rutter, Interview Ile de Wight ICD-9	1,0
Leung et coll., 1996	Hong-Kong	7/3 069	Echelles de Rutter et Conners, PACS DSM-III-R CIM-10	 $8,9^{M}$ $0,78^{M}$
Verhulst et coll., 1997	Pays-Bas	13-18/853	CBCL, YSR, DISC-C et -P et CGAs DSM-III-R	Parent : 1,8 Enfant : 1,3 L'un ou l'autre : 2,6 Les deux : 0,4
Costello et coll., 1996	États-Unis, Caroline du Nord	9,11,13/4 500	CBCL, CAPA DSM-III-R	1,94 ($2,90^{M}$; $0,95^{F}$)
Steinhausen et coll., 1998	Suisse, Zürich	7-16/1 964	CBCL, YSR, DISC-P DSM-III-R	5,2
Breton et coll., 1999	Canada, Québec	6-14/2 400	Dominique, DISC-2 DSM-III-R	6-8 ans : $3,8^{C}$-$5,5^{P}$ 9-11 ans : $4,3^{C}$-$4,0^{P}$ 12-14 ans : $1,8^{C}$-$2,5^{P}$ 6-14 ans : $3,3^{C}$-$4,0^{P}$
Simonoff et coll., 1997	États-Unis, Virginie	8-16/2 636	CAPA DSM-III-R	2,4 (1,4 avec sévérité)
Jeffers et Fitzgerald, 1991	Irlande, Dublin	9-12/2 029	Echelles de Rutter, entretiens diagnostiques de l'Île de Wight ICD-9	2,1
Meltzer et coll., 2000	Angleterre et Pays de Galles	5-15/10 438	SDQ, DAWBA CIM-10	5-10 ans : 1,5 ($2,6^{M}$; $0,4^{F}$) 11-15 ans : 1,4 ($2,3^{M}$; $0,5^{F}$)

^{M} : garçons ; ^{F} : filles ; ^{C} : enfant ; ^{P} : parent

1991 ; Leung et coll., 1996), les taux varient d'un facteur voisin de 10. Dans toutes les études où des taux sont fournis séparément par sexe, les taux sont 3 ou 4 fois plus élevés chez le garçon, ce qui montre que la surreprésentation du sexe masculin observée dans les centres de consultation ne reflète pas un biais de sélection. Enfin, les données à l'adolescence sont plus rares. Il semble néanmoins que, dans les études où plusieurs groupes d'âge ont été étudiés simultanément (Offord et coll., 1987 ; Velez et coll., 1989), les taux chez l'adolescent soient systématiquement plus bas.

En résumé, des données épidémiologiques solides existent pour la prévalence des TDA. Si l'on retient, pour leur définition, les conceptions strictes utilisées dans la CIM-10 et qui sont associées aux formes les plus sévères de TDA (et à celles qui bénéficieront le plus d'interventions) et qui sont proches des conceptions cliniques européennes, un taux de prévalence de 2 % pour la période de l'âge scolaire peut être avancé. Ce taux est estimé sans tenir compte du sexe ; la prévalence chez les garçons est plutôt voisine de 3-4 %, et chez les filles de 1 %. Ce taux semble fléchir à l'adolescence.

Troubles anxieux

Les peurs, les inquiétudes et les phobies sont extrêmement fréquentes chez l'enfant se développant normalement et la majorité d'entre elles n'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement de l'enfant et disparaissent avec la maturation. Cependant, certains enfants éprouvent des troubles anxieux constitués de symptômes qui sont très intenses et retentissent sur leur adaptation et/ou qui persistent anormalement longtemps et bien après l'âge auquel ces symptômes disparaissent dans le développement normal. Dans le passé, la notion de trouble émotionnel (ou celle de trouble névrotique) incluait toutes les formes d'anxiété et de perturbations affectives considérées comme une seule catégorie. Actuellement, les troubles anxieux sont séparés des troubles affectifs ou de l'humeur et sont étudiés indépendamment. Parmi les troubles anxieux, les nosographies distinguent plusieurs variantes. L'anxiété de séparation (ADS) est caractérisée par une peur intense d'être séparé des figures parentales pour des raisons aussi variées qu'improbables. Les phobies spécifiques (P) sont des peurs de stimuli circonscrits (qui changent avec l'âge : le noir, les animaux, les fantômes...) associées à un évitement des situations anxiogènes par l'enfant et/ou une gêne psychologique marquée. Les troubles anxieux généralisés (TAG) consistent en une anxiété persistante, diffuse et portant sur l'avenir, les performances passées ou le sentiment d'incompétence personnelle, généralement accompagnée de signes physiques (tension musculaire, difficultés de concentration et de sommeil, plaintes somatiques diverses). La phobie sociale (PS) consiste en une peur d'être observé et humilié par les autres dans des situations sociales (parler en public, manger devant les autres...). L'agoraphobie (A) consiste en une peur d'être éloigné de son domicile ou de se trouver dans des situations (par exemple, foules) dont il peut être

difficile de s'échapper ; ces symptômes étant ou non accompagnés d'attaques de panique (AP), une autre forme de troubles anxieux. Chacun de ces troubles est décrit en détail plus loin dans ce rapport et dans la littérature (March, 1995 ; Bernstein et coll., 1996).

Facteurs associés

L'âge de début des troubles anxieux varie en fonction du type de trouble, l'anxiété de séparation débutant fréquemment chez l'enfant jeune au début de l'âge scolaire, tandis que les troubles tels que l'agoraphobie et les phobies sociales sont rares chez l'enfant et apparaissent typiquement à l'adolescence. À l'exception de ces deux derniers troubles et des phobies spécifiques qui sont plus fréquentes chez les filles, il n'existe pas de différence marquée selon le sexe pour les autres troubles anxieux. Pour un trouble anxieux donné, la symptomatologie varie avec l'âge tant pour le nombre de symptômes anxieux (qui s'accroît avec l'âge) que pour leur phénoménologie. Par exemple, l'anxiété de séparation chez l'enfant jeune prend souvent la forme d'une peur irréaliste que quelque chose de terrible va arriver à une figure parentale tandis que, chez l'adolescent, les plaintes somatiques et le refus scolaire sont plus caractéristiques. Les taux de comorbidité entre différents types de troubles anxieux sont très élevés et il est fréquent que la symptomatologie d'un enfant remplisse les critères diagnostiques pour deux, ou plus, types de troubles anxieux ; ceci reflète dans une large mesure l'aspect arbitraire de la séparation des différents troubles anxieux et le chevauchement des critères diagnostiques d'un trouble à l'autre. Cependant, les taux de comorbidité sont élevés avec les autres troubles psychiatriques, et plus particulièrement avec les troubles de l'humeur dont les troubles anxieux apparaissent être, dans certains cas, un antécédent (Weissman et coll., 1997). Certaines caractéristiques individuelles prédisposent les enfants aux troubles anxieux, en particulier la timidité et l'inhibition comportementale (Kagan et coll., 1988) ; certaines interactions parents-enfant, et notamment certains troubles de l'attachement (Warren et coll., 1997) prédisposent à l'anxiété. Les études estimant l'incidence des troubles anxieux soit chez les enfants de parents anxieux (Turner et coll., 1987) ou chez les apparentés d'enfants anxieux (Last et coll., 1991) montrent une tendance à la concentration familiale de ces troubles. L'évolution à court terme est souvent marquée par des taux de rémission importants (Last et coll., 1996), mais, à plus long terme, des rechutes ou des exacerbations épisodiques sont fréquentes. Le pronostic lointain et les continuités avec la psychopathologie de l'adulte sont mal connus. Des traitements psychologiques efficaces (désensibilisation, thérapies comportementales...) existent pour traiter ces troubles chez l'enfant.

Données épidémiologiques

Le tableau 1.IV résume les résultats de 25 études épidémiologiques pour lesquelles des estimations de la prévalence des troubles anxieux sont disponibles.

Tableau 1.IV : Prévalence des troubles anxieux

			Prévalence (%)						
Référence	Site	Âge (ans)/N	ADS	P	PS	TAG	A	AP	ANX
Anderson et coll., 1987	Nouvelle-Zélande, Dunedin	11/792	3,5	2,4	0,9	2,9			7,4
Kashani et Orvaschel, 1988	États-Unis, Missouri	14-16/150	0,7	4,7		7,3			8,7
Offord et coll., 1987	Canada, Ontario	4-16/2 679							9,9[1]
Bird et coll., 1988	Porto-Rico	4-16/777	4,7	2,6					
Velez et coll., 1989	États-Unis, État de New York	9-12/776	25,6			19,1			14,1
		11-14	15,3			9,7			
		13-18	6,8			12,7			
		15-20	4,4			8,6			
Bowen et coll., 1990	Canada, Ontario	12-16/1 869	3,6			2,4			
Esser et coll., 1990	Allemagne, Mannheim	13/1 444							8,2[1]
McGee et coll., 1990	Nouvelle-Zélande, Dunedin	15/943	2,0	3,6	1,1	5,9			10,7
Whitaker et coll., 1990	États-Unis, New Jersey	14-17/5 108				3,7		0,6	
Kashani et Orvaschel, 1990[2]	États-Unis, Missouri	8/210	18,6	2,9	0,0	8,6			21,0
		12	8,6	2,9	1,4	11,4			(13,8)
		17	11,4	4,3	1,4	17,1			
Jeffers et Fitzgerald, 1991	Irlande, Dublin	9-12/2 029							4,7[1]
Fergusson et coll., 1993[2]	Nouvelle-Zélande, Christchurch	15/986	0,5	5,1	1,7	4,2			10,8
			(0,1)	(1,3)	(0,7)	(1,7)			(3,9)
Lewinsohn et coll., 1993b[8]	États-Unis, Oregon	15-18/1 710	0,18	1,4	0,94	0,47	0,41	0,35	3,16
			4,21	1,99	1,46	1,29	0,70	0,82	8,77
Reinherz et coll., 1993[4]	États-Unis, Boston	18/386		11,2	14,6				

Tableau 1.IV (suite)

			Prévalence (%)						
Référence	Site	Âge (ans)/N	ADS	P	PS	TAG	A	AP	ANX
Zohar et coll., 1993	Israël, recrues armée	16-17/861		16,8		0,9		0,2	
Feehan et coll., 1994	Nouvelle-Zélande, Dunedin	18/930		6,1	11,1	1,8	4,0	0,8	12,4
Fombonne, 1994a	France, Chartres	6-11/2 158							5,9[1]
Costello et coll., 1996	États-Unis, Caroline du Nord	9,11,13/1 710	3,49	0,27	0,58	1,67	0,07	0,03	5,69
Canals et coll., 1997[5]	Espagne, Catalogne	18/290		1,7 5,5		0,0 2,4	0,7 0,3	0,3 0,0	2,7 9,0
Simonoff et coll., 1997[9]	États-Unis, Virginie	8-16/2 762	7,2 1,5	21,2 4,4	8,4 2,5	10,8 4,4	2,7 1,1		35,8[1] 8,9[1]
Verhulst et coll., 1997[7]	Pays-Bas	13-18/853	0,2 1,8	0,9 12,7	0,7 9,2	0,2 3,1	- 2,6	- 0,4	1,9 23,5
Steinhausen et coll., 1998	Suisse, Zürich	7-16/1 964	0,8	5,8	4,7	2,1	1,9		11,4
Wittchen et coll., 1998[6]	Allemagne, Munich	14-24/3 021		1,8 2,3	2,6 3,5	0,5 0,8	1,6 2,6	1,2 1,6	9,3 14,4
Breton et coll., 1999[3]	Canada, Québec	6-14/2 400	2,6 0,9	4,9 1,9		3,1 2,8			9,1 4,8
Meltzer et coll., 2000	Angleterre et Pays de Galles	5-10/10 438 11-15	1,0 0,5	1,1 0,9	0,3 0,4	0,4 0,9	- 0,2	- 0,3	3,1 4,6

ADS : anxiété de séparation ; P : phobie ; PS : phobie sociale ; TAG : trouble anxieux généralisé ; A : agoraphobie ; AP : attaques de panique ; ANX : trouble anxieux
[1] : troubles émotionnels (anxieux et affectifs) ; [2] : premier taux basé sur les interviews avec les enfants, taux entre parenthèses sur celui avec les parents ; [3] : la première ligne correspond aux taux basés sur les entretiens avec l'enfant, la deuxième à ceux basés sur les entretiens avec les parents et avec un critère supplémentaire de sévérité ; [4] : les taux rapportés sont pour la vie entière ; [5] : la première ligne correspond au DSM-III-R, la deuxième à la CIM-10 ; [6] : la première ligne correspond à la prévalence annuelle, la deuxième à la prévalence sur la vie ; [7] : la première ligne correspond aux troubles identifiés par les deux informants, la deuxième ligne à ceux identifiés par l'un ou l'autre des deux informants (parent ou adolescent) ; [8] : la première ligne correspond à la prévalence actuelle, la deuxième à la prévalence sur la vie ; [9] : la première ligne correspond aux taux sans critères de sévérité, la deuxième avec un critère de sévérité

En premier lieu, plusieurs remarques s'imposent quant à la variabilité des résultats. Ces études, réalisées au cours des vingt dernières années, reposent sur des instruments et des concepts diagnostiques changeants. Les nosographies ont été largement modifiées au cours de cette période pour la définition des troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent. Par exemple, le passage du DSM-III-R au DSM-IV s'est traduit par le maintien d'une seule des trois catégories diagnostiques de troubles anxieux de l'enfant, celle d'anxiété de séparation (bien que la durée requise pour le diagnostic de ce trouble ait été augmentée de 2 à 4 semaines). La catégorie de trouble anxieux généralisé de l'enfance a disparu et ces troubles sont désormais diagnostiqués avec les mêmes critères que ceux utilisés chez l'adulte. Enfin, le trouble d'évitement a disparu et est maintenant implicitement inclus dans la catégorie de phobie sociale. Ces changements importants dans les définitions sont sans doute à l'origine d'une fluctuation importante des estimations qu'il est difficile d'interpréter.

Deuxièmement, les instruments diagnostiques utilisés dans chacune de ces enquêtes varient dans leur couverture des troubles anxieux et dans leurs propriétés psychométriques. En général, la fiabilité test-retest pour les troubles anxieux est médiocre, particulièrement chez les enfants jeunes, ce qui souligne les problèmes inhérents à l'évaluation de ces troubles, particulièrement dans un contexte épidémiologique. Troisièmement, des écarts importants dans les taux de prévalence surgissent en fonction du type d'informant utilisé (parent ou enfant) et de la façon dont les chercheurs ont résolu (ou pas) ces écarts. Par exemple, une variation de 1 à 10 dans la prévalence est observée dans une étude (Verhulst et coll., 1997) selon qu'un trouble est considéré comme présent s'il est rapporté à la fois par le parent et l'enfant, ou par l'un ou l'autre seulement. Quatrièmement, pour les troubles anxieux encore plus que pour les autres troubles, l'incorporation ou non, dans l'évaluation diagnostique, d'un critère de retentissement sur le fonctionnement général pour définir les cas explique également des variations importantes dans les résultats. Les phobies spécifiques sont un bon exemple de cela ; de nombreux enfants ont des peurs circonscrites (peur des araignées ou des serpents...) qui ne sont pas nécessairement associées à des comportements d'évitement marqués ou à un handicap majeur. Illustrant l'impact sur les taux de critères de sévérité, les taux de prévalence varient de 1 à 5 pour l'anxiété de séparation et les phobies, et de 1 à 2 ou 3 pour les phobies sociales et les troubles anxieux généralisés dans l'étude de Virginie selon que l'on introduit ou non dans la définition un critère de handicap associé (Simonoff et coll., 1997). Finalement, une dernière difficulté dans l'analyse des résultats tient au fait que très peu de travaux ont étudié l'ensemble des troubles anxieux simultanément, ce qui reflète en particulier les différences d'âge dans les échantillons (l'agoraphobie et les phobies sociales n'étant généralement étudiées que chez les adolescents). Lorsque plusieurs troubles anxieux sont étudiés, les taux de comorbidité entre les différents types de troubles anxieux ne sont pas toujours rapportés par les auteurs et, pour cette raison, il serait erroné de simplement faire la somme des

taux de prévalence, obtenus pour chacun des troubles anxieux spécifiques, pour obtenir une estimation de la prévalence de tous les troubles anxieux confondus. Certains auteurs ont néanmoins rapporté cette estimation séparément, ce qui est particulièrement utile pour faire la synthèse des études.

Dans l'ensemble, les taux de prévalence ponctuels (excluant les taux rapportés sur la vie entière) sont plus élevés pour l'anxiété de séparation (étendue : 0,1 % - 25,6 %), les phobies spécifiques (étendue : 0,3 %-21,2 %) et les troubles anxieux généralisés (étendue : 0,2 %-19,1 %). Les taux sont dans l'ensemble moins élevés pour la phobie sociale (étendue : 0,3 %-11,1 %), l'agoraphobie (étendue : 0,07 %-4 %) et le trouble attaques de panique (étendue : 0,03 %-1,2 %). Quelques études permettent d'observer les tendances liées à l'âge dans la même enquête (Velez et coll., 1989 ; Kashani et Orvaschel, 1990 ; Meltzer et coll., 2000) qui montrent une décroissance des taux de prévalence avec l'âge pour l'anxiété de séparation. Les autres tendances sont peu marquées et varient d'une étude à l'autre.

Dans 14 études, les auteurs ont estimé la prévalence des troubles anxieux, tous types confondus, et les taux varient de 1,9 % (Verhulst et coll., 1997) à 21,0 % (Kashani et Orvaschel, 1990), la majorité des études donnant des taux compris entre 5 % et 10 %. Dans cinq autres études, les estimations globables portent sur les troubles émotionnels en général (c'est-à-dire incluant aussi les troubles de l'humeur) et les estimations varient de 4,7 % (Jeffers et Fitzgerald, 1991) à 9,9 % (Offord et coll., 1987). Les études portant sur de grands échantillons et utilisant des méthodes rigoureuses et conservatrices pour le diagnostic des troubles anxieux donnent des résultats plus proches de 5 % (Costello et coll., 1996 : 5,7 % ; Simonoff et coll., 1997 : 8,9 % ; Breton et coll., 1999 : 4,8 % ; Meltzer et coll., 2000 : 3,8 %). Dans l'étude de Chartres (Fombonne, 1994a), le taux de prévalence des troubles émotionnels était de 5,9 % ; comme la prévalence des troubles dépressifs était de 0,5 %, le taux de troubles anxieux peut être estimé dans cette étude à un peu plus de 5 %, une estimation qui est parallèle à celles des autres études.

En résumé, la prévalence des troubles anxieux spécifiques est difficile à estimer avec précision. Pour les enfants d'âge scolaire, l'anxiété de séparation, les troubles anxieux généralisés et les phobies spécifiques sont responsables d'une morbidité non négligeable. Ces troubles diminuent un peu de fréquence à l'adolescence, mais d'autres troubles anxieux plus typiques de l'âge adulte (attaques de panique, phobie sociale, agoraphobie) apparaissent à cette période de la vie. Si l'on combine ensemble tous les troubles anxieux, une prévalence globale de 5 % peut être retenue entre les âges de 5 et 18 ans.

Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)

Les troubles obsessionnels compulsifs sont caractérisés par la présence intrusive d'obsessions sous la forme d'idées, de pensées, d'images ou d'impulsions

qui sont persistantes, récurrentes, et produisent une anxiété et une gêne marquées chez le sujet qui en reconnaît souvent le caractère incongru. Les obsessions les plus fréquentes concernent la contamination par les germes, la symétrie, ou les catastrophes. Elles sont souvent accompagnées de compulsions qui sont des actes destinés à réduire l'anxiété engendrée par les obsessions (si l'obsession consiste à penser qu'une porte n'est pas fermée, la vérification itérative qui s'ensuit aide à réduire l'anxiété associée à la pensée obsédante). Les compulsions les plus fréquentes sont des rituels de lavage, de vérification, de comptage, ou de toucher. Les symptômes des TOC sont remarquablement similaires chez l'adulte et chez l'enfant ou l'adolescent. Chez le jeune toutefois, la perception du caractère inapproprié des symptômes (égodystonie) peut manquer.

Facteurs associés

L'étude des TOC chez les adultes montre que les premiers symptômes sont apparus dans un tiers à la moitié des cas avant l'âge de 15 ans bien que les TOC soient rares dans la période prépubertaire. Les TOC touchent les deux sexes également, mais une prépondérance de ces troubles chez les garçons a été notée dans les formes infantiles. Les symptômes évoluent sur un mode progressif et leur présence reste longtemps déguisée ; quand les symptômes s'aggravent, l'entourage se laisse parfois entraîner dans les rituels et compulsions de l'enfant. Les TOC sont souvent associés à une importante anxiété et à des dépressions secondaires qui surviennent au cours de l'aggravation des symptômes. Les tics sont souvent retrouvés chez les mêmes enfants et la combinaison des deux troubles psychiatriques s'observe également chez les apparentés. Dans une petite proportion de cas (5 %), les TOC peuvent survenir brutalement après des infections streptococciques et au décours d'une réponse immunitaire anormale. Les TOC sont persistants et les études longitudinales montrent des taux bas de rémission au suivi. Les traitements reposent surtout sur des combinaisons de thérapies comportementales et de médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Données épidémiologiques

L'incidence des TOC a été évaluée dans une étude longitudinale (Valleni-Basile et coll., 1996) et des risques de 0,7 % (IC à 95 % : 0,12-1,34) pour les TOC et de 8,4 % (IC à 95 % : 4,99-11,77) pour les TOC infracliniques sur un an ont été estimés ; cependant, la petite taille de l'échantillon et la durée très courte de l'étude rendent ces estimations difficilement utilisables.

Les autres données épidémiologiques viennent de 14 études de prévalence dont les résultats sont résumés dans le tableau 1.V.

La plupart de ces études se sont concentrées sur les adolescents âgés de 13 ans ou plus. Les taux varient de 6/10 000 à 4 % pour la prévalence actuelle, et une

Tableau 1.V : Prévalence des troubles obsessionnels compulsifs

Référence	Site	Âge/N	Instruments Diagnostic	Prévalence[1] (%)	M/F (prévalence ou N)
Flament et coll., 1988	États-Unis, New Jersey	14-18/5 108	Leyton Inventory, DICA DSM-III	1,0 1,9^{LT}	11/9
Zohar et coll., 1992	Israël, recrues armée	16-17/562	STOBS DSM-III-R	3,56^{LT} « infra-clinique » 1,25	4,5^{LT}/1,63^{LT}
Zohar et coll., 1993	Israël, recrues armée	16-17/861	STOBS DSM-III-R	2,3^{LT} « infra-clinique » 4,0^{LT}	2,4^{LT}/2,4^{LT} « infra-clinique » 4,1^{LT}
Reinherz et coll., 1993	États-Unis, nord-est	17-18/384	YSR, Rosenberg, DIS DSM-III-R	1,3 2,1^{LT}	2/6
Lewinsohn et coll., 1993b	États-Unis, Oregon	14-18/1 710	CES-D, BDI, K-SAD DSM-III-R	0,06 0,53^{LT}	0,0/0,11 0,73/0,34
Valleni-Basile et coll., 1994	États-Unis, sud-est	12-14/3 283	CES-D, K-SADS, CGAS DSM-III	2,95 « infra-clinique » 19,28	3,26/2,64 18,83/19,72
Douglass et coll., 1995	Nouvelle-Zélande, Dunedin	18/930	DIS DSM-III-R	3,98	15/22
Costello et coll., 1996	États-Unis, Caroline du Nord	9, 11, 13/4 500	CBCL, CAPA DSM-III-R	0,17	0,20/0,14
Verhulst et coll., 1997	Pays-Bas, 4 régions	13-18/853	CBCL, YSR, DISC-C et -P DSM-III-R	Adolescent ou parent : 1,0 Adolescent : 0,9 Parent : 0,2	
Canals et coll., 1997	Espagne, Catalogne	18/290	SCAN ICD-10, DSM-III-R	ICD-10 : 1,4 DSM-III-R : 0,7	2,1/0,6 1,4/0,0
Steinhausen et coll., 1998	Suisse, Zurich	7-16/1 964	CBCL, YSR, DISC-P	0,21	
Wittchen et coll., 1998	Allemagne, Munich	14-24/3 021	CIDI-M DSM-IV	0,6 0,7^{LT}	0,4/0,8 0,5^{LT}/0,9^{LT}
Maina et coll., 1999	Italie, Piémont	17/1 883	DIS DSM-III	2,0 2,6^{LT}	2,0^{M} 2,6$^{LT, M}$ sous-seuil : 12,3^{M}
Heyman et coll., 2001	Grande-Bretagne	5-15/10 438 5-7 8-10 11-12 13-15	DAWBA ICD-10	0,25 0,026 0,14 0,21 0,63	0,26/0,24

[1] : Les taux de prévalence sont pour la période actuelle, sauf mention contraire (LT : taux pour la vie entière) ; M : garçons

valeur moyenne de 1 % peut être retenue. Les taux sont très voisins chez les garçons et chez les filles. En général, le nombre de sujets identifiés dans les enquêtes comme ayant un TOC dépasse rarement la vingtaine, ce qui empêche d'étudier plus finement les variations des taux en fonction de l'âge et du sexe et limite considérablement la possibilité d'examiner les facteurs de risque associés à ce trouble. Les quelques études portant sur des échantillons de jeunes adolescents ou d'enfants d'âge scolaire donnent des estimations plus basses des taux de prévalence qui ne dépassent pas 0,2 % en dessous de 12 ans. Une étude anglaise récente d'un grand échantillon représentatif des enfants de 5 à 15 ans (Heyman et coll., 2001) permet d'examiner les tendances liées à l'âge dans la même étude et montre une croissance exponentielle des taux entre les tranches d'âge 5-7 ans et 13-15 ans. Les études montrent aussi qu'une relativement faible proportion de jeunes souffrant d'un TOC sont en contact avec des services, spécialisés ou non, alors que des traitements efficaces sont désormais disponibles.

En résumé, les TOC sont des troubles relativement rares et qui sont plus typiques de la seconde partie de l'adolescence. Un taux de prévalence de 1 % peut être retenu pour les adolescents de 13 à 18 ans tandis qu'un taux beaucoup plus bas (0,15 %) paraît s'appliquer aux enfants de 8 à 12 ans. La prévalence chez les enfants plus jeunes est négligeable.

Troubles de l'humeur

Le terme de dépression est utilisé de manière polysémique tant dans la littérature générale que dans les journaux professionnels. Au moins trois usages techniques du terme dépression sont repérables. Le premier est celui d'humeur dépressive, un état psychologique non pathologique, qui fait partie de l'expérience commune et est particulièrement fréquent au cours de l'adolescence. La deuxième définition est celle d'un syndrome dépressif consistant en une constellation de symptômes (humeur dépressive, troubles du sommeil, fatigue...) qui tendent à être rapportés simultanément par certains sujets, notamment lorsqu'ils remplissent des autoquestionnaires. Les analyses factorielles de questionnaires généraux portant sur la psychopathologie identifient ces syndromes ou « facteurs » dépressifs sur la plupart des instruments disponibles. Un score élevé sur ces facteurs permet de définir ce syndrome et d'identifier des sujets présentant un niveau élevé de symptomatologie dépressive. Cependant, cette définition est fondée sur la présence de symptômes seulement ; en outre, la différenciation entre symptômes dépressifs et symptômes anxieux n'est généralement pas bonne dans ces analyses factorielles. Le troisième niveau de définition est celui de la dépression clinique au sens du diagnostic psychiatrique. Cette définition repose sur trois éléments : la présence d'une constellation de symptômes dépressifs, leur persistance sur plusieurs semaines (au moins deux semaines) et un retentissement sur le fonctionnement social

général (baisse de rendement, difficultés relationnelles, isolement, incapacité à remplir son rôle social habituel...). Les formes cliniques les plus communes de dépression sont la dépression majeure et le trouble dysthymique. Les critères diagnostiques pour ces formes cliniques de troubles de l'humeur chez l'enfant sont les mêmes que ceux utilisés chez l'adulte, à quelques modifications mineures près. Avant les années 1980, le diagnostic de trouble dépressif était rarement posé chez les enfants et les adolescents ; certaines théories prévoyaient qu'en raison de l'immaturité psychologique des enfants, l'expérience de la dépression ne pouvait s'observer. Cependant, afin de rendre compte de l'observation dans certaines populations cliniques de manifestations dépressives variées, plusieurs auteurs utilisèrent des concepts tels que « dépression masquée » ou « équivalent dépressif » pour les désigner. Cependant, ces concepts, trop vagues et mal définis, furent bientôt abandonnés. Avec le développement des études épidémiologiques, des instruments de diagnostic standardisés et des systèmes de critères diagnostiques fiables, il apparut vite que les troubles dépressifs survenaient chez les enfants et les adolescents pour peu qu'on les recherche, et que, si des différences liées à l'âge existent dans la phénoménologie des manifestations dépressives, le diagnostic de ces troubles peut néanmoins être fait avec les mêmes méthodes que chez l'adulte. Depuis 1980, le nombre de travaux sur la dépression chez les jeunes a augmenté de façon exponentielle.

Facteurs associés

Les troubles de l'humeur sont généralement rares dans la période prépubertaire et l'incidence de ces troubles augmente très vite au cours de l'adolescence. Dans l'enfance, il ne semble pas exister de prépondérance particulière dans le sexe féminin, mais, aux environs de 14-15 ans, la plupart des travaux menés dans des groupes de consultants ou dans la population générale montrent l'établissement de la prépondérance des filles pour ces troubles (2 :1), typique de l'âge adulte. Les épisodes dépressifs majeurs ont une durée moyenne de neuf à dix mois tandis que les troubles dysthymiques sont, par définition, de durée plus longue. L'âge moyen d'apparition des troubles dysthymiques semble, dans certains travaux, se situer au milieu de l'enfance (Kovacs et coll., 1994) et ils conduiraient, après un délai de trois ans et en l'absence de traitement, à des formes plus typiques de dépression majeure. Les troubles dépressifs surviennent dans la majorité des cas avec d'autres troubles comorbides, particulièrement les troubles anxieux (environ 50 % à 60 % des cas). Les dépressions s'observent comme une complication fréquente survenant dans l'évolution de la plupart des autres troubles psychiatriques. Les troubles dépressifs ont une tendance importante à la récidive, tant dans la période de l'adolescence qu'à l'âge adulte. Plusieurs études ont suivi des échantillons d'enfants et adolescents déprimés sur des durées de quinze à vingt ans (Harrington et coll., 1990 ; Weissman et coll., 1999 ; Fombonne et coll., 2001c et d) et ont démontré le risque élevé de rechute dépressive au cours de la vie

adulte à la suite d'un épisode dépressif dans l'enfance. Cette continuité de la dépression du jeune à celle de l'adulte parait plus forte pour la dépression de l'adolescent alors que les dépressions survenant chez les enfants d'âge scolaire sont associées à des évolutions plus diverses (Rende et coll., 1997 ; Weissman et coll., 1999). Les conséquences des dépressions chez les jeunes sont nombreuses, avec une augmentation des taux de suicide, un risque plus élevé d'échec scolaire et de désinsertion sociale, et des difficultés de relations interpersonnelles. Les dépressions ont une concentration familiale élevée et le facteur de risque le plus prédictif de la survenue d'un épisode dépressif chez un adolescent est la présence d'une histoire de trouble affectif chez un des parents (Petersen et coll., 1993).

Données épidémiologiques

Les résultats de 17 études épidémiologiques récentes menées chez des adolescents sont résumés dans le tableau 1.VI et ceux de 5 études menées chez les enfants dans le tableau 1.VII. En analysant ces études, plusieurs aspects méthodologiques doivent être gardés à l'esprit. En dépit de la variabilité des instruments et critères diagnostiques utilisés, les définitions des troubles dépressifs sont relativement stables d'une étude à l'autre. En revanche, les études ayant adopté un protocole en deux phases ont reposé, pour la phase de dépistage, sur des instruments différents dont les qualités (sensibilité notamment) varient énormément d'un instrument à l'autre. Relativement peu d'études ont utilisé des instruments de dépistage spécifiques des troubles de l'humeur (CESD ou *Center for epidemiologic studies depression scale*, BDI ou *Beck depression inventory*, CDI ou *Children's depression inventory*, MFQ ou *Mood and feelings questionnaire*...) ; les études qui l'ont fait aboutissent en général à des taux de prévalence supérieurs, comme dans le cas de la seule étude française disponible qui fournit un taux de 4,4 % (Bailly et coll., 1992). Les autres études ont utilisé des instruments de dépistage généralistes dont les performances sont en général meilleures pour les troubles du comportement que pour les troubles émotionnels. En conséquence, il est possible que les taux de dépression soient ainsi sous-estimés et que les taux de comorbidité observés, notamment avec les troubles externalisés, soient surévalués. Deuxièmement, les taux de prévalence sont rapportés pour des périodes très différentes, allant des trois derniers mois à la vie entière. Évidemment, compte tenu de la nature épisodique de la dépression et de sa durée moyenne relativement brève, le choix de la période de prévalence a une influence considérable sur les estimations. Enfin, comme pour les troubles anxieux, il existe une différence importante entre les taux selon la source d'information utilisée. Lorsque les sujets jeunes eux-mêmes sont interrogés, les taux sont en général plus élevés que ceux dérivant des entretiens avec les parents. La nature subjective de plusieurs symptômes dépressifs (humeur dépressive, pessimisme, idées suicidaires), ainsi que la distance émotionnelle croissante séparant les adolescents de leurs parents expliquent ces écarts. La combinaison des deux sources d'information

entre elles conduit à des taux plus élevés, mais la validité d'estimations obtenues de la sorte reste incertaine.

La prévalence de la dépression majeure chez l'adolescent (tableau 1.VI) varie de 0,03 % (Costello et coll., 1996) à 4,4 % (Bailly et coll., 1992) pour la période des trois derniers mois, de 0,4 % à 3,6 % (Verhulst et coll., 1997) pour les six derniers mois, et de 2,2 % (Fergusson et coll., 1993) à 16,7 % (Feehan et coll., 1994) pour les douze derniers mois.

Les taux de prévalence sur la vie varient, eux, de 4 % (Whitaker et coll., 1990) à 18,5 % (Lewinsohn et coll., 1993b). Ces derniers taux sont cependant difficiles à interpréter chez les adolescents, car la possibilité de mesurer rétrospectivement, sur de longues périodes, l'incidence de manifestations psychopathologiques de ce genre n'a pas été validée. En fait, certaines études montrent que le souvenir des épisodes symptomatiques antérieurs est très flou chez les jeunes (et aussi chez les adultes) quand on remonte à plus de trois mois avant la date de l'entretien (Angold et coll., 1996). Si l'on s'en tient aux prévalences estimées au cours des trois-douze derniers mois, les taux fluctuent autour d'une valeur moyenne de 3 %. L'analyse des taux par sexe (tableau 1.VI, colonne de droite) confirme la prépondérance des filles à l'adolescence ; tous les *odds-ratio* sont supérieurs à 1, et indiquent un risque en moyenne deux fois plus élevé chez les filles.

Les études faites chez l'enfant d'âge scolaire sont plus rares (tableau 1.VII).

Les taux de prévalence pour la dépression majeure varient de 0,2 % à 1,1 % ou 3,4 % selon que l'on retient les taux calculés d'après les entretiens avec les parents ou avec les enfants. Dans tous les cas, le taux médian est de 0,5 % dans cette série d'enquêtes. Contrairement aux tendances observées chez l'adolescent, les rapports filles/garçons semblent indiquer une légère tendance à avoir un peu plus de garçons atteints ; les échantillons sont néanmoins de très petite taille et l'interprétation de ce rapport filles/garçons est donc incertaine.

Le tableau 1.VIII souligne l'importance de la comorbidité entre troubles dépressifs et autres troubles psychiatriques.

Environ 75 % des sujets ayant un trouble dépressif ont aussi un autre trouble psychiatrique. Parmi les troubles comorbides, les troubles anxieux sont de loin les plus fréquents (taux médian : 53 %).

Le tableau 1.IX résume enfin les données sur les troubles dysthymiques.

L'évaluation de ces troubles, tant dans les contextes cliniques que dans les enquêtes épidémiologiques, est difficile car elle repose sur la mise en évidence rétrospective d'un *pattern* de troubles dépressifs évoluant sur un mode plus mineur que la dépression franche, et depuis longtemps (au moins une année). En outre, les études ne font pas toujours la distinction entre trouble dysthymique primaire et ceux compliqués par la surimposition de troubles dépressifs majeurs (appelés dépression « double »). L'inspection des taux de prévalence

Tableau 1.VI : Prévalence de la dépression majeure de l'adolescent : résultats des études récentes

							Prévalence (%)						
							Selon la durée (mois)				Par sexe		
Référence	Site	Âge (ans) N	Échantillonage Année	Protocole	Instruments Diagnostic	Informants Taux de refus (%)	< 3	6	12	LT	M	F	OR
Feehan et coll., 1994	Nouvelle-Zélande, Dunedin	18 930	Cohorte de naissance 1990-1991	Entretiens systématiques	DIS/ DSM-III-R	C 9	3,4		16,7		2,94 12,0	3,96 21,8	1,4 2,1
Garrison et coll., 1992	États-Unis, Caroline du Sud	12-14 3 283	Écoles 1986-1988	Deux phases	CES-D/K-SADS CGAS, DSM-III	C,P 2,0 27,0					$4,7^{C}$ $5,1^{P}$ $9,0^{C,P}$	$7,2^{C}$ $2,3^{P}$ $8,9^{C,P}$	
Whitaker et coll., 1990	États-Unis, New Jersey	14-17 5 108	Écoles 1984-1985	Deux phases	BDI,LOI,EAT,ESI/ CCI, CGAS, DSM-III	C 9,0				4,0	2,9	4,5	2,9
Verhulst et coll., 1997	Pays-Bas	13-18 853	Foyers 1993	Deux phases	CBCL,YSR,TRF/ DISC-C et -P, DSM-III-R, CGAS	C, P, T 16,8		$2,8^{C}$ $1,3^{P}$ $3,6^{CouP}$ $0,4^{CetP}$					ns
Monck et coll., 1994	Grande-Bretagne, Londres	15-20 529	Registres de généralistes 1985	Deux phases	EAT,GOSMQ/ CIS	C, P 18,0			10,6			10,6	
Cooper et Goodyer, 1993	Grande-Bretagne, Cambridge	11-16 1 060	Écoles	Deux phases	MFQ,BSQ/ EDE, DISC, DSM-III-R	C 0,5 2,0	3,6		6,0			3,6 6,0	
Fergusson et coll., 1993	Nouvelle-Zélande, Christchurch	15 986	Cohorte de naisance 1992	Entretiens systématiques	SREF,RAPI/ DISC, DSM-III-R	C, P 12,0	$0,7^{C}$ $0,5^{P}$		$4,2^{C}$ $2,2^{P}$		3,2	11,1	3,0
Reinherz et coll., 1993	États-Unis, Boston	18 385	Panel 1990	Entretiens systématiques	Rosenberg,YSR/ DIS, DSM-III-R	C 4,0	2,9	6,0		9,4	5,1	13,7	2,9

Tableau 1.VI (suite)

							Prévalence (%)						
							Selon la durée (mois)				Par sexe		
Référence	Site	Âge (ans) N	Échantillonage Année	Protocole	Instruments Diagnostic	Informants Taux de refus (%)	< 3	6	12	LT	M	F	OR
Bailly et coll., 1992	France	14-23 744	Écoles	Deux phases	CES-D/ Clinical,DSM-III-R	C 2,5	4,4				4,1	4,7	ns
Lewinsohn et coll., 1993 b	États-Unis, Oregon	15-18 1 710	Lycées 1987-1989	Entretiens systématiques	CES-D, BDI/ K-SADS, DSM-III-R	C 39,0	2,6			18,5	1,7 11,6	3,4 24,8	2,0
Costello et coll., 1996	États-Unis, Caroline du Nord	9-13 4 067	Cohortes successives (traduire)	Deux phases	abb CBCL/ CAPA, DSM-III-R	C, P 4,2 20,4	0,03				0	0,07	
Simonoff et coll., 1997	États-Unis, Virginie	8-16 2 741	Jumeaux, longitudinal	Entretiens systématiques	CAPA, DSM-III-R	C, P 25,4	1,2				1,2	1,2	Ns
Steinhausen et coll., 1998	Suisse, Zurich	7-16 1 964	Écoles 1995	Deux phases	CBCL, YSR, DISC-P, DSM-III-R	P ?		0,66					
Canals et coll., 1997[1]	Espagne, Catalogne	18 290	Écoles	Longitudinal	SCAN DSM-III-R et ICD-10	C 50,0	2,4 3,4				1,4 2,9	3,3 3,9	
Breton et coll., 1999	Canada, Québec	12-14 825	Foyers 1992	Entretiens systématiques	DISC-2/ DSM-III-R	C, P 16,5		$3,4^{C}$ $2,7^{P}$			0,9	2,9	6,6
Fombonne et coll.,2002[2]	Grande-Bretagne	13-15 2 624	Foyers 1999	Entretiens systématiques	SDQ, MFQ, DAWBA, ICD-10	C, P, T	1,9 2,5				1,5 2,2	2,2 2,8	1,5 1,3
Oldehinkel et coll., 1999	Allemagne, Munich	14-17 1 395	Registre des habitants 1995	Longitudinal	M-CIDI DSM-IV	C $25,7^{baseline}$ $12,0^{follow-up}$			3,4 6,8	6,7	2,4 5,4 4,7	4,5 8,0 8,9	
		16-19 1 228								12,2	9,1	15,4	

C : enfant ; P : parent ; T : enseignant ; LT : prévalence sur la vie ; [1] : le deuxième taux inclut les dépressions NOS dans la définition ; [2] : le premier taux correspond au DSM-III-R et le deuxième à la CIM-10

Tableau 1.VII : Prévalence de la dépression chez l'enfant : résultats des enquêtes récentes

Référence	Site	Âge/N	Échantillonnage	Protocole	Instruments Diagnostic	Informants	Taux de refus (%)	Prévalence (%) EDM à 3 mois	Ratio F/M
Polaino-Lorente et Domenech, 1993	Espagne	8-11/6 432	Écoles	Deux phases	CDI,CBCL,DSST CDRS-R/DSM-III	C, P, T, pairs	0,6 9,7	1,8[C] 0,6[M]	?
Breton et coll., 1999[1]	Québec	6-11/1 575	Foyers	Entretiens systématiques	Dominique DSM-III-R	C, P, T		3,4[C] 1,1[P]	0,66 0,76
Fombonne, 1994b	France	6-11/2 550	Écoles	Deux phases	CBCL, Rutter-B IOW interview	P, T	11,5	0,5[P]	0
Puura et coll., 1997	Finlande	8-9/5 813	Écoles	Deux phases	CDI, Rutter A2 et B2 DISC1-C, entretiens Île de Wight/ DSM-III	C,P	2,2	0,48	
Fombonne et coll., 2002[2]	Grande-Bretagne	5-12/7 814	Foyers	Entretiens systématiques	SDQ, MFQ DAWBA/ ICD-10	C, P, T		0,19 (0,23)	0,83 (1,33)

C : enfant ; P : parent ; T : enseignant ; M : plusieurs informants ; F/M : filles/garçons
[1] : la prévalence est pour les 6 derniers mois dans cette étude ; [2] : le deuxième taux inclut les dépressions non majeures dans la définition

Tableau 1.VIII : Comorbidité et dépression à l'adolescence

		Pourcentage de sujets avec			
Référence	Site	Anxiété	Troubles de la conduite	Abus de substances	Au moins un trouble comorbide
Garrison et coll., 1992	États-Unis, Caroline du Sud				78,0
Lewinsohn et coll., 1993b	États-Unis, Oregon	21,0	12,4	20,1	42,8
Feehan et coll., 1994	Nouvelle-Zélande, Dunedin	50,3	7,2	16,8	52,1
Costello et coll., 1996	États-Unis, Caroline du Nord	44,8			79,3
Verhulst et coll., 1997	Pays-Bas	52,9			76,5
Simonoff et coll., 1997	États-Unis, Virginie	77,0			
Steinhausen et coll., 1998	Suisse, Zürich	85,0			85,0

suggère cependant que les troubles dysthymiques sont relativement peu fréquents, avec une prévalence moyenne avoisinant les 1 %. Comme ces troubles surviennent souvent en association avec les dépressions majeures, la place supplémentaire qui doit leur être accordée dans la morbidité globale attribuable aux troubles dépressifs paraît très limitée.

Changements séculaires

L'observation que les taux de prévalence sur la vie entière des troubles dépressifs étaient plus élevés dans les cohortes nées plus récemment (Klerman, 1988), et spécialement dans l'après-guerre, a soulevé des questions sur l'augmentation de l'incidence de ces troubles. Les analyses détaillées de cette hypothèse (Fombonne, 1995b et 1999b ; Weissman et coll., 1999) ont recensé ce phénomène dans la plupart des pays où des enquêtes de prévalence ont été conduites sur la population adulte. La figure 1.2 montre les résultats typiquement observés dans ces enquêtes récentes. La prévalence sur la vie est plus élevée dans les cohortes nées récemment que dans les cohortes les plus âgées, et une proportion plus grande de sujets jeunes a souffert de dépression à tout âge par rapport aux personnes plus âgées. Ces données dérivent d'évaluations rétrospectives par les sujets interrogés sur leurs expériences psychologiques passées et il se pourrait que les personnes âgées aient oublié leurs épisodes dépressifs passés ou bien qu'une mortalité ou institutionnalisation différentielle liée à la dépression contribuent à créer ces différences entre cohortes. Diverses analyses (Simon et Von Korff, 1992 ; Lewinsohn et coll., 1993a) ont montré que ces artefacts ne pouvaient à eux seuls expliquer ces résultats. En

Tableau 1.IX : Prévalence des troubles dysthymiques chez l'enfant et l'adolescent

Référence	Âge (ans)	N	Prévalence (%)	Sex ratio M/F
Chez l'enfant				
Anderson et coll., 1987	11	792	1,26	1,92-0,53 (8 M-2 F)
Polaino-Lorente et Domenech, 1993[4]	8-11	6 432	6,4 3,0	
Puura et coll., 1997	8-9	5 813	0,06	
Chez l'adolescent				
Whitaker et coll., 1990	14-17	5 108	4,9	$3{,}6^{M}$-$5{,}3^{F}$ (4 M/19 F)
Garrison et coll., 1992[1]	12-14	3 283	-	C : $3{,}34^{M}$-$3{,}46^{F}$; P : $4{,}40^{M}$-$1{,}54^{F}$; C + P : $7{,}98^{M}$-$5{,}0^{F}$
Costello et coll., 1996	9-13	4 500	0,13	$0{,}20^{M}$-$0{,}07^{F}$ (3 M/1 F)
Verhulst et coll., 1997[2]	13-18	853	$2{,}3^{P\ ou\ C}$ $0{,}3^{P\ et\ C}$	NS
Fergusson et coll., 1993	15	986	$0{,}4^{C}$ $0{,}1^{P}$	
Lewinsohn et coll., 1993b	15-18	1 710	0,53 $3{,}22^{LT}$	$0{,}49^{M}$-$0{,}56^{F}$ $2{,}32^{LT,M}$-$4{,}04^{LT,F}$
Feehan et coll., 1994	18	930	3,2	$1{,}9^{M}$-$4{,}62^{F}$ (9 M/21 F)
Canals et coll., 1997[3]	18	290	5,8 6,5	$2{,}9^{M}$-$8{,}5^{F}$ $2{,}9^{M}$-9,8
Steinhausen et coll., 1998	7-16	1 964	0,19	
Oldehinkel et coll., 1999	14-17	1 228	1,6 $1{,}7^{LT}$	$0{,}4^{M}$-$2{,}3^{F}$; $1{,}1^{LT,M}$-$2{,}3^{LT,F}$

M : garçons ; F : filles ; P : parent ; C : enfant, LT : prévalence sur la vie

[1] : les taux incluent aussi les cas de « dépression double » (ie les sujets ayant un diagnostic de trouble dysthymique et de dépression majeure). Les taux (basés sur les deux informants : C + P) de « dépression double » seulement sont de 2,69 % chez les garcons et de 2,97 % chez les filles ; [2] : le premier taux correspond à un trouble identifié par l'un ou l'autre des deux informants, le taux entre parenthèses à un trouble identifié par les deux informants ; [3] : la première ligne correspond au DSM-III-R, la deuxième à la CIM-10 ; [4] : le premier taux correspond à un trouble identifié par l'interview de l'enfant seulement, le deuxième à un trouble identifié par plusieurs informants

outre, la même augmentation est trouvée dans des études qui diffèrent par leur instrumentation et leur protocole. Ainsi, dans des études prospectives, l'incidence de la dépression augmente également (Hagnell et coll., 1982) ; de même, les taux de symptomatologie dépressive dans des échantillons représentatifs d'enfants étudiés avec treize ans d'écart ont aussi augmenté (Achenbach et Howell, 1993). Parce que les résultats d'études menées avec des protocoles, des instruments, et des échantillons différents convergent dans la même

direction (Fombonne, 1994b), il est raisonnable de conclure que la dépression est plus fréquente qu'elle ne l'a été. Il n'est cependant pas possible d'estimer par quel facteur le risque dépressif a été multiplié. De même, cette augmentation de prévalence n'est sans doute pas spécifique à la dépression. Pendant les cinquante dernières années, la prévalence d'autres problèmes psychiatriques a également augmenté sans aucun doute, notamment le suicide, les troubles du comportement et la criminalité, et l'abus de substances psychoactives ; ceci dans la plupart des populations (Rutter et Smith, 1995). Les dépressions survenant fréquemment en association avec d'autres troubles psychiatriques, il est possible que l'incidence croissante de ces derniers explique, au moins en partie, l'incidence croissante de la dépression.

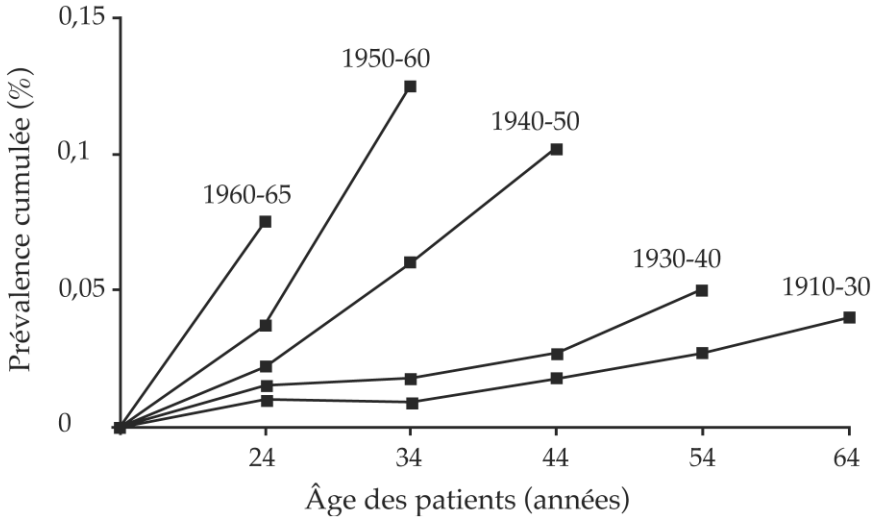


Figure 1.2 : Prévalence sur la vie de la dépression majeure par cohortes de naissance (données hypothétiques dérivées d'une étude transversale) (Fombonne, 1999b)

En résumé, la dépression reste rare chez l'enfant de moins de 12 ans et sa prévalence peut être estimée à 0,5 %. Les taux de dépression augmentent à l'adolescence et une prévalence moyenne de 3 % pour les adolescents de 12 à 18 ans peut être avancée. La prévalence des autres formes de troubles dépressifs est mal connue, bien que, pour la dysthymie, la prévalence semble avoisiner 1 %. Cependant, comme la dysthymie est souvent associée à la dépression majeure, il est difficile, dans l'état actuel de nos connaissances, d'estimer sa fréquence propre, en dehors de son association à d'autres troubles de l'humeur.

Troubles des conduites alimentaires (anorexie et boulimie)

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) peuvent être définis de façon catégorielle comme l'illustrent les diagnostics d'anorexie mentale et de boulimie trouvés dans les nosographies actuelles. L'autre approche, dimensionnelle, considère les symptômes constitutifs des TCA comme faisant partie d'un *continuum* de comportements allant du normal jusqu'au pathologique, dont ils représentent des déviations quantitatives extrêmes.

L'anorexie mentale est définie par un refus de maintenir le poids au-dessus d'un certain seuil minimum normal pour l'âge et la taille, par une peur intense de gagner du poids ou de devenir gros(se), une distorsion de l'image corporelle et de la forme du corps et, chez les filles, par la présence d'une aménorrhée pendant au moins trois cycles consécutifs. La boulimie est définie par des épisodes récurrents de fringale alimentaire au moins deux fois par semaine pour une durée de trois mois, par un sentiment de perte de contrôle sur le comportement alimentaire au cours des épisodes de fringale, par l'utilisation régulière de laxatifs ou de diurétiques, de vomissements induits, de régimes ou jeûnes stricts, ou d'exercice physique intense pour lutter contre la prise de poids, et par une préoccupation persistante sur la forme et le poids du corps. Dans 30 % à 50 % des cas, la boulimie survient pendant ou après une période d'anorexie. Les critères diagnostiques des TCA ont changé au cours de la récente décade et la comparaison des résultats d'une étude à l'autre doit en tenir compte. Ainsi, le critère de perte de poids était de 25 % dans le DSM-III et de 15 % dans le DSM-III-R pour le diagnostic d'anorexie. Pour la boulimie, la définition plus large du DSM-III ne requérait pas le critère de fréquence des épisodes de fringale introduit depuis lors dans le DSM-III-R et le DSM-IV. En outre, la validité de ces critères diagnostiques n'a pas été fermement établie dans les pays non occidentaux.

Facteurs associés

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) apparaissent rarement avant la puberté et surviennent typiquement dans la seconde moitié de l'adolescence. L'âge moyen de début est de 16-17 ans pour l'anorexie mentale et de 19-20 ans pour la boulimie. L'anorexie et la boulimie surviennent donc à deux périodes de l'adolescence marquées par des transitions et des tâches développementales différentes. Les TCA sont dix fois plus fréquents chez les jeunes femmes que chez les hommes. La prévalence des TCA est probablement plus élevée dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. Les TCA sont souvent associés à d'autres manifestations psychiatriques, particulièrement la symptomatologie dépressive et anxieuse. La sévérité des perturbations biologiques et somatiques peut entraîner la nécessité d'hospitalisations en milieu spécialisé. Les études longitudinales (Steinhausen et coll., 1991 ; Strober et coll., 1997) montrent une normalisation symptomatique dans environ la moitié des cas, mais il persiste souvent des difficultés interpersonnelles

importantes. Environ 20 % des sujets ont un pronostic général médiocre. Les anciennes anorexiques ont aussi des taux de fertilité réduits, un risque élevé d'avoir des complications obstétricales, des enfants de petit poids de naissance, et des perturbations de la relation précoce mère-enfant lorsqu'elles deviennent mères. Le ratio standardisé de mortalité a été estimé à 6, cet excès de décès étant principalement attribuable aux complications proprement médicales de l'anorexie et aux suicides. Le pronostic de la boulimie est moins bien connu, mais paraît meilleur. Les TCA représentent néanmoins une source importante de morbidité médicale et psychiatrique chez les jeunes filles.

Données épidémiologiques

Plusieurs revues des données épidémiologiques sur les troubles des conduites alimentaires peuvent être consultées (Fairburn et Beglin 1990 ; Hsu, 1990 ; Fombonne, 1995c et d et 1996 ; King 1998 ; Flament et Jeammet, 2000). Les données épidémiologiques sur l'anorexie mentale viennent principalement de deux sources. En premier lieu, des études ont été faites à partir de registres psychiatriques ou de données d'admission dans des hôpitaux. L'avantage de cette approche est qu'elle permet de calculer des taux d'incidence et d'en surveiller les changements dans le temps. L'interprétation des résultats doit tenir compte du fait que seuls les cas traités sont disponibles, et que les concepts et critères diagnostiques ainsi que la proportion de cas traités peuvent changer au fil des ans. Le tableau 1.X résume les données de seize études ayant estimé l'incidence de l'anorexie mentale chez des jeunes femmes (sauf mention contraire).

Tous les taux ne sont pas rapportés à des groupes d'âge et de sexe comparables, ce qui limite l'interprétation qu'on peut en faire. Chez les jeunes femmes, cependant, les taux varient de 0,117/100 000/année chez les adolescentes australiennes (Ben-Tovim et Morton, 1990) à 69,4/100 000/année dans l'étude de la Mayo Clinic (Lucas et coll., 1991). Les intervalles de confiance sont souvent très larges, reflétant le petit nombre de cas (médiane : 53) généralement disponibles dans chaque étude. Les taux d'incidence sont de manière constante plus élevés dans la tranche d'âge des 15-19 ans et les taux sont dix fois supérieurs chez les femmes que chez les hommes. Compte tenu de l'hétérogénéité des méthodologies, il est difficile d'extrapoler les estimations de l'incidence à d'autres populations. Lorsque les facteurs méthodologiques sont pris en considération, il ne semble pas y avoir d'augmentation séculaire de l'incidence de l'anorexie mentale (voir Fombonne, 1995d).

Le deuxième type d'études consiste en études de prévalence. Le tableau 1.XI donne les résultats de 35 études de prévalence.

Les taux varient de 0 % (Suzuki et coll., 1990) à 1,3 % (Rathner et Messner, 1993). Les deux études avec les taux les plus élevés sont basées sur de très petits nombres (3 cas dans Rathner et Messner, 1993 ; et 23 cas dans Rastam

Tableau 1.X : Incidence de l'anorexie mentale chez les femmes

Référence	Site Période	Diagnostic	Âge (ans)	Incidence (/100 000)	Nombre total de cas (femmes)
Nielsen, 1990[1]	Danemark 1973-1987 ; Registre national	ICD-8	Tous	1,90	744
Joergensen, 1992[1]	Danemark, comté de Fyn 1977-1986	DSM-III-R	Tous	3,25	87
Moller-Madsen et Nystrup, 1992	Danemark 1970-1989 ; Premières admissions psychiatriques du registre national	ICD-8	Tous[2] 1970 1988 1989 15-24 (femmes) 1970 1987 1989	 0,42[3] 1,36[3] 1,17[3] 3,37 11,96 8,97	844 536
Hoek et Brook, 1985	Pays-Bas 1974-1982 ; Registre psychiatrique local	ICD-9	Tous[3]	5,00[3]	20
Hoek, 1991	Pays-Bas 1985-1986 ; 58 cabinets de généralistes	DSM-III	Tous[3]	6,30[3]	19
Theander, 1970	Suède, sud 1931-1940 1941-1950 1951-1960	Clinique	Tous	 0,08 0,19 0,45	 94
Cullberg et Engström-Lindberg, 1988	Suède, sud-est de Stockholm 1984-1985 ;	DSM-III modifié	Tous	2,60	16
Willi et Grossmann, 1983	Suisse, Zürich 1956-1958 1963-1965	Clinique	Tous	 0,38 0,55	 10 17
Willi et coll., 1990	Suisse, Zürich 1973-1975 1983-1985 1956-1958 1963-1965 1973-1975 1983-1985	Clinique	Tous 12-25	 1,12 1,43 3,98 6,79 16,76 ?	 38 48
Kendell et coll., 1973	Grande-Bretagne, Écosse 1966-1969 ; Registre psychiatrique	Clinique	Tous	1,60[3]	28
Szmukler et coll., 1986	Idem 1978-1982	Russell	Tous	4,68[3]	≈ 120

Tableau 1.X (suite)

Référence	Site Période	Diagnostic	Âge (ans)	Incidence (/100 000)	Nombre total de cas (femmes)
Jones et coll., 1980[4]	États-Unis, Comté de Monroe, New York[5] 1960-1969 1970-1976	Clinique	Tous[3] Ttes les femmes 15-24 ; Tous[3] Ttes les femmes 15-24	0,35[3] 0,49 0,55 0,64[3] 1,16 3,26	 16 29
Lucas et coll., 1988	États-Unis, Rochester, Minnesota 1935-1949 1950-1964 1965-1979	DSM-III-R/ Russell	10-19	 52,40 21,60 48,60	128
Lucas et coll., 1991	Idem 1935-1984 1950-1954 1980-1984	DSM-III-R/ Russell	Ajusté sur l'âge Ttes les femmes	 14,6 7,00 26,30	 166

[1] : ces deux études ne fournissent pas des taux séparés par période mais la présentation graphique faite par les auteurs des taux annuels d'incidence ne suggère pas d'augmentation séculaire. Nielsen (1990) donne des résultats statistiques non significatifs d'homogénéité temporelle des taux ; [2] : pour le diagnostic d'anorexie mentale *et* les autres troubles des conduites alimentaires ; [3] : taux d'incidence pour les deux sexes ; [4] : des taux légèrement différents ont été publiés par Kendell et coll. (1973) mais les résultats sont globalement similaires ; [5] : les taux s'appliquent à la population blanche seulement du comté de Monroe (le taux moyen estimé pour la population féminine non blanche est 0,42 pour la période 1970-1976)

et coll., 1989) ces auteurs ayant en outre inclus des cas « partiels » dans la définition). Le taux médian des 35 études incluses dans le tableau 1.XI est de 1,8/1 000, en ne retenant que les taux de prévalence pour la période actuelle et pour le groupe d'âge 15-19 ans. Ce taux varie peu entre les études publiées au début ou à la fin de la période considérée (1976-2000), indiquant de nouveau que la fréquence de l'anorexie est stable. Les taux chez les hommes, lorsqu'ils sont disponibles, sont quasi-nuls.

Pour la boulimie, les études conduisent à une estimation de la prévalence moyenne de l'ordre de 1 % (tableau 1.XII) pour la définition restreinte du DSM-III-R et de 2,6 % pour les études par autoquestionnaires (Fairburn et Beglin, 1990).

Une étude française réalisée sur 3 287 adolescentes âgées de 12 à 19 ans de la Haute-Marne a conduit à une estimation de 1 % également (Ledoux et coll., 1991). La prévalence des symptômes isolés constitutifs de la boulimie est très élevée dans les populations d'adultes jeunes. Avec une définition relativement stricte, la prévalence des fringales alimentaires (*binge eating*) est en moyenne

Tableau 1.XI : Prévalence de l'anorexie mentale

Référence	Site Période	Âge (ans)	Taille de l'échantillon	Diagnostic	Prévalence (/100 000)
Crisp et coll., 1976	Grande-Bretagne 7 écoles de filles 1967-1974	Tous > 16	? (écoles privées) 2 786 (écoles publiques)	Clinique Clinique	F : 0,2150[5] F : 0,0360[1]
Nielsen, 1990	Danemark 1973-1987	Tous 15-19 10-24	300 000	ICD-8	F : 0,0067 F : 0,0347 F : 0,0237 ;
Lucas et coll., 1988	États-Unis, Rochester, Minnesota 1980	Tous 15-19	F : 30 628 F : 2 654	DSM-III-R	F : 0,204[6] F : 0,330
Whitehouse et Button, 1988	Grande-Bretagne, Chichester 1980	16-19	F : 446	Feighner/ Russell DSM-III	F : 0,220 F : 0,450
Robins et coll., 1984	États-Unis, New Heaven ; États-Unis, Baltimore ; États-Unis, Saint-Louis ; 1981-1982	18-65	3 058 ; 3 481 ; 3 004	DSM-III	0,030 ; 0,100 ; 0,100
Mann et coll., 1983	Grande-Bretagne, 2 écoles à Londres 1982	15	F : 262	Clinique	F : 0,000
Szmukler, 1983	Grande-Bretagne ; 6 écoles privées ; écoles publiques	14-19 ; 16-18 ; > 16	F : 1 331	Clinique	F : 0,830 ; F : 1,110 ; F : 0,140
Joergensen, 1992	Danemark, comté de Fyn 1977-1986	Tous 10-14 15-19 20-24	450 000	DSM-III-R	F : 0,026 F : 0,070 F : 0,120 F : 0,060
Cullberg et Engström-Lindberg, 1988	Suède, sud-est de Stockholm 1984-1985	16-24	F : 4 651	DSM-III modifié	F : 0,258
Whitaker et coll., 1990	États-Unis, New Jersey 1984	14-17	F : 2 544	DSM-III	F : 0,200
Lee et coll., 1987	Corée, Séoul et zone rurale 1984	18-65	5 100	DSM-III	F : 0,038[1]
Hwu et coll., 1989	Taïwan, national 1982-1986	> 18	11 004	DSM-III	0,000
Rastam et coll., 1989	Suède, Göteborg 1985	15	F : 2 136	DSM-III et DSM-III-R modifié	F : 0,700[2] F : 0,840[2,7]
Rastam et Gillberg, 1992	Suède, Göteborg 1987	17		DSM-III-R	F : 0,940[2] F : 1,080[2,7]

Tableau 1.XI (suite)

Référence	Site Période	Âge (ans)	Taille de l'échantillon	Diagnostic	Prévalence (/100 000)
Bland et coll., 1988	Canada, Edmonton 1983-1986	> 18	3 258	DSM-III	0,100
Lucas et coll., 1991	États-Unis, Rochester, Minnesota 1985	Tous 15-19	F : 32 353	DSM-III-R	F : 0,270[6] F : 0,480
Hoek, 1991	Pays-Bas, 58 cabinets de généralistes 1985-1986	Tous	151 781	DSM-III	0,0184
Suzuki et coll., 1990	Japon, préfecture de Gunma, 5 collèges 1986-1987	12-15	1 992	Clinique	0,000
Wells et coll., 1989	Nouvelle-Zélande, Christchurch 1986	18-64 25-44	1 498	DSM-III	0,100[4] F : 0,300[4]
Ben-Tovim et Morton, 1990	Australie, sud 1987	12-18	F : 5 705	DSM-III	F : 0,105
Johnson-Sabine et coll., 1988	Grande-Bretagne 8 écoles de Londres	14-16	F : 1 010	Clinique	F : 0,000
Patton et coll., 1990	Grande-Bretagne 8 écoles de Londres	15-17	F : 176	Russell	F : 0,200[1,2] 0,000
Lewinsohn et coll., 1993b	États-Unis, Oregon 1987-1989	15-18	1 710 F : 891	DSM-III-R	0,000[3] F : 0,450[4]
Scheinberg et coll., 1992	Israël, recrues féminines de l'armée 1989	18	F : 1 112	DSM-III-R	F : 0,180
Beglin et Fairburn, 1992	Grande-Bretagne 2 cabinets médicaux	16-35	F : 285	DSM-III-R	F : 0,230[2,3] F : 1,400[2,4]
Whitehouse et coll., 1992	Grande-Bretagne 3 cabinets médicaux 1987	16-35	F : 540	DSM-III-R	F : 0,180[1,2,3] 0,370[1,2,4]
de Azevedo et Ferreira, 1992	Portugal, lycées des Açores 1987	12-20	F : 654	DSM-III	0,000 0,760[7]
Rathner et Messner, 1993	Italie, 4 écoles germanophones du sud Tyrol 1988 ?	11-20 11-14 15-20	F : 517 F : 286 F : 231	DSM-III-R	0,580 0,000 1,300
Götestam et Agras, 1995	Norvège 1992	18-59 18-29	1 849 556	DSM-III-R	0,270[3] 0,430[4] 0,360[3] 0,900[4]

Tableau 1.XI (suite)

Référence	Site Période	Âge (ans)	Taille de l'échantillon	Diagnostic	Prévalence (/100 000)
Santonasto et coll., 1996	Italie, Padoue	15-20	F : 359	DSM-IV	0,000 0,500[4]
Steinhausen et coll., 1997	Suisse, Zürich 1995	14-17	607	DSM-III-R	F : 0,700[3]
Cotrufo et coll., 1998	Italie, sud	13-19	F : 919	DSM-IV	F : 0,200[3]
Wittchen et coll., 1998	Allemagne, Münich 1995	14-24	3 021	DSM-IV	F : 0,300 F : 1,000[4] M : 0,000 M : 0,100[4]
Verhulst et coll., 1997	Pays-Bas 1993	13-18	853	DSM-III-R	0,200
Cannals et coll., 1997	Espagne, Catalogne	18	F : 152	DSM-III-R	F : 0,600

F : filles ; G : garçons (ni F, ni M : taux pour les deux sexes) ; [1] : taux calculés par nous ; [2] : taux calculés pour tenir compte des informations sur les non-participants ; [3] : prévalence actuelle ; [4] : prévalence sur la vie ; [5] : des taux bien plus élevés (1 %) sont parfois rapportés pour cette étude mais des erreurs ont été commises par les auteurs dans les calculs (voir Fombonne, 1995 pour plus de précisions). ; [6] : taux standardisé sur l'âge de la population féminine blanche des États-Unis en 1970 ; [7] : ce taux prend en compte les syndromes « partiels »

Tableau 1.XII : Prévalence de la boulimie

Référence	Site	Âge/N	Diagnostic	Prévalence (%)
Button et Whitehouse, 1981 Whitehouse et Button, 1988	Grande-Bretagne, sud de l'Angleterre	16-22/578	DSM-III	1,6
Clarke et Palmer, 1983	Grande-Bretagne, Leicester, Université	18-21/276	DSM-III	3,0
Szmukler, 1983 Eisler et Szmukler, 1985	Grande-Bretagne, Londres, écoles	14-19/3 001	DSM-III	0,4
Whitaker et coll., 1990	États-Unis, New Jersey	14-17/5 108	DSM-III	2,6[LT]
Ledoux et coll., 1991	France, Haute-Marne	12-19/3 287	DSM-III-R	1,0
Verhulst et coll., 1997	Pays-Bas	13-18/780	DSM-III-R	0,3
Canals et coll., 1997	Espagne	18/290	DSM-III-R ICD-10	0,3 0,7
Wittchen et coll., 1998	Allemagne, Münich	14-24/3 021	DSM-IV	0,7[F] 1,7[F, LT]

F : filles ; LT : vie entière

estimée à 15,7 %, celle des vomissements induits à 2,4 % et celle de l'utilisation de laxatifs à 2,7 %. En outre, dans 8 études publiées, 29 % des sujets au jour de l'enquête suivaient un régime strict ou jeûnaient régulièrement pour contrôler leur poids. Les données permettant d'examiner de possibles changements séculaires dans l'incidence de la boulimie sont réduites et de qualité

souvent médiocre. Une analyse antérieure de cette hypothèse permettait de conclure que les donnés épidémiologiques n'étaient pas adéquates et que les données existantes ne suggéraient pas nécessairement que l'incidence de ce trouble récemment défini (en 1979 ; Russell et coll., 1979) soit en augmentation (Fombonne, 1996).

En résumé, l'anorexie mentale est rare chez la jeune femme et son taux peut être estimé à 1,8/1 000 jeunes filles dans le groupe des jeunes femmes de 15 à 19 ans. Les taux sont négligeables chez les filles plus jeunes, et chez les hommes. La boulimie est plus fréquente, a un début plus tardif, et sa prévalence est, en moyenne, voisine de 1 %. Des changements séculaires dans l'incidence sont peu vraisemblables pour l'anorexie tandis que les données sur la boulimie sont trop limitées pour avancer des conclusions.

Schizophrénie et troubles bipolaires de l'enfant et de l'adolescent

Bien qu'il fût reconnu très tôt que la schizophrénie peut survenir chez l'enfant et l'adolescent, l'étude de cette maladie chez l'enfant n'a été vraiment possible qu'à partir de la fin des années 1970. Dans les décades antérieures, la schizophrénie de l'enfant était en effet incluse, dans la plupart des classifications rudimentaires de l'époque, dans une catégorie unique « psychose infantile » qui confondait les troubles du développement (dont l'autisme), les schizophrénies et les autres psychoses de l'enfant. À la suite d'études cliniques détaillées (Kolvin, 1971), il apparut que l'autisme et la schizophrénie étaient des troubles distincts, et que la schizophrénie de l'enfant et celle de l'adulte avaient en commun la plupart de leurs caractéristiques phénoménologiques, évolutives, familiales et thérapeutiques. Le diagnostic de la schizophrénie de l'enfant et de l'adolescent est depuis lors fondé sur les mêmes critères diagnostiques que chez l'adulte. Les critères diagnostiques consistent en trois critères principaux : la présence de symptômes psychotiques (idées délirantes, hallucinations, catatonie, troubles du cours de la pensée, symptômes négatifs, pauvreté idéique et des affects), une détérioration globale du comportement et de l'adaptation par rapport à la période prémorbide, et une durée des troubles qui persistent au minimum six mois où se succèdent souvent une phase de prodrome, une phase active et une phase résiduelle.

Les troubles bipolaires sont définis par une succession chez le même individu d'épisodes dépressifs et d'états maniaques (catégorie I du trouble bipolaire) ou hypomaniaques (catégorie II). Ces derniers états sont caractérisés par une irritabilité, une élévation de l'humeur allant parfois jusqu'à l'euphorie, une fuite des idées et une accélération du débit vocal, des idées de grandeur, une diminution du sommeil, une distractibilité et des comportements agités et pouvant mettre le sujet en danger (dépenses sans compter, comportements sexuels inappropriés...). Les états maniaques alternent avec les états dépressifs

à des rythmes et selon des séquences variés qui dépendent du sujet. Chez les jeunes, les états maniaques et dépressifs s'enchaînent souvent vite, donnant lieu à des présentations mixtes ou à cycle rapide. En outre, les idées délirantes et symptômes psychotiques sont fréquents chez les adolescents, ce qui crée des difficultés particulières pour le diagnostic différentiel avec la schizophrénie.

Facteurs associés

L'âge de début des schizophrénies apparaissant avant l'âge adulte se situe dans la seconde partie de l'adolescence (15-18 ans) pour la majorité des cas ; cependant, des cas ont été décrits chez les enfants d'âge scolaire. Les auteurs distinguent en général la schizophrénie à début très précoce (avant 12 ans) de la schizophrénie à début précoce (12-18 ans). Dans ces deux tranches d'âge, il existe une tendance à une prépondérance de garçons (environ 2 :1).

Les troubles bipolaires sont également une pathologie qui débute typiquement à l'adolescence (15-19 ans) encore qu'il existe quelques rares cas à début très précoce (avant 12 ans). Les précurseurs de ces deux maladies, leurs manifestations prémorbides et comorbides, leur traitement et évolution sont décrits plus loin.

Données épidémiologiques

Il y a très peu d'études épidémiologiques sur ces deux pathologies pour la période de l'enfance et de l'adolescence, en raison de leur rareté et du fait que ces maladies de l'adolescence sont essentiellement les mêmes maladies que celles observées chez les adultes jeunes, dont elles représentent probablement une forme plus sévère (Schurroff et coll., 2000). En outre, les confusions nosologiques qui ont régné longtemps avec l'emploi du terme de psychose infantile font que la plupart des études conduites avant 1980 incluaient des enfants autistiques et schizophréniques dans les mêmes échantillons (Werry, 1992). De même, les difficultés de diagnostic différentiel entre schizophrénie et trouble bipolaire font que certains auteurs ont inclus dans leurs études d'enfants schizophréniques des sujets dont la réévaluation ultérieure a montré qu'ils avaient en fait un trouble bipolaire (Eggers, 1978 ; Kydd et Werry, 1982 ; Werry et coll., 1991).

Pour la schizophrénie, de rares études pour la schizophrénie à début très précoce montrent que sa prévalence est très faible. Les taux rapportés dans deux études sont de 1,6/100 000 (Gillberg et coll., 1986 ; Gillberg, 2001) et de 1,9/100 000 (Burd et coll., 1987) chez les enfants de moins de 12 ans. Ces taux sont compatibles avec d'autres études portant sur des échantillons de jeunes adultes ou adolescents atteints de schizophrénie ; l'examen de la distribution de l'âge de début des premiers troubles montre qu'environ 1 % seulement des troubles schizophréniques débute avant l'âge de 10 ans (Remschmidt et coll., 1994). De même, une étude de 312 patients jeunes souffrant de schizophrénie

et identifiés dans le registre danois (Thomsen, 1996) montre que seulement 4 sujets ont été diagnostiqués avant l'âge de 13 ans, et seulement 28 de 13 à 15 ans. L'incidence et la prévalence de la schizophrénie augmentent nettement à partir de 14-15 ans. L'incidence dans cette tranche d'âge a été estimée dans une étude écossaise à 1-2/10 000/an (Takei et coll., 1996). En Suède, la prévalence cumulée des troubles schizophréniques était de 0,23 % à l'âge de 20 ans ; en d'autres termes, 0,23 % des adultes de 20 ans dans cette population avaient été hospitalisés avec un diagnostic de schizophrénie entre l'âge de 13 et 19 ans (Gillberg et coll., 1986 ; Gillberg, 2001). Ce taux est également compatible avec les études sur l'âge de début des schizophrénies chez les adultes qui montrent un début avant 18 ans dans une forte minorité des cas.

Les données sur les troubles bipolaires sont encore plus rares. Une étude dans la population générale a estimé la prévalence des troubles bipolaires sur la vie à 0,58 % chez des adolescents âgés de 16 à 18 ans, mais la plupart des cas étaient des troubles bipolaires II et cette enquête est généralement atypique par les taux très élevés rapportés pour de nombreux troubles (Lewinsohn et coll., 1993b). Il est donc nécessaire de partir des données épidémiologiques chez l'adulte et d'estimer indirectement la prévalence chez les jeunes de moins de 18 ans en fonction de l'âge de début des troubles rapportés par ces patients adultes. Le risque morbide des troubles bipolaires est estimé à environ 0,5 % et la prévalence sur la vie est estimée à 0,7 %-0,8 % dans les enquêtes épidémiologiques (Bebbington et Ramana, 1995 ; Bland, 1997). Depuis les descriptions de Kraepelin en 1921 et celles d'autres auteurs (Goodwin et Jamison, 1990), il est connu que, dans des cas très rares (de 0,5 % à 1 % des troubles bipolaires), la maladie peut se déclarer avant l'âge de 13 ans. Cette estimation correspond à un taux de prévalence d'environ 3/100 000 chez l'enfant de moins de 13 ans, soit un phénomène rare. En revanche, un nombre important des patients bipolaires adultes rapportent avoir eu leurs premiers symptômes entre l'âge de 15 et 20 ans. L'âge moyen de début des troubles bipolaires varie d'une étude à l'autre et est actuellement entre 20 et 30 ans (Bebbington et Ramana, 1995). Dans une série récente de 210 patients bipolaires adultes, 58 sujets (soit 27,6 %) avaient eu un début des troubles avant l'âge de 18 ans (Schürhoff et coll., 2000). On peut donc estimer que les premiers troubles se manifestent avant l'âge de 20 ans dans environ un tiers des cas. Pour les jeunes de 15 à 19 ans, le risque de développer un trouble bipolaire peut donc être indirectement estimé à environ 0,25 %.

En résumé, pour des raisons pratiques, les taux seront estimés pour la catégorie comprenant à la fois la schizophrénie et les troubles bipolaires. Ceci reflète le fait qu'une partie de la littérature dont les estimations précédentes dérivent est fondée sur des données statistiques hospitalières combinant les deux troubles. L'avantage de ces données est qu'elles reflètent directement les états sévères nécessitant un traitement et qu'elles permettent des estimations plus précises. Les taux dérivant d'études épidémiologiques dans la population générale sont, eux, très imprécis car fondés sur de très petits effectifs. Chez les enfants de

12 ans ou moins, ces maladies sont donc très rares avec un taux de prévalence combiné de 4/100 000. L'incidence de ces maladies augmente ensuite rapidement à l'adolescence avec un taux d'environ 0,5 % pour les jeunes de 15 à 19 ans. Pour les adolescents de 13-14 ans, le taux est intermédiaire et sera fixé arbitrairement à 0,1 %. Ces estimations sont parallèles à celles obtenues dans une étude suédoise (Gillberg et coll., 1986) où la prévalence cumulée pour toutes les psychoses a été estimée à 54/10 000 (soit 0,54 %) chez les jeunes de 13 à 19 ans.

Estimations pour la population française

Dans cette partie, nous essayons d'estimer le nombre d'enfants de la population française âgés de 0 à 19 ans et souffrant de l'un des troubles psychiatriques passés en revue ci-dessus. Pour cela, nous avons utilisé les données sur la structure par âge de la population fournies par l'INED (Institut national d'études démographiques) pour l'année 2000. Les meilleures estimations des taux de prévalence retenues dans les analyses précédentes ont été utilisées pour calculer pour chaque tranche d'âge le nombre de sujets affectés. Il est important de réaliser que la plupart de ces taux dérivent d'études internationales, mais, en l'absence d'études françaises pour la plupart des problèmes étudiés, ces estimations sont les meilleures dont on dispose. Les estimations ont été faites de manière conservatrice, en privilégiant les études méthodologiquement les plus correctes et celles qui ont adopté une définition stricte des « cas », fondée notamment sur la présence d'un retentissement substantiel des symptômes psychiatriques sur le fonctionnement général du jeune. Les estimations obtenues dans les sections précédentes étaient généralement restreintes à une tranche d'âge précise et les estimations du tableau 1.XIII ont été en conséquence calibrées pour chaque groupe d'âge en tenant compte au mieux des variations développementales connues dans l'incidence de chacun des troubles psychiatriques considérés.

Par exemple, les taux de prévalence de l'anorexie et de la boulimie s'appliquent aux adolescents les plus âgés (> 15 ans) et aucune estimation de la prévalence n'existe pour les tranches d'âge plus jeunes chez lesquelles le phénomène est considéré comme très rare. Un taux nul a donc été appliqué aux jeunes de moins de 15 ans. Dans certains cas, le taux de prévalence semble varier avec l'âge de manière importante, et ceci a été pris en compte dans les estimations qui ont été ajustées sur l'âge au mieux. Cependant, il existe des changements brusques dans des catégories d'âge contiguës qui reflètent probablement mal la réalité et sont d'ailleurs peu compatibles avec les phénomènes biologiques ; ceci reflète simplement les lacunes dans les données épidémiologiques existantes. Le tableau 1.XIII donne les résultats de ces calculs, et les notes de bas de tableau expliquent comment les résultats ont été obtenus. Parce que les troubles psychiatriques surviennent souvent simultanément chez

Tableau 1.XIII : Nombre d'enfants et d'adolescents souffrant d'un trouble mental

	Tranches d'âges					
	0-2 ans	3-5 ans	6-10 ans	11-14 ans	15-19 ans	Total
Population[1]	2 175 326	2 154 419	3 736 596	3 110 095	3 967 703	15 144 139
Autisme/PDD[2]	2 969	5 882	10 201	8 491	10 832	38 374
Hyperkinésie[3]		14 296	74 732	62 202	39 677	190 907
Troubles anxieux[4]		35 740	186 830	155 505	198 385	576 459
TOC[5]			3 432	17 939	39 677	61 048
Dépression[6]			15 143	34 995	127 703	177 841
Anorexie[7]					3 571	3 571
Boulimie[8]					12 218	12 218
Schizophrénie et troubles bipolaires[9, 10]			120	1 624	19 839	21 583

[1] : population au 1er janvier 2000 (http ://www.ined.fr/population-en-chiffres/france/population/tabpyr2000.htm) ; [2] : le taux retenu est de 27,3/10 000 ; ce taux a été divisé par deux pour les 0-2 ans pour rendre compte de la manifestation progressive des troubles autistiques avant l'âge de 3 ans ; [3] : le taux est de 2 % à l'âge scolaire et au début de l'adolescence. Le taux a été fixé à 0 chez les 0-3 ans, à 1 % chez les 4-5 ans, puis à un 1 % de nouveau à partir de 15 ans ; [4] : le taux a été fixé à 2,5 % pour les 4 et 5 ans, et à 5 % pour 6 ans et au-delà ; [5] : le taux est de 0,15 % pour les enfants de 8 à 12 ans, et de 1 % pour les jeunes de 13 ans et plus ; [6] : le taux est de 0,5 % pour les enfants de 7 à 11 ans, de 1 % pour les enfants de 12 et 13 ans, de 2 % pour les jeunes de 14 et 15 ans, de 3 % pour les jeunes de 16 et 17 ans, et de 4 % pour les jeunes de 18 et 19 ans ; [7] : le taux est de 0,9/1000 (correspondant à un taux de 1,8/1 000 chez les jeunes filles) ; [8] : le taux est de 0,5 % (correspondant à un taux de 1 % chez les jeunes filles) à partir de 17 ans ; [9] : diagnostic différentiel entre schizophrénie et troubles bipolaires parfois difficile à l'adolescence ; [10] : le taux est de 4/100 000 pour les enfants de 7 à 12 ans, de 1/1 000 pour les enfants de 13 et 14 ans et de 0,5 % à partir de 15 ans

les mêmes individus, on ne peut pas faire de somme par ligne dans le tableau ; les données actuelles sur la comorbidité entre différents troubles ne sont pas assez précises pour en tenir compte dans ce type de calcul. Néanmoins, les données du tableau 1.XIII montrent l'importante morbidité liée aux troubles psychiatriques étudiés dans ce rapport (et qui serait encore plus forte si l'ensemble des troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent avait été retenu). Elles sont un guide pour estimer l'impact potentiel pour la santé publique des mesures de prévention se rapportant à chacune des pathologies considérées, et discutées dans le reste de ce rapport.

En conclusion, de très nombreuses études épidémiologiques sur la prévalence des troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent ont été menées dans le monde depuis trente-cinq ans. Ces études ont été facilitées par la mise au point progressive d'instruments d'évaluation des troubles psychopathologiques (questionnaires de dépistage et entretiens diagnostiques structurés) ayant des qualités psychométriques satisfaisantes (fiabilité et validité). La méthodologie de ces enquêtes est devenue de plus en plus sophistiquée, faisant appel à des techniques complexes d'échantillonnage et d'analyse des données. Comme le montrent les taux généralement élevés de participation des jeunes

et des familles à ces enquêtes, la faisabilité et l'acceptation par le public de ces études sont excellentes. En France, relativement peu d'études de cette nature ont été conduites, et les estimations épidémiologiques sur la santé mentale des enfants et adolescents utilisées dans le reste de ce rapport reposent donc largement sur la littérature étrangère. Afin de remédier à cette carence, des efforts particuliers de formation devraient être poursuivis auprès des médecins spécialistes lors de leur formation. De même, l'adaptation en langue francaise d'outils d'évaluation de la psychopathologie devrait être facilitée afin de mettre à la disposition des professionnels de santé mentale des instruments dument validés et nécessaires pour la recherche tant clinique qu'épidémiologique.

L'ampleur des questions de santé mentale a largement été démontrée par les recherches épidémiologiques. En moyenne, environ 1 enfant sur 8 souffre d'un trouble mental à la date de l'enquête. En outre, les études ont aussi montré qu'une petite partie seulement de ces enfants étaient en contact avec des services de prise en charge. Les études épidémiologiques transversales ont également identifié un certain nombre de facteurs de risque associés à la présence d'un trouble psychiatrique chez l'enfant et l'adolescent. Ces facteurs varient d'un trouble à l'autre et sont traités dans les chapitres suivants. L'investigation de modèles explicatifs de la psychopathologie et de l'évolution au long cours des troubles psychiatriques a aussi grandement bénéficié d'études longitudinales qui se sont multipliées lors des dernières années. Ces études permettent une meilleure mesure des facteurs de risque et ont permis d'étudier de manière simultanée l'effet de variables biologiques, psychologiques, comportementales et sociales dans la survenue des troubles psychiatriques. En outre, les études de jumeaux ou d'adoption ont permis plus récemment de tester des hypothèses sur le rôle respectif des facteurs génétiques et d'environnement, et sur leurs interactions, pour un nombre grandissant de troubles psychiatriques.

Plusieurs études ont montré que, depuis la Seconde Guerre mondiale, certains troubles psychiatriques communs ont connu une augmentation de leur incidence au fil des générations successives. Cette évolution, évidente pour les comportements antisociaux, l'abus d'alcool et d'autres produits psychoactifs, ou encore le suicide, s'observe en contraste marqué avec l'amélioration parallèle, au cours de la même période, de la santé physique et du niveau de vie. Les raisons de cette augmentation sont encore à préciser, mais il est important qu'une surveillance épidémiologique régulière de la santé mentale des jeunes soit effectuée afin de détecter d'autres changements dans l'incidence des troubles psychiatriques chez les enfants et adolescents.

BIBLIOGRAPHIE

ACHENBACH TM, HENSLEY VR, PHARES V, GRAYSON D. Problems and competencies reported by parents of Australian and American children. *J Child Psychol Psychiatry* 1990, **31** : 265-286

ACHENBACH T. « Comorbidity » in child and adolescent psychiatry : Categorical and quantitative perspectives. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1991, **1** : 271-278

ACHENBACH TM, HOWELL CT, QUAY HC, CONNERS CK. National survey of problems and competencies among four- to sixteen-year-olds : parents' reports for normative and clinical samples. *Monogr Soc Res Child Dev* 1991, **56** : 1-131

ACHENBACH T M, HOWELL CT. Are American children's problems getting worse ? A 13-year comparison. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **6** : 1145-1154

DE AZEVEDO M HP, FERREIRA CP. Anorexia nervosa and bulimia : a prevalence study. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **86 :** 432-436

APA (American psychiatric association). Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders - DSM-III, 3rd edition Washington, DC, 1980

APA (American psychiatric association). Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders - DSM-III-R, 3rd revised edition Washington, DC, 1987

APA (American psychiatric association). Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders - DSM IV. (4th ed.) Washington DC, 1994

ANDERSON J C, FRANZ, CP, WILLIAMS S, MCGEE R, SILVA PA. DSM-III disorders in preadolescent children *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44 :** 69-76

ANGOLD A, ERKANLI A, COSTELLO E J, RUTTER M. Precision, reliability and accuracy in the dating of symptom onsets in child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37 :** 657-664

ANGOLD A, COSTELLO E, ERKANLI A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40 :** 57-87

ARVIDSSON T, DANIELSSON B, FORSBERG P, GILLBERG C, JOHANSSON M, KJELLGREN G. Autism in 3-6 year-old children in a suburb of Goteborg, Sweden. *Autism* 1997, **2 :** 163-173

AUSSILLOUX C, COLLERY F, ROY J. Épidémiologie de l'autisme infantile dans le département de l'Hérault *Rev Fr Psychiatrie* 1989, **7 :** 24-28

BAILEY A, LE COUTEUR A, GOTTESMAN I, BOLTON P, SIMONOFF E et coll. Autism as a strongly genetic disorder : evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995, **25 :** 63-77

BAILLY D, BEUSCART R, COLLINET C, ALEXANDRE J, PARQUET P. Sex differences in the manifestations of depression in young people. A study of French high school students. Part 1 : Prevalence and clinical data. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1992, **1** : 135-145

BAIRD G, CHARMAN T, BARON-COHEN S, COX A, SWETTENHAM J et coll. A screening instrument for autism at 18 months of age : a 6 year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39 :** 694-702

BEBBINGTON P, RAMANA R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol* 1995, **30 :** 279-292

BEN-TOVIM DI, MORTON J. The epidemiology of anorexia nervosa in South Australia *Aust N Z J Psychiatry* 1990, **24 :** 182-186

BERNSTEIN GA, BORCHARDT CM, PERWIEN AR. Anxiety disorders in children and adolescents : a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 1110-1119

BIRD HR, CANINO G, RUBIO-STIPEC M, GOULD MS, RIBERA J et coll. Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico : The use of combined measures [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51 :** 429] *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45 :** 1120-1126

BIRD HR. Epidemiology of childhood disorders in a cross-cultural context. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37** : 35-49

BLAND RC, ORN H, NEWMAN SC. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **77** : 24-32

BLAND R. Epidemiology of affective disorders : a review. *Can J Psychiatry* 1997, **42 :** 367-377

BOHMAN M, BOHMAN IL, BJÖRCK PO, SJÖHOLM E. Childhood psychosis in a northern Swedish county : some preliminary findings from an epidemiological survey. *Epidemiol Approaches Child Psychiatry* 1983 : 164-173. SCHMIDT MH, REMSCHMIDT H, Eds. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

BOWEN R, OFFORD D, BOYLE M. The prevalence of overanxious disorder and separation anxiety disorder : results from the Ontario Child Health Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29 :** 753-758

BRASK BH. A prevalence investigation of childhood psychoses *In :* Nordic Symposium on the Care of Psychotic Children, 1972, Oslo : Barnepsychiatrist Forening

BRETON J, BERGERON L, VALLA JP, BERTHIAUME C, GAUDET N et coll. Quebec child mental health survey : prevalence of DSM-III-R mental health disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40 :** 375-384

BRYSON SE, CLARK BS, SMITH IM. First report of a Canadian epidemiological study of autistic syndromes. *J Child Psychol Psychiatry* 1988, **4 :** 433-445

BURD L, FISHER W, KERBESHAN J. A prevalence study of pervasive developmental disorders in North Dakota. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987, **26 :** 700-703

BUSHNELL JA, WELLS JE, HORNBLOW AR, OAKLEY-BROWNE MA, JOYCE P. Prevalence of three bulimia syndromes in the general population. *Psychol Med* 1990, **20 :** 671-680

BUTTON E, WHITEHOUSE A. Subclinical anorexia nervosa. *Psychol Med* 1981, **11 :** 509-516

CANALS J, MARTI-HENNEBERG C, FERNANDEZ-BALLART J, DOMENECH E. A longitudinal study of depression in an urban Spanish pubertal population. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1995, **4 :** 102-111

CANALS J, DOMENECH E, CARBAJO G, BLADE J. Prevalence of DSM-III-R and ICD-10 psychiatry disorders in a Spanish population of 18 year olds. *Acta Psychiatr Scand* 1997, **96 :** 287-294

CARON C, RUTTER M. Comorbidity in child psychopathology : concepts, issues and research strategies. *J Child Psychol Psychiatry* 1991, **32** : 1063-1080

CENTER FOR DISEASE CONTROL. *Prevalence of Autism in Brick Township, New Jersey, 1998 :Community Report*, Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention, April 2000 (http ://www.cdc.gov/nceh/cddh/dd/ report.htm)

CHAKRABARTI S, FOMBONNE E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001, **285** : 3093-9

CIALDELLA PH, MAMELLE N. An epidemiological study of infantile autism in a French department. *J Child Psychol Psychiatry* 1989, **30 :** 165-175

CLARKE M, PALMER R. Eating attitudes and neurotic symptoms in university students. *Br J Psychiatry* 1983, **142 :** 299-304

COHEN P, COHEN J, KASEN S, VELEZ CN, HARTMARK C et coll. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence : I Age- and gender-specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34 :** 851-867

COOPER PJ, CHARNOCK DJ, TAYLOR MJ. The prevalence of bulimia nervosa : a replication study. *Br J Psychiatry* 1987, **151 :** 684-686

COOPER P, GOODYER I. A community study of depression in adolescent girls 1 : estimates of symptom and syndrome prevalence. *Br J Psychiatry* 1993, **163 :** 369-374

COSTELLO E, ANGOLD A. Epidemiology. *In :* Anxiety disorders in children and adolescents. MARCH JS, ed. Guilford Press, New York, 1995 : 109-124

COSTELLO E, ANGOLD A, BURNS B, KERKANLI A, STANGL D, TWEED D. The Great Smoky Mountains Study of Youth : Functional impairment and serious emotional disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53 :** 1137-1143

COTRUFO P, BARRETTA V, MONTELEONE P, MAJ M. Full syndrome, partial syndrome and subclinical eating disorders : an epidemiological study of female students in Southern Italy. *Acta Psychiatr Scand* 1998, **98 :** 112-115

CRIJNEN AAM, ACHENBACH TM, VERHULST FC. Problems reported by parents of children in multiple cultures : The Child Behavior Checklist syndrome constructs. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 569-574

CRISP AH, PALMER RL, KALUCY RS. How common is anorexia nervosa ? A prevalence study. *Br J Psychiatry* 1976, **128** : 549-554

CROWTHER JH, WOLF EM, SHERWOOD NE. Epidemiology of bulimia nervosa. *In :* The etiology of bulimia nervosa : the individual and familial context. CROWTHER JH, TENNENBAUM DL, HOBFOLL SE, PARRIS-STEPHENS MA, eds. Hemisphere Publishing Corporation, Washington, 1992 : 1-26

CULLBERG J, ENGSTRÖM-LINDBERG M. Prevalence and incidence of eating disorders in a suburban area *Acta Psychiatr Scand* 1988, **78 :** 314-319

DANCKAERTS M, TAYLOR E. The epidemiology of childhood hyperactivity. *In :* The Epidemiology Child and Adolescent Psychopathology. VERHULST F, KOOT H, eds. Oxford, UK : Oxford University Press, 1995 : 178-209

DE GIACOMO A, FOMBONNE E. Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998, **7 :** 131-136

DDS (Department of Developmental Services). Changes in the population of persons with autism and pervasive developmental disorders in California's Developmental Services System : 1987 through 1998. Report to the Legislature March 1, 1999 19 pages. http ://www.dds.ca.gov, 1999

DOUGLASS HM, MOFFITT TE, DAR R, MCGEE R, SILVA P. Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds : prevalence and predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34 :** 1424-1431

DUNN G, PICKLES A, TANSELLA M, VAZQUEZ-BARQUERO J. Two-phase epidemiological surveys in psychiatric research. *Br J Psychiatry* 1999, **174 :** 95-100

DWYER JT, FELDMAN JJ, SELTZER CC, MAYER J. (1969) Body image in adolescents : attitudes toward weight and perception of appearance. *Am J Clin Nutr* 1969, **20 :** 1045-1056

EGGERS C. Course and prognosis of childhood schizophrenia. *J Autism Child Schizophr* 1978, **8 :** 21-36

EHLERS S, GILLBERG C. The epidemiology of Asperger syndrome : A total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34 :** 1327-1350

EISLER I, SZMUKLER G. Social class as a confounding variable in the eating attitudes test. *J Psychiatr Res* 1985, **19** : 171-176

ESSER G, SCHMIDT MH, WOERNER W. Epidemiology and course of psychiatric disorders in school-age children - results of a longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry* 1990, **31 :** 243-263

FAIRBURN CG, COOPER PJ. Self-induced vomiting and bulimia nervosa : an undetected problem. *Br Med J* 1982, **284 :** 1153-1155

FAIRBURN CG, COOPER PJ. Binge-eating, self-induced vomiting and laxative abuse : a community study. *Psychol Med* 1984, **14 :** 401-410

FAIRBURN CG, BEGLIN SJ. Studies of the epidemiology of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1990, **147 :** 401-408

FAIRBURN CG, HAY PJ, WELCH SL. Binge eating and bulimia nervosa : distribution and determinants. *In* : Binge eating : nature, assessment and determinants. FAIRBURN CG, WILSON GT eds. Guilford Press, New-York, 1993

FEEHAN M, MCGEE R, RAJA S, WILLIAMS S. DSM-111-R disorders in New Zealand 18 year olds. *Aust N Z J Psychiatry* 1994, **28** : 87-99

FERGUSSON D, HORWOOD L, LYNSKEY M. Prevalence and comorbidity of DSM-III-R diagnoses in a birth cohort of 15 year olds. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32 :** 1127-1134

FLAMENT MF, WHITAKER A, RAPOPORT JL, DAVIES M, BERG CZ et coll. Obsessive compulsive disorder in adolescence : an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27 :** 764-771

FLAMENT M, JEAMMET P. La boulimie : réalités et perspectives. Paris, Masson, 2000

FLEMING J, OFFORD D, BOYLE M. Prevalence of childhood and adolescent depression in the community. Ontario Child Health Study. *Br J Psychiatry* 1989, **155 :** 647-654

FLEMING JE, OFFORD DR. Epidemiology of childhood depressive disorders : a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29 :** 571-580

FOMBONNE E. The child behaviour checklist and the rutter parental questionnaire : A comparison between two screening instruments. *Psychol Med* 1989, **19** : 777-785

FOMBONNE E, FUHRER R. Sensitivity, specificity and predictive values of psychiatric measures. *Encephale* 1991, **17** : 73-77

FOMBONNE E. Parent reports on behaviour and competencies among 6-21-year-old French children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1992, **1** : 233-243

FOMBONNE E, DU MAZAUBRUN C. Prevalence of infantile autism in 4 French regions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1992, **27 :** 203-210

FOMBONNE E. Le role de l'épidémiologie dans la recherche étiologique en psychiatrie : Des facteurs aux mecanismes de risque. *Rev Epidémiol Santé Publique* 1993, **41 :** 263-276

FOMBONNE E. The Chartres study : I Prevalence of psychiatric disorders among French school-aged children. *Br J Psychiatry* 1994a, **164 :** 69-79

FOMBONNE E. Diagnosis and classification of autism : current issues and controversies. *Links* 1994b, 13-17

FOMBONNE E. Increased rates of depression : update of epidemiological findings and analytical problems. *Acta Psychiatr Scand* 1994c, **90** : 145-156

FOMBONNE E. Troubles sévères du développement : le bilan à l'adolescence. Paris : Editions du CTNERHI, 1995a

FOMBONNE E. Depressive disorders : time trends and possible explanatory mechanisms. *In :* Psychosocial disorders in young people : Time trends and their causes. RUTTER M, SMITH DJ, eds. Chichester : Wiley, 1995b : 544-615

FOMBONNE E. Eating disorders : time trends and explanatory mechanisms. *In :* Psychosocial disorders in young people : time trends and their causes. RUTTER M, SMITH DJ, eds. Chichester : Wiley, 1995c : 616-685

FOMBONNE E. Anorexia nervosa : No evidence of an increase. *Br J Psychiatry* 1995d, **166 :** 462-471

FOMBONNE E. Is bulimia nervosa increasing in frequency ? *Int J Eating Disord* 1996, **19 :** 287-296

FOMBONNE E, DU MAZAUBRUN C, CANS C, GRANDJEAN H. Autism and associated medical disorders in a large French epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36 :** 1561-1569

FOMBONNE E. The prevalence of autism and other pervasive developmental disorders in the UK. *Autism* 1997, **1** : 227-229

FOMBONNE E. Inflammatory bowel disease and autism. *Lancet* 1998, **351 :** 955

FOMBONNE E. Increased rates of psychosocial disorders in youth. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998, **248** : 14-21

FOMBONNE E. The epidemiology of autism : a review. *Psychol Med* 1999a, **29** : 769-786

FOMBONNE E. Time trends in affective disorders. *In :* Historical and geographical influences on psychopathology. COHEN P, SLOMKOWSKI C, ROBINS L, eds. Mahway, New Jersey : Lawrence Erlbaum, 1999b : 115-139

FOMBONNE E, DE GIACOMO A. La reconnaissance des signes d'autisme par les parents. *Devenir* 2000, **12** : 47-62

FOMBONNE E. Epidemiological investigations of autism and other pervasive developmental disorders. *In* : Early educational interventions in autism. LORD C, ed. Washington DC : National Academy of Sciences Library 2001a

FOMBONNE E. What is the prevalence of Asperger syndrome ? *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2001b, **31** : 363-364

FOMBONNE E. Is there an epidemic of autism ? *Pediatrics* 2001c, **117 :** 411-413

FOMBONNE E., CHAKRABARTI S. No evidence for a new variant of Measles-Mumps-Rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001a, **108** : 58

FOMBONNE E, FORD T, GOODMAN R, SIMMONS H, MELTZER H. Prevalence of pervasive developmental disorders in the British nationwide survey of child mental health. *J Am Acad Child Psychiatry* 2001b, **40** : 820-827

FOMBONNE E, WOSTEAR G, COOPER V, HARRINGTON R, RUTTER M. The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression I Psychiatric outcomes in adulthood. *Br J Psychiatry* 2001c, **179 :** 210-217

FOMBONNE E, WOSTEAR G, COOPER V, HARRINGTON R, RUTTER M. The Maudsley long-term follow-up study of child and adolescent depression. II : Suicidality, criminality and social dysfunction in adulthood. *Br J Psychiatry* 2001d, **179 :** 218-223

FOMBONNE E. Prevalence of childhood disintegrative disorder (CDD) *Autism* 2002 (sous presse)

FOMBONNE E, FORD T, GODMAN R, MELTZER H. Prevalence of depressive disorders in the national UK survey of child mental health 2002 (soumis pour publication)

GARFINKEL PE, GARNER DM. Anorexia nervosa : a multidimensional perspective. BRUNNER-MAZEL, ed. New-York, 1982

GARNER DM, OLMSTED MP, GARFINKEL PE. Similarities among bulimic groups selected by different weights and weight histories. *J Psychiatric Res* 1985, **19 :** 129-134

GARNER DM, FAIRBURN CG. Relationship between anorexia nervosa and bulimia nervosa : diagnostic implications. *In* : Diagnostic issues in anorexia nervosa and bulimia nervosa. GARNER DM, GARFINKEL PE, eds. Brunner-Mazel Publ, New-York, 1988 : 56-79

GARRISON C, ADDY C, JACKSON K, MCKEOWN R, WALLER J. Major depressive disorder and dysthymia in young adolescents. *Am J Epidemiol* 1992, **135 :** 792-802

GHAZIUDDIN M, TSAI L, GHAZIUDDIN N. Autism in Downs' syndrome : presentation and diagnosis. *J Intellect Disabil Res* 1992, **35 :** 449-456

GILLBERG C, CARLSTROM G, RASMUSSEN P. Hyperkinetic disorders in seven-year-old children with perceptual, motor and attentional deficits. *J Child Psychol Psychiatry* 1983, **24 :** 233-246

GILLBERG C. Infantile autism and other childhood psychoses in a Swedish region : epidemiological aspects. *J Child Psychol Psychiatry* 1984, **25** : 35-43

GILLBERG G, WAHLSTROM J, FORSMAN A, HELLGREN L, GILLBERG C. Teenage psychoses - epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-,peri- and neonatal periods. *J Child Psychol Psychiatry* 1986, **27** : 87-98

GILLBERG C. Infantile autism in children of immigrant parents. A population-based study from Göteborg, Sweden. *Br J Psychiatry* 1987, **150** : 856-858

GILLBERG C, STEFFENBURG S, SCHAUMANN H. Is autism more common now than ten year ago ? *Br J Psychiatry* 1991, **158 :** 403-409

GILLBERG C, SCHAUMANN H, GILLBERG IC. Autism in immigrants : children born in Sweden to mothers born in Uganda. *J Intellect Disabil Res* 1995, **39** : 141-144

GILLBERG C. Epidemiology of early onset schizophrenia. *In* : Schizophrenia in children and adolescents. REMSCHMIDT H. ed. University Press, Cambridge 2001 : 43-59

GOODWIN F, JAMISON K. Manic Depressive Illness. Oxford, New York. 1990

GOTESTAM KG, AGRAS WS. General population-based epidemiological study of eating disorders in Norway. *Int J Eating Disord* 1995, **18 :** 119-126

GOULD M, WUNSCH-HITZIG R, DOHRENWEND B. Estimating the prevalence of childhood psychopathology. *J Am Acad Child Psychiatry* 1981, **20 :** 462-476

HAGA H, MIYAMOYA Y. A survey on the actual state of so-called autistic children in Kyoto prefecture. *Jpn J Child Psychiatry* 1971, **12 :** 160-167

HAGNELL O, LANKE J, RORSMAN B, OJESJO L. Are we entering an age of melancholy ? Depressive illnesses in a prospective epidemiological study over 25 years : the Lundby Study, Sweden *Psychol Med* 1982, **12 :** 279-289

HALL A, HAY PJ. Eating disorder patient referrals from a population region 1977-1986. *Psychol Med* 1991, **21 :** 697-701

HALMI KA, CASPER R, ECKERT E, GOLDBERG SC, DAVIS JM. Unique features associated with age of onset of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1979, **1 :** 209-215

HARRINGTON R, FUDGE H, RUTTER M, PICKLES A, HILL J. Adult outcomes of childhood and adolescent depression. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 465-473

HERDER GA. Infantile autism among children in the county of Nordland : Prevalence and etiology. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1993, **113** : 2247-2249

HEYMAN I, FOMBONNE E, SIMMONS H, FORD T, MELTZER H et coll. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Br J Psychiatry* 2001, **179** : 324-9

HOEK HW, BROOK FG. Patterns of care of anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 1985, **19** : 155-160

HOEK HW. The incidence and prevalence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in primary care. *Psychol Med* 1991, **21** : 455-460

HONDA H, SHIMIZU Y, MISUMI K, NIIMI M, OHASHI Y. Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. *Br J Psychiatry* 1996, **169 :** 228-235

HOSHINO Y, YASHIMA Y, ISHIGE K, TACHIBANA R, WATANABE M et coll. The epidemiological study of autism in FukushimaKen. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1982, **36 :** 115-124

HOWLIN P, WING L, GOULD J. The recognition of autism in children with Down syndrome Implications for intervention and some speculations about pathology. *Dev Med Child Neurol* 1995, **37 :** 406-414

HOWLIN P. Prognosis in autism : do specialist treatments affect long-term outcome ? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997, **6 :** 55-72

HOWLIN P, GOODE S. Outcome in adult life for people with autism and Asperger syndrome. *In :* Autism and pervasive developmental disorders. VOLKMAR F ed, Monographs in Child Psychiatry n°2, Cambridge University Press, Cambridge 1998 : 209-241

HSU LKG. Eating disorders. The Guilford Press, New York, 1990

HUENEMANN RL, SHAPIRO LR, HAMPTON MC, MITCHELL BW. (1966) A longitudinal study of gross body composition and body conformation and their association with food and activity in a teenage population. *Am J Clin Nutr* 1966, **18** : 325-338

HWU HG, YEH EK, CHANG LY. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese diagnostic interview schedule. *Acta Psychiatr Scand* 1989, **79 :** 136-147

ISAGER T, MOURIDSEN SE, RICH B. (1999) Mortality and causes of death in pervasive developmental disorders. *Autism* 1999, **3 :** 7-16

ISHII T, TAKAHASHI O. The epidemiology of autistic children in Toyota, Japan : Prevalence. *Jpn J Child Adolesc Psychiatry* 1983, **24 :** 311-321

JEFFERS A, FITZGERALD M. Irish families under stress. Dublin : Eastern Health Board, 1991, **2**

JOERGENSEN J. The epidemiology of eating disorders in Fyn County, Denmark, 1977-1986. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **85 :** 30-34

JOHNSON-SABINE E, WOOD K, PATTON G, MANN A, WAKELING A. Abnormal eating attitudes in London schoolgirls - a prospective epidemiological study : factors associated with abnormal response on screening questionnaires. *Psychol Med* 1988, **18** : 615-622

JONES DJ, FOX MM, BABIGIAN HM, HUTTON HE. Epidemiology of anorexia nervosa in Monroe county, New York : 1960-1976. *Psychosom Med* 1980, **42** : 551-558

KADESJÖ B, GILLBERG C, HAGBERG B. Autism and Asperger syndrome in seven-year old children A total population study. *J Autism Dev Disord* 1999, **29 :** 327-331

KAGAN J, REZNICK JS, SNIDMAN N. Biological bases of childhood shyness. *Science* 1988, **240** : 167-71

KAGAN J, SNIDMAN N, ARCUS D. Childhood derivatives of high and low reactivity in infancy. *Child Dev* 1998, **69** : 1483-1493

KANNER L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943, **2 :** 217-250

KASHANI J, BECK N, HOEPER E. Psychiatric disorders in a community sample of adolescents. *Am J Psychiatry* 1987, **144 :** 584-589

KASHANI JH, ORVASCHEL H. Anxiety disorders in mid-adolescence : a community sample. *Am J Psychiatry* 1988, **145 :** 960-964

KASHANI JH, ORVASCHEL H. A community study of anxiety in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 313-318

KIELINEN M, LINNA SL, MOILANEN I. Autism in northern finland. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000, **9 :** 162-167

KENDELL RE, HALL DJ, HAILEY A, BABIGIAN HM. The epidemiology of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1973, **3 :** 200-203

KENDLER KS, MACLEAN C, NEALE M, KESSLER R, HEATH A, EAVES L. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 1627-1637

KING MB, BHUGRA D. Eating disorders : lessons from a cross-cultural study. *Psychol Med* 1989, **19 :** 955-958

KING MB. Eating disorders in a general practice population : prevalence, characteristics and follow-up at 12 to 18 months. *Psychol Med* 1989, **14 :** 1-34

KING M. The epidemiology of eating disorders. *Epidemiol Psichiatr Soc* 1998, **7** : 32-41

KLERMAN G. The current age of youthful melancholia : evidence for increase in depression among adolescents and young adults. *Br J Psychiatry* 1988, **152 :** 4-14

KNOBLOCH H, PASAMANICK B. Some etiologic and prognostic factors in early infantile autism and psychosis. *Pediatrics* 1975, **55** : 182-191

KOLVIN I. Studies in the childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 1971, **118 :** 381-419

KOVACS M, AKISKAL H, GATSONIS C, PARRONE P. Childhood onset dysthymic disorder. Clinical features and prospective naturalistic outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 365-374

KYDD RR, WERRY JS. Schizophrenia in children under 16 years. *J Autism Dev Disord* 1982, **12** : 343-57

LACEY JH. The treatment demand for bulimia : a catchment area report of referral rates and demography. *Psychiatric Bull* 1992, **16 :** 203-205

LANGER LM, WARHEIT GJ, ZIMMERMAN RS. Epidemiological study of problem eating behaviors and related attitudes in the general population. *Addict Behav* 1991, **16** : 176-173

LAST C, HERSEN M, KAZDIN A, ORVASCHEL H, PERRIN S. Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48 :** 928-934

LAST C, PERRIN S, HERSEN M, KAZDIN A. Aprospective sutdy of childhood anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35 :** 1502-1510

LECOUTEUR A, RUTTER M, LORD C, RIOS P, ROBERTSON S et coll. Autism Diagnostic Interview : a standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord* 1989, **19 :** 363-387

LEDOUX S, CHOQUET M, FLAMENT M. Eating disorders aqmong adolescents in an unselected French population. *Int J Eating Disord* 1991, **10 :** 81-89

LEE CK, KWAK YS, RHEE H, KIM YS, HAN JH et coll. The nationwide epidemiological study of mental disorders in Korea. *J Korean Med Sci* 1987, **2 :** 19-34

LEUNG PW, LUK SL, HO TP, TAYLOR E, MAK FL, BACON-SHONE J. The diagnosis and prevalence of hyperactivity in Chinese schoolboys. *Br J Psychiatry* 1996, **168 :** 486-496

LEWINSOHN PM, ROHDE P, SEELEY JR, FISCHER SA. Age cohort changes in the lifetime occurrence of depression and other mental disorders. *J Abnorm Psychol* 1993a, **102 :** 110-120

LEWINSOHN PM, HOPS H, ROBERTS RE, SEELEY JR, ANDREWS JA. Adolescent psychopathology : I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol* 1993b, **102 :** 133-144

LORD C, SCHOPLER E, REVECKI D. Sex differences in autism. *J Autism Dev Disord* 1982, **12 :** 317-330

LOTTER V. Epidemiology of autistic conditions in young children : I. Prevalence. *Soc Psychiatry* 1966, **1 :** 124-137

LOTTER V. Epidemiology of autistic conditions in young children : II. Some characteristics of the parents and children. *Soc Psychiatry* 1967, **1 :** 163-173

LUCAS AR, BEARD CM, O'FALLON WM, KURLAND LT. Anorexia nervosa in Rochester, Minnesota : a 45-year study. *Mayo Clin Proc* 1988, **63** : 433-442

LUCAS AR, BEARD CM, O'FALLON W M, KURLAND LT. 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minnesota : a population-based study. *Am J Psychiatry* 1991, **148 :** 917-922

MAGNUSSON GT. An investigation of psychotic children in Iceland : Children born 1964-1973. *Laeknabladid* 1977, **63 :** 237-243

MAGNÚSSON P, SÆMUNDSEN E. Prevalence of autism in Iceland. *J Autism Dev Disord* 2001 (in press)

MAINA G, ALBERT U, BOGETTO F, RAVIZZA L. Obsessive-compulsive syndromes in older adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1999, **100** : 447-450

MANN A H, WAKELING A, WOOD K, MONCK E, DOBBS R, SZMUKLER G. Screening for abnormal eating attitudes and psychiatric morbidity in an unselected population of 15-year-old schoolgirls. *Psychol Med* 1983, **13 :** 573-580

MARCH J. Anxiety Disorders in Child and Adolescents. New York : Guilford Press, 1995

MARSHALL RJ. A review of methods for the statistical analysis of spatial patterns of disease. *J Royal Statist Soc* 1991, **154** : 421-441

MASON-BROTHERS A, RITVO ER, PINGREE C, PETERSEN PB, JENSON WR et coll. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism : prenatal, perinatal, and postnatal factors. *Pediatrics* 1990, **86 :** 514-519

MATSUISHI T, SHIOTSUKI M, YOSHIMURA K, SHOJI H, IMUTA F, YAMASHITA F. High prevalence of infantile autism in Kurume City. *Jpn J Child Neurol* 1987, **2** : 268-271

MCCARTHY P, FITZGERALD M, SMITH MA. Prevalence of childhood autism in Ireland. *Irish Med J* 1984, **77** : 129-130

MCGEE R, FEEHAN M, WILLIAMS S, PARTRIDGE F, SILVA P, KELLY J. DSM-III disorders in a large sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29 :** 611-619

MELTZER H, GATWARD R, GOODMAN R, FORD T. The mental health of children and adolescents in Great Britain. London : The Stationery Office, 2000

MOLLER-MADSEN S, NYSTRUP J. Incidence of anorexia nervosa in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **86** : 197-200

MONCK E, GRAHAM P, RICHMAN N, DOBBS R. Adolescent girls 1 : self-reported mood disturbance in a community population. *Br J Psychiatry* 1994, **165 :** 760-769

MORITA H, SUZUKI M, KAMOSHITA S. Screening measures for detecting psychiatric disorders in Japanese secondary school children. *J Child Psychol Psychiatry* 1990, **31** : 603-617

NIELSEN S. The epidemiology of anorexia nervosa in Denmark from 1973 to 1987 : a nationwide register study of psychiatric admission. *Acta Psychiatr Scand* 1990, **81 :** 507-514

NOTTELMANN E, JENSEN P. Current issues in childhood bipolarity. *J Affect Disord* 1998, **51 :** 77-80

NYLANDER I. The feeling of being fat and dieting in a school population : epidemiologic interview investigation. *Acta Sociomed Scand* 1971, **3 :** 17-26

OAKLEY-BROWNE MA, JOYCE PR, WELLS JE, BUSHNELL JA, HORNBLOW AR. Christchurch psychiatric epidemiology study, Part II : Six month and other period prevalences of specific psychiatric disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 1989, **23 :** 327-340

OFFORD D, BOYLE M, SZATMARI P, RAE-GRANT N, LINKS P et coll. Ontario Child Health Study. II. Six-month prevalence of disorder and rates of service utilization. *Arch Gen Psychiatry* 1987 **44 :** 832-836

OLDEHINKEL A, WITTCHEN H, SCHUSTER P. Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents. *Psychol Med* 1999, **29 :** 655-668

OMS (Organisation mondiale de la santé). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 1992

OMS (Organisation mondiale de la santé). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Diagnostic criteria for research. Geneva : World Health Organisation, 1993

PATTON GC, JOHNSON-SABINE E, WOOD K, MANN AH, WAKELING A. Abnormal eating attitudes in London schoolgirls - a prospective epidemiological study : outcome at twelve month follow-up. *Psychol Med* 1990, **20 :** 383-394

PETERSEN A, COMPAS B, BROOKS-GUNN J, STEMMLER M, EY S, GRANT K. Depression in adolescence. *Am Psychologist* 1993, **48 :** 155-168

POLAINO-LORENTE A, DOMENECH E. Prevalence of childhood depression : results of the first study in Spain. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34 :** 1007-1017

POPE HG, HUDSON JI, YURGELUN-TODD D. Anorexia nervosa and bulimia among 300 suburban women shoppers. *Am J Psychiatry* 1984, **141 :** 292-294

PUURA K, TAMMINEN T, ALMQVIST F, KRESANOV K, KUMPULAINEN K et coll. Should depression in young children be diagnosed with different criteria ? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997, **6 :** 12-19

PYLE R L, HALVORSON PA, NEWMAN PA, MITCHELL JE. The increasing prevalence of bulimia in freshman college students. *Int J Eat Disord* 1986, **5 :** 631-647

PYLE RL, NEUMAN PA, HALVORSON PA, MITCHELL JE. An ongoing cross-sectional study of the prevalence of eating disorders in freshman college students. *Int J Eat Disord* 1991, **10 :** 667-677

RASTAM M, GILLBERG C, GARTON M. Anorexia nervosa in a Swedish urban region : a population-based study *Brit J Psychiatry* 1989, **155 :** 642-646

RASTAM M, GILLBERG C. Background factors in anorexia nervosa : a controlled study of 51 teenage cases including a population sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1992, **1** : 54-65

RATHNER G, MESSNER K. Detection of eating disorders in a small rural town : an epidemiological study. *Psychol Med* 1993, **23 :** 175-184

REINHERZ H, GIACONIA R, LEFKOWITZ E, PAKIZ B, FROST A. Prevalence of psychiatric disorders in a community population of older adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32 :** 369-377

REMSCHMIDT HE, SCHULZ E, MARTIN M, WARNKE A, TROTT GE. Childhood-onset schizophrenia : history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull* 1994, **20** : 727-745

REMSCHMIDT H. Schizophrenia in children and adolescents. UK, Cambridge University Press Cambridge 2001

RENDE R, WEISSMAN M, RUTTER M, WICKRAMARATNE P, HARRINGTON R, PICKLES A. Psychiatric disorders in the relatives of depressed probands. II. Familial loading for comorbid non-depressive disorders based upon proband age of onset. *J Affect Disord* 1997, **42 :** 23-28

RITVO ER, FREEMAN BJ, PINGREE C, MASON-BROTHERS A, JORDE L et coll. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism : prevalence. *Am J Psychiatry* 1989, **146 :** 194-199

ROBERTS RE, ATTKISSON CC, ROSENBLATT A. Prevalence of psychopathology among children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 715-725

ROBINS LN, HELZER JE, WEISSMAN MM, ORVASCHEL H, GRUENBERG E, BURKE J D, REGIER DA. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41 :** 949-958

ROBINS LN, REGIER DA. Psychiatric disorders in America : the Epidemiologic Catchment Area study. The Free Press, New York 1991

ROGERS JS, DI LALLA D. Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29 :** 207-216

ROTHMAN K, GREENLAND S. Modern epidemiology. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 2d edition.

RUMEAU-ROUQUETTE C, DU MAZAUBRUN C, VERRIER A, MLIKA A, BRÉART G et coll. Prévalence des handicaps : évolution dans trois générations d'enfants 1972, 1976, 1981. Editions INSERM, Paris 1994

RUSSELL G. Bulimia nervosa : an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979, **9 :** 429-448

RUTTER M. Autistic children : infancy to adulthood. *Semin Psychiatry* 1970, **2 :** 435-450

RUTTER M, TIZARD J, WHITMORE K. Education, Health and Behaviour. Longmans, London 1970

RUTTER M, TIZARD J, YULE W, GRAHAM P, WHITMORE K. Research report : Isle of Wight studies, 1964-1974. *Psychol Med* 1976, **6 :** 313-332

RUTTER M. Isle of Wight revisited : Twenty-five years of child psychiatric epidemiology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28 :** 633-653

RUTTER M. Resilience : some conceptual considerations. *J Adolesc Health* 1993, **14** : 626-631, 690-696

RUTTER M, BAILEY A, BOLTON P, LE COUTEUR A. Autism and known medical conditions : myth and substance. *J Child Psychol Psychiatry* 1994, **35 :** 311-322

RUTTER M, SMITH D. "Psychosocial disorders in young people : time trends and their causes », RUTTER M, SMITH D. eds, Wiley et Sons, Chichester, 1995

SANDBERG S. Hyperkinetic or attention deficit disorder. *Brit J Psychiatry* 1996, **169 :** 10-17

SANTONASTASO P, ZANETTI T, SALA A, FAVARETTO G, VIDOTTO G, FAVARO A. Prevalence of eating disorders in Italy : a survey on a sample of 16-year old female students. *Psychother Psychosom* 1996, **65 :** 158-162

SATIN MS, WINSBERG BG, MONETTI CH, SVERD J, FOSS DA. A general population screen for attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985, **24 :** 756-764

SCHACHAR R, RUTTER M, SMITH A. Characteristics of situationally and pervasively hyperactive children : implications in syndrome definition. *J Child Psychol Psychiatry* 1981, **22 :** 375-392

SCHEINBERG Z, BLEICH A, KOSLOVSKY M, APTER A, MARK M et coll. Prevalence of eating disorders among female Israel defence force recruits. *Harefuah* 1992, **123 :** 73-78

SCHOPLER E, ANDREWS CE, STRUPP K. Do autistic children come from upper-middle-class parents ? *J Autism Dev Disord* 1979, **9 :** 139-151

SCHURHOFF F, BELLIVIER F, JOUVENT R, MOUREN-SIMEONI MC, BOUVARD M et coll. Early and late onset bipolar disorders : two different forms of manic depressive illness ? *J Affect Disord* 2000, **58 :** 215-221

SHEKIM WO, KASHANI J, BECK N, CANTWELL DP, MARTIN J et coll. The prevalence of attention deficit disorders in a rural midwestern community sample of nine-year-old children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985, **24 :** 765-770

SHAFFER D, LUCAS C, RICHTERS J. Diagnostic Assessment in Child and Adolescent Psychopathology. Guilford, New York 1999

SILBERG J, PICKLES A, RUTTER M, HEWITT J, SIMONOFF E et coll. The influence of genetic factors and life stress on depression among adolescent girls. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **563 :** 225-232

SIMON G E, VONKORFF M. Reevaluation of secular trends in depression rates. *Am J Epidemiol* 1992, **135** : 1411-1422

SIMONOFF E, PICKLES A, MEYER JJ, SILBERG JL, MAES HH et coll. The Virginia twin study of adolescent behavioral development influences of age, sex, and impairment on rates of disorder *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54 :** 801-808

SIMONOFF E, PICKLES A, MEYER J, SILBERG J, MAES H. Genetic and environmental influences on subtypes of conduct disorder behavior in boys. *J Abnorm Child Psychology* 1998, **26 :** 495-509

SOUNDY TJ, LUCAS AR, SUMAN VJ, MELTON LJ. Bulimia nervosa in Rochester, Minnesota, 1980 through 1990. *Psychol Med* 1995, **25 :** 1065-1071

SPITZER RL, SIEGEL B. The DSM-III-R field trial of pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **6 :** 855-862

SPONHEIM E, SKJELDAL O. Autism and related disorders : epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *J Autism Dev Disord* 1998, **28 :** 217-227

STANGER C, ACHENBACH TM, MCCONAUGHY SH. Three-year course of behavioral/emotional problems in a national sample of 4- to 16-year-olds : 3. Predictors of signs of disturbance. *J Consult Clin Psychol* 1993, **61 :** 839-848

STANGER C, FOMBONNE E, ACHENBACH TM. Epidemiological comparisons of American and French children : Parent reports of problems and competencies for ages 6-21. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1994, **3 :** 16-28

STEFFENBURG S, GILLBERG C. Autism and autistic-like conditions in Swedish rural and urban areas : a population study. *Brit J Psychiatry* 1986, **149 :** 81-87

STEINHAUSEN HC, GÖBEL D, BREINLINGER M, WOHLLOBEN B. A community survey of infantile autism. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986, **25 :** 186-189

STEINHAUSEN HC, RAUSS-MASON C, SEIDEL R. Follow-up studies of anorexia nervosa : a review of four decades of outcome research. *Psychol Med* 1991, **21 :** 447-454

STEINHAUSEN HC, WINKLER C, MEIER M. Eating disorders in adolescence in a Swiss epidemiological study. *Int J Eat Disord* 1997, **22 :** 147-151

STEINHAUSEN HC, METZKE CW, MEIER M, KANNENBERG R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders : the Zurich Epidemiological Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998, **98 :** 262-271

STROBER M, FREEMAN R, MORRELL W. The long term course of severe anorexia nervosa in adolescents : survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord* 1997, **22 :** 339-360

SUGIYAMA T, ABE T. The prevalence of autism in Nagoya, Japan : a total population study. *J Autism Dev Disord* 1989, **19 :** 87-96

SUZUKI M, MORITA H, KAMOSHITA S. Epidemiological survey of psychiatric disorders in Japanese school children. Part III : Prevalence of psychiatric disorders in junior high school children. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1990, **37 :** 991-1000

SWANSON JM, SERGEANT JA, TAYLOR E, SONUGA-BARKE EJ, JENSEN PS, CANTWELL DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998, **351 :** 429-433

SZATMARI P, BOYLE M, OFFORD DR. ADDH and conduct disorder : degree of diagnostic overlap and differences among correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28 :** 865-872

SZATMARI P. The validity of autistic spectrum disorders : a literature review. *J Autism Dev Disord* 1992, **22 :** 583-600

SZMUKLER GI. Weight and food preoccupation in a population of English schoolgirls. *In :* Understanding anorexia nervosa and bulimia. BARGMAN GJ ed. Ross Laboratories, Columbus 1983 : 21-27

SZMUKLER G, MCCANCE C, MCCRONE L, HUNTER D. Anorexia nervosa : a psychiatric case register study from Aberdeen. *Psychol Med* 1986, **16 :** 49-58

TAKEI N, LEWIS G, SHAM P, MURRAY R. Age-period-cohort analysis of the incidence of schizophrenia in Scotland. *Psychol Med* 1996 **26 :** 963-973

TANOUE Y, ODA S, ASANO F, KAWASHIMA K. Epidemiology of infantile autism in Southern Ibaraki, Japan : Differences in prevalence in birth cohorts. *J Autism Dev Disord* 1988, **18 :** 155-166

TAYLOR E, SANDBERG S, THORLEY G, GILES S. The epidemiology of childhood hyperactivity. *Maudsley Monographs*, Oxford University Press, Oxford 1991

TAYLOR E, SERGEANT J, DOEPFNER M, GUNNING B, OVERMEYER S et coll. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998, **7 :** 184-200

TAYLOR B, MILLER E, FARRINGTON CP, PETROPOULOS MC, FAVOT-MAYAUD I et coll. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine : no epidemological evidence for a causal association. *Lancet* 1999, **353 :** 2026-2029

THEANDER S. Anorexia nervosa : a psychiatric investigation of 94 female patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1970, **214 :** 1-194

THOMSEN PH. Schizophrenia with childhood and adolescent onset-a nationwide register-based study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1996, **94 :** 187-193

TREFFERT DA. Epidemiology of infantile autism. *Arch Gen Psychiatry* 1970, **22 :** 431-438

TREASURE JL, HOLLAND AJ. Genes and the aetiology of eating disorders. *In :* The new genetics of mental illness. MCGUFFIN P, MURRAY R eds. Butterworth-Heinemann, Oxford 1991 : 198-211

TSAI L, STEWART MA, FAUST M, SHOOK S. Social class distribution of fathers of children enrolled in the Iowa autism program. *J Autism Dev Disord* 1982, **12 :** 211-221

TUCHMAN RF, RAPIN I, SHINNAR S. Autistic and dysphasic children. II : Epilepsy. *Pediatrics* 1991, **88 :** 1219-1225

TURNER S, BEIDEL D, COSTELLO A. Psychopathology in the offspring of anxiety disorders patients. *J Consult Clin Psychol* 1987, **55 :** 229-235

VALLENI-BASILE LA, GARRISON CZ, JACKSON KL, WALLER J, MCKEOWN R et coll. Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33 :** 782-791

VALLENI-BASILE LA, GARRISON CZ, WALLER JL, ADDY CL, MCKEOWN RE et coll. Incidence of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35 :** 898-906

VELEZ CN, JOHNSON J, COHEN P. A longitudinal analysis of selected risk factors for childhood psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28 :** 861-864

VERHULST F. A review of community studies. *In :* The epidemiology of child and adolescent psychopathology. VERHULST F, KOOT H eds. Oxford University Press, Oxford, UK 1995 : 146-177

VERHULST F, KOOT H. The epidemiology of child and adolescent psychopathology. Oxford University Press, Oxford, UK 1995

VERHULST F, ENDE J, FERDINAND R, KASIUS M. The prevalence of DSM-III-R diagnosis in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54 :** 329-336

VIKAN A. Psychiatric epidemiology in a sample of 1510 ten-year-old children : I. Prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 1985, **26 :** 55-75

VOLKMAR FR, NELSON DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **1 :** 127-129

VOLKMAR FR, KLIN A, SIEGEL B, SZATMARK I, LORD C et coll. Field trial for autistic disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994, **151 :** 1361-1367

WAKEFIELD A. MMR vaccination and autism - letter. *Lancet* 1999, **354 :** 949-950

WARREN SL, HUSTON L, EGELAND B, SROUFE LA. Child and adolescent anxiety disorders and early attachment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 637-644

WEBB E, LOBO S, HERVAS A, SCOURFIELD J, FRASER WI. The changing prevalence of autistic disorder in a Welsh health district. *Dev Med Child Neurol* 1997, **39 :** 150-152

WEISSMAN M, WARNER V, WICKRAMARATNE P, MOREAU D, OLFSON M. Offspring of depressed parents. 10 Years later. *Arch Gen Psychiatry* 1997 **54 :** 932-940

WEISSMAN M, WOLK S, GOLDSTEIN R, MOREAU D, ADAMS P et coll. Depressed adolescents grown up. *J Am Med Assoc* 1999, **281 :** 1707-1713

WEISZ J, EASTMAN K. Cross-national research on child and adolescent psychopathology. *In :* The epidemiology of child and adolescent psychopathology. VERHULST F, KOOT H eds. Oxford University Press, Oxford, UK 1995 : 42-65

WELLS JE, BUSHNELL JA, HORNBLOW AR, JOYCE PR, OAKLEY-BROWNE MA. Christchurch psychiatric epidemiology study. part I : Methodology and lifetime prevalence for specific psychiatric disorders. *Aust NZ J Psychiatry* 1989, **23 :** 315-326

WERRY JS, MCCLELLAN JM, CHARD L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders : a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 457-465

WERRY J. Child and adolescent (early onset) schizophrenia : a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992, **22 :** 601-624

WHITAKER A, JOHNSON J, SHAFFER D, RAPOPORT J, KALIKOW K et coll. Uncommon troubles in young people : prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a non-referred adolescent population *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47 :** 487-496

WHITEHOUSE AM, BUTTON EJ. The prevalence of eating disorders in a UK college population : a reclassification of an earlier study. *Int J Eat Disord* 1988, **7 :** 393-397

WHITEHOUSE AM, COOPER PJ, VIZE CV, HILL C, VOGEL L. Prevalence of eating disorders in three Cambridge general practices : hidden and conspicuous morbidity. *Br J Med Practice* 1992, **42 :** 57-60

WIGNYOSUMARTO S, MUKHLAS M, SHIRATAKI S. Epidemiological and clinical study of autistic children in Yogyakarta, Indonesia. *Kobe J Med Sci* 1992, **38 :** 1-19

WILLI J, GROSSMANN S. Epidemiology of anorexia nervosa in a defined region of Switzerland *Am J Psychiatry* 1983, **140 :** 564-567

WILLI J, GIACOMETTI G, LIMACHER B. Update on the epidemiology of anorexia nervosa in a defined region of Switzerland. *Am J Psychiatry* 1990, **147 :** 1514-1517

WILLIAMS P, KING M. The « epidemic » of anorexia nervosa : another medical myth ? *Lancet*. 1987, **1 :** 205-207

WING L, YEATES SR, BRIERLY LM, GOULD J. The prevalence of early childhood autism : comparison of administrative and epidemiological studies. *Psychol Med* 1976, **6 :** 89-100

WING L. Childhood autism and social class : a question of selection ? *Br J Psychiatry* 1980, **137 :** 410-417

WING L. The definition and prevalence of autism : a review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993, **2** : 61-74

WITTCHEN H, NELSON C, LACHNER G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 1998, **28 :** 109-126

ZAHNER G, PAULS D. Epidemiological surveys of infantile autism. *In :* Handbook of Autism and Pervasive and Developmental Disorders. COHEN DJ, DONNELLAN AM, PAUL R eds. Wiley and Sons, New-York 1987 : 199-207

ZOHAR AH, RATZONI G, PAULS DL, APTER A, BLEICH A et coll. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31 :** 1057-1061

ZOHAR AH, RATZONI G, BINDER M et coll. An epidemological study of obsessive compulsive disorder and anxiety disorders in Israëli adolescent. *Psychiatric genetics* 1993, **3** : 184

ZOHAR AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999, **8 :** 445-460

2

Déterminants démographiques et psychosociaux

Parmi les déterminants de la santé, c'est-à-dire les caractéristiques individuelles ou collectives susceptibles d'influer directement ou indirectement sur l'état de santé, on peut distinguer le sexe et l'âge, mais aussi l'environnement et les habitudes de vie (Rapport Mutualité française, 2000). Dans l'environnement, à côté de l'environnement physique comme l'eau, l'air... les aspects socio-démographiques sont essentiels.

Le sexe et l'âge sont en étroite relation avec la santé. Les comportements vis-à-vis de la santé se différencient très tôt. Les jeunes filles vont davantage être consommatrices de soins. Dans les intersecteurs de psychiatrie, avant 13 ans, les garçons sont plus nombreux, mais dès 15 ans, ce sont les filles qui prédominent (Casadebaig et Chevalier, 1976 ; Casadebaig et Quemada, 1989). À l'adolescence, les différences de comportements entre garçons et filles se traduisent en termes de morbidité et de mortalité. Les comportements plus violents des garçons les amènent à avoir une plus forte proportion d'accidents de voiture. Les taux de suicide sont plus élevés pour eux. En conséquence, entre 15 et 25 ans, la mortalité des garçons est trois fois supérieure à celle de filles. C'est dans ces tranches d'âge que l'écart entre les deux sexes est maximal.

Concernant les groupes d'âge retenus pour cette analyse, moins de 25 ans, le rapport garçons/filles, appelé *sex ratio*, est en population générale de l'ordre de 51 % de garçons. Si le rapport observé s'éloigne de la norme biologique, on doit soit se poser des questions du domaine de la sphère sociale : on peut par exemple s'attendre à une meilleure prise en charge des garçons si leurs troubles sont plus perturbateurs notamment en classe, soit se poser des questions dans le domaine biologique, les deux facteurs pouvant aussi coexister.

Les facteurs sociaux susceptibles d'avoir un retentissement sur la santé en général et sur la santé mentale en particulier sont nombreux et divers, mais parmi eux le milieu social, l'habitat, le fait d'être migrant méritent d'être retenus. Le milieu social est le plus souvent apprécié à travers la profession, le niveau d'éducation ou le niveau de revenu.

À la fin de l'année 2000, on constatait toujours une mortalité différentielle en fonction de la catégorie socio-professionnelle ; ainsi, à 35 ans, un ouvrier a

une espérance de vie de 6 ans inférieure à celle d'un cadre. Les ouvriers peu ou pas qualifiés ont à 45-59 ans un taux de mortalité 2,5 fois supérieur à celui des cadres supérieurs ou professions intermédiaires. Ces inégalités se retrouvent dès la naissance. Les taux de mortalité infantile sont de 7 pour 1 000 pour les enfants de cadres supérieurs et de 10 pour 1 000 pour les enfants d'ouvriers (rapport : la Santé en France, 1996).

Le résultat est parallèle si on regarde le niveau d'études le plus bas par rapport au plus élevé. (Kunst et coll., 2000). Le taux de prématurité est 3,4 % chez les mères ayant fait des études supérieures ; il est de près de 50 % plus élevé chez les mères ayant fait des études primaires, 5,4 %. Pour l'hypotrophie, l'écart est encore plus prononcé 5,8 % contre 9,9 % (Kaminski et coll., 2000).

La plupart des états ont connu au cours du XXe siècle des mouvements migratoires d'une ampleur considérable. Il s'est agi tout d'abord de migrations internes avec un très fort déplacement des campagnes vers les villes. En France, la région parisienne en est l'exemple saisissant : avec 10 600 000 habitants en 1990 (22e rapport sur la situation démographique de la France, 1993), elle rassemble environ 20 % de la population totale du pays. Ce nouveau mode de vie, outre la promiscuité qu'il peut engendrer à travers les transports ou l'habitat collectifs, s'est accompagné de modifications structurelles des familles. L'espace alloué dans l'habitat urbain permettant rarement la présence d'une famille élargie, par exemple aux grands-parents. Actuellement, ce mouvement des campagnes vers les villes se produit aussi dans le tiers monde où il entraîne une brutale déstabilisation du microcosme familial traditionnel.

Les migrations externes, avec l'immigration étrangère, se sont ajoutées aux mouvements migratoires intérieurs. La France fut, entre 1920 et 1939, le premier pays d'immigration au monde, devant les États-Unis. Cette immigration a repris depuis 1945, faisant de la France le *melting pot* de l'Europe. Les étrangers représentaient 3 % de la population en 1911 (Beaujeu-Garnier, 1969), 7 % en 1975 (rapport au Haut Comité de la population, 1980) et près de 10 % aujourd'hui. Si la première vague d'immigrants entre les deux guerres mondiales a surtout concerné des Européens, l'immigration actuelle vient de plus loin, Afrique, Asie. Ces peuples sont donc confrontés à des modes de vie, mais aussi à des agents chimiques, à des virus… qui leur étaient inhabituels. De plus, pour une majorité d'entre eux, ils appartiendront, dans un premier temps, aux classes sociales à plus faibles revenus.

Les phénomènes d'addiction associés aux troubles étudiés seront abordés. Ils sont à la fois des comportements individuels, mais aussi des comportements sociaux qui évoluent parallèlement à l'évolution sociale. Ainsi, le tabagisme, longtemps comportement essentiellement masculin, s'est étendu aux femmes et notamment aux jeunes adolescentes.

Lorsque ce sera possible, on regardera si la pathologie étudiée présente ou non une évolution tendancielle au-delà des modifications de prise en charge et des classifications.

Bien entendu, ce chapitre ne reviendra pas sur la pertinence des instruments utilisés, pour mettre en évidence telle ou telle pathologie, ni sur les variations au cours du temps des critères diagnostiques et des définitions, questions discutées dans les chapitres spécifiques aux-dites pathologies. Il faut seulement souligner que, si les entretiens diagnostiques tendent à minorer le rôle des facteurs sociaux, les échelles tendent vers l'inverse (Lovell, 2000). De plus, il ne faut pas perdre de vue que, pour certaines pathologies, le nombre de cas étudiés est faible et ne permet donc pas des observations sociales fouillées ni des évolutions de tendance.

Sexe et âge

Le sexe et l'âge vont, dans chacune des pathologies étudiées, avoir des rôles distincts.

Schizophrénie

Concernant les troubles schizophréniques, il existe un consensus dans la communauté scientifique sur la différence d'âge en début d'apparition de la maladie entre hommes et femmes sans que les raisons en soient très bien explicitées. Les femmes débutent leur maladie en moyenne de deux à cinq ans plus tard que les hommes (Angermeyer et Kühn, 1988 ; Häfner et coll., 1998a ; Lewis, 1992).

On relève peu de cas de schizophrénie avant 13 ans (Häfner et Nowotny, 1995) et une augmentation rapide à partir de 16 ans (Thomsen, 1996). On estime que 50 % à 60 % des hommes, mais seulement un tiers des femmes ont effectué leur première admission avant 25 ans. L'émergence de la maladie à 40 ans ou plus a lieu pour 8 % des femmes et seulement pour 1 % des hommes (Lewis, 1992). L'hypothèse d'une protection par les œstrogènes pour les femmes a été proposée (Häfner et coll., 1998b) pour expliquer leur surreprésentation au-delà de 40 ans.

Cette différence d'âge pour l'apparition de la pathologie schizophrénique persiste si l'on tient compte des facteurs sociaux ; en effet, on peut penser que la société est plus exigeante quant aux performances sociales des hommes et que, de ce fait, leurs troubles schizophréniques, qui ont pour conséquences de les handicaper sévèrement dans leur adaptation professionnelle notamment, seraient soignés plus tôt. Cette hypothèse toutefois n'est pas vérifiée à travers l'étude de Häfner (1998). Pour éviter le biais éventuel d'une demande de performance sociale plus forte pour les hommes, Häfner (1998) a examiné

l'âge à la première admission pour les patients des deux sexes ayant un emploi à plein temps. La différence des moyennes d'âge à la première admission est restée la même.

À l'inverse des pays occidentaux, l'étude de Murthy et coll. (1998), réalisée en Inde, montre que les femmes ont un risque plus grand de développer une schizophrénie à un âge plus précoce. Cette constatation, dans un pays où les taux de mortalité infantile sont élevés, peut faire penser à une mortalité différentielle, toujours plus forte pour les enfants de sexe masculin. On ne retrouve pas cette observation à la Réunion où les femmes ont un contact plus tardif si elles n'appartiennent pas à une famille avec d'autres sujets atteints (Gordwood et coll., 1995). Dans l'étude OMS (Jablensky et coll., 1992), l'apparition plus tardive de la maladie chez les femmes est constatée à travers les différentes cultures étudiées.

En revanche, la communauté scientifique n'est pas d'accord quant à la surreprésentation ou non des hommes pour cette pathologie.

Pour Häfner et coll., on ne note pas de différence entre les hommes et les femmes quant à la prévalence vie entière de la schizophrénie (Häfner, 1998 ; Häfner et coll., 1998a).

D'autres études soulignent à l'inverse une surreprésentation des hommes (Castle et Murray, 1991 ; Iacono et Beiser, 1992 ; Nicole et coll., 1992 ; Kendler et Walsh, 1995).

Si dans de nombreuses études occidentales, la proportion des hommes pris en charge dans les services spécialisés s'établit autour de 60 %-65 %, comme en France (Boisguerin et coll., 1994, 1998), une comparaison entre schizophrènes français et schizophrènes algériens montre une proportion plus importante d'hommes chez ces derniers, 76 % (Boudef et coll., 1998). Cet écart est probablement révélateur d'habitudes culturelles qui font que les femmes sont préférentiellement soignées à la maison. Cet exemple montre que le milieu socio-culturel peut venir interférer avec d'éventuels paramètres biologiques.

Les femmes débutent en moyenne leur maladie plus tard que les hommes, mais la longueur de temps qui s'écoule entre les premiers signes des troubles et la première admission est semblable pour les deux sexes, de l'ordre de cinq ans (Angermeyer et Khün, 1990 ; Häfner et Nowotny, 1995).

Autisme

Le plus souvent, le diagnostic d'autisme n'est pas porté avant 3 ans, mais la tendance actuelle est de détecter ces troubles de plus en plus tôt (Baron-Cohen et coll., 1996).

Sur les 22 études revues par Fombonne (1999b et 2000), le *sex ratio* varie de 1,3 à 16 avec une valeur moyenne de 3,7. Aucune étude ne trouve plus de filles que de garçons. L'écart entre les sexes est plus prononcé encore quand

l'autisme n'est pas associé à un retard mental. Quand il n'y a pas de retard mental, le *sex ratio* peut atteindre 6 garçons pour 1 fille. Dans le cas où il y a retard mental, le *sex ratio* diminue (Steffenburg et Gillberg, 1986) ; il est de l'ordre de 1,7 garçon pour 1 fille (Zahner et Pauls, 1987 ; Fombonne, 1999 b ; Fombonne, 2000), mais deux études n'ont pas retrouvé cette association l'une à Berlin et l'autre en Suède (Fombonne, 1999 b).

En France, dans l'enquête nationale 1988 (Mises et Quemada, 1990) sur les secteurs de psychiatrie infanto-juvénile, pour l'autisme type Kanner, le rapport s'établit à 2 garçons pour 1 fille.

Troubles de l'humeur

La prévalence vie entière des troubles de l'humeur est beaucoup plus élevée pour les femmes, environ 2 femmes pour 1 homme. Toutefois, avant la puberté, la prévalence est semblable pour les deux sexes, parfois même plus élevée pour les garçons (Kashani et Simonds, 1979 ; Kashani et coll., 1981, 1986).

La prévalence des troubles de l'humeur augmente de l'enfance à l'âge adulte. L'étude de l'île de Wight a mis en évidence trois fois plus de sentiments dépressifs chez les jeunes de 14-15 ans que chez les 10-11 ans (Rutter, 1986). L'étude de Klerman et coll. (1996), montre que les taux des troubles de l'humeur majeurs augmentent de l'enfance à l'adolescence et continuent à grimper ensuite.

À partir de 15 ans, la prévalence des troubles de l'humeur augmente très nettement chez les filles (Rutter et coll., 1976 ; Kandel et Davies, 1982). Tout au long de l'adolescence, elles ont des scores plus élevés que les garçons (Fombonne, 1995a) et, dès 18-21 ans, deviennent deux fois plus nombreuses (Hankin et coll., 1998).

Une des hypothèses pour l'augmentation des troubles de l'humeur à l'adolescence chez les filles se rapportent à la puberté qui se produit en moyenne 3 ans plus tôt au XXe siècle qu'au XIXe siècle. Elle n'est pas forcément bien accueillie par les filles dont elle modifie profondément l'aspect notamment par une prise de poids alors que les standards de la mode préconisent la minceur. Au contraire, l'augmentation de la taille et du poids valorise les garçons (Fombonne, 1995).

Il pourrait aussi exister des *coping* différents selon les sexes, déjà installés à l'adolescence qui se traduiraient par une tendance à l'internalisation des conflits (Gasquet, 1998).

Troubles des conduites alimentaires

Les troubles des conduites alimentaires apparaissent rarement avant la puberté. Il s'agit essentiellement d'une pathologie de l'adolescent et du jeune

adulte, qui touche majoritairement les 16-30 ans et débute le plus souvent entre 15 et 19 ans (Ledoux et coll, dans Flament et Jeammet 2000). Toutefois, la prévalence exacte dans l'enfance reste inconnue actuellement.

Dans l'étude du réseau Inserm, les jeunes femmes boulimiques sont surreprésentées chez les 15-29 ans, mais surtout chez les 20-24 ans ; l'âge de survenue des troubles apparaît plus jeune pour les garçons (Flament et Jeammet, 2000).

On peut observer ces troubles chez des plus jeunes, par exemple à 13 ans chez Olivardia et coll. (1995) ; toutefois, ces troubles apparaissent avec une plus grande fréquence chez les postpubères que chez les pubères (Fabian et Thompson, 1989), mais très tôt, vers 9-10 ans, on relève déjà que presque 1 fille sur 2 se préférerait plus mince *versus* 28 % des garçons (Hill et Bhatti, 1995). La surreprésentation des filles est attestée par toutes les études.

Selon Wichstrom (1995), on trouve de 90 % à 95 % de filles présentant des troubles alimentaires. Dans la revue des études faite par Bailly (1993), on trouve en moyenne 8 filles pour 1 garçon et 5 filles pour 1 garçon dans l'étude sur des adolescents du secondaire en Haute-Marne (Ledoux et coll., dans Flament et Jeammet, 2000). Il semble en revanche exister une grande ressemblance entre les deux sexes tant pour les caractéristiques individuelles que pour les caractéristiques des troubles tels qu'âge d'apparition, méthodes de contrôle du poids, insatisfaction quant à l'image du corps (Olivardia et coll., 1995). Les garçons sont moins nombreux à le faire, mais sont tout aussi drastiques quand ils contrôlent leur poids (Wichstrom, 1995).

Milieu social

Les schizophrènes sont-ils plus nombreux dans les classes sociales défavorisées ? Et, si oui, l'appartenance à cette classe sociale est-elle cause ou conséquence de la maladie ? De même, depuis les premières descriptions de Kanner (1943), présentant des enfants autistes de milieux socio-culturels favorisés, le débat sur cette même question reste ouvert concernant l'autisme (Zahner et Pauls, 1987). Dans ce chapitre, nous ferons une synthèse des travaux portant sur les relations entre facteurs sociaux et santé mentale.

Schizophrénie

Häfner (1994) rappelle que des travaux antérieurs comme ceux de Faris et Dunham à Chicago en 1935 (cités par Hafner, 1994) ou les études revues par Eaton (1974) montraient des taux de premières admissions plus élevés là ou la désintégration sociale ou la pauvreté d'habitat étaient plus marquées. On relevait de même une surreprésentation des taux de prévalence de la schizophrénie dans les classes sociales défavorisées. Plus récemment, l'association prévalence plus élevée de la schizophrénie et quartiers défavorisés a été retrouvée à Mannheim dans les études de l'équipe de Häfner (Häfner, 1994)

Il n'est pas démontré pour autant qu'il en soit toujours ainsi. Par exemple, en Finlande, Makikyro et coll. (1997) sur une cohorte de naissances de 11 000 individus trouvent une incidence plus élevée du moins jusqu'à 23 ans dans la classe la plus favorisée. Après 23 ans, d'autres cas sont apparus dans la classe la moins favorisée.

Dans l'étude de Dohrenwend et coll. (1992) en Israël, la prévalence de la schizophrénie apparaît plus élevée chez les Juifs d'origine européenne, plus favorisés socio-économiquement que ceux d'origine nord-africaine.

L'étude de Jones et coll. (1994), menée sur une cohorte de naissance de 1946, fait apparaître que les pères de schizophrènes ont un profil occupationnel semblable à celui de la population générale. En revanche, 45 % des enfants schizophrènes n'ont pas atteint le niveau du père et seulement 13 % ont fait mieux.

Ces contradictions mettent en cause l'existence d'un lien causal et suggèrent plutôt une dérive sociale. On constate une absence d'ascension sociale avant le début de la maladie et un déclin social après l'installation de la maladie.

Dans une étude cas-témoins, Häfner et coll. (1995) montrent que, au moment des premiers signes, les cas et les témoins sont encore très proches quant au niveau scolaire ; et il en est de même quant à une vie en couple ou en concubinage. L'étude de Jones et coll. (1993) montre également un niveau scolaire proche entre cas et témoins avant l'apparition des premiers signes. Le décrochement se fait dès l'apparition des premiers signes de la maladie. Mais, bien avant l'apparition des premiers symptômes psychotiques, certaines études soulignent des caractéristiques particulières aux futurs schizophrènes susceptibles d'influer sur leur devenir social. Par exemple, ils sont décrits par les enseignants comme déplaisants, impopulaires, mal adaptés, peu motivés (Amminger et coll. 1999) et, dès l'âge de 7 ans, comme plus hostiles aux autres enfants et aux adultes et comme ayant souvent des conduites inconséquentes (Done et coll. 1994). Au moment où a lieu la première prise en charge, les schizophrènes sont déjà caractérisés par l'exercice de petits boulots, peu motivants et souvent malsains (Muntaner et coll., 1993). Ainsi, dans un certain nombre de cas, l'ascension sociale apparaît freinée avant que n'apparaisse vraiment la maladie.

Après l'installation de la maladie, la chute a lieu rapidement ; ce n'est pas un déclin modéré et continu. Pour les deux sexes, la perte d'un partenaire stable, d'un revenu ou d'un emploi se produit avec une fréquence semblable.

En conséquence, plus tardif est le début de la maladie, plus nombreux sont les acquis sociaux enregistrés : 84 % des patients ayant eu leurs premiers symptômes après 35 ans gagnaient leur vie ou étaient femmes au foyer contre 21 % de ceux ayant eu leurs premiers symptômes avant 20 ans. Dix ans plus tard, les pourcentages sont toujours de 20 % pour les débuts précoces et seulement de 29 % pour les débuts tardifs (Häfner et coll., 1998c). D'où la différence entre hommes et femmes, ces dernières débutant trois à quatre ans plus tard leur

schizophrénie, elles ont un meilleur niveau social au départ, étant déjà au travail, mariées ou avec une relation stable (Bardenstein et Mcglashan, 1990). Le facteur principal qui déterminera le niveau social au décours de la maladie apparaît bien lié au statut social acquis à la période prodromique.

On ne note pas de différence hommes/femmes lors des études primaires et secondaires car la maladie n'a pas encore débuté (Häfner et coll., 1998b).

Il faut souligner que, malgré leur meilleur acquis social, les patientes ont une appréciation subjective de leur qualité de vie moins bonne, surtout en ce qui concerne l'appréciation de leur sécurité (Röder-Warner et coll., 1997).

Autisme

Dans des études anciennes, on trouve plutôt une association avec des milieux socio-culturels favorisés. Ainsi, dans l'étude de Treffert (1970), le niveau éducationnel des pères (les mères présentent la même tendance, mais non significative) est nettement plus élevé chez les autistes « classiques ». Dans la majorité des études revues par Fombonne (1999b et 2000) dont l'étude française de Cialdella et Mamelle (1989), on ne met pas cette association en évidence. On peut penser que, dans les études anciennes, l'association entre autisme des enfants et classes sociales de haut niveau des parents peut venir de l'implication plus forte des parents de ces milieux dans les associations et qu'actuellement une meilleure détection des cas dans la population amène à nuancer ces premières appréciations (Wing, 1980). Le devenir de l'enfant semble indépendant du milieu socio-culturel des parents (Gillberg et Steffenburg, 1987).

Troubles de l'humeur

Chez les adultes, par exemple à travers l'étude ECA (*epidemiological catchment area*) (Weissman et coll., 1991), des troubles de l'humeur apparaissent surreprésentés dans les classes sociales défavorisées. En revanche, le niveau financier ou le statut éducationnel du père ne discrimine pas, par exemple, les déprimés des non-déprimés, aussi bien chez des jeunes de 14-18 ans de l'État de New York (Kandel et Davies, 1982) que chez des jeunes d'un échantillon national de 8 000 adolescents américains de 15-22 ans (Choi et coll., 1997). Aucune association non plus n'est citée entre le niveau socio-culturel des parents et les troubles de l'humeur chez les enfants dans la cohorte néo-zélandaise de 1 000 enfants suivis jusqu'à 21 ans (Hankin et coll., 1998).

Peu d'études ont porté sur l'impact des difficultés économiques sur le développement de l'enfant. Ces difficultés peuvent avoir des effets directs sur la qualité de vie de la famille par exemple, ou indirects en entraînant des conflits conjugaux, des symptômes dépressifs chez les parents et des difficultés d'adaptation des enfants (voir le schéma de Conger et coll., cité par Fombonne, 1995b).

La crise économique qui sévit depuis plusieurs décennies a affecté des générations de jeunes quant à l'accès à un emploi, mais aussi leurs parents. La perte de ressources ou de l'estime de soi peut entraîner des symptômes dépressifs comme le montre l'étude ECA (Weissman et coll., 1991). Il faut relever toutefois que les taux les plus élevés de dépression ont semble-t-il eu lieu avant la crise économique. Les difficultés rencontrées peuvent aussi resserrer les liens familiaux ; les enfants restant notamment plus longtemps au foyer familial. C'est une des explications avancées pour expliquer le retournement de tendance des taux de suicide qui, après avoir augmenté jusque vers 1980-1985, notamment en France chez les jeunes, amorcent une décroissance ensuite, ce qui est le cas pour la génération 1966-1970 par rapport aux deux précédentes, 1961-1965 et 1956-1960 (Surault, 1995).

La plupart des études n'ont pas réussi à montrer un lien entre quotient intellectuel et dépression (Fombonne, 1995a). Kashani et coll. (1981) chez des enfants de 9-12 ans hospitalisés trouvent un quotient intellectuel plus élevé chez les déprimés que chez les non déprimés, mais pas de différence chez les enfants préscolaires (Kashani et coll., 1984, 1986).

Le fait d'être étudiant ou non-étudiant ne joue pas sur une incidence significative de la dépression dans la cohorte de naissance de Nouvelle-Zélande (Hankin et coll., 1998).

Néanmoins, la difficulté de concentration, de prise de décision, la perte d'intérêt, la fatigue qui accompagnent les troubles de l'humeur peuvent entraîner des résultats scolaires médiocres qui, à leur tour, peuvent induire une dépression secondaire (Ryan et coll., 1987). Le fait d'être déprimé pourrait expliquer que beaucoup d'étudiants ne terminent pas leurs études (Kashani et Priesmeyer, 1983) et de ce fait ne réalisent pas le parcours social qui aurait pu être le leur.

Troubles des conduites alimentaires

Les troubles des conduites alimentaires ont souvent été associés à des classes sociales élevées ; les jeunes filles des classes sociales favorisées se montrent plus soucieuses d'avoir une silhouette mince que les jeunes filles des classes sociales moins favorisées (Bailly, 1993 ; Fombonne, 1995b ; Flament et Jeammet, 1999).

Sur 6 700 sujets de la population générale, aux États-Unis, Dornbusch et coll. (1984) montrent que les jeunes filles de 12 à 17 ans des classes sociales ayant les revenus les plus élevés sont celles qui présentent le plus des souhaits de minceur. Ce schéma n'est pas valable pour les garçons.

Dans l'étude du réseau Inserm, (Flament et Jeammet, 1999), les jeunes femmes boulimiques ont plus de diplômes que celles de la population générale : 27 % ont des diplômes d'enseignement supérieur *versus* 8 % pour les 20-24 ans, 60 % *versus* 24 % pour les 25-34 ans.

On peut toutefois trouver aussi une association avec les statuts socio-culturels les moins élevés : ainsi, sur 2 000 étudiants suisses de 14-19 ans des deux sexes, les obèses et les troubles des conduites alimentaires se retrouvent significativement plus souvent dans les statuts socio-économiques bas (Buddeberg-Fischer et coll., 1996).

On peut aussi ne trouver aucune relation ; ainsi en est-il chez les 12 000 étudiants norvégiens de 13 à 19 ans étudiés par Wichstrom (1995). De même, les préoccupations concernant le poids se retrouvent à travers les différents statuts socio-économiques chez les 9 000 adolescents américains étudiés par Neumark-Sztainer et coll. (1999). On note par ailleurs dans cette étude une tendance à essayer de gagner du poids chez les sujets des classes sociales défavorisées. Ainsi, aucun lien mécanique n'apparaît entre milieu social et troubles des conduites alimentaires.

Comme pour la toxicomanie, il semble que les classes sociales favorisées aient pu être d'abord concernées par un idéal esthétique et que cette conformité à une norme sociale supposée se soit diffusée à l'ensemble des autres milieux sociaux (Bailly, 1993).

La silhouette idéale est véhiculée par les médias. Or, si on se réfère à une revue comme *Play Boy*, on constate que d'année en année, Miss América devient de plus en plus mince, à l'inverse de ce qui se passe pour la population générale (Wichstrom, 1995). Même en Asie, les actrices sont aujourd'hui plus minces (Hill et Bhatti, 1995).

L'image des idoles conduit à une insatisfaction de l'image de son corps, à un éventuel conflit entre idéal et réalité (Hill et Batti, 1995 ; Leal et coll., 1995 ; Olivardia et coll., 1995 ; Wichstrom, 1995 ; Keel et coll., 1997 ; Taylor et coll., 1998 ; Pinhas et coll., 1999).

La confrontation avec l'image d'une beauté idéale engendre de façon très immédiate des sentiments d'hostilité, de colère et une humeur dépressive, et ce d'autant que le sujet est plus insatisfait de son corps et/ou a déjà eu des troubles des conduites alimentaires (Pinhas et coll., 1999).

C'est l'obésité perçue par le sujet qui est la plus souvent en cause. Le BMI (*Body mass index*) désiré étant le plus souvent inférieur au BMI observé (Bernard et coll., 1996) et la proportion de jeunes qui se perçoivent comme obèses alors que leur poids est inférieur à la normale n'est pas négligeable, 6 % chez Wichstrom (1995). En France, dans l'enquête nationale sur les adolescents, il apparaît que les adolescentes surestiment souvent leurs problèmes pondéraux (Choquet, et Ledoux, 1994).

Les médias peuvent aussi jouer d'autres rôles. Concernant les problèmes quant aux conduites alimentaires, une corrélation significative a été mise en évidence entre le temps passé à regarder la télévision et l'obésité chez des enfants et des adolescents américains, sans doute à travers une diminution de l'activité physique et une propension accrue au grignotage ainsi qu'à la diminution en parallèle de repas structurés pris en famille (Dietz, 1990).

Habitat urbain/rural

L'influence sur les troubles mentaux de l'habitat urbain ou rural des patients a été mise en évidence par un certain nombre d'enquêtes épidémiologiques.

Schizophrénie

Des études ont mis en évidence une association entre taux plus élevé de diagnostic de schizophrénie et densité de population plus forte. On peut même observer dans certaines études une relation dose/effet, c'est-à-dire une élévation des taux de schizophrénie en fonction de l'élévation de la densité de population.

La question se pose toutefois de savoir si c'est la naissance dans un lieu donné qui a le plus d'importance ou si c'est le lieu où l'on a été élevé, avec, dans ce cas, le risque d'un biais de déménagements de la campagne vers la ville notamment pour être plus proche des lieux de soins. Peu d'études ont pu rassembler des données à la fois sur le lieu de naissance et sur le lieu où le sujet a été élevé. L'hypothèse concernant un moins bon accès aux soins somatiques dans les campagnes semble toutefois peu valable notamment pour l'Europe du Nord où la couverture sanitaire est distribuée de façon homogène.

Une étude portant sur des conscrits suédois a mis en évidence des taux de schizophrénie plus importants chez les sujets élevés dans les grandes villes, suivis des villes moyennes et petites, puis des zones rurales, y compris après ajustement sur des facteurs comme finances familiales, divorce parental, usage de cannabis et histoire familiale de troubles psychiatriques. Cette association est retrouvée, mais beaucoup moins forte pour les autres psychoses (Lewis et coll., 1992).

D'autres études se sont attachées au lieu de naissance et ont mis aussi en évidence une « dose réponse » schizophrénie et densité de population, en France (Verdoux et coll., 1997), en Grande-Bretagne-Pays de Galle (Takei et coll., 1992a et b), au Danemark (Mortensen et coll., 1999) ou encore en Inde (Varma et coll., 1997). En France, en Grande-Bretagne-Pays de Galle et au Danemark, les auteurs se sont également attachés à étudier le mois de naissance et ont le plus souvent constaté un risque augmenté pour les sujets nés en période hivernale.

L'une des principales idées sous-jacentes aux études sur schizophrénie et densité de population est la contagion des maladies infectieuses favorisée par la promiscuité. L'étude du mois de naissance est un autre aspect de la liaison pathologie infectieuse et schizophrénie. La majeure partie des épidémies de grippe se produisent en effet pendant les mois d'hiver. Au-delà des infections, les problèmes de nutrition, les traumatismes crâniens plus fréquents dans les villes ainsi que le stress et les conditions de travail plus difficiles pourraient jouer un rôle dans la survenue de la schizophrénie (Warner et Girolamo, 1995).

Autisme

Ce qui a été dit pour les facteurs de risque spécifiques plus importants dans les villes et l'apparition plus fréquente de troubles schizophréniques pourrait vraisemblablement être répété en partie pour les troubles autistiques, mais on manque d'études sur le sujet. Steffenburg et Gillberg (1986) trouvent une prévalence plus forte en ville qu'à la campagne, mais ils n'en tirent pas de conclusions, car d'une part l'effectif de cas étudiés est faible et, d'autre part, le phénomène migratoire est plus important en ville. C'est aussi ce qui ressort de leur étude de 1987 (Gillberg et Steffenburg) où aucun des enfants autistes étudiés n'a de parents immigrants contrairement à ceux nés en ville.

Troubles de l'humeur

Il semble qu'il y ait assez peu d'études sur ce thème. Une étude de Crowell et coll. (1986) en Caroline du Nord chez des adultes montre des taux de troubles de l'humeur plus élevés en milieu urbain. Le milieu rural apparaissait plus protecteur pour les jeunes (18-44 ans) et surtout pour les jeunes femmes.

Troubles des conduites alimentaires

Dans l'enquête nationale sur les adolescents, les conduites boulimiques sont plus fréquentes en milieu urbain et chez les filles étrangères (Choquet et Ledoux, 1994).

Migrants

Deux phénomènes plus spécialement peuvent jouer un rôle susceptible d'influencer les taux de morbidité dans les groupes migrants. D'une part, on peut supposer que ce sont les personnes les plus solides physiquement qui vont émigrer, mais qu'ensuite elles peuvent se trouver confrontées à des problèmes multiples ; d'autre part, on peut penser qu'à l'inverse les migrants peuvent être des sujets ayant déjà des troubles et de ce fait sont plus susceptibles de quitter leur communauté ne serait-ce que pour aller chercher des soins ailleurs. Statistiquement, les premiers sont sans doute de loin les plus nombreux, mais à l'arrivée dans le pays d'accueil, le stress, de mauvaises conditions de vie, une modification de la nutrition maternelle, une meilleure survie des nouveau-nés à risque, une fréquence plus élevée d'infections virales, une désintégration familiale peuvent survenir.

Schizophrénie

Une étude très ancienne, réalisée par Ödegaard dans les années trente et citée par Warner et Girolamo (1995) avait trouvé une incidence de la schizophrénie deux fois plus élevée chez des Norvégiens ayant immigré dans le Minnesota que dans une population comparable restée en Norvège. Toutefois,

d'autres études n'ont pas démontré que les migrations constituaient un facteur de risque de survenue de la schizophrénie (Warner et Girolamo, 1995).

Plusieurs études anglaises ont montré des taux de schizophrénie plus élevés dans la seconde génération des sujets d'origine afro-caraïbe (Mcgovern et Cope, 1987 ; Thomas et coll., 1993). Cette dernière étude a notamment comparé les taux chez des sujets d'origine européenne, d'origine asiatique et d'origine afro-caraïbe et ce sont ces derniers qui avaient les taux les plus élevés.

Au Danemark, Mortensen et coll. (1997) trouvent des taux plus élevés de schizophrénie, mais aussi plus élevés pour d'autres troubles psychotiques essentiellement chez des migrants de pays voisins du Danemark, ce qui ne semble pas aller dans le sens de problèmes d'adaptation à de nouveaux virus ou des changements de modes de nutrition. Le seul facteur commun étant le fait d'avoir migré d'un pays à un autre. Par ailleurs, ces auteurs soulignent la difficulté d'avoir des données statistiques très fiables sur le nombre de migrants, du fait que certains sont clandestins et donc non recensés et que d'autres sont de passage et donc ne rentrent pas non plus dans la population vivant au Danemark et recensée comme telle.

Autisme

Aussi bien en Grande-Bretagne qu'en Suède ou en Islande, des études ont montré une surreprésentation de la pathologie autistique chez des enfants de migrants. Goodman et Richards (1995) à partir d'enfants consultants à Londres entre 1973 et 1989, enfants de migrants afro-caraïbes nés en Angleterre et comparés à des enfants nés en Grande-Bretagne de parents nés aussi en Grande-Bretagne, provenant des mêmes zones défavorisées, mettent en évidence plus de troubles autistiques et psychotiques chez les premiers alors qu'il n'y a pas plus de troubles mentaux chez les parents des deux groupes.

Les études anglaises ont porté sur des enfants de migrants afro-caraïbes, mais d'autres études ont considéré d'autres nationalités avec des résultats similaires. Dans l'étude suédoise de Gillberg et coll. (1991) et Gillberg et Gillberg (1996), les enfants autistes ont des parents immigrants venant des quatre coins du monde. Une autre étude Gillberg et coll. (1995) montre une surreprésentation de la pathologie autistique chez des enfants de mère venant de l'Ouganda. Dans l'étude australienne de Harper et Williams (1976), ce sont les enfants de parents grecs et allemands qui présentent une prévalence plus élevée de troubles autistiques.

Dans la majorité des études, le nombre de cas observés est faible. De plus, ces études ne donnent pas les taux d'autisme dans les populations immigrées, pas plus que pour les populations du pays d'origine.

À l'inverse, on peut observer que des études dans lesquelles le nombre d'immigrants est faible ont des taux d'autisme élevés et des études dans lesquelles le

nombre d'immigrants est relativement important ne montrent pas pour autant des taux de prévalence élevés (Fombonne, 1999a, 2000).

Dans l'étude américaine sur la région de l'Utah (Ritvo et coll., 1989), les taux ne diffèrent pas entre Noirs et Blancs, c'est-à-dire entre ethnies différentes, mais ne pouvant plus ni l'une ni l'autre être considérées comme immigrantes.

Troubles de l'humeur

Il semble que l'appartenance a une minorité ethnique n'est pas en soi un facteur de risque de troubles de l'humeur, mais il existe une interaction positive entre l'appartenance ethnique et le niveau socio-économique. Dans les classes favorisées, le risque de troubles de l'humeur est le même chez les Blancs, les Noirs et les Hispaniques, alors qu'il augmente chez les Noirs des classes défavorisées (Gasquet, 1995).

Par ailleurs, l'étude OMS (Sartorius et coll., 1983) a montré que les troubles de l'humeur se retrouvaient dans divers pays du monde avec des prévalences assez voisines.

Troubles des conduites alimentaires

Les taux de prévalence des troubles des conduites alimentaires sont plus bas dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés. Les adolescentes qui ont migré du tiers monde vers les pays industrialisés présentent des taux plus élevés que celles qui sont restées dans leur pays d'origine ; leur adaptation aux sociétés occidentales passant semble-t-il notamment par une adoption des standards de beauté de l'Occident (Fombonne, 1995b).

Parmi les jeunes migrantes, les troubles des conduites alimentaires peuvent être l'expression des conflits d'adaptation. Ainsi, en Grande-Bretagne, parmi les fillettes (Hill et Bhatti, 1995) ou les adolescentes d'origine asiatique (Munford et coll., 1991), en l'occurrence surtout des Pakistanaises, celles qui viennent de milieux socio-économiques défavorisés, qui parlent le plus la langue du pays d'origine dans leur famille et s'habillent de façon traditionnelle ont tendance à faire plus de régime, présentent plus d'insatisfaction de leur corps que leurs pairs caucasiennes, et ont les scores les plus élevés sur le *eating attitudes test* (EAT) et le *body shape questionnaire* (BSQ).

Si, en Europe, le stress du choc des cultures peut entraîner des troubles des conduites alimentaires, notamment dans les classes sociales défavorisées, à l'inverse, dans les classes sociales favorisées des pays en voie de développement, c'est l'influence et la volonté d'adhésion à la culture occidentale, plus spécialement à travers la fréquentation d'écoles « anglaises », qui peuvent pour partie expliquer la présence de troubles des conduites alimentaires (Ford et coll., 1990 ; Munford et coll., 1992).

Lorsque la migration est ancienne, comme aux États-Unis, on peut retrouver des différences intra-pays. Ainsi, les jeunes filles caucasiennes sont plus susceptibles de faire des régimes et font plus d'activité physique que les jeunes filles afro-américaines, lesquelles sont plus souvent obèses ; les garçons afro-américains font moins d'exercices d'activité physique que les garçons caucasiens et tentent plus souvent de gagner du poids, surtout ceux dont les familles appartiennent aux classes à niveau socio-économique bas (Neumark-Sztainer, 1999). On trouve ainsi en Occident une image où la minceur est recherchée surtout dans les classes sociales aisées alors que, dans certains groupes sociaux, tout comme dans les pays du tiers monde, un certain embonpoint est le signe d'une bonne assise sociale.

Addictions

Les troubles mentaux sont souvent associés à différents phénomènes d'addiction que nous allons aborder ici.

Schizophrénie

La toxicomanie est un codiagnostic important et fréquent chez les schizophrènes (Schneier et Siris, 1987 ; Mueser et coll., 1990 ; Soyka et coll., 1993 ; Leduc et Mittleman, 1995), surtout chez les jeunes. La toxicomanie entraîne une moins bonne observance de la médication neuroleptique, plus de réhospitalisations (Pristach et Smith, 1990 ; Goff et coll., 1992), plus de conduites agressives envers les autres (Lindqvist et Allebeck, 1990 ; Smith et Hucker, 1994), et envers soi-même plus d'idées suicidaires et de passages à l'acte (Drake et coll., 1989 ; Soyka et coll., 1993), et enfin une surmortalité (Casadebaig et Philippe, 1999).

La prévalence la plus élevée parmi les produits psychoactifs utilisés est celle de la consommation de tabac. La consommation de tabac est plus élevée chez les patients schizophrènes qu'en population générale (Regier et coll., 1990) ou que chez d'autres patients psychiatriques (Hughes et coll., 1986 ; de Léon, 1996). Les fumeurs sont plus souvent des hommes, plus jeunes, avec un âge de début plus précoce et ils reçoivent des doses plus élevées en équivalent chlorpromazine (Sandyk et Kay, 1991 ; Goff et coll., 1992 ; Ziedonis et coll., 1994 ; de Leon et coll., 1995).

Troubles de l'humeur

La comorbidité troubles de l'humeur et produits psychoactifs est attestée par de nombreuses études (Anonymous, 1998). Les troubles de l'humeur semblant précéder l'usage de produits plutôt que l'inverse (Kandel et Davies, 1986).

Le tabac est la substance la plus utilisée par les jeunes. D'abord comportement masculin, la consommation de tabac s'est étendue aux femmes. Aujourd'hui,

garçons et filles de moins de 20 ans fument dans les mêmes proportions et on observe une tendance à ce que la consommation féminine soit plus précoce (Choquet et Ledoux, 1994). En France, on fume de plus en plus jeune et l'âge moyen à la première cigarette est de 13 ans (rapport : La Santé en France, 1994).

Il a été constaté dans de nombreuses études (Brown et coll., 1996 ; Fergusson et coll., 1996 ; Klerman et coll., 1996 ; Patton et coll., 1996 ; Choi et coll., 1997 ; Escobedo et coll., 1998) que les fumeurs présentent des taux plus élevés de troubles dépressifs. Parallèlement, les déprimés présentent des taux plus élevés de consommation de tabac.

Ainsi, 17 % des fumeurs réguliers, 12 % des fumeurs occasionnels et 10 % des non fumeurs vont développer sur cinq ans des troubles dépressifs. Le risque de présenter des troubles dépressifs est presque dose/réponse selon que l'on est fumeur régulier, fumeur occasionnel ou non-fumeur, avec des risques relatifs respectifs de 1 à 1,4 et 2 (Choi et coll., 1997).

Cette bidirectionnalité suggère pour certains auteurs une possible vulnérabilité commune (Brown et coll., 1996). Dans l'étude de Patton et coll. (1996), l'association consommation régulière de tabac et troubles dépressifs est faible pour les adolescents, mais forte pour les adolescentes étudiés. De même, ce sont les adolescentes américaines qui, entre 15 et 22 ans, ont développé des taux de dépression plus élevés parallèlement à une consommation plus forte (Choi et coll., 1997).

La consommation de tabac chez les jeunes doit être considérée comme un signal d'alerte non seulement en termes de santé somatique, mais comme un possible facteur prédictif de troubles dépressifs, c'est ce qui ressort d'une cohorte néo-zélandaise suivie depuis la naissance (Fergusson et coll., 1996). De plus, la consommation de tabac apparaît bien souvent comme une porte d'entrée pour d'autres substances (Brown et coll., 1996) et les adolescents déprimés et qui fument sont aussi plus susceptibles d'avoir d'autres troubles de la conduite (Escobedo et coll., 1998).

Les sujets qui ont des troubles d'anxiété ou de dépression élevés perçoivent davantage les bénéfices psychologiques et sociaux immédiats que leur procure le tabac *versus* les risques de santé futurs, ce qui peut expliquer la difficulté d'efficacité des campagnes antitabac (Patton et coll., 1996).

Troubles des conduites alimentaires

On ne trouve pas de corrélation chez Wichstrom (1995) entre addictions et troubles des conduites alimentaires.

Dans l'étude française sur la population scolaire de Haute-Marne, les adolescents avec des conduites boulimiques avaient plus fréquemment essayé un produit illicite. La différence ne venait pas de la consommation d'alcool ou de tabac (Ledoux et coll., dans Flament et Jeammet, 2000). Mais 37 % des

femmes boulimiques consultantes du réseau Inserm consommaient régulièrement une ou plusieurs substances psychoactives, la substance la plus utilisée étant les tranquillisants.

Évolution historique

Dans ce volet, nous aborderons une vision dynamique des troubles mentaux dans le monde permettant d'avoir une idée de l'évolution de ces pathologies à travers le temps et non plus seulement à travers les différents continents ou pays.

Schizophrénie

L'étude OMS (Jablensky et coll., 1992) dans une dizaine de régions du monde montre que la schizophrénie est une maladie universelle avec de grandes similitudes dans les raisons du premier contact médical et le déroulement de la maladie sur les deux premières années. Les courbes d'incidence par sexe et âge présentent des profils semblables, notamment un âge plus élevé pour les premiers symptômes chez les femmes (Jablensky et coll., 1992).

Si la schizophrénie est retrouvée à travers l'espace, qu'en est-il dans le temps ? Des auteurs ont pensé que la schizophrénie s'était développée au XIXe siècle en constatant une augmentation des premières admissions dans les asiles (Hare, 1983), ce changement étant attribué par Hare à un événement biologique comme la mutation d'un virus ou une modification des réactions immunitaires à une infection déjà existante (Hare, 1988).

Au Danemark, en Écosse, en Australie et au Royaume-Uni, des études ont rapporté des taux de premières admissions ou de premiers contacts avec des services de soins en nette diminution entre 1963 et 1988 (Warner et Girolamo, 1995). Parallèlement, d'autres études, en Allemagne et au Royaume-Uni, ont montré l'inverse. Pour ces dernières, le rôle des populations migrantes, pour lesquelles des taux plus élevés dans la seconde génération ont parfois été mis en évidence, n'est peut-être pas à exclure.

Le diagnostic à la première admission ou au premier contact peut être modifié par la suite, mais Munk-Jorgensen a montré que, même en tenant compte de ce facteur, il y avait réellement un déclin des premières admissions (Munk-Jorgensen 1987a et b). On peut penser que l'augmentation de la toxicomanie chez les jeunes Occidentaux ou chez les jeunes des pays développés et plus particulièrement chez ceux susceptibles de développer une schizophrénie a pu entraîner une mortalité différentielle qui expliquerait la diminution observée.

Avec les nouveaux médicaments antipsychotiques, on peut aussi supposer qu'un certain nombre de patients sont suivis par des médecins généralistes ou des praticiens libéraux et échappent aux statistiques dans des proportions qui restent à déterminer.

Une diminution de l'incidence de la schizophrénie serait importante à mettre en évidence. Si elle n'est pas due à une mortalité différentielle, on peut penser que l'amélioration de l'hygiène, les vaccinations et les progrès de l'obstétrique ont joué un rôle.

Il semble en revanche que la crise économique des vingt cinq dernières années qui a incontestablement créé de nouvelles plages de pauvreté semble avoir eu peu d'impact sur l'évolution des taux de prévalence.

Autisme

En Suède, Gillberg et coll. (1991) trouvent une prévalence de 4 pour 100 000 en 1980, 7,5 en 1984 et 11,6 en 1988. Les auteurs supputent en fait une meilleure détection, mais aussi une modification des populations par l'apport de migrants.

Les études sur des cohortes de naissances, si elles portent sur les mêmes sources d'information sont plus riches d'enseignements. Les études menées en France sur des cohortes de 1972, 1976 et 1981, puis 1976-1985, mais qui ne portent pas à chaque fois sur les mêmes populations, ne montrent pas d'augmentation des taux (Fombonne, 2000).

L'augmentation du nombre d'enfants autistes pris en charge par les services spécialisés au cours des deux dernières décennies peut n'être que le reflet d'une meilleure détection, d'une évolution des classifications diagnostiques ou la meilleure capacité des services de santé à prendre en charge ces diagnostics. Cette augmentation peut être aussi le reflet d'une évolution des populations et seules les études d'incidence peuvent répondre à ces questions. Or les études susceptibles de contrôler une population et de détecter dans cette population les nouveaux cas d'autisme sont rares. Ce d'autant que les populations observées doivent être numériquement importantes du fait de la rareté de l'autisme. En effet, les variations aléatoires du fait d'effectifs faibles sont évidemment plus susceptibles de se produire.

Des études transversales répétées avec des méthodologies identiques peuvent apporter aussi des informations à condition que les mouvements migratoires soient faibles et ne viennent pas modifier sensiblement la population d'origine.

Troubles de l'humeur

Une augmentation de la prévalence des taux des troubles de l'humeur aux États-Unis depuis la Seconde Guerre mondiale a été rapportée. La génération 1935-1944 montre un net décrochement par rapport aux générations antérieures. L'augmentation des taux de prévalence se poursuit dans la génération 1945-1954, surtout pour les femmes de la génération 1955-1964 (Wickramaratne et coll., 1989).

Les taux d'incidence des troubles de l'humeur les plus élevés se rapportent à la période 1960-1970 (Klerman et coll., 1996).

L'étude ECA sur un échantillon de population a montré aussi que les taux de troubles dépressifs majeurs étaient plus élevés chez les personnes nées après 1935 et que ces taux étaient les plus élevés pour les personnes nées entre 1960 et 1970.

Cette augmentation des taux de troubles de l'humeur chez les personnes nées après guerre est retrouvée dans d'autres pays. L'étude menée sur neuf pays (*cross-national collaborative group*, 1992) et près de 40 000 sujets (États-Unis, Porto-Rico, France, Italie, Allemagne, Liban, Nouvelle-Zélande, Taiwan, Canada) montre aussi une augmentation de la prévalence de ces troubles. Presque toujours, la cohorte née en 1955 a, à 25 ans, des taux plus élevés que les cohortes antérieures.

Parallèlement, les consommations de produits licites comme le tabac ou l'alcool et la consommation de substances illicites ont également augmenté. Les taux de consommation de substances illicites ou d'alcool avant un épisode de trouble dépressif augmentent de 3 % chez les femmes et de 14 % chez les hommes nés en 1915-1924, de 12 % chez les femmes et de 30 % chez les hommes nés après 1944. Toutefois, la tendance actuelle à l'augmentation de la dépression se retrouve même quand il n'y a pas de comorbidité avec l'alcool ou un autre produit psychoactif (Klerman et coll., 1996).

Il est toujours difficile de repérer dans une population ce qui relève d'une vulnérabilité plus grande de certaines générations (effet cohorte) de ce qui appartient à un moment de l'histoire (effet période) ou encore ce qui est un effet de l'âge (effet âge). Les trois facteurs inter-réagissent. De la revue des études faite par Fombonne (1995a), il semble quand même se dégager une augmentation des taux de dépression dans les cohortes nées après guerre jusqu'aux cohortes les plus récentes.

Cette augmentation n'apparaît pas néanmoins spécifique à la dépression et pourrait concerner d'autres troubles psychiatriques (Fombonne, 1999a).

L'étude d'Achenbach et Howell (1993) sur des enfants américains de 7-16 ans d'un échantillon aléatoire d'enfants a montré l'augmentation entre 1976-1981 et 1989 du nombre d'enfants à problèmes ; on passe de 10 % d'enfants à problèmes en 1976 à 18 % en 1989 et ce, en retirant de l'échantillon tous les enfants ayant eu un contact avec un service médical spécialisé pour problème de santé mentale, ce qui représentait 8 % des enfants en 1989 *versus* 3 % en 1976. Aucune interaction avec le sexe, l'âge, l'éthnicité ou le niveau socio-économique ne ressortait.

Les hypothèses avancées pour expliquer l'augmentation des troubles de l'humeur dans les générations nées après la Seconde Guerre mondiale sont complexes et multifactorielles. Il faut noter que jamais auparavant les sociétés n'avaient connu des changements aussi massifs sur une période de temps aussi courte. On a assisté à des mouvements migratoires importants de pays à pays,

mais surtout à l'intérieur même des pays à des mouvements migratoires massifs des campagnes vers les villes, entraînant une urbanisation jusque-là jamais atteinte ; la nutrition elle-même s'est modifiée ; de nouveaux agents chimiques sont apparus dans l'air, dans l'eau, de nouveaux virus également ; la structure familiale avec l'augmentation des divorces et celle des familles monoparentales a considérablement évolué tout comme le rôle social des femmes dans le monde du travail et de la politique.

Enfin, il ne faut pas oublier que les jeunes générations hésitent moins de nos jours à accepter que leurs problèmes soient d'ordre psychologique.

Troubles des conduites alimentaires

En contraste avec les standards de la beauté en Occident et avec la minceur qui y est préconisée, on a assisté parallèlement au cours des dernières décennies, à l'augmentation des problèmes d'obésité pour ne pas parler d'explosion, puisque l'obésité est devenue aux États-Unis un vrai problème de santé publique.

On peut comprendre ainsi que se soit instaurée l'habitude des régimes. Chez les adolescentes, les régimes sont fréquents et, dans la majorité des cas, sont sans conséquences négatives ultérieures. Toutefois, une minorité d'adolescentes va développer à la suite de ces régimes des problèmes de conduites alimentaires (Patton, 1988). Il apparaît aussi que régime et perception négative de soi conduisent à des crises boulimiques, lesquelles à leur tour diminuent l'estime de soi, ce qui à nouveau augmente le risque de régime, instituant ainsi un cercle vicieux (Neumark-Sztainer et coll., 1995).

Les taux d'incidence pour les troubles des conduites alimentaires sont faibles, autour de 1 à 2 pour 1 000 chez les femmes (Fombonne, 1995b), ce qui rend difficile la mise en évidence de tendances évolutives. Le nombre des consultants a pu augmenter dans les centres de soins, mais, parallèlement, les critères diagnostiques et les définitions se sont modifiés au cours du temps, les instruments utilisés ont varié, les échantillon étudiés diffèrent et les mentalités ont pu évoluer (Ledoux et coll., dans Flament et Jeammet 2000).

Au Danemark, les taux de premières admissions entre 1973 et 1987 ne montrent pas une augmentation par rapport à la population générale, alors que l'on constate une augmentation significative par rapport aux hospitalisations psychiatriques (Nielsen, 1990). L'étude de Rochester (Lucas et coll., 1991), à l'inverse, montre une légère augmentation des taux chez les femmes de 15-24 ans entre 1950 et 1984. Toutefois, le nombre de cas étudiés reste faible et l'interprétation ne peut se faire qu'avec prudence. Les auteurs suggèrent que, probablement, le pic a été atteint vers les années quatre-vingt et que l'on peut s'attendre à une diminution avec en parallèle une modification de l'image idéale du corps.

Les remarques faites sur la faiblesse des taux d'incidence de l'anorexie et la prudence qui en découle pour l'interprétation des tendances sont encore plus

vraies pour la boulimie qui n'est introduite que depuis vingt ans dans la description systématique des troubles mentaux.

L'étude d'Achenbach et Howell (1993), portant sur d'enfants américains âgés de 7 à 16 ans issus d'un échantillon aléatoire, indique une augmentation entre 1976 et 1989 d'enfants à problèmes, et montre également que les réponses à l'item « ne mange pas bien » et/ou « mange trop » ne présentent pas de grande variation entre les deux périodes.

L'augmentation des troubles des conduites alimentaires dans les pays industrialisés retrouvée par certaines études par rapport à il y a cinquante ans (Bailly, 1993) reste sujette à caution. La revue de la littérature faite par Fombonne (1995b) démontre qu'aussi bien pour l'anorexie que pour la boulimie, la mise en évidence de tendances évolutives dans le temps reste à faire et qu'aucune conclusion définitive ne peut être avancée à ce jour. Il est clair en revanche que l'intérêt des professionnels et du public pour les questions concernant les troubles des conduites alimentaires répond à des préoccupations actuelles.

En conclusion, les facteurs biologiques et culturels se conjuguent avec le sexe et l'âge pour une expression différentielle des troubles étudiés.

Les facteurs sociaux n'ont pas le plus souvent de valeur causale en eux-mêmes, mais leur influence non contestable dépend la plupart du temps de la façon dont ils sont vécus. Par exemple, le fait de migrer de la campagne vers la ville ou d'un pays à un autre est dû en général à des impératifs économiques. La réussite de l'insertion dépendra beaucoup de la façon dont est vécue cette transplantation. Si la migration est vécue avec l'espoir d'un monde meilleur dans lequel on veut s'intégrer, l'adaptation a de meilleures chances de réussite que si l'on est avant tout sensible aux regrets du passé que l'on a laissé derrière soi.

Les sociétés occidentales sont en perpétuelle transformation, ce qui demande aux individus des capacités d'adaptation qui ne sont pas données à tous. La non-réussite sociale peut être d'autant plus frustrante que toutes les ascensions sociales sont théoriquement possibles. Personne, dans les sociétés de type occidental, n'est attaché de sa naissance à sa mort à une caste. Néanmoins, ces ascensions sociales n'en sont pas moins difficiles à réaliser, d'autant que la maladie peut en elle-même être un frein à l'insertion sociale.

Enfin, le cumul d'effets adverses individuels et socio-économiques peut venir rompre un équilibre et créer un phénomène d'usure qui conduit à perdre pied.

Les générations nombreuses nées après guerre ont-elles été plus fragiles ? Il est difficile de répondre tant les instruments de mesure en santé mentale ont évolué. On peut constater ce qui a été dit plus haut sur les transformations rapides des sociétés et sur la compétition socio-économique qui laisse les plus faibles sur le bord du chemin. Ces sociétés ont par ailleurs développé comme

jamais auparavant des institutions propres à protéger les individus en difficulté. Surtout, la transformation des mentalités qui est en train de se réaliser est le meilleur outil pour la reconnaissance et l'intégration des personnes présentant des troubles mentaux et *a fortiori* des jeunes malades.

BIBLIOGRAPHIE

ANGERMEYER MC, KÜHN L. Gender differences in age at onset of schizophrenia. An overview. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1988, **237** : 351-364

ACHENBACH TM, HOWELL CT. Are american children's problems getting worse ? A 13 year comparison. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 1145-1154

AMMINGER GP, PAPE S, ROCK D, ROBERTS SA, OTT SL et coll. Relationship between childhood behavioral disturbance and later schizophrenia in the New York high-Risk Project. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 525-530

ANGERMEYER MC, KÜHN L, GOLDSTEIN JM. Gender and the course of schizophrenia : differences in treated outcomes. *Schizophr Bull* 1990, **16** : 293-307

ANONYMOUS. La Dépression avant 20 ans. ACANTHE, Masson, Smithkline, Paris 1998 : 194

BAILLY D. Recherche épidémiologique, troubles du comportement alimentaire et conduites de dépendance. *Encéplale* 1993, **19** : 285-292

BARDENSTEIN KK, MCGLASHAN TH. Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. A Review. *Schizophr Res* 1990, **3** : 159-172

BARON-COHEN S, COX A, BAIRD G, SWETTENHAM J, NIGHTINGALE N et coll. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 158-163

BEAUJEU-GARNIER J. La Population française. Armand Colin, Paris 1969 : 250

ANONYMOUS. Colloque national sur la démographie française. Ministère du Travail et de la Participation, 1980

BERNARD M, BAUGIER AM, MAINHAGU P, DUBROCA B, PACCALIN J. Weight preoccupation and eating habits in student populations. L'image du corps et les attitudes envers l'alimentation de différentes populations étudiantes. *Cahiers Nutrition et Diététique* 1996, **31** : 361-368

BOISGUERIN B, PARAYRE CL, QUEMADA N. Enquête nationale sur la population prise en charge par les secteurs de psychiatrie générale. 16 mars-29 mars 1993. Rapport DGS-INSERM 1994

BOISGUERIN B, CASADEBAIG F, QUEMADA N. Enquête nationale sur la population prise en charge par les secteurs de psychiatrie générale, les cliniques psychiatriques privées et les établissements de réadaptation et de postcure. 16 mars-29 mars. Rapport DGS-INSERM 1998

BOUDEF M, CASADEBAIG F, CHOUALI A, HEZAM N, HEROUT K. Comparaison entre une population de schizophrènes français et une population de schizophrènes algériens. *Journal Algérien de Médecine* 1998, **4** : 182-198

BROWN RA, LEWINSOHN PM, SEELEY JR, WAGNER EF. Cigarette smoking, major depressionr, and other psychiatric disorders among adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 1602-1610

BUDDEBERG FISCHER B, BERNET R, SCHMID J, BUDDEBERG C. Relationship between disturbed eating behavior and other psychosomatic symptoms in adolescents. *Psychother Psychosom* 1996, **65** : 319-326

CASADEBAIG F, CHEVALIER A. Etude comparative entre les caractéristiques familiales et sociales de enfants pris en charge au Centre A. Binet. *Psychiatr Enfant* 1976, **19** : 302-320

CASADEBAIG F, QUEMADA N. Morbidité psychiatrique infanto-juvénile : prise en charge en Loire Atlantique. Incidence annuelle. *Information Psychiatrique* 1989, **9** : 945-953

CASADEBAIG F, PHILIPPE A. Mortalité chez des patients schizophrènes : trois ans de suivi d'une cohorte. *Encephale* 1999, **25** : 329-333

CASTLE DJ, MURRAY RM. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med* 1991, **21** : 565-575

CHOI WS, PATTEN CA, GILLIN J C, KAPLAN RM, PIERCE JP. Cigarette smoking predicts development of depressive symptoms among US adolescents. *Ann Behav Med* 1997, **19** : 42-50

CHOQUET M, LEDOUX S. Adolescents. Enquête nationale. Les Éditions Inserm Paris, 1994

CIALDELLA PH, MAMELLE N. An epidemiological study of infantile autism in a french department. *J Child Psychol Psychiatr* 1989, **30** : 165-175

CROSS-NATIONAL COLLABORATIVE GROUP. The changing rate of major Troubles de l'humeur. Cross-national comparisons. *JAMA* 1992, **268** : 3098-3105

CROWELL BA, GEORGE LK, BLAZER D, LANDERMAN R. Psychosocial risk factors and urban/rural differences in the prevalence of major depression. *Br J Psychiatry* 1986, **149** : 307-314

DE LEON J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996, **22** : 405-409

DE LEON J, DADVAND M, CANUSO C, WHITE A, STANILLA J, SIMPSON G. Schizophrenia and smoking : an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 453-455

DIETZ WH. You are what you eat-what you eat is what you are. *J Adolescent Health Care* 1990, **11** : 76-81

DOHRENWEND BP, LEVAV I, SHROUT PE, SCHWARTZ S, NAVEH G et coll. Socioeconomic status and psychiatric disorders : the causation-selection issue. *Science* 1992, **255** : 946-952

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

DORNBUSCH SM, CARLSMITH JM, DUNCAN PD, GROSS RT, MARTIN JA et coll. Sexual maturation, social class and the desire to be thin among adolescent females. *Dev Behav Pediatrics* 1984, **5** : 308-314

DRAKE RE, OSHER FC, WALLACH MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *J Nerv Ment Dis* 1989, **177** : 408-414

EATON WW. Residence, social class, and schizophrenia. *J Health Soc Behav*. 1974, **15 :** 289-99

ESCOBEDO LG, REDDY M, GIOVINO GA. The relationship between depressive symptoms and cigarette smoking in US adolescents. *Res Rep Addiction* 1998, **93** : 433-440

FABIAN LJ, THOMPSON JK. Body image and eating disturbance in young females. *Int J Eat Disord* 1989, **8** : 63-74

FERGUSSON DM, LYNSKEY MT, HORWOOD LJ. Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1043-1047

FLAMENT M, JEAMMET P. La boulimie : réalités et perspectives. Paris, Masson, 2000

FOMBONNE E. Depressive disorders : time trends and possible explanatory mechanisms. *In* : Psychosocial disorders in young people. Time trends and their causes. RUTTER M, SMITH DJ, Eds. Chichester : Wiley 1995a : 544-615

FOMBONNE E. Eating disorders : time trends and possible explanatory mechanisms. *In* : Psychosocial disorders in young people. Time trends and their causes. RUTTER M, SMITH DJ, Eds. Chichester : Wiley 1995b : 617-685

FOMBONNE E. Time trends in Affective disorders. *In* : Historical and Geographical Influences on Psychopathology. COHEN P, SLOMKOWSKI ROBINS C, eds. Mahway, new Jersey : Lawrence Erlbaum, 1999a : 115-139

FOMBONNE E. The epidemiology of autism : a review. *Psychol Med* 1999b, **29** : 769-786

FOMBONNE E. Epidemiological investigations of autism and other pervasive develpmental disorders. *In* : Early educational Interventions in autism. LORD C, Ed. Washington DC : National Academy of Sciences 2000

FORD KA, DOLAN BM, EVANS C. Cultural factors in the eating disorders : a study of body shape preferences of Arab students. *J Psychosom Res* 1990, **34** : 501-507

GASQUET I. Épidémiologie des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent. La dépression avant 20 ans. Paris, Acanthe Masson, 1995

GASQUET I. Programme de recherche et d'information sur la dépression (PRID). La Dépression avant 20 ans. Acanthe, Masson, Smithkline, Paris, 1998, 194

GILLBERG C, STEFFENBURG S, BÖRJESSON B, ANDERSSON L. Infantile autism in children of immigrant parents. A population based-study from Göteborg, Sweden. *Br J Psychiatry* 1987, **150** : 856-858

GILLBERG C, STEFFENBURG S. Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions : a population-based study of 46 casesfollowed through puberty. *J Autism Dev Dis* 1987, **17** : 273-287

GILLBERG C, STEFFENBURG S, SHAUMANN H. Is autism more common now than ten years ago ? *Br J Psychiatry* 1991, **158** : 403-409

GILLBERG C, SCHAUMANN H, GILLBERG IC. Autism in immigrants : children born in Sweden to mothers born in Uganda. *J Intellect Disabil Res* 1995, **39** : 141-144

GILLBERG IC, GILLBERG C. Autism in immigrants : a population-based study from swedish rural and urban areas. *J Intellect Disabil Res* 1996, **40** : 24-31

GOFF DC, HENDERSON DC, AMICO EA. Cigarette smoking in schizophrenia : relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1189-1194

GOODMAN R, RICHARDS H. Child and adolescent psychiatric presentations of second-generation afro-caribbeans in Britain. *Br J Psychiatry* 1995, **167** : 362-369

GORWOOD PH, LEBOYER M, JAY M, PAYAN CH, FEINGOLD J. Gender and age at onset in schizophrenia : impact of family history. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 208-213

HÄFNER H. L'épidémiologie de la schizophrénie. *Triangle* 1994, **24** : 11-34

HÄFNER H, NOWOTNY B, LÖFFLER W, AN DER HEIDEN W, MAURER K. When and how does schizophrenia produce social deficits ? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995, **246** : 17-28

HÄFNER H, NOWOTNY B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995, **245** : 80-92

HÄFNER H. Onset and course of the first schizophrenic episode. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1998, **14** : 413-431

HÄFNER H, MAURER K, LOFFLER W, AN DER HEIDEN W, MUNK-JORGENSEN P et coll. The ABC schizophrenia study : A preliminary overview of the results. *Social Psychiatry Psychiatric Epidemiol* 1998a, **33** : 380-386

HÄFNER H, AN DER HEIDEN W, BEHRENS S, GATTAZ WF, HAMBRECHT M et coll. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998b, **24** : 99-113

HÄFNER H, HAMBRECHT M, LÖFFLER W, MUNK-JØRGENSEN, RIECHER-RÖSSLER A. Is schizophrenia a disorder of all ages ? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychological Med* 1998c, **28** : 351-365

HANKIN BL, ABRAMSON LY, MOFFITT TE, SILVA PA, MCGEE R, ANGELL KE. Development of depression from preadolescence to young adulthood : emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol* 1998, **107** : 128-140

HARE EH. Was insanity on the increase ? *Br J Psychiatry* 1983, **142** : 439-445

HARE EH. Schizophrenia as a recent disease. *Br J Psychiatry* 1988, **153** : 521-531

HARPER J, WILLIAMS S. Infantile autism : the incidence of national groups in a new south Wales survey. *Med J Aust* 1976, **1** : 299-301

HILL AJ, BHATTI R. Body shape perception and dieting in preadolescent British Asian girls : links with eating disorders. *Int J Eat Disord* 1995, **17** : 175-183

HUGHES JR, HATSUKAMI DK, MITCHELL JE, DAHLGREN LA. Prevalence of smoking among psychiatric out-patients. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 993-997

IACONO WG, BEISER M. Are males more likely than females to develop schizophrenia ? *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1070-1074

JABLENSKY A, SARTORIUS N, ERNBERG G, ANKER M, KORTEN A et coll. Schizophrenia : Manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten-Country Study. *Psychol Med Monogr Suppl* 1992, **20** : 1-97

JONES PB, BEBBINGTON P, FOERSTER A, LEWIS SW, MURRAY RM et coll. Premorbid social underachievement in schizophrenia. Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry* 1993, **162** : 65-71

JONES P, RODGERS B, MURRAY R, MARMOT M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the british 1946 birth cohort. *Lancet* 1994, **344** : 1398-1402

KAMINSKI M, BLONDEL B, SAURE-CUBIZOLLES MJ. La santé périnatale. *In* : Les Inégalités sociales de santé. Éditions Inserm, La découverte et Syros, Paris 2000 : 448

KANDEL DB, DAVIES M. Epidemiology of depressive mood in adolescents ; an empirical study. *Arh Gen Psychiatry* 1982, **39** : 1205-1212

KANDEL DB, DAVIES M. Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 255-264

KANNER L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943, **2** : 217-250

KASHANI JH, SIMONDS JF. The incidence of depression in children. *Clin Res Reports* 1979, **136** : 1203-1205

KASHANI JH, CANBWELL DP, SHEKIM WO, REID JC. Major depressive disorder in children admitted to an inpatient community mental health center. *Clin Res Reports* 1981, **139** : 671-672

KASHANI JH, PRIESMEYER M. Differences in depressive symptoms and depression among college students. *Am J Psychiatry* 1983, **140** : 1081-1082

KASHANI JH, RAY JS, CARLSON G. Depression and depressive-like states in pre-school-age children in a child development unit. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1397-1402

KASHANI JH, HOLOOMB WR, ORVASCHEL H. Depression and depressive symptoms in preschool children from the general population. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 1138-1143

KEEL PK, FULKERSON JA, LEON G. Disordered eating precursors in pre- and early adolescent girls and boys. *J Youth Adolesc* 1997, **26** : 203-216

KENDLER KS, WALSH D. Gender and schizophrenia. Results of an epidemiologically-based family study. *Br J Psychiatry* 1995, **167** : 184-192

KLERMAN GL, LEON AC, WICKRAMARATNE P, WARSHAW MG, MUELLER TI et coll. The role of drug and alcohol abuse in recent increases in depression in the US. *Psychol Med* 1996, **26** : 343-351

KUNST A, GROENHOF F, MACKENBACH JP. Les inégalités sociales de mortalité prématurée : la France comparée aux autres pays européens. *In* : Les inégalités sociales de santé. INSERM Editions. La découverte et Syros, Paris 2000 : 448

LANDAU EC, CICCHETTI DV, KLIN A, VOLKMAR FR. Season of birth in autism : a fiction revisited. *J Autism Dev Disord* 1999, **29** : 385-393

LEAL L, WEISE S, DODD D. The relationship between gender, symptoms of bulimia and tolerance for stress. *Addict Behav* 1995, **20** : 105-109

LECLERC A, FASSIN D, GRANDJEAN H, KAMINSKI M, LANG T. Les inégalités sociales de santé. Collection « Recherches » Inserm Ed. La Découverte et Syros, Paris 2000 : 448

LEDOUX. Chapitre 1. *In* : La boulimie. Réalités et Perspectives. FLAMENT M, JEAMMET P, eds, Masson, Paris, 1999

LEDUC PA, MITTLEMAN G. Schizophrenia and psychostimulant abuse : A review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology* 1995, **121** : 407-427

LEWIS S. Sex and Schizophrenia : vive la différence. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 445-450

LEWIS G, DAVID A, ANDREASSON S, ALLEBECK P. Schizophrenia and city life. *Lancet* 1992, **340** : 137-140

LINDQVIST P, ALLEBECK P. Schizophrenia and assaultive behaviour : the role of alcohol and drug abuse. *Acta Psychiatr Scand* 1990, **82** : 191-195

LOVELL A. Les troubles mentaux. *In* : Les inégalités sociales de santé. INSERM Editions La découverte et Syros, Paris 2000 : 448

LUCAS AR, BEARD CM, O'FALLON WM, KURLAND LT. 50 years trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minnesota : a population-based study. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 917-922

MCGOVERN D, COPE RV. First psychiatric admission rate of first and second generation Afro-Caribbeans. *Soc Psychiatry* 1987, **22** : 139-149

MAKIKYRO T, ISOHANNI M, MORING J, OJA H, HAKKO H et coll. Is a child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class ? *Schizophr Res* 1997, **23** : 245-252

MISES R, QUEMADA N. Les psychoses dans le dispositif de psychiatrie infanto-juvénile. Approche épidémiologique. *Actual Psychiatr* 1990, **3** : 11-15

MORTENSEN PB, CANTOR-GRAEE E, MCNEIL TF. Increased rates of schizophrenia among immigrants : some methodological concerns raised by Danish findings. *Psychol Med* 1997, **27** : 813-820

MORTENSEN PB, PEDERSEN C, WESTEGAARD T, WOHLFAHART J, EWALD H et coll. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999, **340** : 603-608

MUESER KT, YARNOLD PR, LEVINSON DF, SINGH H, BELLACK AS et coll. Prevalence of substance abuse in schizophrenia : demographic and clinical correlates. *Acta Psychiatr Scand* 1990, **85** : 48-55

MUNFORD DB, WITHEHOUSE AM, PLATTS M. Sociocultural correlates of eating disorders among asian schoolgirls in Bradford. *Br J Psychiatry* 1991, **158** : 222-228

MUNFORD DB, WITHEHOUSE AM, CHOUDRY IY. Survey of eating disorders in english-medium schools in Lahore, Pakistan. *Int J Eat Disord* 1992, **11** : 173-184

MUNTANER C, PULVER AE, MCGRATH J, EATON WW. Work environment and schizophrenia : an extension of the arousal hypothesis to occupational self-selection. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1993, **28** : 231-238

MUNK-JORGENSEN P. Decreasing rates of diagnoses of schizophrenia in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1987a, **76** : 333-336

MUNK-JORGENSEN P. Why has the incidence of schizophrenia in Danish psychiatric institutions decreased since 1970 ? *Acta Psychiatr Scand* 1987b, **75** : 62-68

MURTHY GVS, JANAKIRAMAIAH N, GANGADHAR BN, SUBBAKRISHNA DK. Sex difference in age at onset of schizophrenia : discrepant findings from India. *Acta Psychiatr Scand* 1998, **97** : 321-325

NEUMARK-SZTAINER D, BUTLER R, PALTI H. Dieting and binge eating ; which dieters are at risk ? *J Am Diet Assoc* 1995, **5** : 586-589

NEUMARK-SZTAINER D, STORY M, FALKNER NH, BEUHRING T, RESNICK MD. Sociodemographic and personal characteristics of adolescents engaged in weight loss and weight/muscle gain behaviors : who is doing what ? *Prev Med* 1999, **28** : 40-50

NICOLE L, LESAGE A, LALONDE P. Lower incidence and increased male/female ratio in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 556-557

NIELSEN S. The epidemiology of anorexia nervosa in Denmark from 1973 to 1987 : a nationwide register study of psychiatric admission. *Acta Psychiatr Scand* 1990, **81** : 507-514

OLIVARDIA R, POPE HG JR, MANGWETH B, HUDSON JI. Eating disorders in college men. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 1279-1285

PATTON GC. The spectrum of eating disorder in adolescence. *J Psychosomatic Res* 1988, **32** : 579-584

PATTON GC, HIBBERT M, ROSIER MJ, CARLIN JB, CAUST J, BOWES G. Is smoking associated with depression and anxiety in teenagers ? *Am J Public Health* 1996, **86** : 225-230

PINHAS L, TONER BB, ALI A, GARFINKEL PE, STUCKLESS N. The effects of the ideal of female beauty on mood and body satisfaction. *Int J Eat Disord* 1999, **25** : 223-226

PRISTACH CA, SMITH CM. Medication compliance and substance abuse among schizophrenic patients. *Hosp Commity Psychiatry* 1990, **41** : 1345-1348

Rapport : La Santé en France. La Documentation française. Paris 1994

Rapport : La Santé en France. La Documentation française. Paris 1996

Rapport : 22e rapport sur la situation démographique de la France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville 1993

Rapport de synthèse des travaux du Haut Comité de la Population. Juin 1980

Rapport de la Mutualité française : Le carnet de Santé de la France en 2000

REGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ et coll. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiological catchment area (Eca) Study. *JAMA* 1990, **264** : 2511-2518

RITVO ER, FREEMAN BJ, PINGREE C, MASON-BROTHERS A, JORDE L et coll. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism : prevalence. *Am J Psychiatry* 1989, **146** : 194-199

RÖDER-WANNER UU, OLIVER JP, PRIEBE S. Does quality of life differ in schizophrenic women and men ? An empirical study. *Int J Social Psychiatry* 1997, **43** : 129-143

RUTTER M, TIZARD J, YULE W, GRAHAM P, WHITMORE K. Research report : Isle de Wight studies, 1964-1974. *Psychol Med* 1976, **6** : 313-332

RUTTER M. The developmental psychopathology of Troubles de l'humeur : issues and perspectives. *In* : Troubles de l'humeur in young people : developmental and clinical perpectives. RUTTER M, IZARD C, READ B, eds. Guilford Press, New York 1986 : 3-30

RYAN ND, PUIG-ANTICH J, AMBROSINI P, RABINOVICH H, ROBINSON D et coll. The clinical picture of major Troubles de l'humeur in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 10

SANDYK R, KAY SR. Tobacco addiction as a marker of age at onset of schizophrenia. *Int J Neurosci* 1991, **57** : 259-262

SARTORIUS N, DAVIDIAN H, ERNBERG G, FENTON FR, FUJII I et coll. Les troubles dépressifs dans différents contextes culturels. OMS, Genève 1983

SCHNEIER FR, SIRIS SG. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 1987, **175** : 641-652

SMITH J, HUCKER S. Schizophrenia and substance abuse. *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 13-21

SOYKA M, ALBUS M, KATHMANN N, FINELLI A, HOFSTETTER S et coll. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic in patients. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1993, **242** : 362-372

STEFFENBURG S, GILLBERG C. Autism and autistic-like conditions in swedish rural and urban areas : a population study. *Br J Psychiatry* 1986, **149** : 81-87

SURAULT P. Variations sur les variations du suicide en France. *Population* 1995, **4-5** : 983-1012

TAKEI N, O'CALLAGHAN E, SHAM P, GLOVER G, TAMURA A, MURRAY R. Seasonality of admissions in the psychoses : effect of diagnosis, sex, and age at onset. *Br J Psychiatry* 1992a, **161** : 506-511

TAKEI N, SHAM PC, O'CALLAGHAN E, MURRAY RM. Cities, winter birth, and schizophrenia. *Lancet* 1992b, **340** : 558-559

TAYLOR C, SHARPE T, SHISSLAK C, BRYSON S, ESTES LS et coll. Factors associated with weight concerns in adolescent girls. *Int J Eat Disord* 1998, **24** : 31-42

THOMAS C S, STONE K, OSBORN M, THOMAS P F, FISHER M. Psychiatric morbidity and compulsory admission among UK-born Europeans, Afro-Caribbeans and Asians in central Manchester. *Br J Psychiatry* 1993, **163** : 91-99

THOMSEN PH. Schizophrenia with childhood and adolescent onset - A nationwide register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 1996, **94** : 187-193

TREFFERT DA. Epidemiology of infantile autism. *Arch Gen Psychiat* 1970, **22** : 431-438

VARMA VK, PHOOKUN HR, MISRA AK, TRIPATHI BM, BEHERE PB et coll. Firs-onset schizophrenia in the community : relationship of urbanization with onset, early manifestations and typology. *Acta Psychiatr Scand* 1997, **96** : 431-438

VERDOUX H, TAKEI N, CASSOU DE SAINT MATHURIN R, MURRAY RM, BOURGEOIS ML. Seasonality of birth in schizophrenia : the effect of regional population density. *Schizophr Res* 1997, **23** : 175-180

WARNER R, GIROLAMO G. Épidémiologie des troubles mentaux et des problèmes psychosociaux. Schizophrénie. OMS Genève, 1995

WEISSMAN MM, LIVINGSTONE BM, LEAF PJ, FLORIO LP, HOLZER C. Affective disorders. *In* : Psychiatric disorders in America : the epidemiologic catchment area study. ROBINS LN, REGIER DA, eds. : Free Press New York, 1991 : 53-80

WICHSTROM L. Social, psychological and physical correlates of eating problems. A study of the general adolescent population in Norway. *Psychol Med* 1995, **25** : 567-579

WICKRAMARATNE PJ, WEISSMAN M, LEAF PJ, HOLFORD TR. Age, period and cohort effects on the risk of major Troubles de l'humeur : results from five united states communities. *J Clin Epidemiol* 1989, **42** : 333-343

WING L. Childhood autism and social class : a question of selection ? *Br J Psychiatry* 1980, **137** : 410-417

ZAHNER G E P, PAULS DL. Epidemiological surveys of infantile autism. *In* : Handbook of autism and pervasive developmental disorders. COHEN DF, DONELLAN AM, eds. Wiley, New York, 1987 199-207

ZIEDONIS DM, KOSTEN TR, GLAZER WM, FRANCES RJ. Nicotine Dependence And Schizophrenia. *Hosp Commity Psychiatry* 1994, **4** : 204-206

3

Facteurs de risque périnatals

Le fait que des facteurs de risque périnatals puissent avoir un impact délétère sur le développement psychique est suspecté depuis le XIXe siècle, sans toutefois faire réellement l'objet d'études systématisées. Depuis une quinzaine d'années, les études épidémiologiques évaluant l'existence d'associations entre facteurs de risque périnatals et survenue ultérieure d'un trouble psychiatrique se sont multipliées. Différents facteurs de risque périnatals susceptibles d'augmenter la vulnérabilité pour la survenue ultérieure de troubles psychiatriques ont ainsi été identifiés. Nous nous proposons de passer en revue les résultats des études s'intéressant à ces différents facteurs de risque et leurs limites méthodologiques.

Saison et lieu de naissance

Les études épidémiologiques montrent que l'incidence de différents troubles psychiatriques varie en fonction de la saison ou du lieu de naissance.

Schizophrénie

De nombreuses enquêtes ont été conduites à travers le monde pour étudier la relation entre schizophrénie, saison et lieu de naissance.

Excès de naissances hivernales

Des dizaines d'études portant sur des dizaines de milliers de patients ont confirmé l'existence d'une variation saisonnière des naissances chez les schizophrènes, avec un excès de 10 % à 15 % de naissances hivernales (Bradbury et Miller, 1985 ; d'Amato et Verdoux, 1995 ; Torrey et coll., 1997a). La période hivernale au cours de laquelle cet excès est mis en évidence est relativement variable d'une étude à l'autre, mais est généralement comprise entre les mois de décembre et d'avril. Des études conduites dans l'hémisphère sud ont également montré, avec toutefois une moindre reproductibilité, l'existence d'un excès (moins marqué que dans l'hémisphère nord) de naissances pendant la période hivernale, correspondant donc dans ce cas au deuxième trimestre de l'année civile (McGrath et Welham, 1999). Il n'a pas été mis en

évidence de relation reproductible entre naissance hivernale et âge de début des troubles (Torrey et coll., 1997a).

Il a été suggéré que ces variations saisonnières des naissances étaient artéfactuelles, et étaient liées à l'effet dit « âge d'incidence ». Selon Lewis (1989), qui a été le plus ardent défenseur de l'hypothèse artéfactuelle, la mise en évidence d'un excès de naissances hivernales est liée au fait que la schizophrénie est une pathologie dont l'incidence croît avec l'âge. Si l'on collecte à un moment donné les dates de naissance de patients schizophrènes, les patients nés en janvier sont donc plus nombreux que ceux nés en décembre du simple fait que les premiers sont plus âgés que les seconds. Cet artéfact permettrait de rendre compte selon Lewis du fait que les variations saisonnières des naissances sont plus marquées dans des cohortes de schizophrènes jeunes. Il est toutefois actuellement admis que, si l'effet « âge d'incidence » peut contribuer à accentuer les différences entre les distributions saisonnières des naissances des sujets schizophrènes par rapport aux sujets de la population générale, ces différences ne peuvent être réduites à un artéfact. L'effet « âge d'incidence » peut être aisément contrôlé par une technique simple, dite « test de déplacement », qui consiste à déplacer le début de l'année civile de janvier à juillet. Les études ayant appliqué cette technique ont confirmé l'existence d'un excès de naissances hivernales chez les schizophrènes (Torrey et coll., 1997a).

Variations saisonnières des naissances et densité de population

Plusieurs études ont rapporté l'existence d'une association entre naissance hivernale et densité de population dans le lieu de naissance. La première étude a été conduite au Danemark (Machón et coll., 1983), sur une cohorte de 207 enfants à haut risque génétique pour la schizophrénie (au moins un des parents schizophrène) et de 104 enfants à faible risque (pas d'antécédents familiaux de schizophrénie). Près d'un quart (23 %) des enfants de parents schizophrènes nés à Copenhague en hiver ont développé une schizophrénie, contre 8 % si la naissance a eu lieu lors d'une autre période. Pour les enfants à risque nés à la campagne, 6 % des enfants nés en dehors de la période hivernale sont devenus schizophrènes, et aucun des 16 enfants nés en hiver. Ce taux est de 9 % pour l'ensemble des enfants à haut risque, quel que soit le lieu de naissance et la saison de naissance, et de 1 % des enfants n'ayant pas d'antécédents familiaux de schizophrénie. Cette première étude avait pour limite principale de porter sur une population très spécifique de schizophrènes, la majorité des patients n'ayant pas d'antécédents familiaux. L'extrapolation de ces résultats à des schizophrènes indemnes de vulnérabilité génétique était donc difficile, et ce d'autant que les effectifs étaient faibles.

D'autres études européennes portant sur des groupes moins sélectionnés ont obtenu des résultats comparables. L'association entre saison et lieu de naissance a été explorée chez 6 553 patients schizophrènes nés en Angleterre et au Pays de Galles, et 18 305 sujets témoins présentant des troubles psychiatriques non psychotiques (Takei et coll., 1992). Un diagnostic de schizophrénie est

plus fréquent (+ 14 %) chez les sujets nés dans les zones urbaines. Lorsque la saison de naissance est prise en considération, seuls les sujets nés en hiver dans les agglomérations urbaines sont plus fréquemment (+ 23 %) schizophrènes que les sujets nés en zone rurale. En revanche, l'association entre schizophrénie et naissance en zone urbaine disparaît pour les sujets nés en été. Une étude conduite en Irlande a montré que les sujets schizophrènes (n = 3 253) nés dans les grandes villes irlandaises étaient plus susceptibles (+ 13 %) d'être nés en hiver que les sujets de la population générale irlandaise nés dans la même zone géographique, alors que la distribution saisonnière des naissances est similaire chez les schizophrènes et les sujets de la population générale nés dans les zones rurales (O'Callaghan et coll., 1995). Une étude portant sur les données collectées sur 4 139 patients schizophrènes auprès des secteurs de psychiatrie adulte de France métropolitaine a mis en évidence un excès de 24 % de naissances hivernales dans les départements à forte densité de population par rapport aux départements à faible densité de population (Verdoux et coll., 1997a).

L'association entre lieu et saison de naissance est considérée comme un argument indirect en faveur du fait que l'exposition pendant la gestation à des agents infectieux pourrait être un facteur de risque pour les schizophrénies, du fait de la plus grande contagiosité des maladies infectieuses dans les zones où la densité de population est élevée (Machón et coll., 1983 ; Takei et coll., 1992 ; Torrey et coll., 1997b). Il ne peut toutefois être exclu que l'association entre naissance hivernale et densité urbaine ne soit pas liée à d'autres facteurs saisonniers, tels des facteurs toxiques, nutritionnels ou climatiques.

Naissance en zone urbaine

La mise en évidence d'une association entre variations saisonnières des naissances et densité de population permet de reconsidérer sous un nouvel angle les liens entre schizophrénie et zones urbaines. Le fait que la prévalence des schizophrénies soit plus élevée dans les villes que dans les zones rurales est une donnée épidémiologique classique (Freeman, 1994). Cette association était traditionnellement interprétée en termes sociologiques. L'hypothèse traditionnelle est celle dite du « *geographical drift* » ou « *social drift* », selon laquelle les schizophrènes viennent vivre dans les quartiers pauvres des centres-ville, du fait de la dégradation des capacités d'insertion socio-professionnelles secondaires à leur trouble. Une hypothèse inverse est celle dite du « résidu social », selon laquelle les sujets ayant un niveau socio-économique élevé quittent les centres-ville, où ne résident plus que les sujets socialement défavorisés (parmi lesquels sont inclus les schizophrènes). Selon ces deux hypothèses, l'excès de résidence urbaine est donc une conséquence du trouble. Les études épidémiologiques qui ont exploré ces hypothèses migratoires n'ont guère été concluantes (Torrey et coll., 1997b).

Une étude conduite en Suède (Lewis et coll., 1992) a marqué un tournant dans l'étude des relations entre zone urbaine et schizophrénie, en montrant

que l'incidence de la schizophrénie était 1,65 fois supérieure chez les hommes ayant passé leur enfance en ville par rapport à ceux élevés à la campagne (les auteurs ont utilisé comme données celles fournies par un questionnaire rempli au moment du service militaire, l'étude ne porte donc que sur les sujets de sexe masculin). L'association est atténuée, mais reste significative après ajustement sur plusieurs facteurs de confusion potentiels, tels que les antécédents familiaux de troubles psychiatriques, les caractéristiques socio-économiques familiales, ou la consommation de toxiques. De plus, une relation dose-réponse est mise en évidence entre incidence de la schizophrénie et taille de la ville dans laquelle le sujet a été élevé, l'incidence étant d'autant plus élevée que la ville est de grande taille. Les auteurs n'ont toutefois pas différencié « résidence en ville pendant l'enfance » et « lieu de naissance », ne permettant donc pas de déterminer l'existence d'une période à risque spécifique.

Cette distinction a été étudiée dans une étude néerlandaise (Marcelis et coll., 1999), qui a investigué les relations entre schizophrénie et « naissance » *versus* « résidence urbaine » au moment de la première hospitalisation. Le risque de schizophrénie est augmenté spécifiquement chez les sujets nés dans la zone la plus densément peuplée (RR = 2,05 pour les sujets nés dans cette zone et résidant dans des zones moins peuplées au début de l'âge adulte ; RR = 1,96 pour les sujets nés et résidant dans la zone urbaine). Il n'existe pas d'augmentation de risque chez les sujets nés dans des zones non urbaines, quel que soit leur lieu de résidence au début de l'âge adulte. Une étude conduite sur cette même population a montré que l'association entre naissance urbaine et schizophrénie était plus marquée chez les sujets dont la maladie débutait avant 21 ans (Marcelis et coll., 1998).

Une étude conduite à partir du registre de patients danois (Mortensen et coll., 1999) a également montré que les sujets nés dans la zone à plus haute densité urbaine (Copenhague) avaient un risque multiplié par 2,4 de développer une schizophrénie par rapport à ceux nés dans les zones les moins densément peuplées. Le risque est également augmenté chez les sujets nés pendant la période hivernale. Cette étude ne met toutefois pas en évidence d'interaction entre naissance urbaine et naissance hivernale. La fraction étiologique (c'est-à-dire le pourcentage de cas attribuables à un facteur de risque dans la population générale) pour le lieu de naissance seul est de 34,6 %, et de 41,4 % pour le lieu et la saison de naissance combinés.

Troubles de l'humeur

Une vingtaine d'études ont recherché les relations entre saison de naissance et trouble de l'humeur (Torrey et coll., 1997a), incluant au total plus de 80 000 sujets avec un diagnostic de maladie maniaco-dépressive (dont certains seraient diagnostiqués comme souffrant de dépression majeure selon les nosographies actuelles) ou de trouble bipolaire. Les résultats sont moins consistants que ceux obtenus dans la schizophrénie. La plupart des études

concluent toutefois à un excès de naissances hivernales-printanières, généralement plus modeste (< 10 %) que celui mis en évidence dans la schizophrénie.

Autisme et psychoses infantiles

Les 9 études publiées portent sur des effectifs modestes (Torrey et coll., 1997a ; Landau et coll., 1999). Aucune de ces études n'est fondée sur la population, les cas ont été recrutés soit par le biais d'associations d'autistes, soit dans des échantillons cliniques uni- ou multicentriques. Le résultat le plus reproductible (7 études) est un excès de naissances au printemps et/ou en été par rapport aux sujets de la population générale, avec un pic en mars dans 3 études, et un deuxième pic en août dans 2 études. Une étude conduite sur un échantillon français de 208 enfants présentant des troubles psychotiques a mis en évidence un excès de naissances en décembre (Fombonne, 1989). Une seule étude conclut à l'absence de variations saisonnières des naissances dans l'autisme, il s'agit aussi de la seule étude prenant comme groupe de comparaison des sujets présentant un retard mental (Landau et coll., 1999).

Troubles des conduites alimentaires

Deux études récentes (Nielsen, 1992 ; Rezaul et coll., 1996) ont mis en évidence un excès de naissances printanières chez les sujets souffrant de troubles des conduites alimentaires, plus particulièrement marqué dans l'étude danoise chez les patientes souffrant d'anorexie mentale à début précoce (avant 15 ans) (Nielsen, 1992).

Implications étiopathogéniques

Plusieurs hypothèses suggérant l'implication de facteurs saisonniers ont été proposées : exposition à des agents infectieux saisonniers ; carences nutritionnelles saisonnières pendant la grossesse ; exposition du fœtus ou du nouveau-né à des agents toxiques ou chimiques dont la concentration varie en fonction des saisons ; facteurs thermiques ; influence de la photopériode ; facteurs hormonaux saisonniers ; voire résistance accrue des futurs schizophrènes au froid ou aux infections, entraînant un taux de survie plus important que dans la population générale (d'Amato et Verdoux, 1995 ; Torrey et coll., 1997a). Aucune de ces hypothèses n'a pu être définitivement infirmée ou confirmée.

Exposition au virus de la grippe pendant la grossesse

L'exposition au virus de la grippe pendant la grossesse pourrait augmenter la vulnérabilité pour différents troubles psychiatriques.

Schizophrénie

Durant la grande pandémie de grippe de 1918, les complications psychiatriques de l'encéphalite virale de Von Economo ont été à l'origine de l'hypothèse selon laquelle des agents infectieux pourraient être impliqués dans l'étiologie de la démence précoce. Depuis lors, l'hypothèse virale de la schizophrénie connaît des phases cycliques d'oubli et de réémergence.

Épidémies de grippe A et schizophrénie

Un tournant dans l'hypothèse virale a suivi la publication en 1988 d'une étude conduite en Finlande (Mednick et coll., 1988) portant sur les patients nés dans la région d'Helsinki, et hospitalisés en psychiatrie à l'âge adulte. Un diagnostic de schizophrénie est plus fréquemment posé chez les sujets dont le deuxième trimestre de grossesse s'est déroulé durant le pic de la grande pandémie de grippe A2 de 1957, que pour les sujets appariés pour le mois de naissance et nés au cours des six ans précédant l'épidémie grippale. Au cours des années suivantes ont été publiées une dizaine d'études évaluant les conséquences de la pandémie de 1957, avec des résultats contradictoires (tableau 3.I). Dans la plupart des études concluant à l'existence d'une association entre exposition *in utero* au virus de la grippe et schizophrénie, cette association est mise en évidence essentiellement chez les sujets de sexe féminin.

D'autres études ont exploré les relations entre les épidémies successives de grippe au cours du XXe siècle (estimées par le nombre de décès mensuels liés à la grippe) et la distribution mensuelle des naissances des patients schizophrènes (Barr et coll., 1990 ; Sham et coll., 1992 ; Adams et coll., 1993 ; Takei et coll., 1995a et b ; Morgan et coll., 1997). À l'exception de l'étude australienne (Morgan et coll., 1997), ces études mettent en évidence une augmentation de l'incidence de la schizophrénie chez les sujets exposés *in utero* à des épidémies de grippe, en particulier au cours du deuxième trimestre de grossesse. Par exemple, l'étude conduite aux Pays-Bas (Takei et coll., 1995a et b) permet d'estimer que le nombre de naissances de sujets schizophrènes augmente de 10 % pour 500 décès liés à l'épidémie de grippe dans les trois mois précédant la naissance.

Aspects méthodologiques

La plupart des études précédentes évaluant l'association entre exposition au virus de la grippe pendant la grossesse et schizophrénie reposent sur une méthode globalement similaire. La variable « exposition au virus » est déterminée à partir des données sur l'épidémie de grippe dans la population générale, le pic épidémique étant défini à partir de différentes méthodes (nombre de cas déclarés, nombre de décès liés à la grippe, données sérologiques, taux d'absentéisme scolaire et professionnel). Le risque de développer une schizophrénie chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés est ensuite évalué par différentes méthodes. Par exemple, des auteurs ont utilisé comme

Tableau 3.I : Études évaluant l'association entre schizophrénie (SZ) et exposition à la pandémie grippale de 1957

Références	Pays	Critères diagnostiques	Année index	Années témoins	Principaux résultats
Mednick et coll.,1988	Finlande	Diagnostic hospitalier ICD-7 ou 8	novembre 1957 à août 1958	6 années précédentes	Excès de naissances SZ chez les sujets exposés au deuxième trimestre
Kendell et Kemp, 1989	Écosse	Diagnostic hospitalier ICD-9	septembre 1957 à septembre 1958	2 années précédentes	Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés
Torrey et coll.,1991	10 États des États-Unis	DSM-II et III	1957/1958	1/50-12/59	Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés
O'Callaghan et coll., 1991a	Angleterre et Pays de Galles	Diagnostic hospitalier ICD-8 ou 9	septembre 1957 à août 1958	2 années précédentes et suivantes	Excès de naissances SZ 5 mois après le pic épidémique chez les sujets exposés
Selten et Slaets, 1994	Pays-Bas	Diagnostic hospitalier ICD-9	août 1957 à juin 1958	2 années précédentes et suivantes	Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés
McGrath et coll.,1994	Australie	Diagnostic hospitalier ICD-8 ou 9	juillet 1957 à juin 1959	5 années précédentes et suivantes, sauf 1954 et 1959	Excès de naissances SZ 5 mois après le pic épidémique chez les sujets exposés de sexe féminin
Erlenmeyer-Kimling et coll.,1994	Croatie	Diagnostic hospitalier ICD-7, 8 ou 9	septembre 1957 à août 1958	2 années précédentes et suivantes	Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés
Susser et coll.,1994	Pays-Bas	Diagnostic hospitalier ICD-9	décembre 1957 à mai 1958	2 années précédentes et suivantes	Pas d'excès de naissances SZ chez les sujets exposés
Kunugi et coll.,1995	Japon	Diagnostic clinique hospitalier	juin 1957 à mai 1958	2 années précédentes et suivantes	Excès de naissances SZ 5 mois après le pic épidémique chez les sujets exposés de sexe féminin
Izumoto et coll., 1999	Japon	Diagnostic hospitalier ICD-9	février 1957 à septembre 1958	2 années précédentes et suivantes	Excès de naissances SZ chez les sujets de sexe féminin exposés au deuxième trimestre de grossesse

groupe témoin les patients nés pendant la même période et hospitalisés dans les mêmes hôpitaux psychiatriques que les schizophrènes (Mednick et coll., 1988 ; O'Callaghan et coll., 1991b ; Selten et coll., 1998). Il s'agissait donc dans cette étude de calculer une augmentation de la proportion de sujets schizophrènes chez les sujets exposés à l'épidémie de grippe. D'autres études se sont intéressées à une éventuelle augmentation de l'incidence de la schizophrénie dans les populations exposées en fonction du mois de naissance, en utilisant comme dénominateur le nombre de naissances mensuelles vivantes (McGrath et coll., 1994 ; Susser et coll., 1996 ; Takei et coll., 1996a et b).

La principale limite des études précédentes réside dans le fait qu'elles reposent sur une méthode dite « écologique ». L'exposition au risque est estimée de manière probabiliste, à partir des indicateurs de morbidité dans la population générale, mais on ignore à l'échelon individuel si les sujets schizophrènes dont le deuxième trimestre de grossesse s'est déroulé durant les pics épidémiques ont réellement été exposés au virus de la grippe, puisqu'on ne dispose pas de mesure directe de l'exposition. Par exemple, dans l'étude finlandaise (Mednick et coll., 1988), cette évaluation probabiliste repose sur des données épidémiologiques indiquant que l'épidémie de grippe de 1957 a affecté cliniquement 38 % des femmes enceintes de la population générale, et que 30 % supplémentaires ont présenté une atteinte subclinique. Mais on ne dispose pas d'informations permettant de déterminer si les mères enceintes des sujets ayant ultérieurement développé une schizophrénie font partie du groupe exposé au virus de la grippe.

Études de cohortes

Ces études ont pour objectif de pallier la limite méthodologique précédemment évoquée, en évaluant le risque de développer une schizophrénie chez des sujets dont le statut « exposé » ou « non exposé » au virus de la grippe pendant la grossesse est connu. La première étude est basée sur les données collectées prospectivement dans le cadre d'une des grandes études prospectives conduites au Royaume-Uni sur le développement infantile, la *British perinatal mortality survey*, dans laquelle ont été inclus tous les enfants nés du 3 au 9 mars 1958 en Angleterre, Écosse et Pays de Galles (Crow et Done, 1992). Les sujets ayant ultérieurement développé une schizophrénie ont été identifiés. Aucune association n'est mise en évidence entre exposition au virus de la grippe pendant le deuxième trimestre de grossesse, retrouvée chez 954 mères sur 16 268, et la survenue ultérieure d'une schizophrénie. Cette étude a été largement critiquée, d'une part du fait du petit nombre de sujets, et donc du manque de puissance statistique. Et surtout du fait que le statut exposé ou non exposé est déterminé de manière imprécise, puisque seules 11 % des femmes de cette cohorte sont définies comme exposées, ce qui est un taux très faible pour l'épidémie de 1957. Une étude comparable, effectuée sur des sujets nés à Dublin en 1958, pour lesquels l'exposition au virus de la grippe avait été documentée pendant la grossesse au moment de l'épidémie de 1957, ne met pas non plus en évidence d'augmentation du risque de schizophrénie chez les

sujets exposés (n = 238) par rapport aux non-exposés (n = 287) (Cannon et coll., 1996). Ces deux études négatives n'apportent donc pas d'arguments déterminants, puisque leur manque de puissance ne permet guère d'interpréter ces résultats négatifs.

Troubles de l'humeur

Les études sont peu nombreuses. L'étude de cohorte irlandaise (Cannon et coll., 1996) met en évidence une augmentation du risque de dépression (RR = 1,6) chez les sujets exposés *in utero* au virus de la grippe. L'étude australienne (Morgan et coll., 1997) ne trouve pas d'augmentation de l'incidence des troubles de l'humeur dans les cohortes exposées à des épidémies de grippe.

Autisme

Une étude conduite en Grande-Bretagne à partir des dates de naissance des sujets autistes identifiés par la *National autism society* (2 159 hommes, 462 femmes) nés entre janvier 1953 et décembre 1988 n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'autisme chez les sujets exposés *in utero* aux épidémies successives de grippe au cours du XXe siècle (Dassa et coll., 1995).

Implications étiopathogéniques

L'association entre exposition *in utero* au virus de la grippe et schizophrénie, qui est la donnée la plus reproductible, a été identifiée par des études écologiques, avec une reproductibilité très peu satisfaisante. La plus grande prudence s'impose donc avant de considérer qu'il s'agit d'une association causale. Même si l'on fait l'hypothèse que cette association n'est pas artéfactuelle, on ignore à l'heure actuelle si l'exposition au virus de la grippe est un facteur causal direct, par le biais d'une atteinte virale neurotoxique fœtale liée à un effet cytopathique direct, ou par le biais de la neurotoxicité d'enzymes virales ou d'auto-anticorps (Wright et Murray, 1993). Il ne peut être exclu que l'association soit due à des facteurs non spécifiques liés à l'infection (fièvre, déshydratation, carences nutritionnelles, traitement antipyrétiques pouvant être à l'origine de microhémorragies cérébrales chez le fœtus...) (Morgan et coll., 1997).

Les études épidémiologiques sur l'exposition au virus de la grippe sont importantes pour élucider l'étiopathogénie de la schizophrénie. Les répercussions en termes de prévention primaire sont plus incertaines. Le nombre de cas de schizophrénie dans la population générale imputables au virus de la grippe est probablement très faible. La fraction étiologique du virus de la grippe pour la schizophrénie a été estimée à 1,4 % (Takei et coll., 1996a), c'est-à-dire que la survenue du trouble serait imputable à l'exposition au virus grippal pour moins de 2 schizophrènes sur 100.

Autres agents infectieux

Quelques études suggèrent que l'exposition périnatale à d'autres agents infectieux tels que le virus de la rubéole pourrait être un facteur de risque pour la schizophrénie ou l'autisme.

Schizophrénie

Une étude finnoise conduite sur tous les sujets avec un diagnostic hospitalier de schizophrénie (CIM-8/9) (n = 13 559) a mis en évidence une association entre le nombre mensuel de cas incidents de poliomyélite et une augmentation des naissances schizophréniques cinq mois plus tard (RR = 1,08, soit un excès de 8 % de naissances). Cette étude repose là encore sur une méthode écologique. Sur cette même cohorte, une association a également été montrée entre méningite à coxcsackie B5 pendant la période néonatale et survenue ultérieure d'une schizophrénie (Rantakallio et coll., 1997). Ce résultat concerne toutefois un nombre limité de sujets, 2 des 16 enfants (12,5 %) exposés à cette épidémie ont développé une schizophrénie contre 74 des 11 001 (0,1 %) sujets non exposés. Plus généralement, cette étude montre que les enfants ayant eu une infection virale du système nerveux central pendant l'enfance (jusqu'à 14 ans) ont près de cinq fois plus de risques (OR = 4,8) de souffrir ultérieurement d'une schizophrénie.

Une étude récente a été effectuée sur une cohorte de sujets pour lesquels l'exposition *in utero* au virus de la rubéole était individuellement documentée cliniquement et sérologiquement (Brown et coll., 2000a). L'inclusion des sujets (n = 243) a débuté en 1964, avec plusieurs évaluations successives jusqu'à l'âge adulte. Sur les 137 sujets ne présentant pas d'autre handicap qu'une surdité, 70 ont pu être interviewés avec un entretien diagnostique structuré. La fréquence des troubles psychotiques non thymiques est nettement augmentée chez les sujets exposés à la rubéole (15,7 %) par rapport aux sujets non exposés (3 %), avec un risque relatif égal à 5,2. Cette association est mise en évidence indépendamment de l'existence ou non d'un handicap auditif lié à la rubéole. La majorité des sujets psychotiques ont été exposés au premier trimestre de grossesse. Du fait des conséquences neurodéveloppementales largement documentées du virus de la rubéole, les auteurs suggèrent que l'exposition *in utero* à ce virus peut être considérée comme un modèle étiopathogénique des troubles psychotiques induits par l'exposition *in utero* à des agents infectieux.

Autisme

Une étude conduite dans les années soixante-dix sur cette même cohorte de 243 enfants souffrant de rubéole congénitale a montré une prévalence élevée des syndromes autistiques chez ces sujets, avec 412 cas pour 10 000 pour le syndrome autistique complet, 329 cas pour 10 000 pour le syndrome autistique

partiel, soit un taux combiné de 741 cas pour 10 000 pour les deux types de syndromes (le taux de prévalence dans la population générale étant entre 1 et 4 cas pour 10 000) (Chess, 1977).

Une étude cas-témoins portant sur 163 sujets présentant un syndrome autistique et les membres de leur fratrie, avec recueil d'information auprès des parents et dans les dossiers médicaux sur les infections pendant la grossesse, a montré une plus grande fréquence d'exposition pendant la grossesse aux virus de la rubéole, de la rougeole et des oreillons chez les sujets autistes. Les limites de cette étude sont liées au caractère rétrospectif des informations, et au fait que l'augmentation de risque n'est mise en évidence que quand l'exposition est définie comme la présence d'un syndrome viral clinique chez la mère ou une exposition au virus par contact avec un proche affecté (Deykin et McMahon, 1979).

Un lien entre le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) et autisme ayant été suspecté sur la base d'arguments sans caractère scientifique, une étude a été conduite au Royaume-Uni sur l'ensemble des enfants autistes (n = 498) nés après 1979 dans une zone géographique définie (Taylor et coll., 1999). Il n'a pas été mis en évidence de modification de l'incidence de l'autisme après la systématisation de la vaccination ROR en 1988, et pas de différence d'âge de début de l'autisme selon que la vaccination avait eu lieu avant ou après 18 mois.

Complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement

Des données convergentes suggèrent que les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement augmentent la vulnérabilité pour un large spectre de troubles psychiatriques.

Aspects méthodologiques

L'identification des antécédents obstétricaux pose différents problèmes méthodologiques.

Recueil des données obstétricales

De nombreuses études cas-témoins reposent sur une méthode rétrospective, basée sur un recueil des informations obstétricales auprès de la mère biologique des patients. Cette méthode se heurte à des biais de mémorisation du fait de l'intervalle temporel. Il pourrait également exister un biais plus spécifique de mémorisation chez des femmes dont l'enfant souffre d'un trouble psychiatrique, aussi bien dans le sens d'une surmémorisation d'événements anodins qui sont majorés, dans la quête d'une explication causale au trouble psychiatrique dont souffre leur enfant, que d'une amnésie de tous les événements

négatifs ayant pu survenir avant le début des troubles. La validité des informations fournies par les mères biologiques de schizophrènes sur les antécédents obstétricaux a été évaluée par 2 études. La première (O'Callaghan et coll., 1990) concluait que les mères constituent une source d'information fiable pour le recueil des antécédents obstétricaux, la seconde (Cantor-Graae et coll., 1998) concluait inversement à l'existence de discordances importantes entre les informations fournies par les mères et celles notifiées dans les dossiers obstétricaux.

La deuxième méthode consiste à étudier les dossiers remplis pendant la grossesse et à l'accouchement par les sages-femmes ou les obstétriciens. Cette méthode fournit des informations fiables, puisque collectées prospectivement, et donc en insu par rapport au statut du patient. Mais encore faut-il que ces dossiers existent et puissent être retrouvés, ce qui est loin d'être évident dans tous les pays et pour des périodes remontant à plusieurs décennies. Les pays pour lesquels existent des registres collectant les informations périnatales pour l'ensemble des naissances hospitalières (Hultman et coll., 1999) sont très rares. D'autre part, la représentativité des patients pour lesquels des dossiers obstétricaux peuvent être obtenus après plusieurs décennies n'est pas établie. Même si l'accouchement en milieu hospitalier est la règle plus que l'exception dans les cohortes d'âge les plus récentes, cela n'est pas toujours vrai pour des cohortes incluant des patients plus âgés. Il n'est donc pas exclu que cette méthode entraîne une sélection des patients ayant des antécédents de grossesse compliquée. La dernière limite est que les dossiers obstétricaux remplis de manière routinière en dehors de tout protocole de recherche standardisé ne sont pas forcément exhaustifs, et que des complications ou événements obstétricaux peuvent n'avoir pas fait l'objet d'une notification au moment de leur survenue.

Définition des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement

Le problème essentiel posé par l'étude des antécédents obstétricaux des sujets souffrant de troubles psychiatriques est qu'il n'existe pas de consensus pour déterminer quels événements survenant pendant la grossesse ou la période périnatale peuvent être considérés comme des complications potentiellement délétères. Une des échelles les plus utilisées a été celle de Lewis et Murray (Owen et coll., 1988) (tableau 3.II) qui évalue 15 complications de la grossesse et de l'accouchement avec, pour 10 d'entre elles, 2 niveaux de sévérité, selon que la complication est certaine ou équivoque.

Le problème est que d'une méthode à l'autre existent des divergences remarquables dans l'appréciation des complications, et qu'un même type de complications peut être jugé comme « équivoque » dans un système de cotation et avoir le score maximal de sévérité dans un autre système. McNeil et Sjöström (1994) ont récemment développé une nouvelle méthode d'évaluation, basée sur une liste exhaustive de tous les événements susceptibles de survenir pendant la grossesse, l'accouchement et la période périnatale, affectés d'un

Tableau 3.II : Échelle de complications lors de la grossesse et de l'accouchement selon Lewis et Murray (Owen et coll., 1988)

Complications « certaines »	Complications « équivoques »
Grossesse	
1. Rubéole ou syphilis	
2. Incompatibilité rhésus	
3. Pré-éclampsie : sévère et/ou entraînant un déclenchement prématuré et/ou une hospitalisation	3. Pré-éclampsie NS
4. Hémorragie ou menace d'accouchement prématuré	
Accouchement	
5. Rupture prématurée des membranes > 24 h	
6. Travail > 36 h ou < 3 h	6. Travail > 24 h ou « long »/difficile/précipité NS
7. Grossesse gémellaire, compliquée	7. Grossesse gémellaire NS
8. Prolapsus du cordon	8. Nœud ou circulaire du cordon
9. Age gestationnel < 37 ou > 42 semaines	9. « prémature » / « postmature » NS
10. Césarienne, compliquée ou en urgence	10. Césarienne NS
11. Siège ou présentation anormale	
12. Forceps « hauts » ou « difficiles »	12. Forceps ou autre manœuvre instrumentale NS
13. Poids de naissance < 2 000 g	13. < 2 500 g ou « petit » NS
14. Couveuse > 4 semaines	14. Couveuse/réanimation/ »bleu » NS
	15. Anomalie physique importante

NS : non spécifié

score de sévérité allant de 1 à 6. Cette méthode permet donc de ne pas sélectionner *a priori* certains types de complications.

Schizophrénie

L'association entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et schizophrénie est à l'heure actuelle la mieux documentée.

Études cas-témoins

Les rares études publiées avant 1990 concluaient toutes à l'existence d'une association entre complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et schizophrénie (Geddes et Lawrie, 1995). Les études publiées les plus récentes ont, à une exception près, confirmé cette association (tableau 3.III).

Une méta-analyse des données de la littérature (Geddes et Lawrie, 1995), à partir des données publiées dans 20 études cas-témoins et 2 études de cohortes (Done et coll., 1991 ; Buka et coll., 1993), a montré que les sujets exposés à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement ont deux fois plus de risques de développer une schizophrénie que ceux non exposés.

Tableau 3.III : Principales études cas-témoins évaluant l'association entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et schizophrénie

Références	Source d'information	Cas	Témoins	Diagnostic	Principaux résultats
Eagles et coll., 1990	Dossiers obstétricaux	27 SZ, hôpital d'Aberdeen (Ecosse), âge début < 45 ans	27 membres fratrie non SZ	DSM-III	Excès de complications chez les SZ (rupture prématurée des membranes) (OR = 4)
McCreadie et coll., 1992	Mères biologiques	35 SZ vivant à Nithsdale (Ecosse)	96 membres fratrie non SZ	DSM-III-R	Pas de différence entre les groupes (OR = 0,9)
O'Callaghan et coll., 1992	Dossiers obstétricaux	65 SZ St John hospital, Dublin (Irlande)	65 naissances précédentes de même sexe même maternité	ICD-9	Excès de complications chez les SZ (souffrance fœtale) Association âge début précoce et complications (OR = 2,4)
Verdoux et Bourgeois, 1993	Mères biologiques	23 SZ âge < 50 ans, service universitaire, Hôpital Bordeaux	23 témoins normaux 23 BIP	DSM-III-R	Excès de complications chez les SZ par rapport aux témoins normaux (OR = 4,4)
Heun et Maier, 1993	Mères biologiques	47 SZ service universitaire, hôpital Mainz (Allemagne)	70 membres fratrie	RDC	Excès de complications chez les SZ (OR = 2,2)
Stöber et coll., 1993	Mères biologiques	80 SZ hôpital universitaire de Wurztburg, hôpital de Lorh, Allemagne	80 témoins normaux sans antécédents familiaux SZ	DSM-III-R	Pas de différence entre les groupes (OR = 1,5)
Günther-Genta et coll., 1994	Dossiers obstétricaux	23 SZ Clinique universitaire Lausanne, Suisse	40 membres fratrie non SZ	RDC	Excès de complications chez les SZ (anomalies du cordon, présentation anormale) (OR = 3,0)
Rifkin et coll., 1994	Dossiers obstétricaux	100 SZ, 3 hôpitaux londoniens	67 TH à caractère psychotique	DSM-III	Excès de complications chez les SZ (petit poids) (OR = 2,5)
Guruje et coll., 1994	Mères biologiques	26 SZ hôpital universitaire Ibadan, Niger	12 BIP	RDC	Excès de complications chez les SZ (OR = 17,6)
Kendell et coll., 1996	Dossiers obstétricaux	115 SZ nés en Ecosse	115 témoins non SZ même maternité	ICD-9	Excès de complications chez les SZ (pré-éclampsie) Hommes (OR = 4,2) Femmes (OR = 14)

Tableau 3.III (suite)

Références	Source d'information	Cas	Témoins	Diagnostic	Principaux résultats
Kunugi et coll.,1996	Carnets de santé	59 SZ hôpital universitaire Teikyo, Japon	31 membres fratrie non SZ 108 témoins normaux	DSM-III-R	Excès de complications chez les SZ (femmes) par rapport aux 2 autres groupes Hommes : score moyen SZ 1,2 *vs* 1,5 témoins normaux Femmes : score moyen SZ 2,6 *vs* 1,2 témoins normaux
Hultman et coll., 1997	Dossiers obstétricaux	107 psychotiques (82 SZ) hôpital d'Upsala, Suède	Naissance consécutive même maternité	DSM-III	Excès de complications chez les psychotiques (OR = 4,6) chez les SZ (OR = 3,7)
Hultman et coll., 1999	Dossiers obstétricaux Registre de naissance suédois	Registre de patients suédois nés entre 1973 et 1978 163 SZ, 193 TH à caractère psychotique, 281 psychose réactive	5 témoins par patients appariés année et maternité de naissance, sexe	ICD-9	Association SZ et Multiparité (OR = 2) Saignements (OR = 5,5) Naissance hivernale (OR = 1,4) Association TH à caractère psychotique et Atonie utérine (OR = 2,2) Naissance hivernale (OR = 1,5) Association psychose réactive et multiparité (OR = 2,1) Pas d'association complications et SZ ou TH à caractère psychotique chez les femmes

SZ = sujets souffrant de schizophrénie ; BIP = sujets souffrant de trouble bipolaire ; TH = sujets souffrant de trouble de l'humeur

Cette estimation pourrait être surévaluée du fait d'un probable biais favorisant la publication de résultats positifs.

La plupart des études portant sur de petits effectifs, la mise en évidence d'associations spécifiques entre certains types de complications et la survenue ultérieure d'une schizophrénie est donc difficile du fait d'un manque de puissance. Aussi, les associations spécifiques identifiées par chaque étude ne sont guère reproductibles. Afin d'identifier les complications les plus spécifiquement associées à la schizophrénie, les données individuelles collectées dans 12 études cas-témoins ont fait l'objet d'une méta-analyse (Geddes et coll., 1999). Par rapport aux témoins (n = 835), les sujets souffrant de schizophrénie (n = 700) présentent un excès de rupture prématurée des membranes (OR = 3,1, fraction étiologique 7 %), de prématurité (OR = 2,4, fraction étiologique 5 %), de réanimation à la naissance/mise en couveuse (OR = 2,2, fraction étiologique 6 %). Une association à la limite du seuil de significativité était également mise en évidence pour un poids de naissance < 2 500 g (OR = 1,5) et une naissance par forceps (OR = 1,4). La caractéristique commune à toutes ces complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement est qu'elles sont susceptibles d'induire une hypoxie fœtale.

Études de cohortes

Les données obstétricales recueillies prospectivement à la naissance ont pu être exploitées pour 4 cohortes dont l'objectif initial était d'évaluer les facteurs de risque périnatals dans la population générale (tableau 3.IV).

Une autre étude (Dalman, et coll., 1999a) a été incluse dans ce tableau, même s'il ne s'agit pas *stricto sensu* d'une étude de cohorte, mais d'une étude basée sur la population à partir de données notifiées dans les registres périnatals et psychiatriques suédois. Les deux premières études (Done, et coll., 1991 ; Buka et coll., 1993) ne mettent pas en évidence d'augmentation significative du risque de schizophrénie chez les sujets exposés à des complications, même si l'étude de Buka suggère que l'hypoxie fœtale (regroupant différentes complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement telles que prééclampsie, hypertension artérielle, hypotension, anémie, diabète...) est un possible facteur de risque pour la survenue de troubles psychotiques. Une deuxième analyse des données collectées sur cette cohorte nord-américaine a permis de confirmer cette association (Zornberg et coll., 2000). Les auteurs ont spécifiquement testé l'hypothèse selon laquelle les sujets exposés à des complications inductrices d'hypoxie/ischémie auraient un risque accru de schizophrénie.

Les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement ont été classées en conditions compromettant la croissance et le développement fœtal (faible poids pour l'âge gestationnel, méconium dans le liquide amniotique, prééclampsie, saignements, naissance post-terme) et en signes néonatals non spécifiques de dysfonction neurologique d'intensité légère/modérée (hypotonie/hyperexcitabilité). L'équipe de Crow (Sacker et coll., 1995) a également réanalysé les données de la *British perinatal mortality survey*, en

Tableau 3.IV : Études de cohortes évaluant l'association entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et troubles psychiatriques

Références	Cohorte	Identification des cas	Principaux résultats*
Done et coll., 1991	*British perinatal mortality survey* 16 980 naissances vivantes du 3 au 9 mars 1958 au Royaume-Uni	Registres hospitaliers : sujets de la cohorte hospitalisés en psychiatrie 1974-1986 Diagnostics CATEGO à partir des dossiers hospitaliers 35 SZ strictement définie 57 SZ largement définie 32 TH à caractère psychotique 75 trouble névrotique	Associations entre SZ et poids maternel plus faible (54,6 kg *vs* 57,2 kg) TH à caractère psychotique et temps de gestation plus court (273,9 j *vs* 281,2 j), prescription vitamine K à la naissance (19 % *vs* 5 %)
Sacker et coll., 1995	Idem		Associations supplémentaires SZ et mauvais suivi prénatal (OR = 2,6) saignements pendant la grossesse (OR = 3) accouchement par personne non qualifiée (OR = 4,9) poids naissance < 2 500 g (OR = 3,9) TH à caractère psychotique et grippe (OR = 1,9) ou fièvre (OR = 4,2) pendant grossesse naissance par césarienne ou forceps (OR = 2,4) poids de naissance < 2 500 g (OR = 5,2)
Buka et coll., 1993	*National collaborative perinatal project*, États-Unis 1 068 naissances entre 1960 et 1966	693 sujets entre 18 et 27 ans évalués par interview diagnostique structuré (DIS) Diagnostic DSM-III	Risque accru de troubles cognitifs en cas de prématurité (OR = 2,8) de trouble psychotique en cas d'hypoxie fœtale chronique (OR = 1,7, association non significative) Diminution du risque de trouble anxieux en cas de prématurité (OR = 0,5) d'abus de substance en cas d'hypoxie fœtale chronique (OR = 0,7)

Tableau 3.IV (suite)

Références	Cohorte	Identification des cas	Principaux résultats*
Hollister et coll., 1996	*Danish perinatal project* 1 867 enfants mâles nés entre 1959 et 1961 à Copenhague avec typage Rhésus	Registre de patients danois 21 SZ ICD-8 identifiés en 1992-1993	2,1 % SZ quand incompatibilité Rhésus *vs* 0,8 % quand compatibilité Si incompatibilité Excès de SZ plus marqué quand rang de naissance > 1 Pas d'excès SZ chez les premiers nés
Jones et coll., 1998	1966 *North Finland birth cohort* 11 017 naissances vivantes Finlande 1966	Registres hospitaliers finlandais Cas âgés de 27 ans à l'identification 76 SZ DSM-III-R	Association entre SZ et poids < 2 500 g (OR = 2,4), poids < 2 000 (OR = 5,7) poids < 2 500 g et prématurité (OR = 3,5) SZ chez 4,8 % des 125 sujets ayant survécu à des lésions cérébrales périnatale sévères (fraction étiologique 7 %)
Dalman et coll., 1999a	Registre naissance suédois, 507 516 naissances entre 1973 et 1977	Registre de patients suédois 238 SZ ICD-9 âgés au max, de 22 ans	RR = 2,5 si exposition à prééclampsie RR = 1,7 si naissance instrumentale RR = 2,4 si malformation néonatale
Zornberg et coll., 2000	*National collaborative perinatal project*, États-Unis (voir Buka et coll., 1993)	693 sujets entre 18 et 27 ans évalués par interview diagnostique structuré (DIS) Diagnostic DSM-III	RR = 5 pour SZ et trouble psychotique non affectif si exposition à des complications génératrices d'hypoxie/ischémie Risque accru quand antécédents familiaux psychose/trouble humeur Pas d'augmentation du risque trouble humeur

* Les résultats présentés sont issus des analyses multivariées prenant en compte les facteurs de confusion pour les études ayant utilisé ces méthodes statistiques. TH = sujets souffrant de trouble de l'humeur.

élargissant le nombre de complications investiguées, limitées dans la première étude (Done et coll., 1991) à celles associées à un excès de mortalité périnatale. Cette deuxième étude retrouve un excès de complications chez les sujets souffrant de schizophrénie. Toutes les autres études concluent à un risque accru de schizophrénie chez les sujets exposés à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement. Là encore, même si les complications associées à la schizophrénie sont diverses d'une étude à l'autre, celles génératrices d'hypoxie paraissent être des facteurs de risque relativement spécifiques.

Âge de début des troubles

Murray et ses collaborateurs (Castle et Murray, 1991 ; Murray et coll., 1992) ont proposé une subdivision des schizophrénies en trois sous-types en fonction de l'âge de début des troubles. Ils différencient ainsi les schizophrénies « congénitales » à âge de début précoce, les troubles psychotiques débutant à l'âge adulte, et les psychoses à début tardif, en émettant l'hypothèse que les anomalies précoces du neurodéveloppement seraient plus fréquentes dans les schizophrénies « congénitales ». Les données individuelles des antécédents obstétricaux de 854 sujets souffrant de schizophrénie collectées dans 12 centres de recherche européens ont fait l'objet d'une méta-analyse visant à explorer les relations entre âge de début des troubles et exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement (Verdoux et coll., 1997b). Les antécédents de complications sont d'autant plus fréquents que l'âge de début était précoce ; les sujets dont l'âge de début du trouble était (18 ans ayant été exposés à des complications « certaines » dans 35,8 % des cas, entre 19 et 21 ans dans 33,8 % des cas, entre 22 et 25 ans dans 32,8 % des cas, et > 25 ans dans 17,9 % des cas. La quasi-totalité des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement évaluées par l'échelle de Lewis et Murray sont plus fréquentes dans les schizophrénies à début précoce, avec une association significative entre âge de début précoce et complications pour deux complications de l'accouchement (césarienne compliquée OR = 10 et présentation anormale OR = 2,7).

L'existence d'une relation dose-effet entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et âge de début est un argument épidémiologique en faveur d'une relation causale. Toutefois, l'association entre âge de début précoce et complications peut être liée au fait que des facteurs génétiques favorisent de manière indépendante la survenue des complications ; ou encore, les complications pourraient être sur la voie causale entre facteurs de risque génétique et âge de début précoce. Autrement dit, les facteurs génétiques pourraient entraîner une plus grande vulnérabililité du système nerveux en développement aux complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement, lesquelles favorisent un âge de début précoce.

Seules deux études ont exploré les antécédents obstétricaux dans les schizophrénies infantiles. Une première étude (Matsumoto et coll., 1999) a comparé

les antécédents obstétricaux, obtenus auprès des mères biologiques, de 32 sujets ayant débuté une schizophrénie avant l'âge de 14 ans, et de 63 témoins psychiatriques non psychotiques hospitalisés avant 14 ans. Les sujets souffrant de schizophrénie infantile ont été exposés plus fréquemment à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement (OR = 3,5), et en particulier à une asphyxie néonatale (OR = 6,8). Une deuxième étude a porté sur 36 sujets dont la schizophrénie (DSM-III-R) avait débuté avant 12 ans, avec comme témoins 20 frères et sœurs de ces sujets, plus 15 frères et sœurs de patients ayant une psychose atypique à début infantile (Nicolson et coll., 1999). Les antécédents obstétricaux ont été collectés dans les dossiers obstétricaux. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes quant à la fréquence des complications, ni d'association entre ces dernières et l'âge de début.

Sexe

Selon l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, la surreprésentation masculine dans les schizophrénies strictement définies serait liée à la plus grande vulnérabilité du système nerveux central à des événements délétères précoces chez les hommes, dont la latéralisation cérébrale est plus marquée que celle des femmes, avec comme prix à payer une maturation cérébrale plus lente, et donc une période à risque plus longue (Castle et Murray, 1991). L'hypothèse selon laquelle les antécédents de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement seraient plus fréquents chez les hommes que chez les femmes souffrant de schizophrénie n'a pas été confirmée de manière reproductible. Un excès de complications a même été mis en évidence chez les femmes souffrant de schizophrénie dans certaines études (Verdoux et coll., 1997b).

Antécédents familiaux de schizophrénie

La dichotomie entre schizophrénie « familiale » et schizophrénie « sporadique » est une stratégie de recherche étiologique basée sur l'hypothèse selon laquelle les patients ayant des antécédents familiaux de schizophrénie présentent un trouble de déterminisme génétique, tandis que les patients dont l'histoire familiale est négative souffrent d'une schizophrénie à déterminisme épigénétique, liée à l'exposition à des facteurs environnementaux délétères précoces (Murray et coll., 1992). Les études ayant testé l'hypothèse selon laquelle les antécédents de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement sont plus fréquents dans les schizophrénies « sporadiques » ont donné lieu à des résultats contradictoires. Une méta-analyse des données individuelles n'a pas permis de mettre en évidence d'excès de complications dans les formes « sporadiques » (Verdoux et coll., 1997b). Une interaction entre facteurs de risque génétiques et facteurs environnementaux est plus plausible. Une étude prospective conduite chez des enfants de mères schizophrènes, donc à haut risque génétique, met en évidence un excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les sujets pour

lesquels un trouble schizophrénique a émergé lors du suivi, par rapport à ceux qui ont présenté à l'âge adulte un trouble de la personnalité de type schizotypique (Parnas et coll., 1982). Dans le modèle stress-diathèse proposé par cette équipe de recherche (Cannon et coll., 1993), les auteurs suggèrent que l'interaction entre une vulnérabilité génétique et des facteurs de stress environnementaux, en l'occurrence ici les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement, augmenterait le risque de schizophrénie.

Troubles de l'humeur

Les études de cohorte conduites à partir de la *British perinatal mortality survey* (Done et coll., 1991 ; Sacker et coll., 1995) et des registres de périnatalité suédois (Hultman et coll., 1999) mettent en évidence un excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les sujets souffrant de troubles de l'humeur dépressifs à caractère psychotique par rapport aux sujets témoins (tableau 3.IV). En revanche, l'étude menée à partir de la cohorte nord-américaine ne confirme pas l'existence d'une telle association (Zornberg et coll., 2000).

Une étude a comparé les antécédents obstétricaux de sujets traités pour trouble de l'humeur (24 troubles bipolaires et 23 dépressions majeures) avant l'âge de 17 ans à des sujets dont le trouble de l'humeur avait débuté après 21 ans (Guth et coll., 1993). Un résultat comparable à celui mis en évidence chez les sujets schizophrènes est obtenu, à savoir que les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement (identifiées à partir des notes contenues dans les dossiers psychiatriques hospitaliers) sont plus fréquentes dans les troubles à début précoce (OR = 12).

Les études explorant plus spécifiquement les relations entre complications et trouble bipolaire ont été récemment passées en revue (Buka et Fan, 1999). Parmi les 4 études cas-témoins explorant les antécédents obstétricaux de patients bipolaires par rapport à des témoins normaux, 3 mettent en évidence un excès de complications chez les bipolaires, les OR allant de 1 à 12. À une exception près (Lewis et Murray, 1987), ces études portent sur de petits effectifs, et les données obstétricales ont été obtenues le plus souvent de manière rétrospective. Une étude récente (Browne et coll., 2000) portant sur les dossiers obstétricaux de 76 sujets bipolaires et 76 témoins appariés sur l'année et la maternité de naissance n'a pas mis en évidence d'excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les bipolaires.

Ces rares études suggèrent donc l'existence d'une possible association entre exposition à des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et troubles de l'humeur. Cette association pourrait être restreinte aux sujets souffrant de troubles de l'humeur dépressifs à caractère psychotique et/ou à début précoce. Les études sont difficilement comparables, la population de sujets souffrant de troubles de l'humeur étant hétérogène d'une étude à

l'autre, la polarité des troubles de l'humeur et/ou l'existence de caractéristiques psychotiques n'étant pas toujours prises en considération. On ne dispose pas, pour le trouble bipolaire, de données issues de cohortes ou d'études basées sur la population, ce qui limite l'interprétation des résultats des rares études ciblées sur ce trouble.

Autisme

Seules sont disponibles les données de quelques études cas-témoins. Une étude cas-témoin a porté sur 78 sujets âgés de 5 à 36 ans, avec un diagnostic CIM-10 d'autisme, 27 témoins présentant une trisomie 21 appariés sur l'âge, le sexe, la catégorie sociale, le rang de naissance et l'âge maternel, et les frères et sœurs de ces sujets (144 pour les autistes, 51 pour la trisomie 21) (Bolton et coll., 1997). Les données obstétricales ont été recueillies auprès des mères biologiques avec, dans 111 cas, vérification dans les dossiers obstétricaux. Les scores de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement sont plus élevés chez les sujets présentant un trouble envahissant du développement que chez leurs frères et sœurs, ou que chez les frères et sœurs de sujets trisomiques. La plus grande fréquence des complications concerne celles d'intensité modérée, et pas les complications sévères. Dans les familles où au moins un enfant souffre d'autisme, le score des complications dans la fratrie est prédit par l'existence d'antécédents familiaux de trouble envahissant du développement et par le score de complications chez le *propositus*. Ce résultat amène les auteurs à conclure, par une démonstration un peu confuse et quelque peu spéculative, que les complications ne sont pas un facteur causal pour l'autisme, mais un épiphénomène, lié à un tiers facteur augmentant indépendamment la vulnérabilité pour l'autisme et la survenue de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement.

Dans une étude basée sur la population, incluant tous les enfants autistes (DSM-III-R) d'Aberdeen (Écosse), âgés de 5 à 19 ans (n = 61), les dossiers obstétricaux ont pu être consultés pour 36 sujets et 30 de leurs frères et sœurs, et cotés avec l'échelle de Parnas et coll. (Deb et coll., 1997). Quel que soit le paramètre obstétrical (fréquence, sévérité, score total, poids de naissance), aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes.

Une étude a été conduite dans le Dakota du Nord, avec tentative d'identification de tous les sujets autistes de cet État par le biais de registres hospitaliers et par contact auprès des professionnels et institutions (Burd et coll., 1999). Sur les 144 sujets identifiés, les dossiers obstétricaux ont pu être retrouvés pour 78. Les dossiers obstétricaux de 5 témoins par cas, appariés sur le sexe, l'année et le mois de naissance, ont été sélectionnés. Les caractéristiques obstétricales discriminant de manière indépendante les cas des témoins sont un poids de naissance plus faible, un score d'Apgar plus bas à 1 et 5 min, un bas niveau d'éducation maternelle, un début tardif de la surveillance prénatale, et l'interruption d'une grossesse précédente.

Troubles des conduites alimentaires

Les études sont peu nombreuses, la plupart portent sur de petits effectifs. Un excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement est mis en évidence pour la plupart d'entre elles. Ainsi, une des premières études cas-témoins sur les antécédents obstétricaux des sujets schizophrènes (Lewis et Murray, 1987) trouve que les complications sont plus fréquentes chez les schizophrènes (17 % des cas), mais que cette fréquence est également élevée chez les anorexiques mentales (16 %). Une étude suédoise basée sur la population a utilisé les données des registres hospitaliers de naissances et des registres de patients psychiatriques (Cnattingius et coll., 1999). Les sujets nés entre 1973 et 1984 (âgés de 10 à 21 ans au moment de l'étude), avec un diagnostic hospitalier (CIM-9) d'anorexie mentale ont été identifiés, soit au total 781 filles et 64 garçons. Seules les filles ont été incluses dans l'étude. Pour chaque cas, ont été sélectionnés 5 témoins appariés sur l'année et l'hôpital de naissance (n = 3 905), en vie et sans diagnostic d'anorexie mentale au moment où le diagnostic était posé chez les cas. Les sujets prétermes (≤ 32 semaines) ont un risque multiplié par trois de développer une anorexie mentale, avec une fraction étiologique égale à 2 % (soit 2 % des anorexies mentales dans la population générale seraient attribuables à ce facteur de risque). Une association entre anorexie mentale et hématome céphalique dans la période néonatale est mise en évidence (OR = 2,4, fraction étiologique 2 %), médiée par un excès de naissances instrumentales chez les futures anorexiques. La limite de cette étude est qu'elle porte uniquement sur les cas hospitalisés, donc les plus sévères.

Déficit de l'attention et/ou hyperactivité

Quelques rares études cas-témoins ont été publiées, reposant toutes sur un recueil rétrospectif des informations obstétricales auprès des mères biologiques. Une première étude a comparé les antécédents obstétricaux de 73 sujets présentant un trouble déficitaire de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité (DSM-III) recrutés dans un service de psychiatrie infantile, 26 témoins psychiatriques avec le même lieu de recrutement (incluant des sujets avec troubles envahissants du développement et syndrome de Gilles de la Tourette), 26 témoins normaux recrutés dans un service de pédiatrie (Sprich-Buckminster et coll., 1993). Les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement et les complications néonatales (petit poids de naissance et chirurgie pendant le premier mois de vie) sont plus fréquentes chez les sujets avec TDA et chez les témoins psychiatriques que chez les témoins normaux. Les auteurs ont ensuite procédé à des analyses stratifiées selon l'existence ou non d'une comorbidité (troubles anxieux, dépressifs, troubles des conduites) et d'antécédents familiaux de TDA, qui les amène à conclure à un excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les sujets

avec comorbidité ou sans antécédents familiaux. La stratégie d'analyse statistique adoptée dans cette étude paraît relativement contestable, cette stratification ayant été faite sans que l'existence d'interactions ait été testée au préalable.

Les antécédents obstétricaux de 140 sujets de sexe masculin, âgés de 6 à 17 ans, présentant un TDAH (trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité selon les critères du DSM-III-R) et recrutés en milieu psychiatrique et pédiatrique, ont été comparés à ceux de 120 témoins normaux (Milberger et coll., 1996). Les données obstétricales (incluant à la fois des complications somatiques et des variables psychosociales) ont été collectées de manière rétrospective auprès des mère biologiques. Chez les enfants avec TDAH sont plus souvent retrouvés des saignements pendant la grossesse, des accidents maternels, des interventions chirurgicales au cours du premier mois de vie. Les mères des enfants avec TDAH ont été confrontées à des « problème sérieux dans la famille », ou à des « problèmes émotionnels ». Enfin, les changements fréquents de lait maternisé (> 3) se retrouvaient plus souvent chez les enfants avec TDAH. Ces associations étaient indépendantes de l'existence ou non d'une comorbidité (trouble des conduites, dépression, anxiété), ou d'antécédents familiaux de TDAH.

Aspects étiopathogéniques

Il semble probable que des antécédents de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement n'aient pas de réelle spécificité diagnostique. Pasamanick et coll. (1956) suggéraient que les conséquences des complications sur le développement psycho-affectif infantile se situaient sur un continuum allant des conséquences les plus dramatiques (mort, arriération profonde, infirmité motrice cérébrale...) à celles, plus discrètes, se manifestant dans l'enfance par des troubles cognitifs ou comportementaux. De même, il est possible que l'exposition à des complications soit un facteur de risque augmentant avec une relative aspécificité la vulnérabilité pour plusieurs types de troubles psychiatriques, et que l'interaction avec d'autres facteurs de risque, tels les facteurs de risque génétique, détermine la typologie du trouble.

Les mécanismes par l'intermédiaire desquels des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement peuvent jouer un rôle étiologique dans la survenue ultérieure de troubles psychiatriques ne sont pas connus. Pour les troubles psychotiques, l'hypothèse étiopathogénique la plus fréquemment évoquée est celle selon laquelle des lésions cérébrales hémorragiques-ischémiques augmenteraient la vulnérabilité pour ces troubles (Geddes et coll., 1999). Des hypothèses plus spécifiques ont été proposées, telles que celle postulant que des lésions ischémiques striatales périnatales pourraient être un facteur de risque pour le TDAH (Toft, 1999). Pour les troubles du comportement alimentaire, diverses hypothèses ont été suggérées : perturbation du neurodéveloppement liée à des lésions cérébrales ; problèmes précoces d'alimentation liés à l'immaturité neuromotrice de la sphère orale ; perturbation

précoce du fonctionnement hypothalamique, la prématurité entraînant un sevrage en hormones placentaires nécessaires à la maturation hypothalamique ; troubles précoces des interactions mère-enfant liés à la prématurité (Cnattingius et coll., 1999).

Carences nutritionnelles

Des études menées à partir des registres de patients néerlandais suggèrent l'existence d'un possible lien entre carences nutritionnelles et risque ultérieur de schizophrénie ou de trouble de l'humeur.

Schizophrénie

Les carences nutritionnelles pendant la grossesse augmentent le risque de survenue d'anomalies du système nerveux central, l'exemple le plus documenté étant les anomalies de la fermeture du tube neural en cas de carence en acide folique. Des facteurs de risque nutritionnels prénataux pourraient, en générant des anomalies du neurodéveloppement plus subtiles, accroître le risque d'émergence ultérieure d'une schizophrénie. Cette hypothèse a été testée à partir des données sur la famine qui a sévi aux Pays-Bas d'octobre 1944 à mai 1945, du fait d'un blocus alimentaire (Susser et Lin, 1992). Des données très documentées sur l'apport calorique par ville et par semaine ont été conservées. Dans les régions affectées par cette famine, la ration calorique moyenne était inférieure à 4 200 KJ/j, essentiellement fournis par du pain et des pommes de terre. Ce seuil a été utilisé pour définir l'exposition à une famine sévère. Les sujets non exposés étant ceux dont la ration calorique était supérieure à 6 300 KJ/j. Le risque de schizophrénie chez les sujets exposés pendant le premier trimestre de gestation à la famine a été évalué à partir du registre national psychiatrique, qui recense tous les patients hospitalisés, avec leurs date et lieu de naissance et leur diagnostic. L'incidence cumulative a été calculée pour chaque cohorte mensuelle de naissances, par le rapport entre le nombre de patients hospitalisés entre 1978 et 1989 avec un diagnostic de schizophrénie et le nombre de sujets de la population générale ayant vécu au moins jusqu'à l'âge de 18 ans. Cette première étude mettait en évidence un risque de schizophrénie multiplié par plus de deux chez les femmes (RR = 2,2 pour des critères diagnostiques larges de schizophrénie ; RR = 2,6 pour les critères restrictifs) en cas d'exposition à une famine sévère au premier trimestre de grossesse. En revanche, aucune augmentation significative n'était trouvée chez les sujets de sexe masculin. Une étude complémentaire a été effectuée par le même groupe de recherche sur un échantillon plus large, incluant tous les patients hospitalisés entre 1970 et 1992 (Susser et coll., 1996). Une définition plus stricte du statut exposé/non exposé a été utilisée, fondée sur trois critères : ration alimentaire < 4 200KJ/j, conception à la phase de famine la plus sévère (donc avec des mères carencées avant la conception), excès

d'anomalies congénitales du tube neural dans la cohorte de naissances. Avec cette méthode, les différences liées au sexe mises en évidence dans la première étude disparaissent, le risque relatif pour la schizophrénie est augmenté aussi bien chez les hommes (RR = 1,9) que chez les femmes (RR = 2,2). Une autre étude effectuée par ce même groupe de recherche a également identifié un risque accru (RR = 2) de troubles de la personnalité schizoïde (diagnostics obtenus à partir des données collectées lors de l'évaluation psychiatrique effectuée à l'incorporation) dans les cohortes de sujets de sexe mâle exposés à des carences nutritionnelles lors du premier trimestre de grossesse (Hoeck et coll., 1996).

Cette étude écologique souffre de limites comparables à celles évoquées pour l'exposition au virus de la grippe, liées aux incertitudes quant à la réalité du statut exposé/non exposé, évalué à partir des rations moyennes dans la population générale, sans que les différences individuelles d'accès à la nourriture soient prises en compte. D'autre part, comme le soulignent les auteurs, l'exposition à des privations alimentaires peut coïncider avec l'exposition à d'autres facteurs de risque environnementaux, tels que des facteurs infectieux, les prises de toxiques (liés à l'ingestion de substituts nutritionnels comme les bulbes de tulipes), voire à des événements de vie tels que des deuils multiples. Une relation de causalité directe entre exposition à des carences nutritionnelles et schizophrénie doit donc être envisagée avec prudence, puisque ces facteurs de confusion potentiels n'ont pu être contrôlés. De plus, les carences nutritionnelles peuvent n'être impliquées qu'indirectement dans l'étiopathogénie de la schizophrénie, par exemple en augmentant la vulnérabilité vis-à-vis des infections. Enfin, les carences étant massives, il est impossible de déterminer quel est le ou les facteur(s) en cause : carence calorique, protéique, vitaminique... Les autres biais possibles, liés à des particularités de reproduction des femmes, ou à une survie sélective des enfants génétiquement prédisposés à la schizophrénie, ne peuvent être définitivement exclus, mais paraissent nettement moins plausibles.

Cette étude est exemplaire du fait de la précision géographique et temporelle de l'exposition au facteur de risque, et de la complexité de l'évaluation rétrospective pour des facteurs alimentaires. Elle nécessite toutefois d'être confirmée par des études conduites sur d'autres populations afin de confirmer l'implication de facteurs de risque nutritionnels dans l'étiopathogénie de la schizophrénie.

Troubles de l'humeur

Le groupe de recherche de Susser a également évalué par une méthode comparable les relations entre exposition à des carences nutritionnelles sévères et trouble de l'humeur. Une première étude (Brown et coll., 1995) a montré un risque accru de trouble de l'humeur dépressif à caractère psychotique (RR = 1,6) chez les sujets exposés à des carences nutritionnelles sévères au deuxième trimestre de grossesse. Cette association était mise en évidence

spécifiquement chez les hommes (RR = 2,3), et pas chez les femmes (RR = 1,3). Aucune association n'était identifiée entre trouble de l'humeur « névrotique » et exposition à des carences nutritionnelles chez celles-ci. Les auteurs ont procédé à une nouvelle analyse des données sur un échantillon plus exhaustif (Brown et coll., 2000b). Le risque de trouble de l'humeur est augmenté chez les sujets exposés au deuxième (RR = 1,5) et au troisième trimestre (RR = 1,4) de grossesse. Pour les cohortes exposées, la fraction étiologique est estimée à 33,6 % pour une exposition au deuxième trimestre et à 30,3 % pour une exposition au troisième trimestre. Ce risque accru est identifié dans les deux sexes, les RR relatifs étant plus importants chez les hommes (RR = 1,9 et 1,7) que chez les femmes (RR = 1,3 et 1,3). Une augmentation du risque de trouble de l'humeur est mise en évidence quelle que soit la polarité du trouble (bipolaire ou unipolaire).

L'interprétation de ces résultats se heurte aux mêmes limites méthodologiques évoquées pour la schizophrénie, à savoir qu'il s'agit d'une étude écologique, et que les possibles facteurs de confusion sont difficilement contrôlables. L'impact des carences nutritionnelles sévères sur le neurodéveloppement tardif est moins bien documenté que celui des carences lors du premier trimestre de grossesse. De manière spéculative, un possible impact sur la migration neuronale et l'établissement des connexions synaptiques est évoqué par les auteurs, ainsi qu'un possible mécanisme indirect *via* les conséquences neurotoxiques sur le fœtus d'un stress maternel intense. Le fait que les (possibles) conséquences psychiatriques des carences nutritionnelles diffèrent en fonction du trimestre d'exposition pourrait être en faveur d'un continuum de vulnérabilité entre schizophrénie et trouble de l'humeur, l'expression clinique de cette vulnérabilité variant selon la période d'exposition à des facteurs de risque environnementaux intra-utérins, une exposition plus précoce ayant des conséquences plus sévères. À noter qu'une autre étude, toujours conduite par le même groupe de recherche, a également mis en évidence une augmentation du risque de trouble de la personnalité de type antisocial dans les cohortes exposées au premier et deuxième trimestre de grossesse à la famine hollandaise (Neugebauer et coll., 1999). Ce facteur de risque paraît donc avoir une faible spécificité diagnostique, et pourrait augmenter de manière aspécifique la vulnérabilité pour un large spectre de troubles psychiatriques.

Exposition à des substances psychoactives

On dispose de peu de données épidémiologiques sur les conséquences de l'exposition intra-utérine à des substances psychoactives.

Exposition intra-utérine au tabac

Une étude portant sur 140 enfants présentant un déficit de l'attention/hyperactivité (THADA, selon les critères du DSM-III-R), 120 sujets témoins, et les frères et sœurs des cas et des témoins (Milberger et coll., 1996). Les données sur l'exposition au tabac pendant la grossesse ont été collectées de manière rétrospective. Après ajustement sur les caractéristiques socio-économiques, le QI maternel et paternel, les antécédents maternels et paternels de THADA, les sujets présentant un THADA ont été exposés *in utero* au tabac près de trois fois plus souvent que les témoins (22 % *vs* 8 %, OR = 2,7). Dans l'étude de Weissman (Weissman et coll., 1999), les données suggèrent un excès de THADA chez les sujets exposés au tabac (RR = 2,2), bien que l'association ne soit pas statistiquement significative, probablement du fait d'un manque de puissance lié aux petits effectifs d'enfants avec THADA.

Toutefois, des arguments issus de l'expérimentation animale étayent l'hypothèse selon laquelle le tabac, et plus spécifiquement la nicotine, pourrait être un agent tératogène comportemental. La nicotine, outre ses effets hypoxiants sur le fœtus, modifie durablement le fonctionnement des systèmes de neurotransmission (Wakschlag et coll., 1997). En particulier, elle entraîne une diminution de la transmission sérotoninergique. L'association entre exposition *in utero* au tabac et troubles externalisés des conduites pourrait être médiée par une diminution du contrôle des impulsions, et une augmentation de la recherche des sensations. Ces traits comportementaux seraient favorisés par une hypoactivité des systèmes de transmission sérotoninergiques. Cette hypothèse neurobiologique reste bien évidemment spéculative.

Une étude de Fergusson et coll. (1998) menée sur des enfants dont la mère a fumé pendant sa grossesse suggère que la fréquence de la dépression est plus élevée chez les enfants dont la mère a fumé durant sa grossesse que chez les témoins. Ce taux serait d'autant plus élevé que le nombre de cigarettes consommées par jour est important. Cependant, les résultats montrent que les mères ayant fumé plus de dix cigarettes par jour durant la grossesse ont un niveau socio-économique plus bas et un plus grand nombre de troubles psychologiques (consommation d'autres substances psychoactives, maltraitance durant l'enfance, divorce, délinquance) que les mères-témoins. Les troubles psychiatriques des enfants pourraient ne pas avoir pour origine l'exposition au tabac, mais plutôt les problèmes financiers et psychologiques surreprésentés chez les mères fumeuses.

Autres toxiques

Les études sur les conséquences neurocomportementales de l'exposition intra-utérine aux autres toxiques sont en nombre extrêmement restreint. Les études ont essentiellement porté sur l'identification de troubles cognitifs et attentionnels chez les enfants exposés *in utero* aux toxiques, avec des résultats

relativement contradictoires pour le cannabis et les psychostimulants, plus convergents pour l'alcool. Aucune ne répond à des critères méthodologiques permettant de garantir la validité des résultats obtenus, en particulier du fait de l'absence de prise en compte des facteurs de confusion, et de la sélection de groupes témoins inadéquats (Walker et coll., 1999). Par exemple, Steinhauser et Spohr (1998) ont évalué de manière prospective le devenir psychiatrique et cognitif de 158 enfants souffrant d'un syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF). Les auteurs rapportent que 63 % de ces enfants présentent au moins un trouble psychiatrique, le plus fréquent étant l'hyperkinésie, et que ces troubles persistent au cours du temps. En l'absence de groupe témoin, il n'est pas pertinent comme le font les auteurs de comparer cette prévalence à celle mise en évidence dans la population générale. Les enfants présentant un SAF sont issus de familles déstructurées, seul un quart d'entre eux ont vécu de manière continue chez les parents biologiques. La prévalence des troubles psychiatriques chez les enfants avec un SAF devrait donc être comparée à celle d'enfants présentant des caractéristiques familiales similaires. De plus, les enfants avec un SAF présentent par définition des anomalies neurologiques et cognitives marquées, et la prévalence des troubles psychiatriques chez ces enfants devrait être comparée à celle d'enfants présentant des anomalies neurologiques liées à d'autres causes. Quel que soit le déterminisme des troubles psychiatriques chez les enfants avec SAF, il est néanmoins probable que ces enfants doivent être considérés comme un groupe à haut risque. Les conséquences neurologiques et morphologiques du SAF sont suffisamment étayées pour que la prévention de l'exposition *in utero* à l'alcool soit considérée comme une priorité de santé publique.

Un autre exemple d'étude dont les résultats sont difficilement interprétables du fait de limites méthodologiques est une étude rétrospective conduite sur 70 enfants exposés *in utero* à la cocaïne adressés pour évaluation dans un hôpital de Harlem (Davis et coll., 1992). Les informations sur l'exposition ont été obtenues dans les dossiers médicaux des enfants, auprès des mères ou des médecins traitants. La fréquence et la période d'exposition ne sont pas connues. Dans la plupart des cas, la consommation de cocaïne s'inscrit dans un contexte de polytoxicomanie, par exemple, dans près de la moitié des cas, elle s'associe à une consommation d'alcool abusive. Les enfants sont évalués selon la « procédure habituelle », et un diagnostic d'autisme est posé dans 11 % des cas. Ce chiffre peut apparaître très élevé, mais le groupe évalué est constitué d'enfants adressés à un centre spécialisé du fait de l'existence de troubles. En l'absence de groupe témoin d'enfants adressés à ce même centre, dont les mères n'ont pas consommé de cocaïne ou d'autres toxiques pendant la grossesse, avec prise en compte des autres facteurs de confusion, ce chiffre de 11 % est ininterprétable.

Du fait des limites méthodologiques des études actuellement disponibles, il est donc indispensable que des études prospectives reposant sur une méthode

rigoureuse explorent les conséquences neurodéveloppementales et psychiatriques de l'exposition *in utero* à des toxiques. Il n'est cependant pas nécessaire d'attendre le résultat de telles études pour préconiser que toutes les mesures soient prises afin d'éviter la consommation d'alcool et de toxiques illicites pendant la grossesse, les conséquences délétères à court terme pour la santé de la mère et de l'enfant étant suffisamment bien établies pour justifier ces mesures préventives, indépendamment de l'existence d'un possible risque accru ultérieur de troubles psychiatriques chez l'enfant.

Exposition à des substances médicamenteuses

Les études évaluant la tératogenèse comportementale de substances médicamenteuses telles que les psychotropes sont également très rares, avec les mêmes problèmes méthodologiques que ceux évoqués pour l'exposition aux toxiques (Walker et coll., 1999). Concernant d'autres substances comme les œstrogènes de synthèse, la plupart des études ont porté sur les conséquences potentielles de l'exposition au diéthylstibestrol (DES, Distilbène®).

Psychotropes

À ce jour, les seules associations identifiées concernent les possibles déficits cognitifs chez les sujets exposés aux anticonvulsivants. Aucune association n'a été mise en évidence entre exposition *in utero* à des psychotropes et troubles comportementaux, avec la réserve que ces études négatives ne permettent pas, du fait de leur rareté et de leur faiblesse méthodologique, de conclure de manière définitive à l'absence de tout impact délétère des psychotropes.

Œstrogènes de synthèse

L'étude la plus satisfaisante méthodologiquement a été conduite sur les enfants de femmes ayant participé à une étude en double-insu avec tirage au sort pour l'exposition au DES *versus* placebo. Ce travail a été mené au début des années cinquante au *University college hospital* de Londres (Vessey et coll., 1983). Plus de 1 000 femmes primipares ont été incluses dans cet essai thérapeutique. Grâce au système britannique d'enregistrement chez les généralistes dans le cadre du NHS (*National health service*), des informations ont pu être fournies par les généralistes sur 650 femmes incluses dans l'étude en double-insu, puis dans un deuxième temps, toujours par l'intermédiaire des généralistes, sur 660 enfants exposés *in utero* au DES ou au placebo. Cette étude montre que les « maladies psychiatriques », tous diagnostics confondus, sont deux fois plus fréquentes chez les « enfants DES » que chez les « enfants placebo ». Les diagnostics rapportés par les généralistes sont très variés, les différences les plus marquées entre les deux groupes étant surtout mises en évidence pour les diagnostics de « dépression », « anxiété », et « anorexie mentale ». La fréquence plus élevée des troubles psychiatriques est retrouvée aussi bien chez les filles que chez les garçons DES. Si les premières ont plus d'anomalies génitales et plus de grossesses compliquées que les filles du groupe placebo, il n'est pas

mis en évidence d'excès d'anomalies génito-urinaires ou de difficultés de procréation dans le groupe des garçons DES. L'augmentation de fréquence des troubles psychiatriques ne peut donc être simplement considérée comme une conséquence des anomalies génitales et de leur retentissement sur la capacité à procréer. L'intérêt de cette étude réside dans le fait que la prescription de DES a été effectuée après tirage au sort, ce qui permet ainsi de minimiser les biais et les facteurs de confusion liés aux caractéristiques de la mère, et dans le fait que l'exposition au DES est documentée par les dossiers obstétricaux. De plus, les enfants DES ne sont pas forcément au courant de leur statut d'exposés, les résultats de cette étude suggèrent donc que la plus forte morbidité psychiatrique chez les enfants DES n'est pas uniquement imputable à la connaissance du statut d'exposé et des complications génitales.

Les limites méthodologiques des autres études sont nettement plus marquées (Verdoux, 2000). La plupart d'entre elles portent sur des effectifs restreints, et ont été menées par le même groupe de recherche, sans qu'il soit clairement précisé dans les publications successives si les échantillons étudiés sont ou non indépendants. La plupart de ces études concluent à un excès de troubles dépressifs chez les garçons et filles DES. Les données concernant les autres troubles psychiatriques sont très parcellaires. Des publications isolées ont ainsi suggéré l'existence d'un lien entre exposition intra-utérine au DES et troubles des conduites alimentaires ou troubles dépressifs à caractère psychotique à l'âge adulte (Verdoux, 2000).

Les hormones sexuelles jouent un rôle essentiel au cours du neurodéveloppement, en particulier dans le déterminisme des phénotypes neuronaux et des processus de latéralisation hémisphérique. La concentration d'œstrogène atteignant le système nerveux central fœtal détermine en particulier son degré de féminisation/masculinisation. La testostérone exerce ses effets masculinisants au niveau du système nerveux central fœtal après transformation en œstradiol. Les œstrogènes de synthèse comme le diéthylstilbestrol, au contraire des œstrogènes maternels et placentaires, ne sont pas transformés en œstrone, qui est un métabolite moins actif, et ont une demi-vie plus longue que celle des hormones naturelles. De ce fait, le cerveau fœtal est exposé à une imprégnation œstrogénique massive lorsque des œstrogènes de synthèse sont administrés à la mère.

Facteurs de risque psychoaffectifs

Une des premières études ayant évalué le rôle de tels facteurs de risque a été effectuée par Huttunen et Niskanen (1978) qui ont montré que le décès du père pendant la grossesse était associé à un risque accru de schizophrénie (par rapport à un décès survenant après la naissance). Dans l'étude sur la cohorte finlandaise (Jones et coll., 1998), il était demandé aux femmes enceintes entre le sixième et le septième mois de grossesse si elles considéraient être dans leur

état psychologique habituel, ou bien si elles se sentaient déprimées ou très déprimées. Les mères des futurs schizophrènes étaient deux fois plus susceptibles de se considérer comme déprimées que celles dont les enfants n'ont pas souffert de schizophrénie, et cette association persiste après prise en compte de la présence ou non de complications physiques de la grossesse (elles aussi associées à la survenue ultérieure d'une schizophrénie). L'existence d'une « dépression » maternelle et la survenue de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement pourraient donc être des facteurs de risque indépendants pour la schizophrénie. Toujours sur cette même cohorte, il a été montré que le risque de survenue ultérieure d'une schizophrénie est deux fois plus élevé lorsque la grossesse n'était pas désirée une association a été mise en évidence entre grossesse non désirée et schizophrénie (après prise en compte des facteurs de confusion potentiels tels que les caractéristiques sociodémographiques, la survenue de complications anté- et périnatales, la dépression maternelle pendant la grossesse) (Myrham et coll., 1996). Plusieurs types de variables intermédiaires seraient susceptibles d'expliquer l'association entre grossesse non désirée et schizophrénie. Les conduites à risque pourraient être plus fréquentes pendant les grossesses non désirées, comme par exemple la prise de toxiques ou de médicaments. La grossesse non planifiée est un facteur de risque indépendant pour la survenue d'une dépression du post partum, laquelle pourrait augmenter le risque de schizophrénie *via* des effets délétères sur le développement de l'enfant. Une hypothèse alternative est toutefois avancée par les auteurs, à savoir que chez des sujets présentant une vulnérabilité pour les troubles psychotiques, le fait d'être désiré pourrait être un facteur protecteur, diminuant la probabilité d'expression de cette vulnérabilité.

Van Os et Selten (1998) ont évalué à partir du registre de cas psychiatriques néerlandais les conséquences de l'exposition maternelle à un stress intense, limité dans le temps, et ayant *a priori* affecté l'ensemble de la population, à savoir l'invasion des Pays-Bas par l'armée allemande entre le 10 et le 14 mai 1940, qui a causé des milliers de morts et généré une panique collective. Il s'agit d'une étude écologique, l'exposition au stress ne pouvant pas être documentée à l'échelon individuel chez les cas. Les cohortes de sujets exposés pendant la grossesse à ce stress ont un risque augmenté de survenue ultérieure d'une schizophrénie, en particulier si l'exposition a eu lieu lors du premier trimestre de grossesse (OR = 1,3). Lors du deuxième trimestre, l'augmentation de risque ne concerne que les sujets de sexe masculin. Aucune association n'est mise en évidence avec le risque ultérieur de trouble de l'humeur. À noter qu'une autre étude également conduite à partir du registre de patients psychiatriques néerlandais n'a pas permis de mettre en évidence d'augmentation du risque de schizophrénie chez les sujets exposés *in utero* à l'inondation du 31 janvier 1953, dans laquelle sont décédées plus de 1 800 personnes (le RR est augmenté à 1,8, mais l'association n'est pas significative) (Selten et coll., 1999).

Les mécanismes intermédiaires expliquant l'association entre exposition *in utero* au stress et schizophrénie pourraient être des effets directs du stress, *via* des mécanismes hormonaux (par exemple vasoconstriction utérine induite par les augmentations des taux de catécholamines maternelles, induisant une hypoxie fœtale), ou indirects, *via* un accouchement prématuré, ou une dépression maternelle... Ces résultats peuvent être rapprochés de données issues de l'expérimentation animale, montrant que le stress prénatal a des conséquences à long terme sur le neurodéveloppement de l'enfant (Glover, 1997).

Facteurs de risque périnatals : questions en suspens

De nombreuses questions restant en suspens concernant le lien entre facteurs de risque périnatals et vulnérabilité pour les troubles psychiatriques.

Facteurs de risque précoces : quelle spécificité ?

La question de la spécificité se pose à plusieurs niveaux. Le premier, déjà évoqué, est celui de la spécificité diagnostique. Pour la quasi-totalité des facteurs de risque précoces, des associations ont été mises en évidence avec un spectre relativement large de troubles psychiatriques. Inversement, pour un trouble psychiatrique donné, une série de facteurs de risque périnatals potentiels ont été identifiés. Il existe donc probablement un réseau de causes entre les différents types de facteurs de risque précoces et un trouble donné, de même que l'exposition à chaque type de facteur de risque paraît être associée à un réseau de conséquences. Il est probable que ces facteurs de risque précoces augmentent de manière aspécifique le risque de survenue de différents types de troubles psychiatriques, la typologie du trouble étant déterminée par l'interaction avec d'autres facteurs de risque, tels des facteurs de risque génétiques ou des facteurs de risque environnementaux plus tardifs, comme par exemple l'exposition à des toxiques. Les interactions entre facteurs de risque environnementaux précoces et facteurs de risque génétiques doivent ainsi être clarifiées (Van Os et Verdoux, 1998). Il est en particulier nécessaire de préciser si les facteurs de risque environnementaux peuvent favoriser l'émergence ultérieure d'un trouble psychiatrique en l'absence de vulnérabilité génétique, et inversement.

Variations séculaires de la fréquence des facteurs de risque environnementaux. Devenir psychiatrique des enfants de petit ou très petit poids de naissance

La première question concerne les possibles relations entre des variations séculaires de la fréquence de certains facteurs de risque et la diminution de l'incidence de la schizophrénie au cours des dernières décennies. Par exemple,

il a été suggéré que cette baisse d'incidence pourrait être liée à l'amélioration des soins obstétricaux, et donc la moindre fréquence des complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement (Eagles et coll., 1996). Si ces deux variables sont effectivement liées, se pose alors l'inquiétante question de l'évolution de l'incidence de la schizophrénie dans les décennies à venir. En effet, l'amélioration des soins obstétricaux permet actuellement la survie d'enfants ayant été exposés à des complications sévères, en particulier de prématurés de très faible poids de naissance. Si la relation étiologique entre complications et vulnérabilité augmentée pour les troubles psychiatriques est confirmée, une des priorités en termes de prévention primaire sera paradoxalement d'évaluer si ces progrès ne favorisent pas une augmentation de l'incidence des troubles mentaux sévères de l'enfant et de l'adolescent, en permettant la survie d'enfants à haut risque de perturbations neurodéveloppementales. Une étude par résonance magnétique nucléaire (RMN) sur 72 sujets prétermes (< 33 semaines) à l'âge de 14-15 ans, et 22 témoins nés à terme dans le même hôpital, a mis en évidence l'existence de fréquentes anomalies neuroradiologiques chez les prétermes : sur les 72 sujets, 40 ont une RMN anormale, 15 ont une RMN équivoque, contre une seule RMN anormale chez les témoins. Les anomalies les plus fréquentes sont une dilatation ventriculaire, une atrophie du corps calleux et des lésions de la substance blanche (Stewart et coll., 1999).

Des études portant sur des cohortes d'enfants de petit poids de naissance et/ou prématurés montrent que ces sujets présentent plus de problèmes comportementaux (en particulier à type d'hyperactivité, évaluée de manière dimensionnelle), de moins bonnes compétences sociales et cognitives (Stjernqvist et Svenningsen, 1995 ; Mccormick et coll., 1996 ; Schothorst et Van Engeland, 1996 ; Johnson et Breslau, 2000). Une des études les plus satisfaisantes sur un plan méthodologique est celle conduite par Withaker et coll. (1997) sur la cohorte *Neonatal brain hemorrhage study*, incluant 1 105 naissances consécutives de TPPN ou PPN (très petit poids de naissance ou petit poids de naissance soit : 501 g à 2 000 g) recrutés par trois services de néonatologie d'hôpitaux du New Jersey. Des échographies cérébrales ont été pratiquées à 4 heures, 24 heures et 7 jours chez ces sujets. Sur les 685 survivants à 6 ans, un entretien psychiatrique structuré a pu être conduit auprès des parents de 564 d'entre eux. Au moins un trouble psychiatrique, quel que soit le diagnostic catégoriel, a été identifié chez 47 % des sujets avec lésions parenchymateuses et/ou élargissement ventriculaire (LP et/ou EV), contre 22 % chez les sujets avec hémorragie de la matrice germinale/hémorragie intraventriculaire (HMG/HIV) et 20 % en l'absence d'anomalie échographique. Pour le diagnostic spécifique de THADA, ces pourcentages sont respectivement de 31,3 %, 17 % et 14 %. Après ajustement, en particulier sur l'existence de complications prénatales, périnatales, et sur les caractéristiques sociales, les sujets présentant des LP/EV ont quatre fois plus de risques de présenter un trouble psychiatrique (OR = 4,4), et trois fois plus de risques de présenter un THADA (OR = 3,4). Les résultats sont similaires quand les analyses sont

restreintes aux sujets sans déficit intellectuel, avec de plus une association entre LP/EV et anxiété de séparation (OR = 5,3). Aucune association n'est mise en évidence entre trouble psychiatrique et HMG/HIV, les auteurs suggérant devant ce résultat inattendu que les conséquences psychiatriques de ces lésions pourraient ne pas être apparentes à 6 ans. Ces résultats suggèrent qu'il est donc indispensable de poursuivre des études longitudinales sur le devenir psychiatrique de ces sujets à haut risque de perturbation neurodéveloppementale.

Variations géographiques de la fréquence des facteurs de risque environnementaux

Un autre point obscur est celui lié aux variations géographiques d'exposition aux facteurs de risque environnementaux précoces, en particulier entre pays développés et en voie de développement. Par exemple, les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement ou les carences nutritionnelles pendant la gestation sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement, sans que l'incidence de la schizophrénie strictement définie diffère notablement de celle trouvée dans les pays développés. Les conséquences immédiates de l'exposition aux facteurs de risque précoces pourraient toutefois ne pas être les mêmes pour les pays développés et en voie de développement. Un taux de mortalité infantile plus élevé dans les pays en voie de développement pourrait entraîner un taux de survie plus faible des enfants ayant subi des perturbations neurodéveloppementales par rapport aux pays industrialisés. D'autres hypothèses ont été proposées. Les femmes des pays non industrialisés pourraient être moins exposées à une disproportion céphalo-pelvienne pendant l'accouchement : les pratiques rituelles et/ou la pauvreté font que les apports protéiques sont réduits durant la grossesse, limitant la croissance fœtale (Warner, 1995). Des carences nutritionnelles concernant certains micronutriments, qui peuvent être aussi fréquentes dans les pays industrialisés que dans les pays non industrialisés, pourraient jouer un rôle plus déterminant pour l'émergence d'un trouble schizophrénique que la réduction globale de l'apport calorique (Susser et coll., 1996). Ces hypothèses restent pour le moment largement spéculatives.

Facteurs de risque périnatals : cause, conséquence, ou épiphénomène ?

La question a été essentiellement posée pour les complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement, mais peut être soulevée pour la quasi-totalité des associations mises en évidence entre facteurs de risque périnatals et trouble psychiatrique ultérieur. Les différentes hypothèses sont résumées dans la figure 3.1.

Il a été suggéré que des anomalies cérébrales préexistantes, quel qu'en soit le déterminisme, génétique et/ou épigénétique, pourraient favoriser la survenue

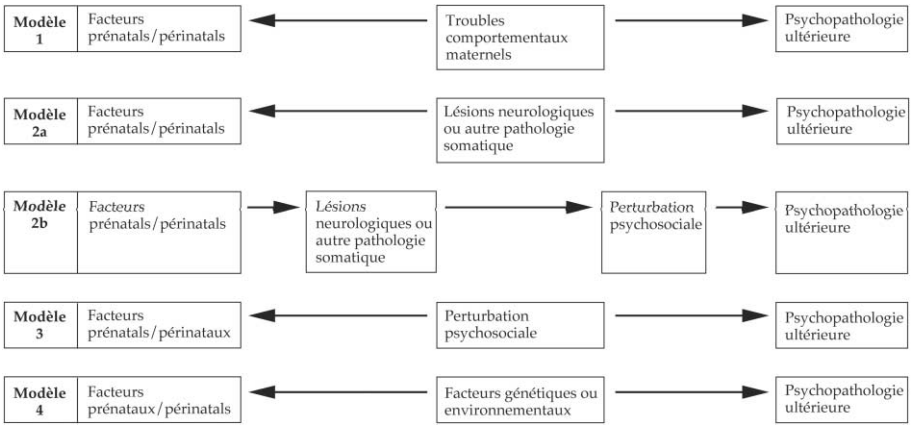


Figure 3.1 : Modèles explicatifs des associations entre facteurs périnatals et troubles psychiatriques (d'après Allen et coll., 1998)

de complications. Le fœtus joue un rôle actif dans le bon déroulement de l'accouchement, et des anomalies de la position fœtale, une mauvaise position du cordon, un accouchement dystocique pourraient être la conséquence d'anomalies motrices fœtales (Goodman, 1988). Cette hypothèse n'est toutefois pas confortée par une étude récente (McNeil et Cantor-Graae, 1999) qui ne montre pas d'association entre fréquence des complications et anomalies neurologiques du nouveau-né.

Une autre hypothèse, qui ne peut être définitivement exclue, est qu'un tiers facteur (caractéristiques comportementales et psychopathologiques maternelles et/ou parentales, facteur génétique...) pourrait favoriser à la fois et de manière indépendante la survenue de troubles psychiatriques et l'exposition à des facteurs périnatals, sans qu'il existe de relation de causalité directe entre les deux variables. Ainsi, des études ont montré que les femmes présentant une symptomatologie dépressive pendant la grossesse étaient exposées à un risque plus élevé de complications telles que prématurité ou complications de l'accouchement (Thalassinos et coll., 1988 ; Hedegaard et coll., 1993 ; Orr et Miller, 1995). Cette association n'a toutefois pas été confirmée par d'autres études (Perkin et coll., 1993). Des mécanismes indirects et/ou directs pourraient expliquer l'association entre troubles anxio-dépressifs gravidiques et complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement. Les mécanismes indirects seraient liés au fait que les femmes souffrant de troubles anxio-dépressifs pendant la grossesse seraient plus susceptibles d'avoir des conduites à risque (tabagisme, suivi obstétrical de mauvaise qualité...), ou une prise de poids insuffisante du fait de la dépression (Orr et Miller, 1995). Certains événements obstétricaux cotés comme des complications, tels que par exemple le déclenchement du travail, pourraient également être liés à une décision médicale motivée par l'état psychique maternel (Thalassinos et coll., 1988). Des mécanismes directs sont plus hypothétiques. Il a ainsi été suggéré que des

modifications hormonales/biochimiques associées à la dépression pourraient avoir un impact sur le fonctionnement placentaire et utérin, et entraîner une hypoperfusion placentaire et/ou un accouchement prématuré, par exemple en modifiant la contractilité utérine. Inversement, la survenue de complications, en particulier lors de l'accouchement (césarienne, accouchement instrumental, travail prolongé...) pourrait être un facteur de risque pour la dépression du post partum (Verdoux et Sutter, 2000), qui est elle même un facteur de risque potentiel pour la survenue de troubles du développement psychoaffectif de l'enfant.

Une question très spécifique concerne l'éventuel excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les femmes schizophrènes. Dans une méta-analyse, 14 études cas-témoins conduites entre 1954 et 1992 portant sur les enfants de parents schizophrènes, une association est mise en évidence entre diagnostic de schizophrénie chez un parent (père ou mère) et complications de la grossesse, de l'accouchement et néonatales (Sacker et coll., 1996). Cette association est plus forte pour les études n'incluant que les mères schizophrènes. Le résultat de cette méta-analyse est confirmé par une étude danoise conduite à partir du registre médical des naissances, et du registre de cas psychiatriques où sont recencés tous les enfants (n = 2 212) nés au Danemark entre 1973 et 1993 d'une mère hospitalisée en psychiatrie pour schizophrénie (Bennedsen et coll., 1999). Le croisement des données collectées dans ces deux registres a montré que les grossesses des femmes schizophrènes étaient plus fréquemment compliquées que celles des femmes de la population générale, avec en particulier un risque augmenté de prématurité, de petit poids de naissance et de retard de croissance. Cette association entre complications et schizophrénie maternelle peut là encore être indirecte, *via* une augmentation de conduites à risque et/ou des caractéristiques socio-économiques défavorables. Les facteurs génétiques impliqués dans le déterminisme de la schizophrénie maternelle pourraient également favoriser la survenue de ces mêmes complications. La grande majorité des sujets souffrant de schizophrénie n'ayant pas d'antécédents familiaux schizophréniques, l'excès de complications somatiques de la grossesse et de l'accouchement chez les femmes schizophrènes ne permet toutefois de rendre compte que très partiellement du lien entre ces complications et l'augmentation du risque de schizophrénie chez l'enfant.

L'association entre facteurs périnatals et psychopathologie ultérieure pourrait aussi être médiée par des variables intermédiaires telles que des perturbations des relations mère-enfant ou intrafamiliales induites par les complications périnatales. Par exemple, la mise en couveuse prolongée du fait d'une prématurité pourrait perturber la mise en place des interactions précoces mère-enfant, ou des anomalies psychomotrices ou psychoaffectives secondaires à des lésions cérébrales pourraient perturber les interactions de l'enfant avec son entourage. La relation entre facteurs de risque périnatals et troubles psychiatriques ultérieurs de l'enfant et de l'adolescent ne peut donc pas en l'état

actuel des connaissances se résumer à une relation de causalité directe. Les interactions entre les perturbations neurodéveloppementales, génétiques et psychosociales doivent donc être mieux explorées.

En conclusion, la période périnatale est vraisemblablement une période critique où des événements perturbant le développement du système nerveux central augmentent la vulnérabilité pour un grand nombre de troubles mentaux, en particulier pour les troubles psychotiques. La ou les périodes à risque doivent être mieux définies, les données des études épidémiologiques étant à ce jour contradictoires. Les études anatomopathologiques et les travaux de recherche fondamentale sur l'animal jouent ici un rôle essentiel pour répondre à ces questions, en étudiant l'impact de facteurs environnementaux délétères sur le neurodéveloppement en fonction de la période d'exposition. Une autre priorité est de clarifier le rôle des interactions entre facteurs de risque génétiques et facteurs de risque environnementaux précoces dans le déterminisme de la vulnérabilité pour les troubles mentaux.

Bibliographie

ADAMS W, KENDELL RE, HARE EH, MUNK-JURGENSEN P. Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data. *Br J Psychiatry* 1993, **163** : 522-534

ALLEN NB, LEWINSOHN PM, SEELEY JR. Prenatal and perinatal influences on risk for psychopathology in childhood and adolescence. *Dev Psychopathol* 1998, **10** : 513-529

ARMENTEROS JL, ADAMS PB, CAMPBELL M, EISENBERG ZW. Haloperidol-related dyskinesias and pre- and perinatal complications in autistic children. *Psychopharmacol Bull* 1995, **31** : 363-369

BARR CE, MEDNICK SA, MUNK-JORGENSEN P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 869-874

BENNEDSEN B, MORTENSEN PB, OLENSEN AV, HENRIKSEN TB. Preterm birth and intrauterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999, **175** : 239-245

BOLTON PF, MURPHY M, MACDONALD H, WHITLOCK B, PICKLES A, RUTTER M. Obstetric complications in autism : Consequences or causes of the condition ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1997, **36** : 272-281

BRADBURY TN, MILLER GA. Season of birth in schizophrenia : a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychol Bull* 1985, **98** : 569-594

BROWN AS, SUSSER ES, BUTLER PD, ANDREWS RR, KAUFMANN CA, GORMAN JM. Neurobiological plausibility of prenatal nutritional deprivation as a risk factor for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1996, **184** : 71-85

BROWN AS, COHEN P, GREENWALD S, SUSSER E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 2000a, **157** : 438-443

BROWN AS, VAN OS J, DRIEDSSENS C, HOECK HW, SUSSER E. Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry* 2000b, **157** : 190-195

BROWNE R, BYRNE M, MULRYAN N, SCULLY A, MORRIS M et coll. Labour and delivery complications at birth and later mania. *Br J Psychiatry* 2000, **176** : 369-372

BUKA SL, TSUANG MT, LIPSITT LP. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis. A prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 151-156

BUKA SL, FAN AP. Association of prenatal and perinatal complications with subsequent bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1999, **39** : 113-119

BURD L, SEVERUD R, KERBESHIAN J, KLUG MG. Prenatal and perinatal risk factors for autism. *J Perinat Med* 1999, **27** : 441-450

CANNON TR, MEDNICK SA, PARNAS J, SCHULSINGER F, PRAESTHOLM J, VESTERGAARD A. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 551-564

CANNON M, COTTER D, COFFEY VP, SHAM PC, TAKEI N et coll. Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia : a follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 368-371

CANTOR-GRAAE E, CARDENAL S, ISMAIL BT, MCNEIL TF. Recall of obstetric events by mothers of schizophrenic patients. *Psychol Med* 1998, **28** : 1239-1243

CASTLE DJ, MURRAY RM. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med* 1991, **21** : 565-575

CHESS S. Follow-up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1977, **7** : 69-81

CNATTINGIUS S, HULTMAN CM, DAHL M, SPARÈN P. Very preterm birth, birth trauma, and the risk of anorexia nervosa among girls. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 634-638

CROW TJ, DONE DJ. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 390-393

D'AMATO T, VERDOUX H. Facteurs environnementaux saisonniers et risque de schizophrénie. Déséquilibre saisonnier des naissances et autres facteurs de risque. *In* : La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. D'AMATO T, ÉDS. Masson, Collection Médecine et Psychothérapie, 1995

DALMAN C, ALLEBECK P, CULLBERG J, GRUNEWALD C, KUSTER M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia. A longitudinal study of a national cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1999a, **56** : 234-240

DASSA D, TAKEI N, SHAM PC, MURRAY RM. No association between prenatal exposure to influenza and autism. *Acta Psychiatr Scand* 1995, **92** : 145-149

DAVIS E, FENNOY I, LARAQUE D, KANEM N, BROWN G, MITCHELL J. Autism and developmental abnormalities in children with prenatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc* 1992, **84** : 315-319

DEB S, PRASAD KB, SETH H, EAGLES JM. A comparison of obstetric and neonatal complications between children with autistic disorder and their siblings. *J Intellect Disabil Res* 1997, **41** : 81-86

DEYKIN EY, MCMAHON B. Viral exposure and autism. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 628-638

DONE DJ, JOHNSTONE EC, FRITH CD, CROW TJ. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life : data from the British perinatal mortality survey sample. *Br Med J* 1991, **302** : 1576-1580

EAGLES JM, GIBSON I, BREMNER MH, CLUNIE F, EBMEIER KP, SMITH NC. Obstetric complications in DSM-III schizophrenics and their siblings. *Lancet* 1990, **335** : 1139-1141

EAGLES JM, CAMPBELL DM, SMITH NC. Is there an obstetrical explanation for the decline in the incidence of schizophrenia ? *Schizophr Res* 1996, **19** : 221-222

ERLENMEYER-KIMLING L, FOLNEGOVIC Z, HRABAK-ZERJAVIC V, BORCIC B, FOLNEGOVIC-SMALC V, SUSSER E. Schizophrenia and prenatal exposure to the 1957 A2 influenza epidemic in Croatia. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1496-1498

FERGUSSON DM, WOODWARD LJ, HORWOOD LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 721-727

FOMBONNE E. Season of birth and childhood psychosis. *Br J Psychiatry* 1989, **155** : 655-661

FREEMAN H. Schizophrenia and city residence. *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 39-50

GEDDES JR, LAWRIE SM. Obstetric complications and schizophrenia : a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995, **167** : 786-793

GEDDES JR, VERDOUX H, TAKEI N, LAWRIE SM, BOVET P et coll. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor : an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999, **25** : 413-423

GLOVER V. Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *Br J Psychiatry* 1997, **171** : 105-106

GOODMAN R. Are complications of pregnancy and birth causes of schizophrenia ? *Dev Med Child Neurol* 1988, **30** : 391-406

GUNTHER-GENTA F, BOVET P, HOHLFELD P. Obstetric complications and schizophrenia. A case-control study. *Br J Psychiatry* 1994, **164** : 165-170

GURUJE O, BAMIDELE R, RAJI O. Early brain trauma and schizophrenia in Nigerian patients. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 368-371

GUTH C, JONES P, MURRAY RM. Familial psychiatric illness and obstetric complications in early-onset affective disorder. *Br J Psychiatry* 1993, **163** : 492-498

HEDEGAARD M, HENRIKSEN TBV, SECHER NJ. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *Br Med J* 1993, **307** : 234-239

HEUN R, MAIER W. The role of obstetric complications in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993, **181** : 220-226

HOECK HW, SUSSER E, BUCK KA, LUMEY LH, LIN S, GORMAN JM. Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1637-1639

HOLLISTER JM, LAING P, MEDNICK SA. Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 19-24

HULTMAN CM, OHMAN A, CNATTINGIUS S, WIESELGREN IM, LINDSTROM LH. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997, **170** : 128-133

HULTMAN CM, SPAREN P, TAKEI N, MURRAY RM, CNATTINGIUS S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset : case-control study. *BMJ* 1999, **319** : 421-426

HUTTUNEN MO, NISKANEN P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1978, **35** : 429-431

IZUMOTO Y, INOUE S, YASUDA N. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 119-124

JOHNSON EO, BRESLAU N. Increased risk of learning disabilities in low weight boys at age 11 years. *Biol Psychiatry* 2000, **47** : 490-500

JONES P, RANTAKALLIO P, HARTIKAINEN AL, ISOHANNI M, SIPILA P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications : a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998, **155 :** 355-364

KENDELL RE, KEMP IW. Maternal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 878-882

KENDELL RE, JUSZCZAK E, COLE SK. Obstetric complications and schizophrenia : a case control study based on standardised obstetric records. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 556-561

KUNUGI H, NANKO S, TAKEI N, SAITO K, HAYASHI N, KAZAMATSURI H. Schizophrenia following in utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 450-452

LANDAU EC, CICCHETTI DV, KLIN A, VOLKMAR FR. Season of birth in autism : a fiction revisited. *J Autism Dev Disord* 1999, **29** : 385-393

LEWIS SW, MURRAY RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatry Res* 1987, **21** : 413-421

LEWIS MS. Age incidence and schizophrenia : Part I. The season of birth controversy. *Schizophr Bull* 1989, **15** : 59-73

LEWIS D, DAVID A, ANDREASSON S, ALLEBECK P. Schizophrenia and city life. *Lancet* 1992, **340** : 137-140

MACHON RA, MEDNICK SA, SCHULSINGER F. The interaction of seasonality, place of birth, genetic risk and subsequent schizophrenia in a high risk sample. *Br J Psychiatry* 1983, **143** : 383-388

MARCELIS M, VAN OS J, SHAM P, JONES P, GILVARRY C et coll. Obstetric complications and familial morbid risk of psychiatric disorders. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 1998b, **81** : 29-36

MARCELIS M, TAKEI N, VAN OS J. Urbanization and the risk of schizophrenia : does the effect operat before or around the time of illness onset ? *Psychol Med* 1999, **29** : 1197-1203

MATSUMOTO H, TAKEI N, SAITO H, KACHI K, MORI N. Childhood-onset schizophrenia and obstetric complications : a case-control study. *Schizophr Res* 1999, **38** : 93-99

MCCORMICK MC, WORKMAN DANIELS K, BROOKS GUNN J. The behavioral and emotional well-being of school-age children with different birth weights. *Pediatrics Evanston* 1996, **97** : 18-25

MCCREADIE RG, HALL DJ, BERRY IJ, ROBERTSON LJ, EWING JI, GEALS MF. The Nithsdale schizophrenia surveys. X : Obstetric complications, family history and abnormal movements. *Br J Psychiatry* 1992, **160** : 799-805

MCGRATH JJ, PEMBERTON MR, WELHAM JL, MURRAY RM. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1954, 1957 and 1959 : a southern hemisphere study. *Schizophr Res* 1994, **14** : 1-8

MCGRATH JJ, WELHAM JL. Season of birth and schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of data from the southern hemisphere. *Schizophr Res* 1999, **35** : 237-242

MCNEIL TF, SJÖSTRÖM k. The McNeil-Sjöström OC Scale. *In* : A Comprehensive Scale for Measuring ObstetricComplications. Malmo, Sweden, Lund University, 1994

MCNEIL TF, CANTOR-GRAAE E. Does preexisting abnormality cause labor-delivery complications in fetuses who will develop schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999, **25** : 425-435

MEDNICK SA, MACHON RA, HUTTUNEN MO, BONETT D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 189-192

MILBERGER S, BIEDERMAN J, FARAONE SV, CHEN L, JONES J. Is maternal smoking during pregnacy a risk factor for attention deficit hyperactivity in children ? *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1138-1142

MORGAN V, CASTLE D, PAGE A, FAZIO S, GURRIN L et coll. Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia : no evidence of a major effect. *Schizophr Res* 1997, **26** : 25-39

MORTENSEN PB, PEDERSEN CB, WESTEGAARD T, WOHLFAHART J, EWALD H et coll. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999, **340** : 603-608

MURRAY RM, O'CALLAGHAN E, CASTLE DJ, LEWIS SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992, **18** : 319-332

MYRHAM A, RANTAKALLIO P, ISOHANNI M, JONES P, PARTANEN U. Unwantdness of a pregnancy and schizophrenia in the child. *Br J Psychiatry* 1996, **169** : 637-640

NEUGEBAUER R, HOECK HW, SUSSER E. Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. *JAMA* 1999, **282** : 455-462

NICOLSON R, MALASPINA D, GIEDD JN, LENANE M, BEDWELL J et coll. Obstetrical complications and childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1650-1652

NIELSEN S. Seasonal variation in anorexia nervosa ? some preliminary findings from a neglected area of research. *Int J Eat Dis* 1992, **11** : 25-35

O'CALLAGHAN E, LARKIN C, WADDINGTON JL. Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol Med* 1990, **20** : 89-94

O'CALLAGHAN E, SHAM P, TAKEI N, GLOVER G, MURRAY RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet* 1991a, **337** : 1248-1250

O'CALLAGHAN E, LARKIN C, KINSELLA A, WADDINGTON JL. Familial, obstetric, and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991b, **148** : 479-483

O'CALLAGHAN E, GIBSON T, COLOHAN HA, BUCKLEY P, WALSHE DG et coll. Risk of schizophrenia in adults born after obstetric complications and their association with early onset of illness : a controlled study. *Br Med J* 1992, **305** : 1256-1259

O'CALLAGHAN E, COTTER D, COLGAN K, LARKIN C, WALSH D, WADDINGTON JL. Confinement of winter birth excess in schizophrenia to the urban-born and its gender specificity. *Br J Psychiatry* 1995, **66** : 51-54

ORR ST, MILLER CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 1995, **17** : 165-171

OWEN MJ, LEWIS SW, MURRAY RM. Obstetric complications and schizophrenia : a computed tomography study. *Psychol Med* 1988, **18** : 331-339

PARNAS J, SCHULSINGER F, TEASDALE TW, SCHULSINGER H, FELDMAN PM, MEDNICK SA. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 1982, **140** : 416-420

PASAMANICK B, ROGERS ME, LILIENFELD AM. Pregnancy experience and the development of behavior disorder in children. *Am J Psychiatry* 1956, **112** : 613-618

PERKIN MR, BLAND JM, PEACOK JL, ANDERSON HR. The effects of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complications. *Br J Obst Gyn* 1993, **100** : 629-634

RANTAKALLIO P, JONES PB, MORING J, VON WENDT L. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses : a 28-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 1997, **26** : 837-843

REZAUL I, PERSAUD R, TAKEI N, TREASURE J. Season of birth and eating disorders. *Int J Eat Dis* 1996, **19** : 53-61

RIFKIN L, LEWIS S, JONES P, TOONE B, MURRAY R. Low birth weight and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 357-362

SACKER A, DONE DJ, CROW TJ, GOLDING J. Antecedents of schizophrenia and affective illness. Obstetric complications. *Br J Psychiatry* 1995, **166** : 734-741

SACKER A, DONE DJ, CROW TJ. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia : a meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med* 1996, **26** : 279-287

SCHOTHORST PF, VAN ENGELAND H. Long-term behavioral sequelae of prematurity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1996, **35** : 175-183

SELTEN JP, SLAETS JP. Evidence against maternal influenza as a risk factor for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994, **164** : 674-676

SELTEN JP, SLAETS J, KAHN R. Prenatal exposure to influenza and schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to The Netherlands. *Schizophr Res* 1998, **30** : 101-103

SELTEN JP, VAN DER GRAAF Y, VAN DUURSEN R, GISPEN-DE WIED CC, KAHN R. Psychotic illness after prenatal exposure to the 1953 Dutch flood disaster. *Schizophr Res* 1999, **35** : 243-245

SHAM PC, O'CALLAGHAN E, TAKEI N, MURRAY GK, HARE EH, MURRAY RM. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br J Psychiatry* 1992, **160** : 461-466

SPRICH-BUCKMINSTER S, BIEDERMAN J, MILBERGER S, FARAONE SV et coll. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD ? Issues of comorbidity and familiality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 1032-1037

STEINHAUSER HC, SPOHR HL. Long-term outcome of children with fetal alcohol Syndrome : psychopathology, behavior and intelligence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 334-338

STEWART AL, RIFKIN L, AMESS PN, KIRKBRIDE V, TOWNSEND JP et coll. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 1999, **353** : 1653-1657

STJERNQVIST K, SVENNINGSEN NW. Extremely low-birth-weight infants less than 901 : developement and behaviour after 4 years of life. *Acta Paediatr* 1995, **84** : 500-506

STOBER G, FRANZEK E, BECKMANN H. Pregnancy and labor complications--their significance in the development of schizophrenic psychoses. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993, **61** : 329-337

SUSSER E, LIN S. Schizophrenia after prenatal exposure to Dutch hunger winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 983-988

SUSSER E, LIN SP, BROWN AS, LUMEY LH, ERLENMEYER-KIMLING L. No relation between risk of schizophrenia and prenatal exposure to influenza in Holland. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 922-924

SUSSER E, NEUGEBAUER R, HOECK HW, BROWN AS, LIN S et coll. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 25-31

TAKEI N, SHAM P, O'CALLAGHAN E, MURRAY RM. Cities, winter birth, and schizophrenia. *Lancet* 1992, **340** : 558-559

TAKEI N, VAN OS J, MURRAY RM. Maternal exposure to influenza and risk of schizophrenia : a 22 year study from The Netherlands. *J Psychiatr Res* 1995a, **29** : 435-445

TAKEI N, MURRAY RM, SHAM P, O'CALLAGHAN E. Schizophrenia risk for women from in utero exposure to influenza. *Am J Psychiatry* 1995b, **152** : 150-151

TAKEI N, MORTENSEN PB, KLAENING U, MURRAY RM, SHAM PC et coll. Relationship between in utero exposure to influenza epidemics and risk of schizophrenia in Denmark. *Biol Psychiatry* 1996a, **40** : 817-824

TAKEI N, LEWIS S, JONES P, HARVEY I, MURRAY RM. Prenatal exposure to influenza and increased cerebrospinal fluid spaces in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996b, **22** : 521-534

TAYLOR B, MILLER E, FARRINGTON CP, PETROPOULOS MC, FAVOT-MAYAUD I et coll. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine : no epidemiological evidence for a causal association *Lancet* 1999, **353** : 2026-2029

THALASSINOS M, ROUILLON F, ENGELMAN P, LEMPERIËRE T. Etude des relations entre données gynéco-obstétricales et troubles psychiques de la grossesse et du post-partum. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988, **17** : 879-887

TOFT PB. Prenatal and perinatal striatal injury : a hypothetical cause of attention-deficit-hyperactivity disorder ? *Pediatr Neurol* 1999, **21** : 602-610

TORREY FE, BOWLER AE, RAWLINGS R. An influenza epidemic and the seasonality of schizophrenic births. *In* : Psychiatry and biological factors. KURSTASKE, eds. Plenum Press, 1991 :

TORREY FE, MILLER J, RAWLINGS R, YOLKEN RH. Seasonality of birth in schizophrenia and bipolar disorder ; a review of the literature. *Schizophr Res* 1997a, **28** : 1-38

TORREY FE, BOWLER AE, CLARK K. Urban birth and residence as risk factors for psychoses : an analysis of 1880 data. *Schizophr Res* 1997b, **25** : 169-176

VAN OS J, VERDOUX H. Aspects environnementaux et psychosociaux de la recherche génétique en psychiatrie. *Encéphale* 1998, **24** : 125-131

VAN OS J, SELTEN JP. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998, **172** : 324-326

VERDOUX H, BOURGEOIS M. A comparative study of obstetric history in schizophrenics, bipolar patients and normal subjects. *Schizophr Res* 1993, **9** : 67-69

VERDOUX H, TAKEI N, CASSOU DE SAINT-MATHURIN R, MURRAY RM, BOURGEOIS M. Seasonality of birth in schizophrenia : the effect of regional population density. *Schizophr Res* 1997a, **23** : 175-180

VERDOUX H, GEDDES JR, TAKEI N, LAWRIE SM, BOVET P et coll. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia : an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997b, **154** : 1220-1227

VERDOUX H, SUTTER AL. Psychopathologie maternelle, complications obstétricales et schizophrénie. Revue de la littérature. *Ann Med Psychol* 2000, **158** : 1-10

VERDOUX H. Quelles sont les conséquences psychiatriques de l'exposition intra-utérine au Diéthylstibestrol (DES, Distilbène) ? *Ann Med Psychol* 2000, **158** : 105-117

VESSEY MP, FAIRWEATHER DVI, NORMAN-SMITH B, BUCKLEY. A randomized double-blind controlled trial of the value of stilboestrol therapy in pregnancy : long-term follow-up of mothers and their offspring. *Br J Obstet Gynaecol* 1983, **90** : 1007-1017

WAKSCHLAG LS, LAHEY BB, LOEBER R, GREEN SM, GORDON RA, LEVENTHAL BL. Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 670-676

WALKER A, ROSENBERG M, BALABAN-GIL K. Neurodevelopmental and neurobehavioral sequelae of selected substances of abuse and psychiatric medications in utero. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999, **4** : 845-867

WARNER R. Time trends in schizophrenia : changes in obstetric risk factors with industrialization. *Schizophr Bull* 1995, **21** : 483-500

WEISSMAN MM, WARNER V, WICKRAMARATNE PJ, KANDEL DB. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 892-899

WITHAKER AH, VAN ROSSEM R, FELDMAN JF, SCHONFELD IS et coll. Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years : relations to neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 847-856

WRIGHT P, MURRAY RM. Schizophrenia : prenatal influenza and autoimmunity. *Ann Med* 1993, **25** : 497-502

ZORNBERG GL, BUKA SL, TSUANG MT. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses : a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 196-202

4

Susceptibilité génétique

L'utilisation des données de la recherche en génétique pour mieux appréhender les facteurs de risque des troubles mentaux de l'enfant doit amener à prendre en considération plusieurs faits.

La notion de déterminisme génétique ne s'applique que modestement aux pathologies polyfactorielles que représentent la grande majorité des troubles mentaux de l'enfant. Les facteurs génétiques actuellement incriminés peuvent, en effet, augmenter un risque, favoriser l'expression d'un trouble, modifier l'expression de cette maladie, mais non l'expliquer totalement ou la provoquer. On parle plutôt de susceptibilité génétique, de vulnérabilité génétique, de facteurs génétiques interagissant avec les autres facteurs (interaction environnement et gènes). Ainsi, la génétique qui est une des voies de recherche dans la compréhension des facteurs étiologiques en cause doit être confrontée avec d'autres approches.

De manière paradoxale, la reconnaissance d'une vulnérabilité génétique offre la possibilité d'une intervention environnementale et/ou familiale sur une pathologie dont le déterminisme est essentiellement génétique. Par exemple, dans la « maladie des os de verre » (la pycnodysostose) exclusivement génétique (monogénique), ce sont des événements de vie spécifiques (traumatismes accidentels, fractures) qui révèlent la pathologie. De plus, ce sont des facteurs environnementaux (traitement des fractures, rééducation adaptée) et facteurs éducatifs (prévention des traumatismes) qui forment l'essentiel des aides thérapeutiques, et non une intervention (jusqu'à ce jour) directe sur les facteurs génétiques. La prévention de ce type de maladie par « sélection génétique » nous aurait empêchés de bénéficier du talent d'un Toulouse-Lautrec, par exemple…

Les termes d'« héritabilité », de « poids des facteurs génétiques », de l'importance de la « variance expliquée par les facteurs génétiques » renvoient à des concepts théoriques assez éloignés de ce qui est généralement compris. Ainsi l'héritabilité correspond au pourcentage d'explication de la maladie due aux différences (polymorphismes) interindividuelles du génome (ensemble des 30 000 gènes qui nous constituent). On considère en général l'héritabilité au sens large, c'est-à-dire comprenant les facteurs génétiques additifs (le poids de un ou plusieurs gènes, y compris leur interaction). Cette distinction est importante dans le sens que l'informativité apportée par les gènes en cause est

inférieure à l'héritabilité totale. Ainsi, une forte héritabilité ne signifie pas forcément qu'un gène candidat (actuellement étudié) ait un poids considérable. Par exemple, l'anorexie mentale a une héritabilité estimée autour de 70 %, mais l'allèle de vulnérabilité le plus impliqué à l'heure actuelle n'augmente le risque d'anorexie mentale que de 1,8 (risque relatif). L'héritabilité doit donc plutôt être considérée comme le seuil maximal de ce que la génétique peut apporter plutôt que la portée à venir des gènes candidats analysés.

Les études d'agrégation familiale, de jumeaux et d'adoption permettent de repérer le poids des facteurs « génétiques », « familiaux » et « environnementaux » avec une assez bonne précision. Néanmoins, cette séparation artificielle ne correspond pas à une séparation aussi claire dans la réalité. En effet, si la définition des facteurs génétiques est intuitivement aisée (ressemblance entre apparentés due à l'importance des facteurs génétiques en commun), cela est plus complexe pour les facteurs familiaux et environnementaux. De fait, les facteurs familiaux correspondent aux facteurs partagés dans la même cellule familiale éducative des apparentés étudiés. Il s'agit donc plutôt de facteurs dits « partagés ». Par exemple, le milieu socioprofessionnel est un facteur familial partagé, de même que le fait d'être élevé dans une famille monoparentale, d'avoir un parent atteint de telle ou telle pathologie. Pour les facteurs environnementaux, il s'agit des facteurs « spécifiques » à l'individu. Cela comprend les événements de vie spécifiques à un individu et vécus en dehors de la cellule familiale, la relation avec des pairs..., mais aussi les interactions familiales spécifiques avec l'un de ses deux parents.

Ce que l'on peut attendre de la recherche en génétique pour la pédopsychiatrie est de quatre ordres :

- une aide à la compréhension des facteurs non génétiques. En effet, mieux comprendre le rôle des facteurs génétiques facilite la compréhension du rôle des autres facteurs, familiaux et environnementaux. Les études portant sur les interactions gènes-environnement débutent d'ailleurs dans différentes pathologies avec des résultats particulièrement intéressants ;
- des modèles intégratifs des troubles mentaux chez l'enfant seront vraisemblablement proposés à partir d'une meilleure connaissance des différents gènes impliqués. En cela, une vision plus complexe et dynamique des facteurs étiopathologiques des maladies mentales de l'enfant amènera probablement à abandonner des explications simplistes actuellement proposées ;
- de manière plus pragmatique, la révélation de gènes impliqués donne surtout l'occasion de repérer quelles sont les protéines déficientes impliquées, et donc d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques jusque-là ignorées. Loin du fantasme de la « thérapie génique », le but est surtout de connaître quels sont les gènes mutés, donc les protéines déficientes, et par conséquent cibler une aide thérapeutique spécifique à l'individu (en fonction de son patrimoine génétique) ;
- enfin, et cela intéressera spécifiquement le clinicien, il est vraisemblable que la nosologie actuellement proposée soit refondée suite à la connaissance

des facteurs (génétiques et autres) impliqués. En effet, il semble que les analyses dimensionnelles et non catégorielles aient plus de validité, et que les regroupements par types de syndromes (dépression *versus* troubles anxieux par exemple) n'aient pas beaucoup de cohérence si l'on se base sur les facteurs étiopathologiques potentiellement en cause.

Retard mental

Le retard mental touche environ 2 % à 3 % de la population générale, si l'on prend comme valeur seuil du quotient intellectuel (QI) 70 (retard mental léger) et 0,3 % de la population générale pour un handicap plus sévère (QI < 50). Les causes du retard mental sont connues dans moins d'un cas sur deux. Si l'intelligence (celle mesurée par les échelles de QI) est en partie dépendante du patrimoine génétique (pour environ 50 % de son déterminisme), les interactions familiales et environnementales sont complexes et nombreuses.

Une origine génétique est retrouvée dans 30 % à 50 % des retards sévères et moyens, les facteurs environnementaux représentant 10 % à 30 % des cas, et les causes sont inconnues dans 40 % des cas (McDonald, 1973 ; Gustavton et coll., 1977 ; Magberg et Kyllerman, 1983). Les formes modérées de retard mental semblent plus polyfactorielles, on retrouve en effet une cause génétique ou environnementale (à proportion égale) dans 30 % des cas, la plupart des cas (70 %) étant d'origine inconnue. L'existence d'une explication génétique ne veut pas forcément dire que les anomalies soient repérables à partir d'examens caryotypiques simples.

Pour le moment, ce sont les formes liées à l'X qui sont les mieux connues, qu'elles soient spécifiques (c'est-à-dire associées à des symptômes cliniques caractéristiques) ou aspécifiques (RMA). Au moins 12 gènes sur le chromosome X ont été suggérés comme impliqués dans les formes de retard mental aspécifiques (Gedeon et coll., 1996 ; Des Portes et coll., 1999).

Les caryotypes (analyse physique de l'ADN lorsqu'il est compacté en paires de chromosomes séparés) peuvent repérer quelques anomalies génétiques, en fonction de la finesse de l'étude cytogénétique. Les tests d'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) qui permettent une analyse assez fine des parties extrêmes (télomères) des chromosomes peuvent repérer l'anomalie des télomères fréquemment associée au syndrome de retard mental aspécifique (RMA). Ces anomalies cytogénétiques touchent 2 sujets pour 10 000 et sont le plus souvent associées à des anomalies familiales (Knight et coll., 1999). On les retrouve chez 7,4 % des enfants avec un RMA moyen ou sévère, et chez 0,5 % des RMA légers.

Le syndrome de l'X fragile est la cause de retard mental hérité la plus fréquente (Turner et coll., 1986 ; Brown, 1990), et est associé à un site fragile en Xq27.3

(FRAXA) (Lubs, 1969). Dans le cadre de RMA sans antécédents familiaux ni traits cliniques, le FRAXA se retrouve tout de même dans 1 % des cas (Syrrou et coll., 1998). Cette pathologie est caractérisée par un retard mental d'intensité variable, une macroorchidisme postpubertaire et quelques particularités cliniques (Hagerman et coll., 1991). Le FRAXA est dû à l'expansion d'un triplet nucléotidique CGG localisé dans la partie 5' du gène FMR-1 (Oberlé et coll., 1991 ; Verkerk et coll., 1991). Dans la population générale, ce groupe de 3 nucléotides est répété entre 6 à 55 fois, les prémutations (sans anomalies cliniques) sont associées à 60 répétitions (jusqu'à 200), ces prémutations étant sujettes à une expansion dans la descendance (anticipation) (Snow et coll., 1993). Ce grand nombre de répétitions rend le chromosome fragile (surtout dans un milieu déméthylé), d'où la fréquence des cassures sur ce site « fragile ». Un deuxième site fragile (FRAXE) a été identifié à 600 000 paires de base du premier gène de FRAXA, avec le même type de mutation instable (répétions du triplet CGG). En revanche, le FRAXE ne partage pas les traits cliniques typiques du FRAXA, on trouve plutôt des retards de langage, d'apprentissage et des troubles du comportement (Mulley et coll., 1995).

En résumé, le retard mental dépend pour une bonne part des facteurs génétiques, ce d'autant que le retard est sévère. La notion de retard mental familial nécessite une enquête familiale et une recherche de diverses pathologies génétiques dont le X fragile si le retard touche essentiellement les hommes. Les progrès réalisés dans l'analyse du caryotype (de type FISH) devraient permettre de faciliter la détection de pathologie génétique avérée.

Hyperactivité-déficit de l'attention

Le trouble hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) touche 2 % à 9 % des enfants en âge scolaire à travers le monde (Anderson et coll., 1987) et représente une altération des processus attentionnels, de l'activité motrice, du contrôle des impulsions et de la distractibilité.

Études familiales

Les études d'agrégations familiales sont nombreuses, et montrent toutes un excès d'atteinte chez les apparentés de sujets hyperactifs par rapport aux apparentés de sujets contrôles. Une revue des études publiées (tableau 4.I) montre que 20 % des apparentés au premier degré de sujets atteints souffrent de la même pathologie contre 5 % chez les apparentés de sujets contrôles. Cela revient à dire que les apparentés au premier degré (par exemple les autres membres de la fratrie) ont quatre fois plus de risques de présenter la maladie que ce que ferait le hasard.

Concernant les études d'adoption, le travail de Cadoret et Stewart (1991), le plus souvent cité en référence, montre un lien explicite entre délinquance et

Tableau 4.I : Études d'agrégation familiale dans l'hyperactivité

			Apparentés atteints			
Références	Malades	Contrôles	Malades		Contrôles	
	N	N	N	%	N	%
Morrison et Stewart, 1971	50	41	12/118	20	2/82	5
Cantwell 1972	50	50	61/966	6,3	6/931	0,6
Welner et coll.,1977	43	38	11/42	26	5/54	9
Frick et coll.,1991	177					
Biederman et coll.,1986	22	20	24/73	31,5	4/70	5,7
Biederman et coll.,1990, 1992	73	26	66/264	25,1	4/92	4,6
Biederman et coll.,1995	31	0		57		
Faraone et coll.,1997	140	120	85/428	19,9	14/304	4,6
Faraone et coll.,1994	140	120	63 /1 201	5,24	28/959	2,97

criminalité chez les parents biologiques (n'élevant pas leurs enfants) et hyperactivité chez l'enfant (adopté) (OR = 2,1). Cependant, les études de Cadoret repèrent la sémiologie des parents biologiques sur des registres légaux sans dossier médical, et l'hyperactivité des parents biologiques n'est donc pas identifiée. L'étude des demi-germains peut fournir des informations sur l'estimation du poids des facteurs génétiques.

L'étude la plus rigoureuse reste celle de Cantwell (1972) portant sur deux échantillons d'enfants hyperactifs. Un groupe contrôle de 50 enfants hyperactifs (et leurs parents biologiques) a été comparé à un groupe de 39 enfants hyperactifs adoptés (et leurs parents adoptifs), l'adoption étant mise en place à moins d'un mois après la naissance. Les parents ont tous été évalués à l'aide d'un entretien structuré en face à face. On remarque que les pères biologiques des enfants hyperactifs ont dans 16 % des cas une hyperactivité (présente ou passée), contre 3 % pour les pères adoptifs et 2 % pour les sujets contrôles. Les oncles ont des fréquences d'atteinte de 15 %, 0,7 % et 0 % respectivement. Pour les cousins, la fréquence est de 12 %, 1 %, 2 %. On peut donc conclure que, non seulement les facteurs biologiques sont plus déterminants que les facteurs éducatifs, mais qu'il existe une certaine stabilité dans la fréquence d'atteinte des apparentés de malades, élément en faveur de l'existence de gène(s) majeur(s). Ces données sont confirmées par l'étude de Plomin et coll. (1991) qui différencie les enfants élevés par leurs parents biologiques, par un beau-parent (remariage précoce) ou encore par des parents adoptifs. Les auteurs ont pu montrer une héritabilité de 74 % si l'on se base sur la cotation des instituteurs, et de 39 % si l'on se base sur des jugements de cliniciens.

Les études de jumeaux (tableaux 4.II et 4.III) sont particulièrement informatives, puisque les jumeaux ne se distinguent pas de la population générale pour

la grande majorité des paramètres investigués (concernant les processus attentionnels et l'activité) (Gjone et Novik, 1995).

Tableau 4.II : Études de jumeaux dans l'hyperactivité

	Effectifs des jumeaux (N)		Taux de concordance (%)		Héritabilité estimée
Références	MZ	DZ	MZ	DZ	
Lopez, 1965	4	6	100	17	
Heffronet coll., 1984	3		100		
Goodman et Stevenson, 1989	29	45	51	33	0,50
Stevenson, 1992	31	47	NA	NA	0,75
Gillis et coll., 1992	37	37	79	32	0,91
Gilger et coll., 1992	71	48	81	29	
Thapar et coll., 1995	9	20	44,4	10	
Levy et coll., 1997	583		82,7	46,8	0,91

MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes

L'importance de ces facteurs génétiques n'est néanmoins pas suffisante pour espérer la découverte de marqueurs génétiques au fort pouvoir prédictif ou la présence d'un gène majeur unique. L'hypothèse la plus vraisemblable est celle de l'implication de nombreux gènes et d'interactions entre eux et avec l'environnement. De plus, les variations de la mesure du phénotype (quantitative ou qualitative) ont un rôle important sur le poids des facteurs génétiques (Todd, 2000). Limiter les études aux formes plus stables et plus graves augmente artificiellement le poids des facteurs génétiques. Enfin, le syndrome THADA est de toute evidence hétérogène (formes impulsives et hyperactives *versus* formes avec troubles de l'attention), et la pertinence de l'approche catégorielle sur l'approche quantitative n'a pas encore été démontrée. Il semble plus vraisemblable que l'on puisse mettre en évidence le rôle de gène(s) majeur(s) dans des dimensions ou des formes spécifiques plutôt que dans l'ensemble de ce syndrome aux frontières peu validées.

Gènes candidats

Une première recherche sur les gènes candidats a concerné les hormones thyroïdiennes. En effet, les sujets présentant une résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du gène du récepteur ß à l'hormone thyroïde T3) ont dans presque 50 % des cas des troubles attentionnels (Hauser et coll., 1993 ; Refetoff et coll., 1993). Mais, il a été démontré sur une série de 280 enfants hyperactifs que la fréquence de cette mutation n'est pas différente chez ces enfants de celle de la population générale (Weiss et coll., 1993). De plus, d'après l'analyse d'un arbre généalogique d'une large famille présentant cette mutation, les auteurs montrent que c'est un retard mental qui est lié à cette

Tableau 4.III : Études quantitatives de l'hyperactivité en population générale

	Effectifs des jumeaux (N)		Instruments - Dimensions analysées		Héritabilité estimée
Références	MZ	DZ			
Willerman, 1973	54	39	*Activity level questionnaire*		0,77
Stevenson, 1992	91	105			0,76
Silberg et coll., 1996	612	585	VTSABD - CAPA et échelle parentale (PCA)		0,67-0,70
Gjone et coll., 1996	536	389	CBCL		0,73-0,79
	536	389	CBCL comportement-attention		0,79 même échantillon
Sherman et coll., 1997	194	94	Enseignants	Inattention	0,39
			(TRF)	Imp-HA	0,69
			Mères	Inattention	0,69
			(DICA-R)	Imp-HA	0,91
Schmitz et coll., 1995	143	320	CBCL attention		0,65
Nadder et coll., 1998	377	523	VTSABD (CAPA et DSM)		0,61
Levy et coll., 1997	849	555	ATBRS (D3R) Australie		0,75 (0,21)
Edelbrock et coll., 1995	99	82	CBCL r = 0,68 ; r = 0,29		0,66 (0,07)
Eaves et coll., 1997	689	760	CAPA 5VTSABD		0,70-0,75

VTSABD : *Virginia twin study of adolescent behavioral development ;* CAPA : *Child and adolescent psychiatric assessment ;* PCA : *Parental psychiatric assessment ;* CBCL : *Symptom and behavior check list ;* TRF : *Teacher rating form ;* DICA-R : *Diagnostic interview for children and adolescents - revised ;* ATBRS (D3R) : DSM-III-R-*based maternal rating scale ;* DSM : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders ;* Imp-HA : forme impulsive de l'hyperactivité

mutation, et non un trouble spécifique déficitaire de l'attention (Weiss et coll., 1994). La recherche de gènes candidats s'est plus récemment tournée vers la voie monoaminergique.

Voie dopaminergique

L'efficacité des amphétaminiques est en faveur de l'implication des voies dopaminergiques dans la physiopathologie du syndrome THADA (Biederman, 1998). Des études en imagerie cérébrale ont montré que les circuits de la régulation dopaminergique dans les aires préfrontales et dans les ganglions de la base sont réduits de 10 % chez les enfants hyperactifs (Castellanos, 1997 ; Swanson et coll., 1998).

L'ARN messager du récepteur dopaminergique D4 (DRD4) du système nerveux central est spécifiquement localisé en region frontale et préfrontale, suggérant que ce récepteur pourrait avoir un rôle dans les fonctions émotionnelles et cognitives, aux dépens des activités essentiellement motrices des autres récepteurs dopaminergiques (Meador-Woodruff et coll., 1994). Plusieurs études positives concernent le gène codant pour le récepteur dopaminergique D4 (LaHoste et coll., 1996 ; Castellanos et coll., 1998 ; Rowe et coll., 1998 ; Smalley et coll., 1998 ; Swanson et coll., 1998 ; Barr et coll., 2000 ; Eisenberg et coll., 2000). Ce marqueur est d'autant plus intéressant qu'il a fait l'objet de travaux chez le sujet sain. Une association entre l'un de ses polymorphismes (répétitions d'une séquence de 48 paires de bases nucléotidiques dans l'exon 3), c'est-à-dire 7 répétitions et le trait « recherche de nouveauté » (Benjamin et coll., 1996 ; Ebstein et coll., 1996) a été mise en évidence. Ce trait est associé aux manifestations de l'hyperactivité à l'âge adulte (Bierderman, 1998) et de même à la dépendance à l'héroïne dont on sait que le THADA constitue un facteur de risque (Kotler et coll., 1997 ; Mel et coll., 1998).

Le rôle exact de la mutation analysée est encore inconnu, mais cette mutation est localisée dans une région extrêmement polymorphe, représentant au moins 19 types de répétitions et 25 différents haplotypes identifiés à ce jour (Lichter et coll., 1993). L'allèle possédant 7 répétitions pourrait être reponsable d'une différence d'affinité de ce récepteur pour la dopamine (Asghari et coll., 1994) ou une modification du signal intracellulaire (Asghari et coll., 1995). Le polymorphisme génétique du D4 (situé dans l'exon III) fait varier le type de protéine transcrite (jusqu'à 18 protéines différentes, Lichter et coll., 1993), puisque les variants géniques se situent dans la partie codant pour la troisième boucle cytoplasmique. Une mutation nulle du D4 (pas de protéine synthétisée) a été retrouvée chez un sujet sain (Nöthen et coll., 1994).

Il est intéressant de noter qu'il s'agit d'un polymorphisme génétique « parlant », puisqu'il modifie les propriétés pharmacologiques du récepteur, mais pas d'une mutation délétère, puisque l'excision de ce locus dans le gène ne fait

pas disparaître sa fonctionnalité (Asghari et coll., 1995), conférant au polymorphisme du D4 un rôle proche de celui du concept de « vulnérabilité génétique ».

Ce marqueur pourrait tout aussi bien avoir un rôle indirect (car situé près d'une mutation délétère). Barr et coll. (2000) ont montré que c'est un haplotype particulier qui est transmis en excès chez les enfants hyperactifs plus que l'allèle 7 de manière isolée. Ce type de résultat est néanmoins à pondérer pour des raisons statistiques, puisque plus on augmente les marqueurs testés, plus l'informativité du test utilisé (*Transmission disequilibrium test*, ou TDT) devient importante, et plus on a de chance de trouver des résultats significatifs (Gorwood, 1999a). Ainsi, plusieurs mutations parlantes existent dans ce gène et pourraient être en déséquilibre de liaison avec l'allèle de 7 répétitions. Il s'agit de marqueurs dans le premier exon telles les délétions de 13 paires de bases (pb) (Nöthen et coll., 1994), de 21 pb (Cichon et coll., 1995) ou l'insertion/délétion de 12 pb (Catalano et coll., 1993). Dans ce sens, des études montrent que c'est la baisse de fréquence de l'allèle comprenant 7 répétitions qu'on retrouve chez les sujets souffrant de THADA (Kotler et coll., 2000).

Les études, très nombreuses sur le D4 dans l'hyperactivité, sont largement positives ($p < 0{,}0001$), comme le montre une méta-analyse (Faraone et coll., 2001) résultat presque unique dans le domaine de la psychiatrie génétique. Il est maintenant bien admis que les polymorphismes génétiques du D4 ont un lien avec la vulnérabilité de l'hyperactivité, mais il reste à savoir pour quelle proportion de patients ce lien existe, pour quel phénotype exact, et en interaction avec quels autres facteurs étiologiques (tableau 4.IV).

Les variations des résultats entre les études viennent souvent du fait que les patients sont rarement comparables d'un échantillon à l'autre. Divers facteurs, dont l'hétérogénéité du phénotype, peuvent limiter la prédictibilité des marqueurs génétiques pour le THADA. Ainsi, certaines études retrouvent une association sélective pour les formes impulsives, et d'autres sur les formes perdurantes (Muglia et coll., 2000). Par exemple, la vulnérabilité génétique pour les troubles de l'acquisition de la lecture (dyslexie) est pour une bonne part partagée avec les facteurs génétiques impliqués dans le syndrome THADA, essentiellement pour sa dimension « trouble de l'attention » (39 % des facteurs communs sont génétiques), mais non pour sa dimension hyperactivité et impulsivité (5 %) (Willcutt et coll., 2000). Une étude d'agrégation familiale (Faraone et coll., 1997) montre que le syndrome THADA avec et sans trouble des conduites associé pourrait constituer en fait deux syndromes autonomes. Enfin, le DRD4 pourrait jouer un rôle *via* la recherche de sensation ou de nouveauté plus que par l'augmentation de la vulnérabilité individuelle à un syndrome particulier tel le THADA. Les résultats des études initiales sur le rôle du DRD4 dans la dimension « recherche de nouveauté » semblent être en faveur de cette hypothèse (Benjamin et coll., 1996 ; Ebstein et coll., 1996), bien qu'ils ne soient pas toujours répliqués sur de grands

Tableau 4.IV : Études d'association ou de liaison entre l'allèle long (7 répétitions) du marqueur (situé dans le 3e exon) du gène codant pour le récepteur dopaminergique D4

Références	Échantillons	Analyse	Allèle 7	Significativité (p)
LaHoste et coll.,1996	39 cas	Cas-témoins	29 % *vs* 12 %	0,007
Swanson et coll.,1998	52 familles	TDT Cas-témoins	30 T/17 NT 29/104	0,05 0,06
Rowe et coll.,1998	107 C, 58 T 32 cas	Cas-témoins TDT	52/214 23 *vs* 19	0,01 0,54
Smalley et coll.,1998	133 trios 30 frères 84 sibs 81 sibs, 133 trios	TDT Sibs Sibs et TDT	73/122 (DSM-IV)	0,03 0,01 0,07 Oui
Castellanos et coll.,1998	41 C, 56 T	Cas-témoins	17/4	0,83
Faraone et coll.,1999	27 trios	TDT	15/54	Oui
Eisenberg et coll.,2000	46 familles	TDT	16,3 % *vs* 18,4 %	Non
Barr et coll.,2000	82 trios	TDT	28 %	Oui
Hawi et coll.,2000	78 trios	TDT	24,2 %	Non
Muglia et coll.,2000	66 cas, 44 trios	CT et TDT	21,2 % *vs* 10 %	Oui
Kotler et coll., 2000	49 trios	TDT	13,3 % *vs* 24,5 %	Inverse

C, T : cas, témoins ; T : transmis ; NT : non transmis ; TDT : *transmission disequilibrium test ;* Sibs : fratries

échantillons (Gelernter et coll., 1997). Les spectres familiaux peuvent aussi indiquer l'hétérogénéité d'un groupe clinique. Ainsi, Barkley et coll. (1990) montrent que les enfants souffrant d'hyperactivité avec prédominance des troubles de l'attention et problèmes de vigilance dans les expérimentations ont plus d'apparentés présentant un problème d'abus de substance, d'agressivité et de déficit attentionnel avec hyperactivité que les autres groupes (y compris des sujets sains). Par ailleurs, les sujets avec déficits attentionnels sans hyperactivité qui sont plus « rêveurs et léthargiques » selon leurs enseignants, et moins rapides dans des activités motrices, ont des apparentés présentant plus de troubles anxieux.

À l'exception d'une étude dont les résultats définitifs n'ont pas encore été publiés (Sunohara et coll., 1996), 4 études (Cook et coll., 1995 ; Comings et coll., 1996a ; Gill et coll., 1997 ; Waldman et coll., 1998) sont en faveur d'un rôle (encore mal connu) du gène codant pour le transporteur de la dopamine (DAT1) dans la vulnérabilité au syndrome THADA. Cependant, les résultats de Comings (Comings et coll., 1996a) ne sont guère exploitables, puisqu'il s'agit d'une population souffrant de tics pour lesquels un score de THADA est donné, sans fréquence diagnostique. On note que les scores de THADA sont plus élevés lorsque le malade a le génotype 10/10 (nombre de répétitions d'un segment de 40 paires de bases nucléotidiques) (tableau 4.V).

Un troisième gène candidat testé dans l'hypothèse dopaminergique est le gène codant pour l'enzyme catéchol-O-méthyltranférase (COMT), enzyme qui

Tableau 4.V : Études d'association ou de liaison entre l'allèle 480 pb du VNTR situé en aval du gène DAT1 (transporteur de la dopamine) du marqueur

Références	Trios (N)	480 pb (T *vs* NT)	Significativité (p)
Cook et coll., 1995	49	72 *vs* 57	0,19
Waldman et coll., 1998	117	90 *vs* 47	0,0002
Gill et coll., 1997	40	52 *vs* 40	0,014
Daly et coll., 1999	84	145 *vs* 121	0,006

T : transmis ; NT : non transmis

participe à la dégradation des catécholamines dont la dopamine. Ce gène est situé sur le chromosome 22q11.2. Les variants génétiques donnent des enzymes dont l'activité enzymatique et la thermostabilité sont différentes selon la présence d'une valine ou d'une méthionine (G/A) en position 108/158 (Lachman et coll., 1996). La relation entre le polymorphisme de ce gène et le THADA a fait l'objet de plusieurs études en population, dont les résultats ne sont pas concordants Eisenberg et coll., 1999 ; Hawi et coll., 2000 ; Tahir et coll., 2000 ; Barr et coll., 1999).

Une autre enzyme est impliquée dans la régulation de l'élimination (entre autres) de la dopamine, la mono-amine-oxydase (MOA). De fait, des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) sélectifs pourraient améliorer les hyperactifs (Findling et Dogin, 1998). Ainsi, un marqueur en DXS7, situé près du gène codant pour la MOA-A, a été testé (Jiang et coll., 1999), et présente une association fortement positive ($p < 0,001$) pour l'un des polymorphismes (157 pb). D'autres études sont bien entendu nécessaires.

Enfin, des études (Daly et coll., 1999) ont porté sur la dopamine-bêta-hydroxylase (DBH) montrant un excès franc de transmission (124 transmis *versus* 95 non transmis) de l'allèle 2 (T3386). En ce qui concerne le DRD5 (Daly et coll., 1999), l'allèle de 148 pb est également plus souvent transmis (90 transmis *versus* 54 non transmis).

Ces études réalisées sur des effectifs assez larges permettent de mesurer le risque attribuable aux différents polymorphismes des gènes candidats : 8 % pour le DAT1, 12 % pour le DBH et 20 % pour le D5. Cependant, il s'agit de résultats sur un seul échantillon donc non généralisables. Seule une méta-analyse des différentes études pourrait donner une idée du poids réel de ces marqueurs.

Il n'existe pas de résultats issus d'études de criblage du génome pour le moment, mais plusieurs études sont en cours.

En résumé, l'hyperactivité-déficit de l'attention est une pathologie avec une forte héritabilité (autour de 80 %), et vraisemblablement paucigénique (quelques gènes en cause et non une multitude). De plus, un des gènes (D4) participant (modestement) à la vulnérabilité du trouble semble a peu près

unanimement admis comme réellement impliqué. Même si la prédictibilité des polymorphismes incriminés est faible (RR = 3) et l'existence d'antécédents familiaux modestement informative (RR = 4), il est fort probable qu'une meilleure connaissance du phénotype hyperactivité et de ses dimensions tempéramentales, associée à une recherche sur l'interaction gène-environnement permettra une utilisation de la génétique plus pertinente pour la reconnaissance et la compréhension du trouble.

Autisme

L'autisme est une pathologie neuropsychiatrique sévère qui se caractérise par des anomalies perdurantes des relations sociales et du langage, souvent associées à des comportements répétitifs et stéréotypés. L'autisme est plus fréquent chez le garçon (3 à 4 garçons pour une fille) que chez la fille (Lord et coll., 1982).

Études familiales

Le risque dans la fratrie de sujets atteints est extrêmement élevé, de 50 à 100 fois supérieur à celui de la population générale (pour revue Smalley et coll., 1988). Néanmoins, étant donné qu'il s'agit d'une pathologie relativement rare (2-5/10 000), la fréquence d'atteinte de la fratrie reste relativement modeste : 3 % comme on le voit dans le tableau 4.VI.

La fréquence moyenne d'atteinte des apparentés dans l'ensemble des études est exactement de 3,26 % pour 0 % dans les différentes populations contrôles. L'absence de sujet atteint dans la population contrôle ne permet pas de donner de risque relatif, mais, si l'on prend en considération la prévalence sur la vie de l'autisme (0,0003 %), le risque pour les apparentés est bien augmenté d'environ 100 fois pour la même maladie. La proximité familiale des apparentés (Szatmari et coll., 1998), a aussi un impact puisque le risque d'autisme est de 2,2 % (IC95 % [1,1-3,3]) pour la fratrie, 0,18 % pour les apparentés au deuxième degré (IC95 % [0,03-3,33]) et enfin de 0,12 % pour les apparentés au troisième degré (IC95 % [0,01-0,23 %]). Une décroissance aussi brutale dans le risque des apparentés est en général en faveur de l'existence de plusieurs gènes impliqués dans la pathologie.

L'agrégation familiale pourrait être due à l'importance des facteurs génétiques impliqués, ce dont témoignent les études de jumeaux.

Les études de jumeaux permettent une estimation intéressante de l'héritabilité du trouble. Néanmoins, leur portée a été critiquée dans l'autisme du fait d'une surreprésentation hypothétique de l'autisme chez les enfants issus de grossesse gémellaire (Gillberg et coll., 1990), même s'il semble que cette hypothèse soit peu vérifiée (Bailey et coll., 1995). De même, peu de données

Tableau 4.VI : Études d'agrégation familiale de l'autisme

Références	Sujets autistes (N)	Apparentés des enfants autistes atteints		Apparentés de sujets contrôles atteints	
		N	Fréquence (%)	N	Fréquence (%)
August et coll., 1981	41		3,00	15 trisomies 21	0
Tsai et coll., 1981	102		2,00		
Baird et August, 1985	29		5,90		
DeLong et Dwyer, 1988	51	8/1 929	0,40		
Ritvo et coll., 1989	233	48/554	8,60		
Piven et coll., 1990	37	2/67	3,00		
Jorde et coll., 1991	209	1/754	0,13		
Gillberg et coll., 1992	35		5,90	51 sains	0
Szatmari et coll., 1993	52		5,30	13 trisomies 21	0
Bolton et coll., 1994	99		5,80	36 trisomies 21	0
Pickles et coll., 1995	99	0/731	0,00	36 trisomies 21 0/138	0
Szatmari et coll., 1995	52	4/987	0,40	13 trisomies 21 et 20 prématurés	0
Boutin et coll., 1997	49	1/156	2,00	16 MR	0

MR : *mentally retarded*

rapprochent l'autisme d'éventuels facteurs survenant durant la grossesse ou l'accouchement et ayant un possible impact sur le développement de l'enfant. Ainsi, les études *post mortem* d'enfants autistes ne montrent pas de lésions comme celles que l'on retrouve dans les lésions périnatales (Williams et coll., 1980 ; Bauman, 1991 ; Bailey et coll., 1993a et b, 1995). On peut donc estimer que les études de jumeaux sont assez informatives (tableau 4.VII).

Tableau 4.VII : Études de jumeaux dans l'autisme

		Jumeaux MZ		Jumeaux DZ	
Références	Phénotype	N	Concordance (%)	N	Concordance (%)
Folstein et Rutter, 1977a et b	Autisme Trouble cognitif	11	36 82	10	0 10
Steffenburg et coll., 1989	Autisme Trouble cognitif	11	91 91	10	0 30
Bailey et coll., 1995*	Autisme Trouble cognitif	17	69 88	11	0 9

MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes ; * nouvel échantillon seulement

Les taux de concordance entre jumeaux monozygotes (MZ) et jumeaux dizygotes (DZ) ne sont pas sans poser quelques questions sur le poids réel des facteurs génétiques : si la maladie est monogénique, on s'attend à 50 % de concordance chez les dizygotes, et non pas 0 % comme dans la plupart des études. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées.

On a tout d'abord aisément éliminé la notion d'une consanguinité à la base de ces résultats sur l'analyse de quelques familles extraites d'un isolat génétique (De braekeleer et coll., 1996).

Il peut s'agir tout d'abord d'un trait complexe (plus que d'une entité unique) impliquant plusieurs loci (Risch, 1990). Cette hypothèse est assez étayée par l'augmentation majeure du risque d'autisme chez les apparentés (fratrie ou jumeaux DZ) de sujets atteints, ce qui est plus proche d'un modèle multifactoriel que d'un modèle mendélien. De plus, le fait que la prévalence de l'autisme dans la fratrie des sujets atteints augmente en même temps que la sévérité du trouble du proposant (Bolton et coll., 1994) est en faveur d'une pathologie à plusieurs loci.

Enfin, la différence considérable de concordance entre MZ et DZ est en faveur d'un modèle épistatique (les monozygotes partageant toutes les interactions entre les différents gènes).

L'ensemble de ces données doit donc amener à la conclusion que, malgré les scores d'héritabilité considérables de l'autisme (autour de 80 % à 90 %), il ne s'agit pas d'une entité homogène, mais que plusieurs gènes (en interaction) sont impliqués. Ce concept oligogénique renvoie à un nombre de gènes compris entre 2-3 et jusqu'à 20-50.

Le spectre phénotypique (qui concerne l'autisme) génétiquement déterminé n'est pas encore connu. On sait qu'une hétérogénéité phénotypique est très vraisemblable, mais relativement modeste. Il semble clair que les symptômes cognitifs au cœur du diagnostic d'autisme (langage, social et vie imaginative) soient attachés (de manière autonome) à ce phénotype, ainsi que des symptômes plus spécifiques tels que la fluence verbale, la planification des tâches. Les déficits d'exécution de tâches se rapportant aux fonctions exécutives sont retrouvés en excès chez les apparentés d'enfants autistes (Hugues et coll., 1999). Les différents symptômes retrouvés en excès chez les sujets apparentés à un enfant autiste posent le problème du phénotype transmis. Une analyse en composante principale semble plutôt en faveur d'un trait continu lié à plusieurs gènes en interaction, les variations phénotypiques chez les apparentés s'expliquant par un niveau de sévérité variable du proposant plutôt que par des phénotypes distincts (Pickles et coll., 1995). Ce trait peut par ailleurs être une variation d'un trait retrouvé dans la population générale (Piven et coll., 1994).

En dehors des symptômes du spectre autiste, la fréquence des autres troubles psychiatriques chez les apparentés a aussi amené à poser la question du lien

entre l'autisme et les autres pathologies psychiatriques de l'enfant, surtout la dépression et les troubles anxieux (TOC et phobie sociale) (tableau 4.VIII).

Tableau 4.VIII : Coagrégation de l'autisme avec les autres troubles thymiques et anxieux (fréquence d'atteinte)

	Fréquence d'atteinte de l'autisme (%)							
	Sujets				Contrôles			
Références	TP	TBP	TOC	EDM	TP	TBP	TOC	EDM
Delong et Nohria, 1994	0,2	3,3		5,5				
Bolton et coll., 1998		1,4	1,4	20,0		0,0	0,0	5,7
Piven et coll.,1991	3,7	1,2		27,2	0,0	0,0		14,8
Smalley et coll.,1995	3,1	1,2		32,3	6,8	0,0		19,2

TP : trouble panique ; TBP : trouble bipolaire ; TOC : trouble obsessionnel compulsif ; EDM : épisode dépressif majeur.

Les premières pathologies recherchées ont concerné le trouble obsessionnel compulsif, du fait de la psychorigidité et de la présence de comportements répétitifs dans cette pathologie, assez proches de ce que l'on peut observer dans l'autisme. Les résultats sont peu concluants. Si l'on trouve un excès de TOC chez les apparentés d'enfants autistes par rapport aux sujets contrôles dans l'étude de Bolton et coll. (1998), cette fréquence est néanmoins proche de celle observée dans la population générale (1 %). De plus, les symptômes « obsession » ou « compulsion » (en dehors du diagnostic de TOC) ne sont pas significativement augmentés chez les apparentés d'enfants autistes (Bailey et coll., 1995), mais, pour certains auteurs, le trait rigidité pourrait être présent jusqu'à chez 50 % des parents d'enfants autistes (Piven et coll., 1997).

La présence d'un excès de troubles anxieux chez les apparentés d'enfants autistes (Piven et coll., 1991) et plus spécifiquement de phobie sociale (Smalley et coll., 1995) n'a pas pas été retrouvée dans d'autres études (Bolton et coll., 1998 ; Piven et coll., 1991).

Un excès de maladie maniaco-dépressive chez les apparentés d'enfants autistes mis en évidence dans deux études (DeLong et Dwyer, 1988 ; DeLong et Nohria, 1994) n'a pas été retrouvé dans plusieurs études standardisées (Piven, Chase et coll., 1991 ; Smalley et coll., 1995 ; Bolton et coll., 1998). En revanche, l'augmentation de troubles thymiques (tout-venant) chez les apparentés a été plusieurs fois rapportée (Piven et coll., 1991 ; Smalley et coll., 1995 ; Bolton et coll., 1998). On pourrait concevoir un lien entre dépressions chez les apparentés et sévérité de la maladie de l'enfant (retentissement indirect), mais cette hypothèse (dépression secondaire) est néanmoins peu étayée. Par exemple, les troubles thymiques débutent fréquemment avant la naissance de l'enfant (Smalley et coll., 1988 ; Piven et coll., 1994) et une

association directe entre dépression et présence de symptôme autistique (chez les apparentés) n'a pas été montrée (Bolton et coll., 1994 ; Piven et Palmer, 1999).

Enfin, malgré quelques résultats positifs, il semble qu'on ne puisse pas impliquer les autres troubles psychiatriques dans le spectre de l'autisme, et notamment la schizophrénie et l'alcoolisme (Piven et coll., 1991 ; Smalley et coll., 1995 ; Bolton et coll., 1998), les tics (Comings et Comings, 1991 ; Bolton et coll., 1998) ou l'anorexie mentale (Piven et coll., 1991 ; Smalley et coll., 1995 ; Bolton et coll., 1998).

La génétique moléculaire semble une approche prometteuse au vu de l'héritabilité considérable.

Gènes candidats

Un des premiers candidats testés a été le gène *Harvey-Ras-I* (*HRAS*-1), codant pour une GTPase intracellulaire, et donc impliqué dans la transmission du signal des récepteurs couplés à la protéine G. La première étude positive (excès de l'allèle B2) portait sur 50 malades *versus* 50 sujets contrôles (Hérault et coll., 1993) et fut répliquée par la même équipe sur un échantillon plus large en utilisant un deuxième marqueur (Hérault et coll., 1995). Une autre étude sur une population américaine a aussi mis en évidence une distribution génotypique non similaire chez autistes et témoins (Comings et coll., 1996b), mais l'association avec l'allèle initialement incriminé n'était pas retrouvée. Étant donné qu'il s'agit d'un VNTR (*Variable number of tandem repeats*), c'est-à-dire d'une région d'ADN présentant une grande variabilité (et le gène fournissant donc de nombreux allèles), un résultat par chance ne peut être éliminé.

Quelques autres gènes candidats ont été analysés dans l'autisme. Le NF1 (*Neurofibromatosis type 1*) est impliqué dans les neurofibromatoses de type 1, pathologie retrouvée 100 à 200 fois plus fréquemment chez les enfants autistes que ne le voudrait le hasard (Gillberg et Forsell, 1984). Ce gène étudié dans l'autisme ne montre pas de différence de distribution par rapport aux témoins, en dehors d'un allèle rare présent chez 4 sur 85 enfants atteints et chez aucun sur 90 sujets contrôles. Cet allèle trouvé chez des enfants présentant un trouble autistique sévère et associé à des troubles moteurs, pourrait représenter un gène de vulnérabilité présent dans un tout petit groupe de malades (Mbarek et coll., 1999).

Les nombreux polymorphismes du HLA (antigènes tissulaires) ont été analysés chez les enfants autistes. Une association HLA-DR β1 de la troisième région hypervariable de ce gène (Warren et coll., 1996) a été mise en évidence. Cette étude montre que les haplotypes DR β1* 0401, DR β1* 0404, DR β1* 0404 et DR *0101 sont présents chez 23 (46 %) des 50 enfants autistes contre 6 (7,5 %) des 79 témoins. Le risque qu'il s'agisse d'un résultat par chance est augmenté du fait du (très) grand nombre d'allèles possibles.

Enfin, un haplotype comprenant deux marqueurs du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5HTT) semble transmis en excès chez des enfants autistes (Cook et coll., 1997a ; Klauck et coll., 1997). Mais, ces deux études ne donnent que des liaisons modérées sans réelle significativité. De plus, d'autres études ont cherché un excès de transmission de l'allèle « S » du 5HTT chez les autistes sans pouvoir le repérer (Maestrini et coll., 1999).

Régions candidates

Si les gènes candidats sont actuellement peu nombreux et faiblement étayés, la recherche de régions candidates pourrait être plus fructueuse pour fournir des pistes.

La surreprésentation des garçons dans l'autisme a tout naturellement orienté les études sur les chromosomes sexuels, bien que pour certaines familles une transmission par un gène unique localisé sur ce chromosome soit exclue (passage par le père à un garçon atteint) (Hallmayer et coll., 1996b). L'X fragile a été considéré pendant un certain temps comme devant être systématiquement recherché chez les autistes du fait de liens spécifiques. Une revue systématique de la littérature publiée entre 1983 et 1994 (Dykens et Volkmar, 1997) montre que les 17 études réalisées sur le sujet trouvent un X fragile dans 0 % à 16 % (moyenne 4 %) des cas. Ainsi, la très grande majorité des sujets autistes n'ont pas d'anomalie des chromosomes sexuels. À l'inverse, si l'on considère les enfants ayant un syndrome de l'X fragile, 5 % à 60 % d'entre eux ont également un diagnostic d'autisme d'après les 14 études réalisées entre 1982 et 1990. Néanmoins, il faut souligner la difficulté d'évaluer le trouble autistique chez des enfants ayant un retard mental parfois sévère, réduisant l'intérêt de ce type de comorbidité pour certains auteurs (Feinstein et Reiss, 1998). Deux criblages des différents marqueurs du chromosome X ont de plus permis d'éliminer la possibilité qu'il existe un gène majeur situé sur cette région du génome (Hallmayer et coll., 1994 ; Hallmayer et coll., 1996a). Il reste la recherche non focalisée de nouveaux marqueurs sur l'ensemble du génome.

Dans cette optique, plusieurs auteurs ont repéré des anomalies du chomosome 15 plus fréquentes chez des enfants autistes (Gillberg et coll., 1991a et b ; Baker et coll., 1994 ; Bundey et coll., 1994 ; Hotopf et Bolton, 1995 ; Flejter et coll., 1996). La région est intéressante parce qu'elle est impliquée dans les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman, maladies neurodégénératives. Le « *South Caroline autism project* » a recherché la fréquence de cette anomalie chez 100 patients autistes (Schroer et coll., 1998). Les anomalies du chromosome 15 semblent bien les plus fréquentes (4 %), touchant essentiellement la partie centromérique du bras long. Les sujets ayant cette anomalie caryotypique se distinguent néanmoins du reste de la population de malades par un retard mental plus sévère et des crises d'épilepsie. Dans l'approche inverse (partant du caryotype vers le phénotype), la revue de la littérature montre que l'autisme est présent chez 7 % des enfants ayant une duplication inversée du

chromosome 15 (Schroer et coll., 1998). Cette région été considérée comme encore plus intéressante lorsque Cook et coll. (1997b) ont montré la transmission d'une anomalie caryotypique (idi(15)) d'une mère à ses deux enfants atteints et pas à son seul fils sain. La région comprend une répétition du segment 15q11-q13. On notera que cette duplication n'a pu être repérée que grâce à une analyse initiale de génétique moléculaire (3 allèles au lieu de 2). La plupart des études caryotypiques n'auraient pas pu voir ce type d'anomalie. Une partie des caryotypes considérés comme normaux ne le sont donc pas toujours.

Un travail récent (Warburton et coll., 2000) a montré que deux enfants autistes qui avaient en commun une translocation du chromosome 7 présentaient une cassure localisée en 7q31.3. Plusieurs auteurs se sont donc penchés sur cette région. De fait, le gène à la base de la cassure sur le chromosome 7 intitulé RAY1 (Vincent et coll., 2000) ne semble pas révéler de polymorphismes spécifiquement présents dans une série de 27 autistes.

Criblage du génome

Une autre approche consiste à cribler le génome (sur des régions plus ou moins grandes) avec des marqueurs régulièrement espacés pour repérer un excès de transmission, des parents à l'enfant atteint, d'un segment chromosomique (haplotype) porteur d'un allèle de vulnérabilité. Forts des résultats précédents, Cook et coll. (1998) ont focalisé leurs recherches sur le 15q à partir de 9 marqueurs informatifs, et ont montré un excès de transmission (*Transmission disequilibrium test*, TDT) d'une région comprenant le gène codant pour le récepteur GABA-A (sous-unité B3). Mais, une équipe indépendante n'a pu répliquer ces résultats (Maestrini et coll., 1999).

La première étude du genre fut publiée par le Consortium international sur l'étude de génétique moléculaire de l'autisme[1] (*International molecular genetic study of autism consortium*) à partir de 100 familles ayant (pour la plupart) plusieurs membres atteints. Elle a permis d'établir une carte assez dense de 354 microsatellites, un en moyenne tous les 10 centi-Morgan (cM). Sur cet échantillon de « sibpaires » (fratrie avec deux atteints), seules deux régions étaient compatibles avec un excès de transmission aux sujets atteints : le bras long du chromosome 7 (7q) (MLS = 2,53) ; le bras court du chromosome 16 (16p) (MLS = 1,51). Ces deux régions contiennent plusieurs gènes candidats, mais le plus intéressant reste la recherche d'une réplication indépendante.

Une étude française (Philippe et coll., 1999) sur 51 familles multiplex (264 marqueurs microsatellites) européennes a utilisé aussi la technique des sibpairs : des sujets de la même fratrie qui se ressemblent pour la maladie, se ressemblent-ils aussi, plus que ne le voudrait le hasard, pour le génotype

1. http : //www.well.ox.ac.uk/~maestrin/iat.html

incriminé ? Si plusieurs régions sont potentiellement impliquées, les régions des chromosomes 7q, 15q et 16 p semblent bien liées au phénotype autisme, quoique ce lien soit de faible intensité. Les régions apparaissant les plus liées au phénotype dans cette étude sont localisées sur les chromosomes 6q, 18q et 19p.

Un autre grand groupe de travail collaboratif (Risch et coll., 1999) a effectué son propre criblage du génome chez 97 familles multiplex, à partir de 519 marqueurs[2]. Les analyses, qui ne retrouvent pas les résultats précédents, sont plutôt en faveur du rôle significatif d'un marqueur localisé sur le chromosome 1 (D1S1631). Il est intéressant de noter que les frères et sœurs atteints de cet échantillon se ressemblent en moyenne plus souvent pour l'ensemble des génotypes testés (plus de 500) que les frères et sœurs dont un seul est atteint. Ce type de résultat est en faveur d'un assez grand nombre de gènes de vulnérabilité en cause. Les auteurs ont ainsi estimé après modélisation de leur échantillon que le nombre de gènes impliqués devait être compris entre 3 et 20, avec de très vraisemblables interactions entre ces gènes.

L'équipe internationale *Collaborative linkage study of autism* (Barrett et coll., 1999) a analysé 75 familles ayant plusieurs frères ou sœurs atteints, à partir de l'évaluation de 400 marqueurs (en moyenne tous les 9 cM). Trois régions semblent impliquées, deux sur le chromosome 13 (en fait deux régions voisines) et une sur le chromosome 7 ; ce dernier résultat est compatible avec les résultats obtenus par le Consortium.

Des résultats intéressants, mais partiels, sont actuellement publiés sur les chromosomes 1, 2, 3, 7, 18 et 20, et notamment sur les 7q (Ashley-Koch et coll., 1999) et 15q (Bass et coll., 2000).

Une étude portant sur 17 familles multiplex d'une population finlandaise (Auranen et coll., 2000) ne montre aucun élément en faveur de l'implication des régions préalablement suspectées (mais pas d'exclusion de liaison non plus). Une région très modérément positive existe sur le chromosome 1p (D1S1675 et D1S534).

Comme on le voit, les différentes régions incriminées ne sont pas identiques (tableau 4.IX). Un certain nombre d'études ont pourtant impliqué, à différents niveaux, le chromosome 7q. Un centiMorgan (cM) représentant un million de paires de bases, on peut tout juste noter une convergence de quelques régions spécifiques, sans réel empiétement. Cette partie du chromosome 7 devient néanmoins intéressante puisque plusieurs études l'on trouvée impliquée dans l'autisme (Turner et coll., 2000).

La convergence relative de ces résultats soulève néanmoins plusieurs questions : s'agit-il de résultats par chance ? Cette hypothèse est assez faible puisque la majorité des études de criblage ont trouvé au moins une même

2. http : //www.-cap.stanford.edu/research/syndromes_disorders /autism/genetics.html

Tableau 4.IX : Régions du chromosome 7 incriminées

Références	cM	Marqueur	Score de vraisemblance
CLSA (Barrett et coll., 1999)	104,0	D7S1813	2,20
Fisher et coll., 1998	125,8	CFTR*	
Ashley-Koch et coll., 1999	130,8	D7S2527	1,77
Philippe et coll., 1999	135,3		0,83
Ashley-Koch et coll., 1999	137,7	D7S640	2,01
Risch et coll., 1999	139,3	D7S1804	0,93
Auranen et coll., 2000	139,3	D7S1804	0,00
IMGSAC, 1998	144,7		2,53
Risch et coll., 1999	149,6	D7S684	0,63
CLSA (Barrett et coll., 1999)	150,0	GATA32C12	0,80

* gène régulateur de la conductance transmembranaire dans la mucoviscidose, gène impliqué dans les troubles du langage ; CLSA : *collaborative linkage study of autism ;* IMGSAC : *International molecular genetic study of autism consortium*

région impliquée. Néanmoins, les effectifs de ces études étant relativement faibles (du fait de la rareté de l'autisme), les résultats dus à la chance ne peuvent être totalement éliminés. Existe-t-il plusieurs loci impliqués sur la même partie du chromosome 7q ? L'implication très vraisemblable de multiples gènes est compatible avec cette possibilité. Un seul et même et locus peut-il être à la source des différentes régions plus ou moins précisément touchées par les études de criblage ? L'affinement du criblage de ces régions et l'étude de nouveaux échantillons devraient permettre de mieux peser ces différentes éventualités.

En résumé, l'autisme est une pathologie complexe et multifactorielle, pour laquelle le rôle des facteurs génétiques est considérable (80 % à 90 %). Le fait d'avoir un apparenté atteint augmente le risque d'un facteur 100 pour le reste de la fratrie. Néanmoins, vu la faible fréquence de la pathologie dans la population générale, le risque individuel des apparentés au premier degré reste modéré (1 % à 5 %). La fratrie (présente ou à venir) d'un premier enfant autiste peut néanmoins être assez clairement considérée comme à risque. La surveillance pourrait être plus axée sur les symptômes prémorbides (langage, contact visuel...) afin de faciliter une prise en charge la plus précoce possible.

La coagrégation familiale des autres troubles psychiatriques (TOC, troubles thymiques, phobies sociales) ne semble pas utilisable dans le dépistage de l'autisme tant le lien étiologique est faible.

Plusieurs pathologies génétiques semblent clairement à risque accru d'autisme (X fragile, sclérose tubéreuse...), mais il n'est pas sûr que des facteurs génétiques communs soient en cause. La présence de ces anomalies doit de toute façon faire rechercher plus spécifiquement un trouble autistique.

Enfin, le repérage de polymorphismes génétiques d'individus à risque n'est pas encore utilisable puisque aucun gène ne peut être considéré comme clairement impliqué, même pour un rôle minime. Plusieurs régions caryotypiques pourraient contenir des gènes de vulnérabilité (15p et 7q notamment), régions dans lesquelles il existe de fortes chances de trouver des gènes impliqués. Néanmoins, ceux-ci sont inconnus pour le moment.

Troubles de l'humeur

Le rôle des facteurs génétiques dans les troubles de l'humeur est bien connu (estimés à environ 30 % à 50 % de la variance totale), mais porte essentiellement sur l'adulte. Plusieurs travaux ont néanmoins pu repérer les spécificités des troubles de l'humeur apparaissant chez l'enfant et l'adolescent.

Études familiales

Il est généralement estimé que le poids des facteurs génétiques est plus marqué dans les dépressions précoces que dans les dépressions tardives chez l'adulte. En revanche, chez les enfants, les facteurs génétiques seraient plus marqués avec l'avancée en âge (Plomin et Nesselroade, 1990 ; Thapar et McGuffin, 1994).

Mesure du poids des facteurs génétiques

L'étude de Thapar et McGuffin (1994) a ainsi montré que le poids des facteurs génétiques devenait significativement supérieur à 0 pour les âges de début d'une dépression au-delà de 11 ans, avec 78 % pour les 12-16 ans, 48 % pour les 8 à 16 ans et 18 % entre 8 et 11 ans. Une étude portant spécifiquement sur l'âge de début des jumeaux montre en effet que, si le poids des facteurs génétiques est non détectable sur des débuts très précoces (entre 4 et 6 ans...), il représente déjà quasiment 50 % pour la tranche d'âge de 7 à 12 ans (Muray et Sines, 1996). Pour les enfants dont l'âge de début est entre 9 et 18 ans, l'héritabilité a été estimée à 34 % dans une autre étude (Rende et coll., 1993) portant sur l'analyse quantitative des symptômes dépressifs. Ces dernières données sont assez proches du travail d'Eley et coll. (1998). On notera d'ailleurs que le poids des facteurs génétiques semble assez stable quel que soit le seuil considéré pour générer un diagnostic (Eley et coll., 1998), impliquant que l'approche dimensionnelle ou catégorielle de la dépression ne change que peu le poids des facteurs génétiques.

Une étude portant sur les symptômes dépressifs d'une cohorte de 200 jumeaux (Pike et coll., 1996 ; Pike et Plomin, 1996) montre une corrélation plus forte chez les monozygotes (64 %) que chez les dizygotes (25 %), ce qui est en faveur d'un rôle important des facteurs génétiques (78 %).

Les études d'adoption semblent en contradiction avec ces résultats. La première étude de Van den Oord et coll. (1994), qui comparait les fratries élevées

ou non dans la même famille éducative, n'est pas en faveur de l'existence de facteurs génétiques. L'étude d'Eley et coll. (1998) va dans le même sens puisque la corrélation mère-enfant pour les troubles thymiques est faible et similaire que les enfants soient adoptés ou non, que la cotation soit réalisée par la mère (0,05 pour mère-enfant biologique et 0,13 pour mère-enfant adopté) ou par l'enfant (0,04 pour mère-enfant biologique et 0,01 pour mère-enfant adopté).

Il est rare de trouver une telle différence entre étude de jumeaux et d'adoption, mais cela s'explique aussi probablement par la grande variété du poids des facteurs génétiques en fonction des âges de début. Ces différences se retrouvent d'ailleurs aussi pour la concentration familiale selon l'âge de début de la dépression du proposant. À nouveau on voit apparaître une évolution biphasique du poids des facteurs génétiques, il est modéré pour les dépressions débutant chez le jeune enfant, croissant ensuite en même temps que l'âge de début, puis moindre vers l'âge adulte (tableau 4.X).

Tableau 4.X : Concentration familiale des troubles de l'humeur selon l'âge de début du proposant

Référence	Âge du proposant (ans)	Atteinte (UP) des apparentés au 1er degré (%)
Livingston et coll., 1985	6-12	24
Puig-Antich et coll., 1989	6-12	34
Harrington et coll., 1993	6-16	47
Mitchell et coll., 1989	7-17	49
Goodyer et coll., 1993	11-16	68
Williamson et coll., 1995	moyenne = 15	25
Kutcher et Marton, 1991	13-19	50

UP : trouble dépressif unipolaire (dépression récurrente)

Enfants de parents déprimés

Il est noté que les enfants de parents souffrant de dépression ont un risque plus élevé de dépression que le reste de la population générale. La cohorte de Myrna Weissman fait référence (Weissman et coll., 1984, 1986, 1987, 1997) pour cette analyse. Un excès de morbidité est repéré dans la descendance de parents ayant souffert d'une dépression, par rapport à des enfants sans parents atteints. Le risque de dépression chez ces enfants « à risque » est 2,5 fois plus important. Plus de 80 % de cette population présentera au moins un trouble thymique sur la vie, constituant en cela une vraie population à risque (50 % d'épisodes dépressifs, 2 % de maladie maniaco-dépressive bipolaire). D'autres informations sont néanmoins tout aussi intéressantes. Ce groupe est aussi à risque (RR = 3) de troubles anxieux (phobies et trouble panique), d'alcoolodépendance (RR = 5) et de dépendance aux substances illicites (RR = 7). De

plus, l'âge de début des troubles discrimine assez spécifiquement ces enfants de parents déprimés.

En effet, lorsque la dépression débute avant l'âge de 15 ans, il existe une forte probabilité qu'il s'agisse d'un enfant appartenant au groupe de sujets à risque. De manière intéressante, ce résultat ne s'explique pas tellement par un mode d'apparition particulier et spécifique de l'âge de début chez les enfants de parents déprimés, mais plutôt par une augmentation globale de la fréquence d'atteinte qui se répercute également dans les âges les plus précoces. On constate que la moyenne d'âge de début du trouble est similaire dans les deux groupes, si l'on a suffisamment de recul pour repérer les dépressions à début tardif. En revanche, l'âge de début des dépressions parentales (précoce *versus* tardif) est associé à des *patterns* différents d'âge de début de dépression chez les enfants (Wickramaratne et Weissman, 1998), y compris à un excès de comorbidité psychiatrique (Rende et coll., 1997). Une autre étude, fondée sur l'analyse des apparentés d'adolescents déprimés (Kovacs et coll., 1997), montre que les mères d'adolescents déprimés ont un âge de début plus précoce de dépression (27 ans) que les mères déprimées ayant des enfants avec une autre pathologie psychiatrique (36 ans).

L'étude de Harrington (Harrington et coll., 1993) montre que la prévalence-vie de dépression chez les apparentés de sujets ayant une dépression apparaissant durant l'enfance est significativement plus élevée que celle observée chez les apparentés du groupe contrôle (47 % *versus* 32 %). En revanche, si l'on compare des sujets avec un âge de début précoce *versus* tardif de dépression, l'agrégation familiale semble maximale pour les sujets ayant débuté leur trouble thymique dans l'enfance (Neuman et coll., 1997), même en tenant compte de l'effet cohorte (la dépression ayant tendance globalement à débuter de plus en plus précocement). De fait, s'il existe plusieurs sujets atteints dans une même fratrie, on observe une corrélation intrafamiliale pour les âges de début de la pathologie chez les sujets (Leboyer et coll., 1998).

En résumé, les enfants de sujets déprimés ont une fréquence plus élevée de troubles thymiques (en dehors de la dysthymie). Les troubles dépressifs ne semblent pas différents des cas sporadiques (sans antécédents familiaux) en dehors d'une plus grande sévérité.

Concernant les enfants de parents atteints non de dépression, mais de trouble bipolaire, on repère un excès (21,4 % *versus* 4 %) de maladie maniaco-dépressive bipolaire (Todd et coll., 1996).

À partir d'adolescents déprimés, on peut identifier une agrégation familiale (25 % des premiers degrés *versus* 13 % dans la population contrôle) des troubles thymiques (Williamson et coll., 1995). Le risque d'apparition d'un trouble thymique chez les enfants de parents atteints de trouble thymique est multiplié par 1,45 (Kovacs et coll., 1997) par rapport au risque présenté par les enfants de parents ayant un trouble psychiatrique non thymique. L'analyse de la concentration familiale des troubles thymiques selon l'âge de début des

troubles ne permet pas de distinguer entre un début prépubère, postpubère ou à l'âge adulte montrant simplement qu'il existe une fréquence accrue (13 à 17 %) de dépression dans ces familles par rapport au groupe contrôle sans dépression (7 %). Ainsi, les dépressions présentent une agrégation familiale, que le début en soit précoce ou tardif. C'est plutôt l'âge de début précoce de la mère qui semble associé à un risque accru d'atteinte familiale.

Impact de l'âge de début des troubles thymiques : l'effet d'anticipation

L'existence d'un effet cohorte des dépressions (elles apparaissent de plus en plus précocement de manière générale) n'empêche pas d'observer un effet d'anticipation. Lorsqu'une pathologie s'aggrave de génération en génération (âge de début plus précoce et sévérité croissante), on parle d'effet épidémiologique d'anticipation. Cet effet a été observé dans sept maladies neurodégénératives, dont la myotonie dystrophique (Fleisher, 1918), le X fragile (Sherman et coll., 1985) ou la maladie de Huntington (Ridley et coll., 1988). Or, pour ces maladies, un type de mutation génétique particulier dit « mutation instable » a été mis en évidence. La mutation instable consiste, en fait, en la perte de la régulation du nombre de répétitions de triplets nucléotidiques. Plus le nombre de répétitions est important, plus la maladie est précoce et sévère.

L'existence d'un effet épidémiologique d'anticipation a été assez fréquemment mise en évidence pour les troubles bipolaires (McInnis et coll., 1993 ; Nylander et coll., 1994 ; Grigoroiu Serbanescu et coll., 1997) comme pour les dépressions unipolaires (Engström et coll., 1995). De plus, un effet d'empreinte génomique a aussi été évoqué, impliquant une transmission paternelle (Grigoroiu Serbanescu et coll., 1995 ; Grigoroiu Serbanescu et coll., 1997) ou maternelle (McMahon et coll., 1995) bien qu'indirectement. Cependant, ces études ont échoué dans la mise en évidence de ce type de mutation sur des populations à risque, que ce soit à l'aide de la technique d'amplification sélective (Zander et coll., 1998) des fragments à grand nombre de répétions (RED pour *repeat expansion detection*) ou à l'aide d'un anticorps spécifique (Schürhoff et coll., 1997) capable de se fixer sur la protéine qui en découle (polyGlu). En revanche, des résultats légèrement positifs ont été publiés pour l'un des polymorphismes (répétitions de CAG) d'un locus situé dans la région commune aux chromosomes X et Y (ou pseudo-autosomique) sur le chromosome X (Hawi et coll., 1999). Néanmoins, le fait de trouver un segment trinucléotidique en moyenne plus long dans une sous-population de malades bipolaires (sans tenir compte des transmissions intergénérationnelles de la mutation instable) ne peut être considéré comme un résultat définitif. Enfin, ces notions d'empreinte et d'anticipation ont été utilisées pour le repérage d'un excès de transmission de région génomique spécifique. Les données sur le chromosome 18 sont, à ce titre, intéressantes. À l'exception d'une étude (Donald et coll., 1997), quatre études ont trouvé un excès de transmission d'haplotypes situés sur ce chromosome lorsque l'origine du trouble dans la famille est paternelle (Stine et coll., 1995 ; Gershon et coll., 1996 ; Nöthen et coll., 1999 ; Turecki et coll., 1999). Une autre équipe semble avoir trouvé un

triplet localisé sur le chromosome 18 qui pourrait être associé au trouble bipolaire (Verheyen et coll., 1999b).

Problème du spectre phénotypique

Il est important de considérer le facteur de risque « antécédents familiaux » dans ces aspects multiples et non forcément spécifiques.

L'étude d'adoption de Cadoret et coll. (1996) sur les antécédents familiaux d'alcoolisme va dans ce sens. En effet, l'existence d'une mère biologique souffrant d'alcoolisme augmente le risque de dépression chez l'enfant adopté (par une autre famille), si d'autres facteurs sont présents (problèmes dans le foyer adoptif). La vulnérabilité génétique peut donc être croisée, et en interaction avec l'environnement. L'étude de l'équipe de Kendler (Prescott et coll., 2000) a récemment montré que les facteurs génétiques partagés dans la vulnérabilité à la dépression et à l'alcoolo-dépendance étaient non négligeables, surtout pour la femme.

Le diagnostic différentiel se pose parfois entre l'hyperactivité de l'enfant et un trouble maniaque, quoique ce diagnostic soit relativement rare chez l'enfant. Wozniak et coll., 1995 montrent une coagrégation de ces deux troubles chez des enfants ayant un accès maniaque durant l'enfance. Les enfants souffrant de troubles bipolaires ont en effet plus d'hyperactivité dans leurs apparentés (26 %) que le groupe contrôle (6 %).

Pour plusieurs auteurs, les comportements antisociaux de l'adolescent représentent une forme « externalisée » de dépression. Les études de jumeaux ont permis de montrer qu'une partie des facteurs génétiques impliqués dans ces deux troubles était commune (45 %) (Connor et coll., 1998). Ces résultats sont répliqués sur des données d'agrégation familiale (Stallings et coll., 1997).

Si l'existence d'un grand recouvrement entre les facteurs de risque de l'anxiété généralisée et la dépression est bien connue chez l'adulte (Kendler et coll., 1992a), il semble en être de même chez l'enfant (Thapar et McGuffin, 1997). Dans une population de 200 paires de jumeaux âgés de 8 à 16 ans, l'héritabilité estimée est importante pour les troubles thymiques (75 %) comme pour les troubles anxieux (59 %), et la vulnérabilité croisée de ces facteurs génétiques semble massive puisque 72 % des facteurs génétiques impliqués dans l'anxiété participent au déterminisme du trouble dépressif, alors que 39 % des facteurs génétiques impliqués dans les troubles dépressifs, participent au déterminisme du trouble anxieux.

Gènes candidats

À la suite d'une des toutes premières études de criblage du génome (Egeland et coll., 1987), le chromosome 11 a été suspecté comme portant un gène de vulnérabilité pour la maladie maniaco-dépressive bipolaire. Plusieurs publications ont renforcé le rôle potentiel du gène codant pour la tyrosine hydroxylase (TH), enzyme limitante de la chaîne des catécholamines (les traitements

antidépresseurs interviennent sur cette voie) (Leboyer et coll., 1990 ; Meloni et coll., 1995 ; Pérez de Castro et coll., 1995 ; Malafosse et coll., 1997) ; mais d'autres études, plus nombreuses (voir Malafosse et coll., 1997), ont montré l'absence de rôle déterminant de ce gène dans leurs populations. Ces résultats, hétérogènes et contradictoires, ne permettent pas de conclure. Cependant, si plusieurs travaux indépendants trouvent une association significative, ce résultat ne peut pas être complètement dû au hasard. Par ailleurs, si autant d'études négatives ont été publiées, c'est que le lien « polymorphisme génétique de la TH » et « maladie maniaco-dépressive » est probablement indirect et partiel. En effet, il faut tenir compte des limites de la stratégie cas-témoins) (Gorwood et coll., 1999b).

La tryptophane hydroxylase (TPH) est une autre enzyme impliquée dans la voie métabolique de la sérotonine. Ce gène candidat a donc naturellement été étudié dans la maladie maniaco-dépressive bipolaire. L'un des polymorphismes génétiques de la TPH a été positivement associé à la maladie maniaco-dépressive (Bellivier et coll., 1998a), mais pas systématiquement (Kunugi et coll., 1999 ; Vincent et coll., 1999a ; Rietschel et coll., 2000). Il se pourrait que ce gène soit plus impliqué dans le risque suicidaire, ce comportement étant surreprésenté chez les patients souffrant de troubles thymiques, l'association serait alors indirecte. En effet, diverses études ont montré l'association du gène TPH avec le risque suicidaire ou l'agressivité (Abbar et coll., 1995 ; Mann et coll., 1997 ; Manuck et coll., 1999 ; Tsai et coll., 1999 ; Rotondo et coll., 1999 ; Paik et coll., 2000), mais pas de manière systématique (Furlong et coll., 1998 ; Bellivier et coll., 1998b ; Kunugi et coll., 1999), ou bien avec d'autres pathologies à fort risque suicidaire tel l'alcoolisme (Rotondo et coll., 1999). Le TPH rend donc bien compte du concept de gène candidat « modifiant le phénotype ». S'il n'a qu'un rôle modéré dans la vulnérabilité aux troubles thymiques, il pourrait en revanche augmenter le risque suicidaire dans des populations à risque, et l'effet retrouvé dans les troubles thymiques s'expliquerait *via* des comportements tels les comportements suicidaires.

Le dernier gène candidat de la voie sérotoninergique parmi les plus étudiés est le gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Malgré la publication de quelques études positives (Bellivier et coll., 1998c), il semble que le 5-HTT ne soit que peu impliqué dans les troubles bipolaires (Lesch et coll., 1995 ; Gutierrez et coll., 1998), mais plutôt dans le risque suicidaire associé aux troubles thymiques (Du et coll., 1999 ; Bellivier et coll., 2000) comme dans d'autres pathologies à risque suicidaire élevé (Gorwood et coll., 2000).

De nombreux autres gènes candidats ont été étudiés, avec des résultats encore trop sporadiques pour que l'on puisse conclure sur leurs rôles réels.

Criblage du génome

Ces études portent exclusivement sur l'adulte, du fait de la visée essentiellement exploratrice de cette voie de recherche. Il peut en effet sembler plus

cohérent de rechercher les facteurs génétiques impliqués sur la plus grande population touchée par les troubles thymiques les plus sévères, c'est-à-dire les troubles bipolaires chez l'adulte jeune. Les régions les plus fréquemment impliquées sont récapitulées dans le tableau 4.XI, sans prétendre à l'exhaustivité.

Troubles anxieux

La présence de facteurs familiaux pour les troubles anxieux a été suspectée depuis longtemps, mais les auteurs faisaient référence à des syndromes ne recouvrant que partiellement ceux qui sont actuellement individualisés. Quels que soient les troubles anxieux, l'existence d'antécédent familial n'est pas systématique. Ainsi, en 1942, Brown estimait que l'« anxiété » était présente chez un parent sur cinq, et dans 12 % de la fratrie d'un malade souffrant d'anxiété, alors que les parents et les fratries de sujets contrôles en étaient indemnes. Slater, en 1943, trouvait 56,7 % d'antécédents familiaux chez les malades souffrant de « névrose d'angoisse ». Cohen et coll. (1951), regroupant sous le concept d'« asthénie neurocirculatoire » la névrose d'angoisse et le syndrome d'effort mirent en évidence plus de 30 % de sujets atteints parmi la fratrie des malades, contre 0,9 % dans la fratrie des sujets contrôles.

Études familiales

Selon une revue (Gorwood, 1998a), des études d'agrégation familiale du trouble panique (au total 780 malades et leurs 3 791 apparentés et 726 témoins et leurs 3 409 apparentés) la fréquence du trouble panique parmi les parents du premier degré d'un proposant atteint de trouble panique varie entre 3,8 % et 31,0 %, alors qu'elle est de 0,0 % à 4,2 % dans les populations contrôles (tableau 4.XII).

La surreprésentation de patients souffrant de trouble panique chez les apparentés de sujets atteints (10,7 %) par rapport à celle des populations témoins (1,4 %) témoigne d'une agrégation familiale du trouble panique. La différence de risque pour le trouble panique entre apparentés de sujets sains ou de sujets atteints est réelle (DR = 9,2 %), et le risque relatif majeur (RR = 7,41), c'est-à-dire que les apparentés de sujets atteints ont environ 7 fois plus de risques de développer un trouble panique que les sujets de la population générale.

Les études de jumeaux (tableau 4.XIII) sont aussi en faveur du poids significatif des facteurs génétiques dans la vulnérabilité au trouble panique, estimée autour de 40 % à 50 %.

Différentes études ont porté sur les facteurs de risque du trouble panique. L'étude de Kendler et coll. (1992b) montre que la perte précoce (séparation

Tableau 4.XI : Études de liaison dans la maladie maniaco-dépressive

Références	Localisation	Lod score*
Detera-Wadleigh et coll., 1999	1q32	2,67
Blackwood et coll., 1996	4p16	4,8
Adams et coll., 1998	4q35	3,57
Kelsoe et coll., 1996	5p15	1,76
Coon et coll., 1993	5q24-26	1,4
Ginns et coll., 1996	6p24	2,5
Rice et coll., 1997	6q	2
Detera-Wadleigh et coll., 1999	7q31	2,08
Liu et coll., 2001	13q32	
Foroud et coll., 2000	10	2,5
Egeland et coll.,1987	11p15	4,9
Jacobsen et coll., 1999	12q23	2,1
Morissette et coll., 1999	12q23-24	1,61
Ewald et coll., 1998	12q24	3,37
Ginns et coll., 1996	13q13	1,4
Stine et coll.,1997	13q14	1,12
Detera-Wadleigh et coll., 1999	13q32	3,5
Ginns et coll., 1996	15q11	1,1
Ewald et coll., 1995	16p13	2,7
Freimer et coll., 1996	18q22-23	> 1
Verheyen et coll., 1999a et b	18q	2,01
Stine et coll., 1995	18q	3,51
Balciuniene et coll., 1998	18q	0,69
De Bruyn et coll., 1996	18q23	1,18
Berrettini et coll., 1994	18p	2,38
Nöthen et coll.,1999	18p11.2	1,91
Detera-Wadleigh, 1999	18p11	2,32
Balciuniene et coll., 1998	18p	0,64
Straub et coll., 1994	21q22	3,4
Detera-Wadleigh et coll., 1996	21q	1,79
Detera-Wadleigh et coll., 1999	22q11	2,1
Pekkarinen et coll., 1995	Xq24-26	3,5
Stine et coll., 1997	Xq26-28	0,94
Mendlewicz et coll., 1987	Xq27	3,1
Lucotte et coll., 1992	Xq27	3,9
Jeffries et coll., 1993	Xq27	2,2
De Bruyn et coll., 1994	Xq27-28	0,95
Mendlewicz et coll., 1972	Xq28	13,4
Baron, 1977	Xq28	2,1
Del Zompo et coll., 1984	Xq28	1,5
Baron et coll., 1987	Xq28	7,5

* Le Lod score permet de déterminer si un allèle d'un polymorphisme ou une région chromosomique est transmis avec la maladie ; on estime que le marqueur et la maladie sont liés lorsque le Lod score est > 3.

Tableau 4.XII : Études contrôlées d'agrégation familiale du trouble panique (apparentés au premier degré) (d'après Gorwood, 1998a)

	Proposants	Apparentés du sujet proposant			Contrôles	Apparentés du sujet contrôle		
Références	N	Total	Atteints	%	N	Total	Atteints	%
Harris[1] et coll., 1983	20	108	22	20,5	20	95	4	4,2
Kushner[7] et coll., 1992	19	167	29	17,4	29	237	11	4,0
Mendlewicz et coll., 1993	25	122	13	13,3	25	130	1	1,0
Noyes et coll., 1986	40	241	63	14,9	20	113	4	3,5
Goldstein et coll., 1997	107	583	53	9,0	45	255	3	1,2
Crowe et coll., 1983	41	278	48	17,3	41	262	5	1,8
Pauls[6] et coll., 1979	19	99	31	31,0	19	77	3	4,0
Leckman[4] et coll., 1983	22	133	5	3,8	82	521	0	0,0
Battaglia et coll., 1995	231	839	64	8	131	476	5	1,0
Bellodi[2] et coll., 1993	127	564	45	8	15	59	1	1,7
Coryell[3] et coll., 1988a	11	45	3	6,7	244	883	11	1,2
Weissman[5] et coll., 1984	30	141	11	7,8	45	255	1	0,4
Reich et Yates, 1988	88	471	44	9,3	10	46	0	0,0

[1] : Trouble panique (TP) avec agoraphobie ; [2] : sujets contrôles avec phobie sociale sans trouble panique ; [3] : sujets contrôles avec épisode dépressif majeur sans trouble panique ; [4] : proposants sélectionnés *via* un épisode dépressif majeur ; [5] : trouble panique sans dépression comorbide ; [6] : 36,8 % des proposants avec prolapsus de la valve mitrale ; [7] : sujets à coronaires normales

Tableau 4.XIII : Études de jumeaux et troubles anxieux

		MZ		DZ	
Références	Trouble	N	%	N	%
Skre et coll., 1993	TP	5/12	42,0	3/18	17,0
	TAG	3/5	60,0	1/7	14,0
Torgersen, 1990	TP	4/18	22,2	0/23	0,0
	TAG	2/12	17,0	4/20	20,0

TP : trouble panique ; TAG : trouble anxieux généralisé ; MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes

parentale précoce ou décès d'un des deux parents) augmente significativement le risque de trouble panique, de phobie et de trouble anxieux généralisé, quoique ce facteur de stress n'explique qu'une petite partie de la susceptibilité individuelle à ces pathologies (1,5 % à 5,1 %). La recherche a aussi porté sur les abus sexuels dans l'enfance, qui semblent là aussi fournir un facteur de risque aspécifique pour les différents troubles anxieux (ainsi qu'addictifs et thymiques). Une étude récente montre (Kendler et coll., 2000) que les sujets ayant subi un abus sexuel dans l'enfance ont deux à trois fois plus de risque de trouble anxieux ou dépressif, avec un « effet-dose » pour la sévérité de l'agression.

L'étude de Davidson et coll. (1989) ne retrouve pas d'excès significatif de stress post-traumatique (PTSD pour *post-traumatic stress disorder*) chez les apparentés de vétérans du Viêtnam souffrant de ce trouble par rapport à une population témoin. Mais il est clair que pour exprimer un PTSD il faut avoir été exposé à une situation catastrophique au préalable. L'utilisation de la fréquence d'atteinte chez les apparentés de proposants souffrant de PTSD n'est donc pas très judicieuse, du moins si l'on ne prend pas en considération l'existence d'une exposition aux facteurs déclenchants.

L'étude génétique des pathologies multifactorielles montre fréquemment que les pathologies à début précoce ont des facteurs génétiques plus importants (ou plus apparents) que les pathologies à début plus tardif. Il est donc intéressant d'analyser l'impact des facteurs génétiques dans le trouble anxieux de type « anxiété de séparation », trouble anxieux précoce s'il en est, et suspecté comme étant à la base de nombreux troubles anxieux de l'âge adulte. L'étude de Silove et coll. (1995), sur 106 jumeaux monozygotes et 94 jumeaux dizygotes du même sexe montre que les facteurs génétiques participent pour 20 % à 35 % aux facteurs communs à l'anxiété de séparation et à l'anxiété (évaluée de manière globale), les facteurs génétiques spécifiques à l'une de ces deux pathologies étant relativement modérés, surtout chez les hommes. Ces résultats sont néanmoins assez éloignés des centres d'intérêt du clinicien puisqu'ils se rapportent à l'intensité du trait anxiété (de manière dimensionnelle) en population générale (donc sur des sujets essentiellement « sains ») et non aux taux de concordance chez des jumeaux atteints.

Les différentes phobies ont fait l'objet de diverses études, dont des études d'agrégation familiale (tableau 4.XIV).

Tableau 4.XIV : Études contrôlées d'agrégation familiale de différentes phobies

	Proposants	Apparentés du sujet proposant			Contrôles	Apparentés du sujet contrôle		
Références	N	Total	Atteints	%	N	Total	Atteints	%
Phobie sociale								
Fyer et coll., 1993	30	83	16	19,3	77	231	5	2,1
Reich et coll., 1972	17	76	5	6,6	10	46	1	2,2
Phobie simple								
Fyer et coll., 1995	15	49	15	31	38	119	13	11
Agoraphobie								
Harris et coll., 1983	20	117	10	8,6	20	95	4	4,2

Bellodi et coll (1993) ont analysé la prévalence sur la vie des troubles thymiques chez des malades souffrant de trouble panique avec phobie sociale. Parmi ces malades, 41 % ont présenté au moins une fois dans leur vie un

épisode dépressif majeur. L'analyse des familles des malades avec ou sans dépression comorbide permet de voir que les troubles paniques sont plus fréquemment retrouvés dans les familles de proposants souffrant de trouble panique pur (sans trouble thymique). De plus, il existe plus de cas de dépression dans les familles de proposants ayant eu au moins un épisode dépressif sur la vie. Cette étude tend à prouver qu'il existe une spécificité des facteurs génétiques prédisposant soit au trouble panique, soit aux troubles thymiques. L'étude de Fyer et coll. (1993) vient appuyer l'hypothèse d'une transmission spécifique de la phobie sociale (non comorbide) puisque la fréquence de la phobie sociale est plus élevée chez les apparentés de proposants souffrant de phobie sociale (16 %) que chez les apparentés de sujets contrôles (5 %). De plus, la fréquence des autres troubles anxieux (trouble phobique, phobie simple, trouble obsessionnel compulsif, trouble anxieux généralisé) n'est pas différente entre ces deux populations d'apparentés. Ces données semblent d'ailleurs tout aussi applicables aux phobies simples (Fyer et coll., 1990).

L'anxiété généralisée touche 5 % de la population. L'agrégation familiale est trouvée modérée, mais significative dans les études (tableau 4.XV).

Tableau 4.XV : Risque familial du trouble anxieux généralisé

	Proposants	Apparentés du sujet proposant			Contrôles	Apparentés du sujet contrôle		
Références	N	Total	Atteints	%	N	Total	Atteints	%
Noyes et coll., 1987	20	123	24	19,5	20	113	4	3,5
Mendlewicz et coll., 1993	25	102	8	8,9	25	130	2	1,9

Par la méthode d'analyse bivariée, Kendler et coll. (1992a) ont différencié et évalué le rôle des facteurs génétiques dans le déterminisme de la comorbidité trouble anxieux généralisé/trouble thymique à partir de 1 033 paires de jumeaux. Cette étude (basée sur la technique des corrélations tétrachoriques) amène à la conclusion suivante : les facteurs génétiques sont essentiellement similaires pour ces deux pathologies, ce sont les facteurs environnementaux qui contribuent à ce que les patients vulnérables expriment telle ou telle pathologie. La même équipe (Kendler et coll., 1995) a complété ce résultat pour les femmes, en montrant un lien entre phobie (dans leur ensemble) et trouble panique, pour les facteurs génétiques comme pour les facteurs environnementaux.

Un autre étude (Mendlewicz et coll., 1993) a analysé les parents de patients souffrant de trouble panique, par rapport aux parents de proposants souffrant de trouble anxieux généralisé (TAG) et de dépression majeure (DM). Ce travail, réalisé en Belgique, montre que les parents des proposants souffrant de trouble panique sont plus fréquemment atteints de trouble panique que les parents des deux autres groupes (TAG et DM). De plus, la fréquence du TAG

et de la DM n'était pas augmentée chez les parents des proposants souffrant respectivement de TAG et de DM. En Italie, Bellodi et coll. (1993) ont trouvé que le taux de troubles paniques était plus élevé chez les apparentés de sujet souffrant de trouble panique pur, par rapport aux apparentés de patients souffrant de trouble panique avec dépression, ou aux apparentés de patients souffrant de phobie sociale isolée. L'étude de Noyes et coll. (1987) qui a porté sur les sujets apparentés à des proposants souffrant de trouble anxieux généralisé, de trouble panique, ou de témoins sains montre cependant une certaine spécificité du TAG puisque 19,5 % des parents de TAG souffrent de la même pathologie, contre seulement 5,4 % ayant un trouble panique. En accord avec cela, l'étude de Martin et coll. (1988) menée chez des jumeaux, suggère que les symptômes du trouble panique semblent en partie sous l'influence de facteurs génétiques non impliqués dans les autres troubles anxieux.

Le travail de Coryell et coll. (1988) conforte la nécessité de distinguer les différentes entités diagnostiques des troubles thymiques et anxieux. Les apparentés de malades ont été analysés en comparant trois groupes de proposants : patients ayant souffert d'une dépression majeure avec attaques de panique, de dépression majeure sans attaques de panique et malades souffrant de trouble panique primaire avec dépression majeure secondaire. Le risque de trouble panique n'est pas augmenté chez les apparentés de patients souffrant de dépression, que ce soit avec (1,2 %) ou sans (1,2 %) attaques de panique durant les épisodes thymiques. Seuls les apparentés de malades souffrant de trouble panique, avec une dépression secondaire, ont un risque accru (6,7 %) de trouble panique.

Le phénotype « trouble obsessionel compulsif » est classé parmi les troubles anxieux, mais il existe peu d'arguments pour affirmer que cette pathologie partage des gènes de vulnérabilité avec les autres troubles anxieux. Les études de concentration familiale sont convergentes (Pauls et coll., 1995 ; Nestadt et coll., 2000) et témoignent d'une forte agrégation familiale, surtout pour les débuts dans l'enfance (Nestadt et coll., 2000) (tableau 4.XVI).

Tableau 4.XVI : Risque familial du trouble obsessionel compulsif

	Proposants	Apparentés du sujet proposant			Contrôles	Apparentés du sujet contrôle		
Références	N	Total	Atteints	%	N	Total	Atteints	%
Pauls et coll., 1995	100	47	466	10,3	33	2	113	1,9
Nestadt et coll., 2000	80	38	343	11,7	73	8	300	2,7

Néanmoins, les études récentes contrôlées sont congruentes pour souligner l'augmentation de fréquence du trouble chez les apparentés des proposants (Carey et Gottesman, 1981 ; Lenane et coll., 1990 ; Riddle et coll., 1990 ; Leonard et coll., 1992 ; Bellodi et coll., 1992 ; Black et coll., 1992 ; Pauls et

coll., 1995), et les études de jumeaux (Carey et Gottesman, 1981 ; Torgersen, 1983 ; Rasmussen et Tsuang, 1986 ; Andrews et coll., 1990a et b) montrent que le taux de concordance varie entre 53 % et 87 % chez les monozygotes, contre 22 % et 47 % chez les dizygotes.

L'ensemble de ces données plaide en faveur d'une individualisation des différents troubles anxieux. En revanche, la forte comorbidité des troubles anxieux avec les troubles thymiques pourrait être liée à un substratum génétique commun, au moins pour le TAG et la dépression majeure. La présence de facteurs familiaux, l'individualisation des troubles anxieux rendue plus aisée par les manuels diagnostiques et la relative spécificité génétique des troubles anxieux ont permis les premières études de génétique moléculaire dès les années 1980.

Gènes candidats

Mutchler et coll. (1990) ont recherché une liaison entre trouble panique et gène codant pour la tyrosine hydroxylase sur 14 familles ayant plusieurs atteints. Les résultats donnent un lod-score à – 4,55, c'est-à-dire que les polymorphismes de ce gène ont 1 000 fois plus de chances d'être transmis indépendamment du phénotype trouble panique qu'en fonction de l'existence du trouble panique. Ce gène ne participe donc pas au déterminisme du trouble panique, selon le modèle proposé par les auteurs et sur l'échantillon testé. Crowe et coll. (1983) ont, quant à eux, cherché une liaison entre 26 familles ayant des sujets souffrant de trouble panique et 18 marqueurs génétiques. Un des marqueurs apparaît lié de manière significative avec le trouble panique : l'α-haptoglobuline, situé sur le bras long du chromosome 16. Le lod-score n'est pas très élevé (2,266), et ne répond d'ailleurs pas au seuil généralement considéré comme significatif (> 3). Devant ces premiers résultats positifs, les auteurs (Crowe et coll., 1990) ont réanalysé la transmission de l'α-haptoglobuline sur 10 nouvelles familles. Non seulement les résultats ne sont pas confirmés, mais cette nouvelle étude de liaison exclut fortement (lod-score = – 6,37) l'hypothèse qu'un marqueur génétique du trouble panique se situe à proximité du gène codant pour l'α-haptoglobuline.

Des études sporadiques de génétique moléculaire ont eu lieu pour différents troubles anxieux, éliminant par exemple un rôle du gène codant pour le transporteur de la sérotonine ou le récepteur 5-HT_{2A} dans la phobie sociale (Stein et coll., 1998). Ces études ne sont pas encore suffisamment nombreuses pour permettre une évaluation de leur résultats. Le « tempérament anxieux » a en revanche fait l'objet d'études sérieuses.

Une mutation dans la partie promotrice du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5HTT, en 17q11.1-q12) pourrait avoir un rôle plus spécifique du fait d'un retentissement fonctionnel de cette mutation sur la concentration de transporteur dans la membrane post-synaptique (la présence d'un allèle muté réduisant significativement la synthèse du transporteur). Le travail

de Lesch et coll. (1996) a montré que l'allèle muté expliquait une (petite) partie de la variance interindividuelle du trait de personnalité « névrosisme », et plus précisément du trait « anxiété » qui en dépend, mesuré à l'aide du questionnaire de personnalité NEO (*Névrosisme-extraversion-ouverture*) et de l'inventaire de personnalité de Cattell (16-PF, pour *16 major personality factors*). Ce trait anxieux/névrosisme dépendant de l'allèle incriminé était corrélé au score de l'évitement de la douleur du TPQ (*Tridimensional personality questionnaire*) de Cloninger. Le poids de la mutation analysée dans l'explication du score d'anxiété est faible dans cette étude, expliquant 3 % à 4 % de la variation du score total, et 7 % à 9 % de la partie génétique de cette variance.

Le rôle exact de l'allèle délétère du gène codant pour le transporteur de la sérotonine est pour le moment inconnu, mais il s'avère être une piste de recherche intéressante dans la genèse des troubles anxieux, probablement plus que dans le repérage de troubles syndromiques.

Schizophrénie

Le rôle majeur des facteurs génétiques a été très rapidement repéré, en fait dès l'organisation de critères diagnostiques. En effet, Kraeplin avait initié des études sur l'« hérédité » dans la schizophrénie, travaux pris en charge par Rüdin. Il est donc logique que la schizophrénie ait la plus longue ancienneté dans les travaux génétiques en psychiatrie.

Études familiales

Comme pour l'essentiel des pathologies psychiatriques, c'est l'anamnèse familiale qui donne la meilleure notion du risque individuel (prédictivité du trouble en population générale), bien avant tout polymorphisme génétique. Néanmoins, l'information qui découle des antécédents familiaux est de puissance modérée (majorité de faux positifs et faux négatifs). Certains auteurs ont tout de même donné une évaluation du risque individuel selon le nombre d'apparentés informatifs et l'existence d'antécédents familiaux ou non de schizophrénie (tableau 4.XVII).

Les études réalisées en Europe entre 1967 et 1978 (Zerbin-Rüdin, 1967 ; Slater et Covie, 1971 ; Kay et Lindelius, 1970 ; Bleuler, 1978 ; voir Leboyer et coll., 1993 pour références) ont permis de constater que le risque global dans la fratrie d'un individu atteint est de 10 %, mais que ce risque augmente considérablement lorsqu'un parent est également atteint, 16,7 %, contre 9,6 % lorsqu'aucun des deux parents n'est atteint. Enfin, le risque de devenir schizophrène, lorsque l'un des deux parents est atteint, est de 12,8 %. À partir de 5 études réalisées entre 1923 et 1957 réunissant 65 couples de schizophrènes, Gottesman et Shields (1972) estiment à 46 % le risque de développer une schizophrénie pour un enfant de deux schizophrènes. Le risque de développer

Tableau 4.XVII : Risque individuel de schizophrénie selon les antécédents familiaux et le nombre d'apparentés atteints

	Risque individuel (%)		
	Statut des parents		
Apparentés	Sains	Un atteint	Tous deux atteints
Aucun	0,9	8,5	14,1
Un frère sain	0,9	7,6	36,5
Un frère atteint	6,7	18,7	45,9
Un frère atteint et un frère sain	6,2	16,6	41,9
Un frère malade, deux frères sains	5,5	14,8	38,9
Deux frères malades	14,5	27,8	50,6
Deux frères malades, un frère sain	13,3	25,0	46,4
Deux frères malades, deux frères sains	12,0	22,4	43,4

une schizophrénie est deux fois plus élevé dans la fratrie (10,1 %) ou chez les enfants (12,8 %) que chez les parents (5,6 %) d'un proposant schizophrène. Cette différence étant probablement due au faible taux de reproduction et de mariage des schizophrènes (Larson et Nyman, 1973). Néanmoins, ce risque varie en fonction de l'âge des parents et du type de pathologie schizophrénique (accru pour hébéphrénie et catatonie, moins important pour la forme paranoïde).

Plusieurs études (Guze et coll., 1983 ; Tsuang et coll., 1983 ; Kendler et coll., 1985a et b ; Baron et coll., 1985a ; Winokur et coll., 1985) réalisées, avec une grande rigueur méthodologique, entre 1980 et 1990 rapportent un risque plus élevé de développer une schizophrénie chez les parents de premier degré de schizophrènes comparés aux parents de témoins. Le pourcentage d'atteints parmi les parents de premier degré étant compris entre 4 % et 9 % alors qu'il n'est que de 0 % à 2 % chez les témoins. Trois études négatives (Pope et coll., 1982 ; Abrahams et Taylor, 1983 ; Coryell et Zimmerman, 1988) avaient une faible sensibilité et de petits échantillons.

La complexité de la définition des limites de la schizophrénie est illustrée par la mise en évidence, dans les familles de proposants schizophrènes, de parents présentant des troubles voisins de la schizophrénie. Baron et coll. (1983, 1985b) montrent que le risque morbide pour les personnalités schizotypiques est de 14,6 % dans la famille des schizophrènes et de 2,1 % chez les témoins, ces données ont été reproduites plusieurs fois (Silverman et coll., 1993 ; Kendler et Walsh, 1995 ; Li et coll., 1997). Quant au risque pour la personnalité paranoïaque, il est de 7,3 %, comparé à 2,7 % chez les témoins. Ces données tendent donc à confirmer l'existence d'un « spectre génétique de la schizophrénie » comprenant les personnalités schizotypiques et paranoïaques. Enfin, plus récemment Kendler et coll. (1986) ont suggéré d'élargir le spectre

de la schizophrénie aux troubles schizophréniformes et aux troubles schizoaffectifs. Si plusieurs entités diagnostiques se retrouvent dans le spectre familial de la schizophrénie, il semble que certaines caractéristiques cliniques de la schizophrénie soient aussi influencées par l'existence d'antécédents familiaux, dont notamment l'âge de début (Gorwood et coll., 1995) ou la chronicité des symptômes négatifs (Verdoux et coll., 1996).

Études de jumeaux

La concordance observée est, dans toutes les études, plus grande chez les monozygotes que les dizygotes, cette différence de concordance est en faveur de la participation de facteurs génétiques au déterminisme de la schizophrénie (tableau 4.XVIII).

Tableau 4.XVIII : Études de jumeaux sur la schizophrénie

	MZ		DZ	
Références	N	Concordance (%)	N	Concordance (%)
Luxenburger, 1928	19	58	13	0
Rosanoff et coll., 1934	41	61	53	13
Kallman, 1953	174	69	296	11
Slater et Shields, 1953	37	65	58	14
Inouye, 1963	58	59	20	15
Essen-Moller, 1970	11	64	27	15
Tienari, 1963	17	35	20	13
Kringlen, 1967	55	45	90	15
Fischer, 1973	21	56	41	27
Gottesman et Shields, 1972	22	58	33	12
Kendler et Robinette, 1983	164	31	268	7
Total	**619**	**58**	**919**	**13**

MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes

On remarque néanmoins qu'il existe une grande hétérogénéité des taux de concordance d'une étude à l'autre puisque la concordance varie de 30 % à 65 % chez les monozygotes et de 5 % à 27 % chez les dizygotes. Si l'héritabilité est probablement assez stable pour la schizophrénie (autour de 40 % à 50 %), l'hétérogénéité des estimations renvoie à l'hétérogénéité de la maladie, selon les critères choisis, les lieux et méthodes de recrutement... Ainsi, en tenant compte d'un indice de gravité (hospitalisation du proposant durant les six derniers mois ou incapacité à travailler), la concordance chez les monozygotes dans le groupe sévèrement atteint est de 75 % alors que, dans le groupe moins sévèrement atteint, elle n'est que de 17 %.

Les études de jumeaux évoquent également une pénétrance incomplète, concept essentiel des pathologies polyfactorielles qui renvoie au fait que tous les sujets porteurs de gènes de vulnérabilité n'exprimeront pas forcément la maladie.

Ainsi, Gottesman et Bertelsen (1989) rapportent que le risque de devenir schizophrène parmi les descendants de jumeaux monozygotes est très similaire pour les 14 enfants nés de jumeaux schizophrènes (16,8 % ±6,6) et pour les 24 enfants nés de cojumeaux non schizophrènes (17,4 % ±7,7). Cela revient à dire que la fréquence de la schizophrénie dans la descendance de jumeaux monozygotes dont un seul est atteint est identique, que le père ou l'oncle soit atteint. Les facteurs génétiques communs à l'oncle et au père (puisqu'ils sont jumeaux monozygotes) ont été transmis de la même manière à la descendance, mais certains sujets sont porteurs de gènes de vulnérabilité sans les exprimer.

Études d'adoption

L'étude de Kety et coll. (1975), la plus souvent citée, a comparé les apparentés biologiques et adoptifs de 33 sujets adoptés, devenus schizophrènes, à 33 adoptés non schizophrènes. Neuf pour cent des apparentés biologiques des sujets schizophrènes présentent des troubles appartenant au spectre de la schizophrénie contre 2 % des apparentés biologiques des sujets contrôles. La fréquence des troubles dans les familles adoptives ne révèle pas en revanche de différence significative (tableau 4.XIX).

Tableau 4.XIX : Études d'adoption dans la schizophrénie

	Fréquence de la schizophrénie (%)	
Références	Adoptés de mère schizophrène	Adoptés de sujets contrôles
Heston, 1970	10	0
Rosenthal, 1959	19	10
Tienari et coll., 1994	7	1
Total	**12**	**4**
	Parents biologiques	Parents adoptifs
Kety et coll., 1975	12	6
Wender et coll., 1977	19	11
Total	**18**	**9**

Gènes candidats

La recherche de gènes candidats peut s'appuyer sur les différences d'expressions protéiques dans des régions neurologiques d'intérêt, mais elle se fonde le plus souvent sur des données pharmacologiques.

Voie dopaminergique

Il s'agit bien sûr de la voie monoaminergique la plus étudiée, du fait d'une convergence d'évidence clinique, biologique, d'imagerie, de pharmacologie...

Le gène codant pour le récepteur dopaminergique D3 (DRD3) a été initialement impliqué, suite au travail de Crocq qui trouvait un excès d'homozygotie (1-1 ou 2-2) pour le polymorphisme *BalI* du DRD3 (Crocq et coll., 1992 ; Mant et coll., 1994). Les données ne furent pas toujours répliquées (Rietschel et coll., 1996 ; Tanaka et coll., 1996). Récemment, une équipe française a montré un excès d'homozygotie dans un sous-groupe de patients ayant eu des expériences avec les toxiques (Krebs et coll., 1998), données retrouvées dans les études du D3 chez les toxicomanes (Duaux et coll., 1998). Maziade et coll. (1997b) ont montré que l'association avec l'homozygotie était plutôt chez les patients schizophrènes ayant débuté la maladie tardivement et non chez ceux ayant débuté la maladie pendant l'enfance ou l'adolescence. Les conclusions des méta-analyses sur le rôle du DRD3 dans la schizophrénie sont hétérogènes (Dubertret et coll., 1998).

Le gène codant pour le récepteur D1, malgré une recherche spécifique de polymorphismes nouveaux, n'a pas montré d'association avec la schizophrénie (Cichon et coll., 1996).

Le gène codant pour le recepteur D4 ne semble pas associé à la schizophrénie selon les quelques études cas-témoins réalisées (Nanko et coll., 1993 ; Sommer et coll., 1993 ; Daniels et coll., 1994 ; Tanaka et coll., 1995). Il a pourtant un rôle important dans la méthylation phospholipidique induite par les agonistes dopaminergiques (Sharma et coll., 1999). Les travaux sur les gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques D1, D2 et D4 analysés en série ont présenté des résultats essentiellement négatifs (Campion et coll., 1994).

Les catécholamines sont dégradées par une enzyme dénommée catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). Près de 20 % à 25 % des sujets caucasiens ont une forme lente (thermolabile) de l'isoenzyme COMT correspondant à un polymorphisme génétique connu (Lotta et coll., 1995). En dehors des arguments liés aux anomalies caryotypiques (QS), ce gène pourrait être un bon gène candidat. Les études d'association cependant n'ont pas donné de résultats très positifs (Floderus et coll., 1981 ; Baron et coll., 1984), mais deux études de liaison semblent assez favorables à un effet mineur, mais néanmoins significatif (Li et coll., 1996a ; Kunugi et coll., 1997). La spécificité phénotypique reste néanmoins floue : Lachman et coll. (1996) ont trouvé une association avec l'allèle lent chez des sujets bipolaires, en particulier ceux à cycles rapides.

Le transporteur de la dopamine (DAT) participe à la régulation de la concentration de dopamine dans la fente intersynaptique. Maier et coll. (1996) n'ont pas montré d'association avec les polymorphismes du gène codant pour le DAT et, par ailleurs, les études de liaisons sur un échantillon de 50 familles sont en défaveur d'un rôle du DAT.

Récepteurs et transporteurs sérotoninergiques

La mCPP (m-chlorophénylpipérazine) peut induire des troubles psychotiques, et les antipsychotiques atypiques (comme par exemple la clozapine) sont les traitements pharmacologiques les plus efficaces de la schizophrénie. Ces traitements sont des antagonistes sérotoninergiques. Il existe une somme de données en faveur de l'implication d'anomalies de la voie sérotoninergique dans la schizophrénie (voir Lesch et Moess'ner, 1998). Hranilovic et coll. (2000) ont montré que l'un des allèles (segment contenant 12 répétitions) d'un des marqueurs (un VNTR intronique) du gène codant pour le transporteur de la sérotonine était plus souvent transmis aux sujets schizophrènes (184 fois) que non transmis (141 fois) (le hasard conduisant au partage 50/50). Néanmoins, certaines études sont négatives (Bonnet-Brilhault et coll., 1997).

Le gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT2A a été de nombreuses fois évalué. Une association avec le polymorphisme situé dans le premier intron (T102C) a été retrouvée plusieurs fois (Erdmann et coll., 1996).

Enzyme mono-amine-oxydase

L'enzyme mono-amine-oxydase (MAO) participe à la dégradation de toutes les monoamines, et ce de manière non spécifique. Une étude a montré un excès d'un allèle (TG)24 du gène codant pour l'enzyme MAO-B chez des sujets schizophrènes (Wei et Hemmings, 1999).

Récepteurs NMDA

Devant les effets psychotisants de la phencyclidine (PCP), antagoniste NMDA, les gènes codant pour les récepteurs aux acides aminés Glu et Asp pourraient être impliqués. Nishiguchi et coll. (2000) n'ont néanmoins pas montré d'association positive. Pour Riley et coll. (1997), il pourrait s'agir d'une interaction entre les différents gènes qui codent pour les récepteurs 1, 2c et 2b (et non le 2a).

Gènes des facteurs neurotrophiques

La neurotensine, qui dérive de la préneurotensine, se trouve colocalisée avec la dopamine et pourrait moduler la transmission de l'axe mono-aminergique. L'administration de neurotensine aurait ainsi des effets centraux assez proches de ceux observés avec l'administration d'antipsychotiques atypiques (Nemeroff, 1980). Néanmoins, Austin et coll. (2000) n'ont trouvé aucune association entre les différents polymorphismes génétiques révélés et une large population de malades schizophrènes.

De même un premier travail positif pour le *Ciliary neurotrophic factor* (CTNF) (Thome et coll., 1996) a été suivi de deux publications négatives (Nöthen et coll., 1996 ; Li et coll., 1996b).

Récepteurs adénosiques

Le récepteur adénosique A2a pourrait être impliqué dans le développement de la schizophrénie (Deckert et coll., 1997). La recherche de nouvelles mutations a montré que le variant 1083T était plus souvent présent chez les sujets schizophrènes que chez les témoins (Deckert et coll., 1997).

Récepteurs nicotinergiques

L'onde P50 est une onde positive apparaissant 50 millisecondes après un stimulus sonore. Normalement, cette onde P50 ne se repère plus si le stimulus est à nouveau répété rapidement, témoignant d'un effet physiologique inhibiteur. La déficience d'un effet filtre chez les schizophrènes (*gating theory*) expliquerait pour certains les phénomènes hallucinatoires auditifs. En effet, les cognitions internes n'étant plus reconnues comme familières et anodines seraient traitées avec la même intensité à chaque répétition, d'où la perception hallucinatoire. La capacité d'inhibition semble en effet déficiente chez les schizophrènes, avec une bonne spécificité et une bonne sensibilité. Ce trait (non-disparition de la P50 à la répétition de tâche) peut être utilisé comme marqueur puisque l'anomalie de la P50 semble dépendre d'un gène majeur (transmission mendélienne du trait) et pourrait impliquer certains gènes candidats précis. En effet, plusieurs travaux montrent que les antagonistes des récepteurs nicotiniques α7 bloquent sélectivement l'inhibition de la réponse évoquée à la répétition de stimuli sonores. Une étude de liaison génétique a été réalisée pour la déficience de l'inhibition de la P50 et la schizophrénie, en testant 300 marqueurs régulièrement espacés sur le génome. Une tendance pour une liaison entre la schizophrénie et la région 15q14 (Freedman et coll., 1997) est évoquée et également entre l'anomalie à la P50 et cette même région. On sait maintenant le gène codant pour le récepteur nicotinique α7 se situe dans cette région.

Système immunitaire

Plusieurs études ont montré que les cytokines pro-inflammatoires étaient plus élevées chez les schizophrènes, qu'il s'agisse de l'interleukine IL-1 ou 6, ainsi que le TNF-α. Si chacun des polymorphismes génétiques de l'IL-1β, IL-1α, et du récepteur IL-1RA se distingue de manière non significative entre 50 sujets schizophrènes et 400 témoins, l'haplotype qui contient ces différents polymorphismes (puisqu'ils sont situés dans la même région génomique) est très significativement différent entre ces deux populations (Katila et coll., 1999). Les quelques études HLA sont hétérogènes. Sasaki et coll. (1999) ont montré que certains antigènes du DR1 sont plus fréquents chez les sujets schizophrènes que chez les sujets sains, allant dans le même sens que le travail de Wright (1996).

Canaux calciques

Le travail de Chandy (1998) semblait indiquer un rôle du gène codant pour le canal calcique hSKCa3 (*Slow calcium-activated potassium channel type 3*) canal

permettant un effet d'hyperpolarisation sur le potentiel membranaire. Néanmoins, ce travail n'a pas été répliqué dans l'étude de Wittekindt et coll. (1999).

Autres voies de recherche

Si la schizophrénie est une démence précoce, pourquoi ne pas chercher les gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer dans la schizophrénie ? Zhu et coll. (1996) ne montrent néanmoins pas de différence de fréquence de l'allèle ApoE4 chez 100 schizophrènes *versus* 100 contrôles.

Le gène de la sclérose tubéreuse (TSC2) n'est pas non plus associé à la schizophrénie (Przkora et coll., 1998).

La superoxyde dismutase (SOD) participe à la lutte contre la neurotoxicité en métabolisant les radicaux libres (Hori et coll., 2000). Une étude a montré que l'un des polymorphismes du gène de la SOD était associé à un risque accru de dyskinésie tardive (Hori et coll., 2000). Il s'agirait donc d'un gène modificateur du phénotype plutôt que d'un gène de vulnérabilité.

Les gènes candidats peuvent aussi être analysés *via* les différences d'expression des diverses protéines dans des régions essentielles du cerveau. Les travaux de Edgar et coll. (2000) ont recherché les différences dans les protéines de l'hippocampe de 7 sujets schizophrènes décédés par rapport à 7 sujets contrôles décédés. Les trois protéines retrouvées sélectivement chez les sujets schizophrènes semblent partager une localisation sur le 6q, rendant cette région intéressante pour les analyses de criblage.

Mutations candidates

La variation du phénotype pris en considération peut avoir un impact sur l'estimation de l'héritabilité de la schizophrénie. Il est frappant de constater que les jumeaux ayant une forme sévère de schizophrénie sont plus souvent concordants que les jumeaux ayant une forme modérée, que l'on prenne en considération comme indice de sévérité la chronicité, la durée cumulative des hospitalisations, la récurrence des rechutes ou le niveau de fonctionnement social (Rosenthal, 1959 ; Inouye 1963 ; Kringlen, 1967 ; Gottesman et Shields, 1972). En effet, les jumeaux schizophrènes à forme sévère sont concordants dans 74 % à 86 % des cas, pour 17 % à 39 % chez les jumeaux schizophrènes à forme modérée. Le fait que les facteurs génétiques semblent avoir un poids plus important dans les formes les plus sévères est un phénomène classique dans les pathologies polyfactorielles ayant une composante génétique. Sigmund Freud disait d'ailleurs : « Je concède que la présence de l'hérédité est indispensable dans les cas graves des psychonévroses, mais je doute qu'elle soit nécessaire pour les cas légers » (Freud, 1896, *in Névrose, psychose et perversion*). Néanmoins, le rôle plus important des facteurs génétiques dans les formes sévères est aussi en faveur d'un mode d'héritabilité

particulier (les mutations instables) qui s'observe *via* un phénomène épidémiologique maintenant bien connu (l'anticipation). En effet, lorsqu'une pathologie s'aggrave de génération en génération (âge de début plus précoce et sévérité croissante), on parle d'effet épidémiologique d'anticipation. Cet effet a été observé dans 7 maladies neurodégénératives, dont la myotonie dystrophique (Fleisher, 1918), le X fragile (Sherman et coll., 1985) et la maladie de Huntington (Ridley et coll., 1988). Pour ces maladies, un type de mutation génétique particulier dit « mutation instable » a été mis en évidence qui consiste en la perte de la régulation du nombre de répétitions de triplets nucléotidiques. Plus le nombre de répétitions est important, plus la maladie est précoce et sévère. Les nombreux biais soulevés, et certainement présents, ne suffisent pas à expliquer à eux seuls cette aggravation de la pathologie de génération en génération (Gorwood et coll., 1996 ; Bassett et Husted, 1997). De nombreuses études ont ainsi pu montrer l'existence d'un effet d'anticipation épidémiologique dans les populations testées (Bassett et Honer, 1994 ; Chotai et coll., 1995 ; Gorwood et coll., 1996, 1997 ; Bassett et Husted, 1997 ; Ohara et coll., 1997 ; Husted et coll., 1998 ; Valero et coll., 1998 ; Yaw et coll., 1996). Certaines de ces études sont en faveur de l'existence d'un effet d'empreinte génomique, c'est-à-dire que l'effet d'anticipation passe spécifiquement et systématiquement par la lignée maternelle ou paternelle (Husted et coll., 1998 ; Ohara et coll., 1997 ; Valero et coll., 1998 ; Yaw et coll., 1996). L'implication d'un effet d'empreinte génomique n'est pas systématiquement attendue lorsqu'un effet d'anticipation est repéré, mais renforce la preuve d'une absence d'un biais de mesure.

L'existence d'un effet épidémiologique d'anticipation est maintenant à peu près admis, mais les causes de cet effet restent inconnues. Bien que d'autres facteurs puissent être en jeu (modifications séculaires de l'âge de début de la schizophrénie), l'implication de mutations instables, hypothèse la plus testée dans la schizophrénie, est étayée par plusieurs études qui ont montré que le nombre de triplets CAG/CTG était plus important chez les schizophrènes que chez des témoins (Morris et coll., 1995 ; O'Donovan et coll., 1995 ; O'Donovan et coll., 1996 ; Vincent et coll., 1996). On s'attend à ce que les répétitions de triplets soient les plus longues pour les pathologies à début très précoce, c'est-à-dire débutant dans l'enfance. Burgess et coll. (1998) de l'équipe de Rappaport ont, en effet, mis en évidence un excès de triplets chez des garçons (et non des filles) souffrant de schizophrénie avant l'âge de 12 ans. Le petit effectif (20 garçons schizophrènes en tout), l'absence de réplication et l'aspect aspécifique de la méthode RED font que ces résultats intéressants ne peuvent être considérés comme définitifs, d'autant que certaines études n'ont pas pu mettre en évidence de triplets plus longs chez les schizophrènes (Bowen et coll., 1996 ; Laurent et coll., 1998), mais les méthodes utilisées restent encore grossières, plus proches de la « pêche à la ligne » que d'une recherche focalisée et spécifique. Les rares études portant sur la recherche de triplets sur des gènes candidats spécifiques ont été négatives (Austin et coll., 1999 ; Vincent et coll., 1999b). Etant donné que seul un tiers du nombre total des triplets

CAG/CTG ont été identifiés chez l'homme (Gastier et coll., 1996), on peut penser que nous n'avons pas encore les moyens de repérer la mutation instable impliquée.

Régions candidates

Des données cliniques, épidémiologiques et cytogénétiques de la schizophrénie ont conduit à individualiser différentes régions géniques pouvant intervenir dans le processus schizophrénique.

Région pseudo-autosomique

Crow (1988) a émis l'hypothèse d'une localisation d'un gène candidat sur les chromosomes sexuels. En effet, si la schizophrénie atteint les deux sexes avec la même fréquence, l'expression de la maladie n'est pas la même chez l'homme et la femme. De plus, il existe une fréquence élevée d'anomalies des chromosomes sexuels chez les schizophrènes, et les aneuploïdies des chromosomes sexuels sont plus souvent associées à la présence du trait schizophrénie (DeLisi et Crow, 1985). Enfin, quand il existe plusieurs atteints dans une fratrie, ils sont plus souvent du même sexe que ne le voudrait le hasard. Cette dernière donnée a suggéré à Crow (1988) l'existence un gène pour la schizophrénie dans la région pseudo-autosomique des chromosomes sexuels. Les gènes localisés dans cette région se comportent en effet d'autant plus comme des gènes liés au sexe qu'ils sont proches du centromère (partie centrale des chromosomes), du fait de la rareté des *crossing-over*, et se comportent d'autant plus comme des gènes autosomiques qu'ils sont télomériques (partie distale des chromosomes), du fait du grand nombre de recombinaisons. Ainsi, théoriquement, non seulement tout gène pseudo-autosomique est transmis plus facilement aux descendants du même sexe (comme pour une maladie liée au sexe) quand le gène vient du côté du père (seul cas où les gamètes sont différents), mais, en plus, le taux de concordance pour le sexe de ces descendants atteints donnera des indications sur la position du gène potentiellement impliqué dans une maladie (Rouyer et coll., 1986).

Crow et coll. (1989) ont mis en évidence dans un échantillon de 120 paires de frères/sœurs (germains) atteints, un plus grand nombre de paires concordantes pour le sexe (15/20) quand la maladie vient du côté du père, que quand la maladie vient du côté de la mère (12/32).

Une équipe française a montré que certains marqueurs de la région pseudo-autosomique pouvaient être limités à la schizophrénie (d'Amato et coll., 1992 ; Gorwood et coll., 1992), bien qu'une augmentation de la taille de l'échantillon et de la densité des marqueurs utilisés ne réplique ce résultat que par les méthodes non paramétriques (d'Amato et coll., 1994). Néanmoins, une analyse de l'ensemble de la région n'a pas permis de trouver de liaison pour aucun des marqueurs utilisés sur un échantillon indépendant de sujets souffrant de schizophrénie (Maier et coll., 1995).

Pour Crow, cette région pseudo-autosomique pourrait être impliquée de l'asymétrie cérébrale, dont on sait qu'elle est moins marquée chez les sujets schizophrènes. Laval et coll. (1998) semblent confirmer cette hypothèse sur un large échantillon de familles.

Les anomalies caryotypiques fournissent parfois des régions d'intérêt, mais les analyses systématiques restent souvent négatives, qu'elles se fondent sur des sujets à risque tels ceux ayant de nombreux apparentés atteints (Gorwood et coll., 1991) ou sur des échantillons nationaux (Mors et coll., 1997). Une étude, portant plus spécifiquement sur les anomalies caryotypiques chez le schizophrène ayant un début de maladie durant l'enfance (Kumra et coll., 1998), montre que l'on peut retrouver jusqu'à 6 % d'anomalies des chromosomes sexuels dans ce type de population, les anomalies autosomiques semblant aussi être en excès dans cette population (Nicolson et coll., 1999). Les anomalies du nombre de chromosomes sont souvent associées à un QI plus faible, population dans laquelle le diagnostic de schizophrénie pourrait être surreprésenté (Gorwood et coll., 1991).

Chromosome 18

Une translocation en (18 ;21) (p11.1 ;p11.1) chez divers membres d'une même famille souffrant de retard mental et de schizophrénie a été publiée (Smith et coll., 1996). Une autre étude présentant ce même résultat (Mors et coll., 1997) soulignait cependant la rareté de cette anomalie caryotypique. Par ailleurs, plusieurs études de linkage sont en faveur d'une région de susceptibilité en 18p11.

22q11

L'association spécifique entre syndrome vélocardiofacial (pathologie liée à une délétion en 22q11) et schizophrénie semble maintenant bien acquise, on trouve jusqu'à 24 % de cas de schizophrénie chez les sujets porteurs de cette délétion caryotypique (Murphy et coll., 1999 ; Cohen et coll., 1999). De même, chez les sujets schizophrènes, la délétion du 22q11 semble surreprésentée (Usiskin et coll., 1999).

Le 22q11 comprend la partie du génome incluant le gène codant pour le récepteur à l'adénosine A2a (Deckert et coll., 1997), le gène codant pour le canal hSKCa3 (Joober et coll., 1999), mais surtout le COMT, gène candidat pour la schizophrénie. Une étude toute récente semble très solidement impliquer cette région chromosomique dans la vulnérabilité à la schizophrénie (Li et coll., 2000). La région du 22q11 représente donc une région candidate très intéressante pour la schizophrénie.

Criblage du génome

Les études de génétique moléculaire ont pourtant été bien décevantes. Même si des régions impliquées sont parfois similaires, il est difficile de parler de

réelle réplication. Le tableau 4.XX n'est pas exhaustif, mais reprend l'essentiel des études positives. On peut noter qu'à peu près tous les chromosomes ont été suspectés. En dehors de l'étude très récente sur le chromosome 1 avec un score de vraisemblance exceptionnel (de 6,5), l'évidence donnée par l'essentiel des études précédentes est modérée. Clairement, la recherche d'une interaction (épistatique) gène-gène et gène-environnement devient une priorité absolue, bien qu'augmentant le niveau de complexité de ces études.

Anorexie mentale

Les troubles du comportement alimentaire sont de fréquence et de gravité variables. La prévalence de l'anorexie mentale dans les pays dits « développés » est généralement autour de 1/1 000, avec dix fois plus de femmes que d'hommes souffrant de cette pathologie. Il s'agit d'une maladie sévère puisque le taux de mortalité est entre 10 % et 15 %, touchant, qui plus est, des femmes jeunes (Theander, 1970 ; Jones et coll., 1985 ; Szmukler, 1985 ; Hoek, 1993).

Études familiales

Les données épidémiologiques sont en faveur de la participation de facteurs familiaux dans le risque d'anorexie mentale. Ainsi, de nombreuses études ont montré que le risque de développer une anorexie mentale est d'autant plus important qu'il existe un sujet proche atteint dans la famille (Treasure et Holland, 1990). La concentration accrue d'anorexie mentale chez les apparentés de patientes anorexiques peut néanmoins avoir plusieurs explications. L'hypothèse que le risque plus élevé d'anorexie mentale dans les familles d'anorexiques soit expliqué par un plus grand nombre de facteurs génétiques en commun est souvent proposée. En effet, le risque sur la vie d'un parent au premier degré d'un patient anorexique est supérieur à celui attendu selon le hasard (environ 1/1 000), la fréquence d'atteinte des apparentés variant entre 1 % et 7 %. Crisp et coll. (1980) évaluent à 5 %-10 % la prévalence de l'anorexie mentale dans la fratrie d'une série consécutive de patients anorexiques. Par ailleurs, Garfinkel et coll. (1980) retiennent un diagnostic d'anorexie mentale chez 6,5 % des 437 frères et sœurs de 28 anorexies mentales. Ces résultats sont proches de l'étude de Theander (1970) dénombrant 6,6 % d'atteints parmi les apparentés de 94 proposants souffrant d'anorexie mentale. Hudson et coll. (1983) retrouvent, quant à eux, 4,14 % de sujets souffrant d'anorexie mentale à partir des apparentés au premier degré de 34 anorexiques (1983). Enfin, Morgan et Russel (1975) estiment que 10 % des 41 anorexiques évaluées ont des antécédents familiaux d'anorexie mentale.

Pour les études contrôlées, le risque sur la vie d'un parent au premier degré d'un patient anorexique ayant des troubles du comportement alimentaire est de 6 % *versus* 1 % chez les apparentés de témoins pour l'étude faisant référence en la matière (Gershon et coll., 1984).

Tableau 4.XX : Régions du génome pour lesquelles une liaison positive a été mise en évidence dans la schizophrénie

Références	Région	Lod score[1]
Brzustowicz et coll., 2000	1q21-22	6,50
Moises et coll.,1995b	2p	
DeLisi et coll.,1997	2p	
Levinson et coll., 1998	2q12-13	2,01
Pulver et coll.,1995	3p24-26	2,34
Coon et coll.,1994	4p	
DeLisi et coll.,1997	4p	
Silverman et coll., 1996	5p14.1-13.1	2,67 (partiel)
Straub et coll.,1997	5q 22-31	3,35
Schwab et coll., 1997	5q31	1,8
Straub et coll., 1995	6p24-22	3,51
Moises et coll., 1995b	6p23	
Schwab et coll., 1995a	6p23	2,2
Wildenauer et coll., 1996	6p21-23	2,2
Cao et coll., 1997	6q21-22.3	3,06 (NPL)
Maziade et coll.,1997a	6p24-22	0,86
Mowry et coll., 1995	6p24-22	0,34
Wang et coll., 1995	6	3,9
Pulver et coll., 1995	8p21-22	3,00
Kaufmann et coll., 1998	8p	
Straub et coll.,1997	8p	
Blouin et coll., 1998	8p21	3,19
Kendler et coll., 1996	8p22-21	2,52
Moises et coll., 1995b	9	
Levinson et coll., 1998	10q23	2,02
DeLisi et coll.,1997	10q	
Kaufmann et coll., 1998	10p	
Straub et coll.,1998	10p	
Straub et coll., 1998	10p15-11	1,95
Schwab et coll., 1998a	10p11-14	3,2 (NPL)
Faraone et coll., 1998	10p12-14	3,4 (NPL)
Maziade et coll., 1995[2]	11q21-22	3,41 (partiel)
Brzustowicz et coll., 1999	13q32	3,49
Pulver, 1994, 1995	13q	
DeLisi et coll.,1997	13q	
Blouin et coll., 1998	13q32	4,18 (NPL)
Brzustowicz et coll., 1999	13q32	4,42
Wildenauer et coll.,1996	18p	1,23
Schwab, 1998b	18p	3,1

Tableau 4.XX (suite)

Références	Région	Lod score[1]
Moises et coll., 1995b	20	
Moises et coll., 1995a	22q12	TDT + (p = 0,02)
Pulver, 1994, 1995	22q	
Gill et coll., 1996	22q	
Coon et coll.,1994	22q	
Kaufmann et coll., 1998	22q	
DeLisi et coll.,1997	22q	
Schwab et coll., 1995b	22q12-13	0,61
Wildenauer et coll.,1996	22q12-13	2,03
Dann et coll., 1997	Xp	
Wei et Hemmings, 2000[3]	Xp11	TDT (p < 0,001)

[1] : Le Lod score permet de déterminer si un allèle d'un polymorphisme ou une région chromosomique est transmis avec la maladie ; on estime que le marqueur et la maladie sont liés lorsque le Lod score est > 3 ; [2] : gène candidat DRD2 ; [3] : gène candidat canal Ca^{2+} ; TDT : *transmission disequilibrium test ;* NPL : *nonparametric lod score*

D'une manière générale, toutes les études montrent un excès d'anorexie mentale chez les apparentés d'anorexiques par rapport aux apparentés sains, mise à part une seule qui ne rapporte aucun apparenté atteint, mais dans une population sans doute trop peu nombreuse (Logue et coll., 1989).

Il existe donc une concentration familiale supérieure d'anorexie mentale chez les apparentés de femmes anorexiques (101/718, soit 14,1 % pour les 6 études non contrôlées colligées) par rapport à ce qui est attendu selon le hasard (environ 1/1 000). De plus, les 7 études contrôlées (tableau 4.XXI) montrent une fréquence de 3,12 % chez les apparentés au premier degré de femmes anorexiques (40/1283) pour 0,2 % chez les apparentés au premier degré de femmes contrôles (4/1914).

Les données de concentration familiale ont aussi permis de mettre en question le phénotype considéré. En effet, la concentration familiale (Treasure et Holland, 1990) est d'autant plus forte chez les femmes anorexiques, et la concordance pour la maladie est d'autant plus fréquente chez les jumelles anorexiques, que l'on considère l'anorexie mentale avec une perte de poids majeure (moins de 15 kg/m^2) et un début précoce (avant 17 ans). On a montré de plus que c'est l'anorexie restrictive (et non l'anorexie avec compor tements boulimiques et vomissements provoqués) qui augmente significativement le risque d'anorexie mentale chez les apparentés (Gershon et coll., 1984). Enfin, des troubles du comportement alimentaire infracliniques sont souvent retrouvés chez les apparentés féminins des femmes anorexiques (Ma loney et Shepahrd-Spiro, 1983).

Un des problèmes abordables dans les études de concentration familiale concerne la spécificité du spectre phénotypique, notamment pour ce qui

Tableau 4.XXI : Fréquence de l'anorexie mentale chez les apparentés de sujets anorexiques à partir des études contrôlées

	Anorexiques			Contrôles		
	Proposants	Apparentés atteints		Proposants	Apparentés atteints	
Références	N	N	%	N	N	%
Gershon et coll., 1984	24	2/99	2,0	43	0/265	0,0
Herpertz-Dahlmann, 1988	42	3/69	4,0	37	0/61	0,0
Logue et coll., 1989	17	0/132	0,0	13	0/107	0,0
Stern et coll.,1992	34	2/153	1,3	34	0/140	0,0
Strober et coll.,1985	60	6/60	10,0	95	3/95	3,2
Strober et coll.,1990	97	16/387	2,1	107	0/738	0,0
Lilenfeld et coll.,1998	26	1/93	1,1	44	0/190	0,0
Strober et coll., 2000	152	10/290	3,4	181	1/318	0,3

concerne les liens entre anorexie mentale, boulimie, dépression, psychose et alcoolisme. En effet, on peut envisager que les facteurs de prédisposition génétique ne soient pas spécifiques à ce trouble du comportement alimentaire. Certains auteurs ont pensé que l'anorexie mentale est une pathologie hétéro gène et non une réelle entité (Kaye et Leigh, 1954), ou que l'anorexie mentale est constituée d'une constellation de symptômes d'origines psychopathologi ques variées (Levy, 1938). Ces opinions sont confortées par la présence de nombreux troubles psychiatriques chez les apparentés d'anorexiques.

Certaines études ont ainsi repéré une concentration plus élevée chez les apparentés d'anorexiques, de psychoses (Hudson et coll., 1984), de troubles obsessionnel-compulsifs (Smart et coll., 1976), de phobies (Solyom et coll., 1983). Ces publications portent néanmoins sur un petit nombre de familles, et semblent plus applicables aux boulimiques qu'aux anorexiques de type restric tif pur. Elles n'ont de plus pas été répliquées ultérieurement sur des séries plus grandes (Theander, 1970 ; Strober et coll., 1982 ; Rivinus et coll., 1984 ; Herpertz-Dahlamn, 1988).

D'autres travaux ont analysé la fréquence d'un autre trouble du comportement alimentaire : la boulimie, faisant l'hypothèse qu'il s'agissait d'une autre facette d'un même trouble du comportement. Il ressort que la boulimie chez les apparentés de sujets anorexiques n'existe que lorsque ces derniers présentent des comportements boulimiques. Ainsi, dans le cas des anorexiques restricti ves, il n'y aurait pas d'augmentation familiale de la fréquence de boulimie (Strober et coll., 1982 ; Rivinus et coll., 1984).

Un troisième type d'analyse a abordé le lien complexe entre dépression et anorexie mentale. En effet, de nombreux critères diagnostiques sont communs aux deux pathologies, tels la perte de l'appétit, la tristesse, les troubles du sommeil, la perte de la libido et des déficits de la concentration (Levy et

Dixon, 1985). De plus ces pathologies présentent une comorbidité impor tante : la fréquence de la dépression a été évaluée à 67 % dans une cohorte de patientes hospitalisées pour anorexie mentale (Halfon et coll., 1989). Enfin, des antidépresseurs auraient une efficacité sur certains cas publiés d'anorexi ques mentales n'ayant pas de trouble thymique associé (Needleman et Waber, 1976 ; Moore, 1977 ; White et Schnaultz, 1977). D'autre part, le risque de troubles dépressifs semble accru dans les familles de sujets anorexiques. En effet, à l'exception de deux études (Theander ; 1970 ; Stern et coll., 1984), l'essentiel des travaux sur ce thème fait ressortir une augmentation de la fréquence (de deux à quatre fois) des troubles thymiques chez les apparentés au premier degré de sujets anorexiques ou boulimiques par rapport aux appa rentés de sujets contrôles (Cantwell et coll., 1977 ; Winokur et coll., 1980 ; Gershon et coll., 1984 ; Hudson et coll., 1983 ; Rivinius et coll., 1984) (tableau 4.XXII).

Tableau 4.XXII : Fréquence des troubles thymiques chez les apparentés au premier degré de sujets anorexiques

Références	Nombre de proposants	Fréquence (%) d'atteinte chez les apparentés
Biederman et coll., 1985	38	16,2
Cantwell et coll., 1977	26	22,5
Gershon et coll., 1984	24	22,0
Herpertz-Dahlman, 1988	45	6,5
Hudson et coll., 1983	34	17,2
Lilenfeld et coll., 1998	26	15,5
Logue et coll., 1989	17	14,7
Rivinius et coll., 1984	40	16,0
Strober et coll., 1982	70	8,8
Theander, 1970	96	21,3
Winokur et coll., 1980	25	27,2

Leur impact sur le risque des troubles des comportements alimentaires est néanmoins complexe (et peut être indépendant) puisque seuls les sujets souffrant de troubles du comportement alimentaire avec comorbidité dépres sive ont une augmentation du risque de trouble thymique chez les apparentés dans une étude récente et méthodologiquement bien construite (Lilenfeld et coll., 1998). En effet, d'après une étude de courbe de survie stratifiée selon la comorbidité thymique du proposant, la prise en considération de cette comor bidité fait disparaître l'excès de dépression chez les apparentés.

Néanmoins, la fréquence de l'anorexie mentale n'est pas plus élevée chez les apparentés de sujets ayant un trouble thymique que chez les apparentés de sujets contrôles. De plus, des antécédents familiaux de troubles thymiques

chez les sujets anorexiques semblent plus spécifiquement concerner les sujets ayant des troubles du comportement alimentaire anorexique avec trouble thymique associé (Biederman et coll., 1985 ; Strober et Katz, 1988). Ces derniers ont même montré que la fréquence plus élevée des troubles thymiques chez les apparentés d'anorexiques s'appliquait aux familles d'anorexiques avec comportements boulimiques, mais pas aux familles d'anorexiques de type restrictif pur. Le lien entre troubles thymiques et troubles du comportement pourrait donc intéresser plus spécifiquement la boulimie, et partiellement l'anorexie lorsqu'elle a une composante boulimique (Kasset et coll., 1989).

L'alcoolisme a été retrouvé plus fréquemment chez les apparentés de sujets souffrant de boulimie (11,9 %), et non d'anorexie mentale (4,8 %) (Treasure et Holland, 1990). Pyle et coll. estiment à 50 % l'existence d'antécédents familiaux au premier degré d'alcoolisme chez les boulimiques (1981). De leur coté, Stern et coll. (1984) mettent en évidence une augmentation significative de la fréquence de l'abus de substance(s) chez les apparentés de boulimiques par rapport aux apparentés de sujets contrôles. Le lien plus spécifique entre alcoolisme familial et boulimie semble confirmé par l'étude de Strober et coll. (1982) qui montre une augmentation de la fréquence de l'alcoolisme chez les apparentés de sujets anorexiques qui ont aussi des comportements boulimiques, et non chez les apparentés d'anorexiques de type purement restrictif. La fréquence de l'alcoolisme n'est d'ailleurs pas toujours plus élevée (9 %) chez les apparentés d'anorexiques quel qu'en soit le sous-type (Cantwell et coll., 1977). Pour Rivinus et coll. (1984), il n'y aurait pas plus d'abus de substance(s) dans les fratries de sujets anorexiques (12,6 %) que dans celles de sujets contrôles (14,6 %), ce que confirment Stern et coll. (1992) dans une étude ultérieure.

L'excès de boulimie, d'alcoolisme et de dépression, retrouvé dans différents travaux, semble plus spécifiquement présent dans les familles soit de boulimiques, soit de « boulimarexiques » (anorexie comorbide avec une boulimie). Les sujets anorexiques de type restrictif semblent avoir un poids familial plus en rapport avec un registre anorexique *stricto sensu*.

La question de l'identité des facteurs familiaux mis en jeu dans les comportements alimentaires normaux et pathologiques peut être posée. L'anorexie mentale peut être considérée comme une partie extrême dans la très grande diversité des comportements alimentaires. Plusieurs études ont analysé les motivations qui président au contrôle du poids corporel et au désir de maigrir, ainsi que les préoccupations concernant l'image corporelle dans les familles de femmes anorexiques. Rutherford et coll. (1993) ont ainsi évalué les scores à une échelle d'attitudes alimentaires (EAT) sur 250 jumelles extraites de la population générale pour évaluer le poids respectif des facteurs génétiques, environnementaux et familiaux non-génétiques. Selon ces auteurs, l'IMC (indice de masse corporelle) était expliqué à 64 % par les facteurs génétiques. De même, 41 % de la variance des scores à l'échelle des attitudes alimentaires étaient expliqués par ces facteurs. Les facteurs génétiques ont donc une part

explicative importante, à la fois dans le poids des patientes étudiées, et dans les modalités de leur comportement alimentaire. Notons que certaines dimensions, telles que « insatisfaction par rapport à son corps » et « désir de maigreur » sont plus spécifiquement dépendantes des facteurs génétiques (52 % et 44 % respectivement).

En reprenant de la manière la plus exhaustive possible l'ensemble des cas uniques (ou de petites séries de recrutement non systématique) de jumeaux publiés dans la littérature (soit 55 références mondiales, représentant 90 paires de jumeaux), on note (Kipman et coll., 1999) un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes (44 %, soit 29 paires concordantes pour un total de 66) que chez les jumeaux dizygotes (12,5 %, soit 3 paires concordantes pour un total de 24). Les études portant sur des séries de jumeaux de recrutement systématique sont en effet plus représentatives. L'étude de Holland et coll. (1984), qui fait référence, montre un net excès de concordance pour la maladie chez les jumelles anorexiques monozygotes (55 %) par rapport aux dizygotes (7 %). Les autres séries de jumeaux reflètent généralement la même tendance, et l'ensemble de ces études montre que, sur 95 paires de jumeaux monozygotes, 54 sont concordantes pour la maladie (soit 57 %), alors que sur les 79 paires de jumeaux dizygotes, seules 2 sont concordantes pour la maladie (soit 3 %) (tableau 4.XXIII).

Tableau 4.XXIII : Études contrôlées sur la concordance pour l'anorexie mentale chez des jumeaux monozygotes *versus* dizygotes

	MZ		DZ	
Références	N	Concordance (%)	N	Concordance (%)
Shepank, 1981	8	75	5	0
Holland et coll., 1984	25	56	20	5
Rutherford et coll.,1993	2	0	1	0
Waters et coll.,1990	5	0	6	0
Total	**40**	**50**	**32**	**3**

MZ : Monozygotes ; DZ : Dizygotes

Les études de jumeaux permettent aussi de repérer des spécificités phénotypiques. La description d'un cas unique souffrant d'anorexie mentale et ayant une sœur jumelle monozygote non atteinte peut en cela éclairer le problème (Gorwood et coll., 1998b). Cette sœur n'a jamais eu de diagnostic d'anorexie mentale (notamment pas d'épisode d'aménorrhée), mais souffre d'un trouble de l'image corporelle (impression continuelle d'être trop grosse, hypermaîtrise de l'apport calorique, régimes fréquents) et explique qu'ayant vu sa sœur perdre le contrôle de son poids au cours d'un régime trop sévère, elle s'empêche de descendre en dessous d'un certain poids afin de « ne pas risquer de faire

comme sa sœur, et de développer une anorexie ». Les jumelles non concordantes pour le diagnostic d'anorexie mentale pourraient en fait avoir des facteurs de prédisposition génétique en commun ne s'exprimant que dans certaines conditions (stress, régime...), témoignant d'une pénétrance variable de la maladie (tous les sujets ayant une prédisposition génétique n'expriment pas systématiquement la maladie).

L'analyse des différentes études de jumeaux permet d'évaluer l'importance de ces facteurs génétiques (McGuffin et Katz, 1986). Ainsi la cotransmission à un jumeau de l'anorexie mentale est évaluée dépendante pour 19 % de facteurs environnementaux communs, et pour 76 % de facteurs génétiques. Ces derniers semblent donc prédominer par rapport aux facteurs familiaux. Sur l'ensemble des cas publiés à ce jour (avec les limitations précitées en ce qui concerne leur validité et surtout leur représentativité), on peut estimer aux environs de 60 % l'héritabilité de l'anorexie mentale, si l'on considère une prévalence globale autour de 0,1 % dans la population générale.

Gènes candidats

L'avancée des connaissances sur les monoamines et d'autres neuromédiateurs permet de suspecter plusieurs pistes concernant les mécanismes physiopathologiques de l'anorexie mentale (Gorwood et coll., 1998c). Peuvent ainsi être considérés comme des gènes candidats ceux ayant un rôle dans le contrôle de l'appétit et de comportements hédoniques en rapport avec la prise de nourriture, tels que la cholécystokinine (Philip et coll., 1991), la sérotonine (Curzon, 1992) la dopamine (Barry et Klawans, 1976 ; Goodall et coll., 1987) et les endorphines (Mitchell et coll., 1986). Une des pistes le plus souvent envisagées pour la physiopathologie de l'anorexie mentale est celle de la sérotonine. Il est vrai que de nombreuses spécificités de cette monoamine l'impliquent plus ou moins directement dans les dimensions cliniques de l'anorexie mentale.

Un grand nombre d'études (Blundell et Hill, 1991 ; Curzon, 1992) ont montré que la sérotonine du système nerveux central joue un rôle important, voire primordial, dans le contrôle de l'appétit. On a ainsi démontré que la libération neuronale de sérotonine induite par la d-fenfluramine diminue à la fois l'appétit et le seuil de satiété (Hill et Blundell, 1990 ; Curzon, 1992 ; Goodall et coll., 1992). De plus, l'anorexie induite par la fenfluramine peut être neutralisée chez l'homme par la métergoline, un antagoniste non sélectif des récepteurs des classes 5-HT_1 et 5-HT_2 de la sérotonine, et la ritansérine, qui bloque les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} (Goodall et Silverstone, 1988). Plus récemment, Cowen et coll. (1996) ont montré qu'un régime hypocalorique (même modéré) provoquait une hypersensibilité des récepteurs postsynaptiques 5-HT_{2C}, probablement *via* une baisse de concentration sanguine du tryptophane, précurseur de la sérotonine. L'hypothèse du rôle majeur de la sérotonine dans l'anorexie mentale est d'autant plus intéressante que beaucoup de circuits sérotoninergiques montrent des variations selon le sexe

(*gender dimorphism*), notamment quant aux effets sur l'appétit. Ainsi, chez le rat, une perfusion continue de fenfluramine a un effet hypophagique plus important chez les femelles que chez les mâles (Rowland, 1986). De même, les effets hypophagiques du mCPP et du RU24969 (agoniste des récepteurs $5HT_{1B}$ postsynaptiques) sont plus importants chez la femelle (Haleem, 1988).

L'ensemble de ces données explique qu'une des toutes premières publications de génétique moléculaire ait testé les polymorphismes du gène codant pour l'enzyme limitante dans la synthèse de la sérotonine (Rotondo et coll., 1997). Récemment, une association significative entre anorexie mentale et un poly morphisme du gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT2A a fait l'objet d'une publication (Collier et coll., 1997). Ce résultat prometteur a déjà été répliqué plusieurs fois, et semble particulièrement significatif dans un sous-groupe de sujets anorexiques avec une forte dimension obsessionnelle (Hinney et coll., 1997 ; Campbell, 1998 ; Enoch et coll., 1998 ; Sorbi et coll., 1998). La revue de l'ensemble de ces études (tableau 4.XXIV) montre un effet très significatif ($p < 0,001$), quoique modéré (OR = 1,5).

Tableau 4.XXIV : Études d'association sur le polymorphisme – 1438A/G du 5-HT2A et l'anorexie mentale

	Fréquence de l'allèle – 1438/A			
	Sujets anorexiques		Contrôles	
Références	N	%	N	%
Collier et coll., 1997	83	51	73	41
Hinney et coll., 1997	79	40	86	43
Campbell et coll., 1998	146	48	127	42
Sorbi et coll., 1998	87	56	76	35
Enoch et coll., 1998 (expérience I)	69	51	50	36
Enoch et coll., 1998 (expérience II)	26	65	28	38
Ziegler et coll., 1999	46	29	102	30
Nacmias et coll., 1999	119	55	76	35
Total	**655**	**49**	**618**	**38**

En résumé, les travaux sur la génétiques de l'anorexie sont très récents et largement étayés par les études d'agrégation familiale et de jumeaux. Les données sont néanmoins limitées par la rareté de la maladie. L'existence de deux protocoles internationaux (le « *Price fondation* » américain et le groupe « *Healthy eating* » européen) portant de manière sélective sur la génétique des troubles du comportement alimentaire devrait aider au rattrapage par rapport aux autres troubles psychiatriques.

Le groupe des troubles du comportement alimentaire est probablement un groupe hétérogène et complexe, les facteurs génétiques ne jouant un rôle que

sur certains troubles (au moins sur l'anorexie mentale restrictive) et plus spécifiquement sur quelques dimensions qui y sont rattachées (par exemple le perfectionnisme). Il est vraisemblable que les données de la génétique moléculaire permettront une meilleure compréhension des processus morbides en cause dans les troubles du comportement alimentaire en particulier pour l'anorexie mentale à forte héritabilité (70 %), à début précoce, et au retentissement sévère.

En conclusion, les pathologies mentales de l'enfant évoquées ici sont polyfactorielles. Les facteurs génétiques identifiés dans certains de ces troubles ne sont vraisemblablement pas directement responsables de leur apparition dans un lien de causalité linéaire, mais sont susceptibles d'agir sur le niveau de risque, les variations du seuil de vulnérabilité. Les facteurs génétiques peuvent avoir un impact à d'autres niveaux dans les pathologies mentales. Ainsi, il existe vraisemblablement des gènes « modificateurs du phénotype » responsables d'une modulation de la présentation du trouble lorsqu'il existe. Par exemple, des gènes peuvent expliquer en quoi une pathologie est plus sévère et plus précoce, ces gènes se retrouvant alors dans certaines formes de pathologies associées à certains symptômes spécifiques. Les facteurs génétiques peuvent également être impliqués dans les modalités de réponse au traitement (pharmacogénétique), bien que cette voie de recherche soit encore très peu développée pour les pathologies mentales de l'enfant.

La génétique est souvent assimilée au concept d'héritabilité, d'où vraisemblablement un certain nombre de confusions entre le déterminisme génétique des pathologies mentales de l'enfant (ce qui n'existe pas, puisque aucune pathologie ne peut entièrement être expliquée par un gène) et la présence de facteurs génétiques dans les variations interindividuelles du risque pour ces troubles (ce qui est le cas pour un grand nombre de pathologies mentales de l'enfant). L'héritabilité, c'est-à-dire le poids des facteurs génétiques, est néanmoins assez différente d'un trouble à l'autre. On estime généralement que l'héritabilité est majeure (plus de 80 %) pour l'autisme, importante (plus de 70 %) pour l'hyperactivité et l'anorexie mentale, moyenne (plus de 50 %) pour la schizophrénie et les troubles de l'humeur, surtout bipolaires, et enfin modérée pour les troubles anxieux, essentiellement le TOC et le trouble panique (avec plus de 30 % d'héritabilité).

Du fait de la complexité et de l'hétérogénéité des troubles mentaux de l'enfant, peu de gènes ont été impliqués de manière consensuelle, et le rôle des quelques gènes potentiellement en cause a un impact modéré sur le risque de troubles. Ainsi, l'un des polymorphismes du gène codant pour le D4 (récepteur dopaminergique D4) ne multiplie que par deux le risque d'hyperactivité avec déficit de l'attention selon une large méta-analyse de l'ensemble des études réalisées. L'identification de tels gènes n'autorise donc encore aucun diagnostic individuel.

Le criblage du génome est une stratégie différente qui recherche la cotransmission d'une pathologie et d'un segment chromatidique dans des familles où plusieurs sujets sont atteints (si une région chromosomique contient une mutation impliquée dans le trouble, on devrait la trouver plus souvent transmise des parents à l'enfant atteint, et non transmise des parents aux enfants non atteints). Cette technique ne semble pertinente que pour les pathologies à forte héritabilité et à faible hétérogénéité : elle est ainsi assez appropriée pour l'autisme, avec quelques résultats tout à fait intéressants notamment autour du bras long du chromosome 7.

Dans une optique pragmatique, il est clair que, pour le clinicien face à son patient, la recherche des facteurs génétiques se limite à l'évaluation de l'agrégation familiale du trouble (présence d'antécédents familiaux), ce qui reste nécessaire et souvent suffisant... en attendant que les progrès de la recherche autorisent enfin des évaluations plus approfondies.

BIBLIOGRAPHIE

ABBAR M, COURTET P, AMADÉO S, CAER Y, MALLET J et coll. Suicidal behaviors and the tryptophan hydroxylase gene. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 846-849

ABRAHAMS R, TAYLOR M. The genetics of schizophrenia : A reassessment using modern criteria. *Am J Psychiatry* 1983, **140** : 171-175

ADAMS LJ, MITCHELL PB, FIELDER SL, ROSSO A, DONALD JA, SCHOFIELD PR. A susceptibility locus for bipolar affective disorder on chromosome 4q35. *Am J Hum Genet*. 1998, **62** : 1084-91

ANDERSON J, WILLIAMS S, MCGEE R, SILVA P. DSM-III disorders in preadolescent children : prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 69-76

ANDREWS G, STEWART G, ALLEN R, HENDERSON A. The genetics of six neurotic disorders : a twin study. *J Affect Disorder* 1990a, **19** : 23-29

ANDREWS G, STEWART G, MORRIS-YATES A, HOLT P, HENDERSON A. Evidence for a general neurotic syndrome. *Br J Psychiatry* 1990b, **157** : 6-12

ASGHARI V, SHOOTS O, VAN KATS S, OHARA K, JOVANOVIC V et coll. Dopamine D4 receptor repeat : analysis of different native and mutant forms of the human and rat genes. *Mol Pharmacol* 1994, **46** : 364-373

ASGHARI V, SANYAL S, BUCHWALDT S, PATERSON A, JOVANOVIC V et coll. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995, **65** : 1157-1165

ASHLEY-KOCH A, WOLPERT CM, MENOLD MM, ZAEEM L, BASU S et coll. Genetic studies of autistic disorder and chromosome 7. *Genomics* 1999, **61** : 227-236

AUGUST GJ, STEWART MA, TSAI L. The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *Br J Psychiatry*. 1981, **138** : 416-22

AURANEN M, NIEMINEN T, MAJURI S, VANHALA R, PELTONEN L et coll. Analysis of autism susceptibility gene loci on chromosomes 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q and 22q I in finnish multiplex families. *mol Psychiatry* 2000, **5** : 320-322

AUSTIN CP, HOLDER DJ, MA L, MIXSON LA, CASKEY CT. Mapping of hKCa3 to chromo some 1q21 and investigation of linkage of CAG repeat polymorphism to schizophre nia. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 261-266

AUSTIN J, HOOGENDOORN B, BUCKLAND P, SPEIGHT G, CARDNO A et coll. Comparative sequencing of the proneurotensin gene and association studies in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 208-212

BAILEY A, LUTHERT P, BOLTON P, LECOUTEUR A, RUTTER M et coll. Autism is associated with megalencephaly. *Lancet* 1993a, **341** : 1225-1226

BAILEY A, BOLTON P, BUTLER L, LECOUTEUR A, MURPHY M et coll. Prevalence of the fragile X anomaly amongst autistic twins and singletons. *J Child Psychol Psychiatry* 1993b, **34** : 673-688

BAILEY A, LECOUTEUR A, GOTTESMAN I, BOLTON P, SIMONOFF E et coll. Autism as a strongly genetic disorder : evidence from a british twin study. *Psychol Med* 1995, **25** : 63-77

BAIRD TD, AUGUST GJ. Familial heterogeneity in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1985, **15** : 315-21

BAKER P, PIVEN J, SCHARTZ S, PATIL S. Brief Report : Duplication of chromosome 15q 11-13 in two individuals with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1994, **24** : 529-535

BALCIUNIENE J, YUAN QP, ENGSTROM C, LINDBLAD K, NYLANDER PO et coll. Linkage analysis of candidate loci in families with recurrent major depression. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 162-168

BARKLEY RA, DUPAUL GJ, MCMURRAY MB. Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol* 1990, **58** : 775-789

BARON M. Linkage between an X-chromosome marker (deutan color blindness) and bipolar affective illness. Occurrence in the family of a lithium carbonate-responsive schizo-affective proband. *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 721-725

BARON M, GRUEN R, ASNIS L, KANE J. Familial relatedness of schizophrenia and schizo typal states. *Am J Psychiatry* 1983, **140** : 1437-1442

BARON M, GRUEN R, LEVITT M, HUNTER C, ASNIS L. Erythrocyte catechol O-methyltransferase activity in schizophrenia : analysis of family data. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 29-32

BARON M, GRUEN R, RAINER JD, KANE J, ASNIS L, LORD S. A family study of schizo phrenic and normal control probands : implications for the spectrum concept of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985a, **142** : 447-455

BARON M, GRUEN R, ASNIS L, LORD S. Familial transmission of schizotypal and borderline personality disorders. *Am J Psychiatry* 1985b, **142** : 927-934

BARON M, RISCH N, HAMBURGER R, MANDEL B, KUSHNER S et coll. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987, **326** : 289-92

BARR C, WIGG K, MALONE M, SCHACHAR R, TANNOCK R et coll. Linkage study of catechol-O-methyltransferase and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 710-713

BARR C, WIGG K, BLOOM S, SCHACHAR R, TANNOCK R et coll. Further evidence from haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 262-267

BARRETT S, BECK JC, BERNIER R, BISSON E, BRAUN TA et coll. An autosomal genomic screen for autism. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 609-615 (http ://www.nemc.org/psych/autism1.htm)

BARRY VC, KLAWANS HL. On the role of dopamine in the pathophysiology of anorexia nervosa. *J Neural Transm* 1976, **38** : 107-122

BASS MP, MENOLD MM, WOLPERT CM, DONNELLY SL, RAVAN SA et coll. Genetic studies in autistic disorder and chromosome 15. *Neurogenet* 2000, **4** : 219-226

BASSETT AS, HONER WG. Evidence for anticipation in schizophrenia. *Am J Hum Genet* 1994, **54** : 864-870

BASSETT A, HUSTED J. Anticipation or ascertainment bias in schizophrenia ? Penrose's familial mental illness sample. *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 630-637

BATTAGLIA M, BERTELLA S, POLITI E, BERNARDESCHI L, PERNA G et coll. Age at onset of panic disorder : influence of familial liability to the disease and of childhood separa tion anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 1362-1364

BAUMAN M. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics* 1991, **87** : 791-796

BELLIVIER F, LEBOYER M, COURTET P, BURESI C, BEAUFILS B et coll. Association between the tryptophane hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998a, **55** : 33-37

BELLIVIER F, SCHURHOFF F, NOSTEN-BERTRAND M, MALLET J, FEINGOLD J, LEBOYER M. Methodological problems in meta-analysis of association studies between bipolar affective disorders and the tyrosine hydroxylase gene. *Am J Med Genet* 1998b, **81** : 349-352

BELLIVIER F, HENRY C, SZOKE A, SCHURHOFF F, NOSTEN-BERTRAND M et coll. Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosci Lett* 1998c, **255** : 143-146

BELLIVIER F, SZÖKE A, HENRY C, LACOSTE J, BOTTOS C et coll. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 319-323

BELLODI L, SCIUTO G, DIAFERIA G, RONCHI P, SMERALDI E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992, **42** : 111-120.

BELLODI L, BATTAGLIA M, DIAFERIA G, DRAISCI A, SCIUTO G. Lifetime prevalence of depression and family history of patients with panic disorder and social phobia. *Eur Psychiatry* 1993, **8** : 147-152

BENJAMIN J, LI L, PATTERSON C, GREENBERG BD, MURPHY DL et coll. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, **12** : 81-84

BERRETTINI WH, FERRARO TN, GOLDIN LR, WEEKS DE, DETERA-WADLEIGH S et coll. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness : evidence for a suscep tibility gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91** : 5918-5921

BIEDERMAN J, RIVINIUS T, KEMPER K, HAMILTON D, MCFAYDEN J, HARMATZ J. Depres sive disorders in relatives of anorexia nervosa patients with and without a current episode of nonbipolar major depression. *Clin Res Reports* 1985, **142** : 1495-1497

BIEDERMAN J, MUNIR K, KNEE D et coll. A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *Psychiatry Res* 1986, **20** : 263-274

BIEDERMAN J, FARAONE S, KEINAN K, KNEE D, TSUANG M et coll. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 526-533

BIEDERMAN J, FARAONE SV, KEENEN K, KRICHFER MOORE C, SPRICH BUCKMINSTER S et coll. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder : patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 728-738

BIEDERMAN J, FARAONE SV, MICK E, SPENCER T, WILENS T, KIELY K et coll. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder : a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 431-435

BIEDERMAN J. Attention-deficit/hyperactivity disorder : a life-span perspective. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 4-16

BLACK D, NOYES R, GOLDSTEIN R, BLUM N. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 362-368

BLACKWOOD DH, HE L, MORRIS SW, MCLEAN A, WHITTON C et coll. A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p. *Nat Genet* 1996, **12** : 427-30

BLOUIN JL, DOMBROSKI BA, NATH SK, LASSETER VK, WOLYNIEC PS et coll. Schizophre nia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet* 1998, **20** : 70-73

BLUNDELL JE, HILL J. Serotonin, eating disorders and the satiety cascade. *In* : Serotonin related Psychiatric Syndromes : clinical and therapeutic links. CASSANO CB, AKISKAL HS eds. London Royal Society of Medicine, Services International Congress and Symposium, Series No. 165, 1991, p 125-129

BOLTON P, MCDONALD H, PICKLES A, RIOS P, GOODE S et coll. A case-control family history study if autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994, **35** : 877-900

BOLTON PF, PICKLES A, MURPHY M, RUTTER M. Autism, affective and other psychiatric disorders : patterns of familial aggregation. *Psychol Med* 1998, **28** : 385-395

BONNET-BRILHAULT F, LAURENT C, THIBAUT F, CAMPION D, CHAVAND O et coll. Serotonin transporter gene polymorphism and schizophrenia : an association study. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 634-636

BOUTIN P, MAZIADE M, MERETTE C, MONDOR M, BEDARD C et coll. Family history of cognitive disabilities in first-degree relatives of autistic and mentally retarded chil dren. *J Autism Dev Disord* 1997, **27** : 165-76

BOWEN T, GUY C, SPEIGHT G, JONES L, CARDNO A et coll. Expansion of 50 CAG/CTG repeats excluded in schizophrenia by application of a highly efficient approach using repeat expansion detection and a PCR screening set. *Am J Hum Genet* 1996, **59** : 912-917

BROWN W. The fragile X : Progress towards solving the puzzle. *Am J Hum Genet* 1990, **47** : 175-180

BRZUSTOWICZ LM, HONER WG, CHOW EW, LITTLE D, HOGAN J et coll. Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. *Am J Hum Genet* 1999, **65** : 1096-1103

BRZUSTOWICZ LM, HODGKINSON KA, CHOW EW, HONER WG, BASSETT AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000, **288** : 678-82

BUNDEY S, HARDY C, VICKERS S, KILPATRICK M, CORBETT J. Duplication of the 15q11-13 region in a patient with autism, epilepsy and ataxia. *Dev Med Child Neurol* 1994, **36** : 736-742

BURGESS CE, LINDBLAD K, SIDRANSKY E, YUAN QP, LONG RT et coll. Large CAG/CTG repeats are associated with childhood-onset schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 321-327

CADORET J, STEWART M. An adoption study of attention deficit hyperactivity/aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Compr Psychiatry* 1991, **32** : 73-82

CADORET RJ, WINOKUR G, LANGBEHN D, TROUGHTON E, YATES WR, STEWART MA. Depression spectrum disease, I : The role of gene-environment interaction. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 892-899

CAMPBELL D, SUNDARAMURTHY D, MARKHAM A, PIERI L. Lack of association between 5-HTA gene promoter polymorphism and susceptibility to anorexia nervosa. *Lancet* 1998, **351** : 499

CAMPION D, D'AMATO T, BASTARD C, LAURENT C, GUEDJ F et coll. Genetic study of dopamine D1, D2, and D4 receptors in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994, **51** : 215-230

CANTWELL D. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **27** : 414-423

CANTWELL DP, STURZENBERGER S, BURROUGHS J, SALKIN B, GREEN JK. Anorexia ner vosa : an affective disorder ? *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 1087-1093

CAO Q, MARTINEZ M, ZHANG J, SANDERS AR, BADNER JA et coll. Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics*. 1997, **43** : 1-8

CAREY G, GOTTESMAN I. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. *In* : Anxiety : New Research and changing concepts. KLEIN DF, RABKIN J Eds. New York, Raven Press, 1981

CASTELLANOS F. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disor der. *Clin Pediatr* 1997, **36** : 381-393

CASTELLANOS F, LAU E, TAYEBI N, LEE P, LONG R et coll. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder : genetic and brain morphometric analysis. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 431-434

CATALANO M, NOBLE M, NOVELLI E, NOTHEN M, SMERALDI E. Distribution of a novel mutation in the first exon of the human dopamine D4 receptor gene in psychotic patients. *Biol Psychiatry* 1993, **34 :** 459-464

CHANDY KG, FANTINO E, WITTEKINDT O, KALMAN K, TONG LL et coll. Isolation of a novel potassium channel gene hSKCa3 containing a polymorphic CAG repeat : a candidate for schizophrenia and bipolar disorder ? *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 32-37

CHOTAI J, ENGSTROM C, EKHOLM B, SON BERG ML, ADOLFSSON R et coll. Anticipation in Swedish families with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1995, **5** : 181-6

CICHON S, NOTHEN M, CATALANO M, DIBELLA D, MAIER W et coll. Identification of two novel polymorphisms and a rare deletion variant in the human dopamine D4 receptor gene. *Psychiatr Genet* 1995, **5** : 97-103

CICHON S, NOTHEN MM, STOBER G, SCHROERS R, ALBUS M et coll. Systematic screening for mutations in the 5'-regulatory region of the human dopamine D1 receptor (DRD1) gene in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 424-428

COHEN ME, BADAL DW, KILPATRICK A, REED EW, WHITE PD. The high familial preva lence of neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome). *Am J Hum Genet* 1951, **3** : 126-158

COHEN E, CHOW EW, WEKSBERG R, BASSETT AS. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome : A review. *Am J Med Genet* 1999, **86** : 359-365

COLLIER D, ARRANZ M, LI T, MUPITA D, BROWN, TREASURE J. Association between the 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet* 1997, **350** : 412

COMINGS D, COMINGS B. Clinical and genetic relationships between autism-pervasive developmental disorder and Tourette syndrome. A study of 19 cases. *Am J Med Genet* 1991, **39** : 180-191

COMINGS D, WU S, CHIU C, RING R, GADE R et coll. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defi ant disorder : the additive and substractive effect of the the three dopaminergic genes-DRD2, dbetah, and DAT1. *Am J Med Genet* 1996a, **67** : 264-288

COMINGS DE, WU S, CHIU C, MUHLEMAN D, SVERD J. Studies of the c-Harvey-Ras gene in psychiatric disorders. *Psychiatr Res* 1996b, **63** : 25-32

CONNOR TG, MCGUIRE S, REISS D, HETHERINGTON EM, PLOMIN R. Co-occurrence of depressive symptoms and antisocial behavior in adolescence : A common genetic liability. *J Abnorm Psychol* 1998, **107** : 27-37

COOK E, STEIN M, KRASOWSKI M, COX N, OLKON D et coll. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transport gene. *Am J Hum Genet* 1995, **56** : 993-998

COOK EH JR, COURCHESNE R, LORD C, COX NJ, YAN S et coll. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 1997a, **2** : 247-250

COOK EH JR, LINDGREN V, LEVENTHAL BL, COURCHESNE R, LINCOLN A et coll. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997b, **60** : 928-934

COOK EH JR, COURCHESNE RY, COX NJ, LORD C, GONEN D et coll. Linkage disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 1077-1083

COON H, JENSEN S, HOFF M, HOLIK J, PLAETKE R et coll. A genome-wide search for genes predisposing to manic-depression, assuming autosomal dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 1993, **52** : 1234-49

COON H, JENSEN S, HOLLIK J, HOFF M, MYLES-WORSLEY M et coll. Genomic scan for genes predisposing to schizophrenia. *Am J Med Genet* 1994, **54** : 59-71

CORYELL W, ENDICOTT J, ANDREASSEN NC, KELLER MB, CLAYTON PJ et coll. Depression and panick attacks : the significance of overlap as reflected in follow-up and family study data. *Am J Psy* 1988, **145** : 293-300

CORYELL W, ZIMMERMAN M. The heritability of schizophrenia and schizoaffective disorder. A family study. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 323-327

COWEN PJ, CLIFFORD EM, WALSH AES, WILLIAMS C, FAIRBURN CG. Moderate dieting causes 5-HT2c receptor supersensitivity. *Psychol Med* 1996, **26** : 1155-1159

CRISP AH, HSU LFG, HARDING B, HARTSHORN J. Clinical features of anorexia nervosa. A study of a consecutive series of 102 female patients. *J Psychosom Res* 1980, **24** : 179-191

CROCQ MA, MANT R, ASHERSON P, WILLIAMS J, HODE Y et coll. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet* 1992, **29** : 858-860

CROW TJ. Sex chromosomes and psychosis. The case for a pseudoautosomal locus. *Br J Psychiatry* 1988, **153** : 675-683

CROW TJ, DELISI LE, JOHNSTONE EC. Concordance by sex in sibling pairs with schizo phrenia is paternally inherited. Evidence for a pseudoautosomal locus. *Br J Psychiatry* 1989, **155** : 92-97

CROWE RR, NOYES R, PAULS DL, SLYMEN D. A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 1065-1069

CROWE RR, NOYES R, SAMUELSON S, WESNER R, WILSON R. Close linkgae between panic disorder and α-haptoglobin excluded in 10 families. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 377-380

CURZON G. Serotonin and eating disorders : pharmacological relationships. Interna tional academy of biomedical drug research, 1992

D'AMATO T, CAMPION D, GORWOOD P, JAY M, SABATE O et coll. Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia. II : Replication of a non-random segrega tion of alleles at the DXYS14 locus. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 59-62

D'AMATO T, WAKSMAN G, MARTINEZ M, LAURENT C, GORWOOD P et coll. Pseudoauto somal region in schizophrenia : linkage analysis of seven loci by sib-pair and lod-score methods. *Psychiatry Res* 1994, **52** : 135-147

DALY G, HAWI Z, FITZGERALD M, GILL M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder : prefenretial transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 192-196

DANIELS J, WILLIAMS J, MANT R, ASHERSON P, MCGUFFIN P et coll. Repeat length variation in the dopamine D4 receptor gene shows no evidence of association with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1994, **54** : 256-258

DANN J, DELISI LE, DEVOTO M, LAVAL S, NANCARROW DJ et coll. A linkage study of schizophrenia to markers within Xp11 near the MAOB gene. *Psychiatry Res* 1997, **70** : 131-43

DAVIDSON J, SMITH R, KUDLER H. Familial psychiatric illness in chronic posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry* 1989, **30** : 339-345

DE BRAEKELEER M, TREMBLAY M, THIVIERGE J. Genetic analysis of genealogies in mentally retarded autistic probands from Saguenay Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Ann Genet* 1996, **39** : 47-50

DE BRUYN A, RAEYMAEKERS P, MENDELBAUM K, SANDKUIJL LA, RAES G et coll. Linkage analysis of bipolar illness with X-chromosome DNA markers : a susceptibility gene in Xq27-q28 cannot be excluded. *Am J Med Genet*. 1994, **54** : 411-9

DE BRUYN A, SOUERY D, MENDELBAUM K, MENDLEWICZ J, VAN BROECKHOVEN C. Link age analysis of families with bipolar illness and chromosome 18 markers. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 679-88

DECKERT J, NÖTHEN MM, BRYANT SP, SCHUFFENHAUER S, SCHOFIELD PR et coll. Map ping of the human adenosine A2a receptor gene : relationship to potential schizo phrenia loci on chromosome 22q and exclusion from the CATCH 22 region. *Hum Genet* 1997, **99** : 326-328

DELISI LE, CROW TJ. Evidence for a sex chromosome locus for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1985, **15** : 431-440

DELISI L, KELLY M, SHAW S, CARDON L, SMITH A et coll. Preliminary results of an international genomic scan for schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 558

DELONG GR, DWYER JT. Correlation of family history with specific autistic subgroups : Asperger's syndrome and bipolar affective disease. *J Autism Dev Disord* 1988, **18** : 593-600

DELONG R, NOHRIA C. Psychiatric family history and neurological disease in autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 1994, **36** : 441-448

DEL ZOMPO M, BOCCHETTA A, GOLDIN LR, CORSINI GU. Linkage between X-chromosome markers and manic-depressive illness. Two Sardinian pedigrees. *Acta Psychiatr Scand* 1984, **70** : 282-7

DES PORTES V, BELDJORD C, CHELLY J, HAMEL B, KREMER H et coll. X-linked non specific mental retardation (MRX) linkage studies in 25 unrelated famililes : the European XLMR consortium. *Am J Med Genet* 1999, **85** : 263-265

DETERA-WADLEIGH SD, BADNER JA, GOLDIN LR, BERRETTINI WH, SANDERS AR et coll. Affected-sib-pair analyses reveal support of prior evidence for a susceptibility locus for bipolar disorder, on 21q. *Am J Hum Genet* 1996, **58** : 1279-85

DETERA-WADLEIGH SD, BADNER JA, BERRETTINI WH, YOSHIKAWA T, GOLDIN LR et coll. A high-density genome scan detects evidence for a bipolar-disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 5604-9

DONALD JA, SALMON JA, ADAMS LJ, LITTLEJOHN T, MAHER A et coll. Parental sex effects in bipolar affective disorder pedigrees. *Genet Epidemiol* 1997, **14** : 611-616

DU L, FALUDI G, PALKOVITS M, DEMETER E, BAKISH D et coll. Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 196-201

DUAUX E, GORWOOD P, GRIFFON N, BOURDEL MC, SAUTEL F et coll. Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 333-336

DUBERTRET C, GORWOOD P, ADÈS J, FEINGOLD J, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. A meta analysis of drd3 gene and schizophrenia : ethnic heterogeneity and significant associa tion in caucasians. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 318-322

DYKENS E, VOLKMAR F. Medical conditions associated with autism. *In* : Handbook of autism and pervasive developmental disorders. COHEN DJ, VOLKMAR FR Eds, New York : Wiley, 1997, 2nd ed., 388-410

EAVES LJ, SILBERG JL, MEYER JM, MAES HH, SIMONOFF E et coll. Genetics and develop mental psychopathology : 2. The main effects of genes and environment on behav ioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 965-80

EBSTEIN RP, NOVICK O, UMANSKY R, PRIEL B, OSHER Y et coll. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, **12** : 78-80

EDELBROCK C, RENDE R, PLOMIN R, THOMPSON L. A twin study of competence and problem behavior of childhood and early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1995, **36** : 775-85

EDGAR PF, DOUGLAS JE, COOPER GJ, DEAN B, KYDD R, FAULL RL. Comparative proteome analysis of the hippocampus implicates chromosome 6q in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 85-90

EGELAND J, GERHARD D, PAULS D, SUSSEX J, KIDD K et coll. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987, **325** : 783-787

EISENBERG J, MEI-TAL G, STEINBERG A, TARTAKOVSKY E, ZOHAR A et coll. Haplotype reltive risk study of Catchol-O-methyl transferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : association of the high enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 497-502

EISENBERG J, ZOHAR A, MEI-TAL G, STEINBERG A, TARTAKOVSKY E et coll. A hapoltype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) Exon III Repeat Polymor phism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet* 2000, **96** : 258-261

ELEY TC, DEATER DECKARD K, FOMBONNE E, FULKER DW, PLOMIN R. An adoption study of depressive symptoms in middle childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 1998, **39** : 337-345

ENGSTROM C, THORNLUND AS, JOHANSSON EL, LANGSTROM M, CHOTAI J et coll. Anticipation in unipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1995, **35** : 31-40

ENOCH MA, KAYE W, ROTONDO A, GREENBERG B, MURPHY D, GOLDMAN D. 5-HT2a promoter polymorphism – 1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive dis order. *Lancet* 1998, **351** : 1785-17862

ERDMANN J, SHIMRON-ABARBANELL D, RIETSCHEL M, ALBUS M, MAIER W et coll. Sys tematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT2A) receptor gene : identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum Genet* 1996, **97** : 614-619

ESSEN-MÖLLER E. Twenty-one psychiatric cases and their MZ cotwins. *Acta geneticae et gemellologiae* 1970, **19** : 315-317

EWALD H, MORS O, FLINT T, KOED K, EIBERG H et coll. A possible locus for manic depressive illness on chromosome 16p13. *Psychiatr Genet* 1995, **5** : 71-81

EWALD H, DEGN B, MORS O, KRUSE TA. Significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 12q24. *Psychiatr Genet* 1998, **8** : 131-40

FARAONE S, BIEDERMAN J, MILBERGER S. An exploratory study of ADHD among second-degree relatives of ADHD children. *Biol Psychiatry* 1994, **35** : 398-402

FARAONE SV, BIEDERMAN J, JETTON JG, TSUANG MT. Attention deficit disorder and conduct disorder : longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 1997, **27** : 291-300

FARAONE SV, MATISE T, SVRAKIC D, PEPPLE J, MALASPINA D et coll. Genome scan of European-American schizophrenia pedigrees : results of the NIMH Genetics Initia tive and Millennium Consortium. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 290-295

FARAONE SV, BIEDERMAN J, WEIFFENBACH B, KEITH T, CHU M et coll. Dopamine D4 Gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 768-770

FARAONE SV, DOYLE AE, MICK E, BIEDERMAN J. Meta-analysis of the association be tween the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 1052-1057

FEINSTEIN C, REISS A. Autism : the point of view from fragile X studies. *J Autism Dev Disord* 1998, **28** : 393-405

FINDLING RL, DOGIN JW. Psychopharmacology of ADHD : children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 42-9

FISCHER M. Genetic and environmental factors in schizophrenia. A study of schizo phrenic twins and their families. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973, **238** : 9-142

FISHER et coll. Localization of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nat Genet* 1998, **18** : 168-170

FLEISHER B. Uber myotonische dystrophie mit kataract. *Albrecht Von Grafes Arch Klin Exp Ophtalmol* 1918, **96** : 91-133

FLEJTER W, BENNET-BAKER P, GHAZIODDIN M, MCDONALD M, SHELDON S et coll. Cyto genetic and molecular analysis of inv dup(15) chromosomes observed in two patients with autistic disorder and mental retardation. *Am J Med Genet* 1996, **61** : 182-187

FOLSTEIN S, RUTTER M. Genetic influences and infantile autism. *Nature* 1977a, **265** : 726-728

FOLSTEIN S, RUTTER M. Infantile autism : a geentic study of 21 twin pairs of child. *J Child Psychol Psychiatry* 1977b, **18** : 297-321

FLODERUS Y, BOOK JA, WETTERBERG L. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase ac tivity in related families with schizophrenia. *Clin Genet* 1981, **19** : 379-385

FOROUD T, CASTELLUCCIO PF, KOLLER DL, EDENBERG HJ, MILLER M et coll. Suggestive evidence of a locus on chromosome 10p using the NIMH enetics initiative bipolar affective disorder pedigrees. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 18-23

FREEDMAN R, COON H, MYLES-WORSLEY M, ORR-URTREGER A, OLINCY A et coll. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 587-592

FREIMER NB, REUS VI, ESCAMILLA MA, MCINNES LA, SPESNY M et coll. Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods uggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nat Genet* 1996, **12** : 436-441

FRICK P, LAHEY B, BENJAMIN B, CHRIST M, LOEBER R et coll. History of childhood behavior problems in biological relatives of boys with attention-deficit disorder and conduct disorder. *J Clin Child Psychol Psychiatry* 1991, **20** : 445-451

FURLONG RA, HO L, RUBINSZTEIN JS, WALSH C, PAYKEL ES, RUBINSZTEIN DC. No asso ciation of the tryptophan hydroxylase gene with bipolar affective disorder, unipolar affective disorder, or suicidal behaviour in major affective disorder. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 245-247

FYER A, MANNUZZA S, GALLOPS M, MARTIN L, AARONSON C et coll. Familial transmis sion of simple phobias and fears. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 252-256

FYER A, MANNUZZA S, CHAPMAN T, LIEBOWITZ M, KLEIN D. A direct interview family study of social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 286-293

FYER AJ, MANNUZZA S, CHAPMAN TF, MARTIN LY, KLEIN DF. Specificity in familial aggregation of phobic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52 :** 564-73

GARFINKEL PE, MOLDOFSKY H, GARNER D. The heterogeneity of anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1980, **37** : 1036-1040

GASTIER JM, BRODY T, PULIDO J, BUSINGA T, SUNDEN S et coll. Development of a screening set for new (CAG/CTG)n dynamic mutations. *Genomics* 1996, **32** : 74-85

GEDEON A, DONNELLY A, MULLEY J, KERR B, TURNER G. How many X-linked genes for non-specific mental retardation (MRX) are there ? *Am J Med Genet* 1996, **64** : 158-162

GELERNTER J, KRANZLER H, COCCARO E, SIEVER L, NEW A, MULGREW CL. D4 dopamine receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality disorder, and control subjects. *Am J Hum Genet* 1997, **61** : 1144-1152

GERSHON ES, SCHREIBER JL, HAMOVIT JR, DIBBLE ED, KAYE W et coll. Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1419-1422

GERSHON ES, BADNER JA, DETERA-WADLEIGH SD, FERRARO TN, BERRETTINI WH. Mater nal inheritance and chromosome 18 allele sharing in unilineal bipolar illness pedi grees. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 202-207

GILL M, VALLADA H, COLLIER D, SHAM P, HOLMANS P et coll. A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sib-pairs : support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22q12. Schizophrenia collaborative linkage group (Chromosome 22). *Am J Med Genet* 1996, **67** : 40-5

GILL M, DALY G, HERON S, HAWI Z, FITZGERALD M. Confirmation of association be tween attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymor phism. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 311-313

GILLBERG C, FORSELL C. Childhood psychosis and neurofibromatosis- more than a coincidence ? *J Autism Dev Disord* 1984, **14** : 1-8

GILLBERG C, GILLBERG L, STEFFENBURG S. Reduced opimality in the pre-, peri- and neonatal periods is not equivalent to severe peri- or neonatal risk : a rejoinder to Goodman's technical note. *J Child Psychol Psychiatry* 1990 **31** : 813-815

GILLBERG C, STEFFENBURG S, SCHAUMANN H. Is autism more common now than ten years ago ? *Br J Psychiatry* 1991a **158** : 403-409

GILLBERG C, STEFFENBURG S, WAHLSTRÖM J, GILLBERG I, SJÖSTEDT A et coll. Autism associated with marker chromosome. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1991b, **30** : 489-494

GILLBERG C, GILLBERG IC, STEFFENBURG S. Siblings and parents of children with autism : a controlled population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1992, **34** : 389-98

GILGER J, PENNINGTON B, DEFRIES J. A twin study of the etiology of comorbidity. Attention deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 343-348

GILLIS J, GILGER J, PENNINGTON B, DEFRIEDS J. Attention deficit disorder in reading disabled twins. Evidence for a genetic etiology. *J Abnormal Child Psychol* 1992, **20** : 303-315

GINNS EI, OTT J, EGELAND JA, ALLEN CR, FANN CS et coll. A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nat Genet* 1996, **12** : 431-5

GJONE H, NOVIK. Parental ratings of behaviour problems : A twin and general popula tion comparison. *J Child Psychol Psychiat* 1995, **36** : 1213-1224

GJONE H, STEVENSON J, SUNDET JM. Genetic influence on parent-reported attention related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 588-96

GOLDSTEIN R, WICKRAMARATNE P, HORWATH E, WEISSMAN M. Familial agregation and phenomenology of 'early'-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 271-278

GOODALL E, TRENCHARD E, SILVERSTONE T. Receptor blocking drugs and amphet amine anorexia in human subjects. *Psychopharmacology* 1987, **97** : 484-490

GOODALL E, SILVERSTONE T. Differential effect of d-fenfluramine and metergoline on food intake in human subjects. *Appetite* 1988, **11** : 215-228

GOODALL E, FEENEY S, MCGUIRK J, SILVERSTONE T. A comparison of the effects of d- and l- enfluramine and d-amphetamine on energy and macronutrient intake in human subjects. *Psychopharmacology* 1992, **106** : 221-227

GOODMAN R, STEVENSON J. A twin study of hyperactivity- I An examination of hyperactivityscores and categories derived from Rutter teacher and parent question naires. *J Child Psychol Psychiatry* 1989, **90** : 671-689

GOODYER I, COOPER P, VIZE C, ASHBY L. Depression in 11 to 16 years old girls : the role of past parental psychopathology and exposure to recent life events. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 1103-1115

GORWOOD P, LEBOYER M, JAY M, HILLAIRE D, CARTEAULT F et coll. Formes familiales de schizophrénie : étude cytogénétique. *Encéphale* 1991, **17** : 525-9

GORWOOD P, LEBOYER M, D'AMATO T, JAY M, CAMPION D et coll. Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia. I : A replication study using phenotype analysis. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 55-58

GORWOOD P, LEBOYER M, JAY M, PAYAN C, FEINGOLD J. Gender and age at onset in schizophrenia : impact of family history. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 208-212

GORWOOD P, LEBOYER M, FALISSARD B, JAY M, ROUILLON F, FEINGOLD J. Anticipation in schizophrenia : new lights on a controversial problem. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1173-1177

GORWOOD P, LEBOYER M, FALISSARD B, ROUILLON F, JAY M et coll. Further epidemio logical evidence for anticipation in schizophrenia. *Biomed Pharmacother* 1997, **51** : 376-380

GORWOOD P. L'anxiété est-elle héréditaire ? *Encéphale* 1998a, **24** : 252-255

GORWOOD P, ADÈS J, PARMENTIER G. Discordant twins highlighting what may be inherited in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1998b, **155** : 708

GORWOOD P, BOUVARD M, MOUREN-SIMÉONI MC, KIPMAN A, FEINGOLD J, ADÈS J. Genetics of anorexia nervosa : a review of candidate genes. *Psychiatr Genet* 1998c, **8** : 1-12

GORWOOD P. Genetic association studies in behavioral neuroscience. *In* : Molecular genetic techniques for behavioural neuroscience. CRUZIO W, GERLAI R, eds. Elsevier, Amsterdam, 1999a, p113-121

GORWOOD P, FEINGOLD J, ADES J. Épidémiologie génétique et psychiatrie (I) : portées et limites des études de concentration familiale. Exemple du trouble panique. *Encéphale* 1999b, **25** : 21-29

GORWOOD P, BATEL P, ADÈS J, HAMON M, BONI C. Serotonin transporter gene polymor phisms, alcoholism and suicidal behaviour. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 259-264

GOTTESMAN II, SHIELDS J. Schizophrenia and genetics : a twin study vantage point.- New York, Academic Press, 1972

GOTTESMAN II, BERTELSEN A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 867-72

GRIGOROIU SERBANESCU M, NOTHEN M, PROPPING P, POUSTKA F, MAGUREANU S et coll. Clinical evidence for genomic imprinting in bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1995, **92** : 365-370

GRIGOROIU SERBANESCU M, WICKRAMARATNE PJ, HODGE SE, MILEA S, MIHAILESCU R. Genetic anticipation and imprinting in bipolar I illness. *Br J Psychiatry* 1997, **170** : 162-166

GUSTAVTON K, HAGBERG B, HAGBERG G, SARS K. Severe mental retardation in a Swedish country : II, etiologic and pathogenic aspects of children born 1959-1970. *Neuropediatrie* 1977, **8** : 293-304

GUTIERREZ B, ARRANZ MJ, COLLIER DA, VALLES V, GUILLAMAT R et coll. Serotonin transporter gene and risk for bipolar affective disorder : an association study in Spanish population. *Biol Psychiatry* 1998, **43** : 843-847

GUZE SB, CLONINGER CR, MARTIN RL, CLAYTON PJ. A follow-up and family study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40 :** 1273-1276

HAGERMAN R, AMIRI K, CONSITER A. Fragile X checklist. *Am J Hum Genet* 1991, **38** : 283-287

HALEEM DJ. Serotoninergic functions in rat brain : sex related differences and re sponses to stress. PhD Thesis, University of London, 1988

HALFON O, ALBERT E, MOUREN-SIMEONI MC, DUGAS M. L'anorexie mentale prépubère. À propos d'une observation clinique. *Neuropsychiatrie de l'Enfance* 1989, **37** : 191-196

HALLMAYER J, MAIER W, ACKENHEIL M, ERTL MA, SCHMIDT S et coll. Evidence against linkage of schizophrenia to chromosome 5q11-q13 markers in systematically ascer tained families. *Biol Psychiatry* 1992, **31** : 83-94

HALLMAYER J, PINTADO E,LOTSPEICH L, SPIKER D, MCMAHON W et coll. Molecular analysis and test of linkage between the FMR-1 gene and infantile autism in multi plex families. *Am J Hum Genet* 1994, **55** : 951-959

HALLMAYER J, HEBERT JM, SPIKER D, LOTSPEICH L, MCMAHON WM et coll. Autism and the X chromosome. Multipoint sib-pair analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996a, **53** : 985-989

HALLMAYER J, SPIKER D, LOTSPEICH L, MCMAHON WM, PETERSEN PB et coll. Male-to male transmission in extended pedigrees with multiple cases of autism. *Am J Med Genet* 1996b, **67** : 13-18

HARRINGTON RC, FUDGE H, RUTTER ML, BREDENKAMP D, GROOTHUES C, PRIDHAM J. Child and adult depression : a test of continuities with data from a family study. *Br J Psychiatry* 1993, **162** : 627-633

HARRIS EL, NOYES R, CROWE RR, CHAUDHRY DR. A family study of agoraphobia. Report of a pilot study. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 1061-1064

HAUSER P, ZAMETKIN A, MARTINEZ P et coll. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Eng J Med* 1993, **328** : 997-1001

HAWI Z, MYNETT-JOHNSON L, GILL M, MURPHY V, STRAUBL R et coll. Pseudoautosomal gene : possible association with bipolar males but not schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1999, **9** : 129-134

HAWI Z, MCCARRON M, KIRLEY A, DALY G, FITZGERALD M, GILL M. No association of the dopamine DRD4 receptor gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 268-272

HEFFRONET W, MARTIN C, WELSH R. Attention deficit disorders in three pairs of monozygotic twins : a case report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984, **23** : 299-301

HERAULT J, PERROT A, BARTHELEMY C, BÜCHLER M, CHERPI C et coll. Possible assoca tion of C-Harvey-Ras-I (HRAS-1) marker with autism. *Psychiatry Res* 1993, **46** : 261-267

HÉRAULT J, PETIT E, MARTINEAU J, PERROT A, LENOIR P et coll. Autism and genetics : clinical approach and association study with two markers of HRAS. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 276-281

HERPERTZ-DAHLMANN B. Familiäre belastungen mit affektiven erkrankungen von patienten mit anorexia nervosa. *Z Kinder Jugendpsychiat* 1988, **16** : 14-19

HESTON LL. The genetics of schizophrenic and schizoid disea. *Science* 1970, **167** : 249-56

HILL A, BLUNDEL JE. Sensitivity of the appetite control system in obese subjects to nutritional serotoninergic challenges. *Int J Obes* 1990, **14** : 219-233

HINNEY A, ZIEGLER A, NOTHEN M, REMSCHMIDT H, HEBEBRAND J. 5-HT2A receptor gene polymorphism, anorexia nervosa, and obesity. *Lancet* 1997, **350** : 1324-25

HOEK HW. Review of the epidemiological studies of eating disorders. *Int Rev Psychiatry* 1993, **5** : 61-74

HOLLAND AJ, HALL A, MURRAY R, RUSSELL GFM, CRISP AH. Anorexia nervosa : a study of 34 pairs of twins and one set of triplets. *Br J Psychiat* 1984, **145** : 414-419

HORI H, OHMORI O, SHINKAI T, KOJIMA H, OKANO C et coll. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia : relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2000, **23** : 170-177

HOTOPF M, BOLTON P. A case of autism associated with partial tetrasomy 15. *J Autism Dev Disord* 1995, **25** : 41-49

HRANILOVIC D, SCHWAB SG, JERNEJ B, KNAPP M, LERER B et coll. Serotonin transporter gene and schizophrenia : evidence for association/linkage disequilibrium in families with affected siblings. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 91-95

HUDSON JI, POPE HG JR, JONAS JM, YURGELUN-TODD D. A family history of anorexia nervosa and bulimia. *Br J Psychiatry* 1983, **142** : 133-138

HUDSON JI, POPE H, JONAS JM. Psychosis in anorexia nervosa and bulimia. *Br J Psychiatry* 1984, **145** : 420-423

HUGHES C, PLUMET MH, LEBOYER M. Towards a cognitive phenotype for autism : increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40** : 705-718

HUSTED J, SCUTT LE, BASSETT AS. Paternal transmission and anticipation in schizo phrenia. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 156-162

INOUYE E. Similarity and dissimilarity of schizophrenia in twins. *In* : Proceedings of the third world congress of psychiatry, Montreal, University of Toronto Press, 1963

INTERNATIONAL MOLECULAR GENETIC STUDY OF AUTISM CONSORTIUM. A full link age screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1998, **7** : 571-578

JACOBSEN NJ, FRANKS EK, OWEN MJ, CRADDOCK NJ. Mutational analysis of phospholi pase A2A : a positional candidate susceptibility gene for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 274-9

JEFFRIES FM, REISS AL, BROWN WT, MEYERS DA, GLICKSMAN AC et coll. Bipolar spec trum disorder and fragile X syndrome : a family study. *Biol Psychiatry* 1993, **33** : 213-6

JIANG S, XIN R, WU S, QIAN Y, REN D et coll. Association between attention deficit hyperactivity disorder and the DXS7 locus. *Am J Med Genet* 1999, **96** : 289-292

JONES DL, FOX MM, BABIGIAN HM, HUTTON HE. Epidemiology of anorexia nervosa in Monroe County, New York : 1960-1976. *Psychosom Med* 1985, **42** : 551-558

JOOBER R, BENKELFAT C, BRISEBOIS K, TOULOUSE A, LAFRENIÈRE RG et coll. Lack of association between the hSKCa3 channel gene CAG polymorphism and schizophre nia. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 154-157

JORDE LB, HASSTEDT SJ, RITVO ER, MASON-BROTHERS A, FREEMAN BJ et coll. Complex segregation analysis of autism. *Am J Hum Genet* 1991, **49** : 932-8

KALLMANN FJ. Heredity in Health and mental disorder. New York : WW Norton & Company. 1953

KASSET JA, GERSHON ES, MAXWELL ME, GUROFF JJ, KAZUBA DM et coll. Psychiatric disorders in the first-degree relatives of probands with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1989, **146** : 1468-1471

KATILA H, HANNINEN K, HURME M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 179-181

KAUFMANN CA, SUAREZ B, MALASPINA D, PEPPLE J, SVRAKIC D et coll. NIMH Genetics Initiative Millenium Schizophrenia Consortium : linkage analysis of African-American pedigrees. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 282-9

KAY DWK, LEIGH D. The natural history, treatment and prognosis of anorexia nervosa based on a study of 38 patients. *J Ment Sci* 1954, **100** : 411-31

KELSOE JR, SADOVNICK AD, KRISTBJARNARSON H, BERGESCH P, MROCZKOWSKI PARKER Z et coll. Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 533-40

KENDLER KS, ROBINETTE CD. Schizophrenia in the national academy of sciences-national research council twin registry : a 16 year update. *Am J Psychiatry* 1983, **140** : 1551-1563

KENDLER KS, WALSH D. Gender and schizophrenia. Results of an epidemiologically-based family study. *Br J Psychiatry* 1995, **167** : 184-192

KENDLER KS, GRUENBERG AM, TSUANG MT. Psychiatric illness in first-degree relatives of schizophrenic and surgical control patients. A family study using DSM-III criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1985a, **42** : 770-779

KENDLER KS, MASTERSON CC, DAVIS KL. Psychiatric illness in first-degree relatives of patients with paranoid psychosis, schizophrenia and medical illness. *Br J Psychiatry* 1985b, **147 :** 524-531

KENDLER KS, GRUENBERG AM, TSUANG MT. A DSM-III family study of the non schizophrenic psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 1098-105

KENDLER KS, NEALE MC, KESSLER RC, HEATH AC, EAVES LJ. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments ? *Arch Gen Psychiatry* 1992a, **49** : 716-722

KENDLER K, NEALE M, KESSLER R, HEATH A, EAVES L Childhood parental loss and adult psychopathology in women. A twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry* 1992b, **49** : 109-116

KENDLER K, WALTERS E, NEALE M, KESSLER R, HEATH A, EAVES L. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalised anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 374-383

KENDLER KS, MACLEAN CJ, O'NEILL FA, BURKE J, MURPHY B et coll. Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1534-40

KENDLER KS, BULIK CM, SILBERG J, HETTEMA JM, MYERS J, PRESCOTT CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 953-959

KETY SS, ROSENTHAL D, WENDER PH, SCHULSINGER F, JACOBSEN B. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizo phrenic : a preliminary report based on psychiatric interviews. *In* : Genetic research in psychiatry, FIEVE R, ROSENTHAL D, BRILL H eds. Universit Press, Baltimore 1975 : 147-165

KIPMAN A, GORWOOD P, MOUREN-SIMÉONI MC, ADÈS J. Genetic factors in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry* 1999, **14** : 189-198

KLAUCK SM, POUSTKA F, BENNER A, LESCH KP, POUSTKA A. A Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism ? *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 2233-2238

KNIGHT SJ, REGAN R, NICOD A, HORSLEY SW, KEARNEY L et coll. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999, **354** : 1676-1681

KOTLER M, COHEN H, SEGMAN R, GRITSENKO I, NEMANOV L et coll. Excess dopamine D4 receptor (DRD4) exon III seven repeat allele in opioïd-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 251-254

KOTLER M, MANOR I, SEVER Y, EISENBERG J, COHEN H et coll. Failure to replicate an excess of the long dopamine D4 exon III repeat polymorphism in ADHD in a family-based study. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 278-281

KOVACS M, DEVLIN B, POLLOCK M, RICHARDS C, MUKERJI P. A controlled family history study of childhood-onset depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 613-623

KREBS MO, SAUTEL F, BOURDEL MC, SOKOLOFF P, SCHWARTZ JC et coll. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 337-41

KRINGLEN E. Heridity and environment in the functional psychoses. London, Heine mann, 1967

KUMRA S, WIGGS E, KRASNEWICH D, MECK J, SMITH AC et coll. Brief report : association of sex chromosome anomalies with childhood-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 292-296

KUNUGI H, VALLADA HP, SHAM PC, HODA F, ARRANZ MJ et coll. Catechol-O methyltransferase polymorphisms and schizophrenia : a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 1997, **7** : 97-101

KUNUGI H, ISHIDA S, KATO T, SAKAI T, TATSUMI M, HIROSE T, NANKO S. No evidence for an association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 774-776

KUSHNER M, THOMAS A, BARTELS K, BEITMAN B. (1992) Panic disorder history in the families of pateitns with angiographically normal coronary arteries. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1563-7

KUTCHER S, MARTON P. Affective disorders in first-degree relatives of adolscent onset bipolars, unipolars, and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 75-78

LACHMAN H, PAPOLOS D, SAITO T, YU Y, SZUMLANSKI C, WEISHILBOUM R. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics : description and functional poly morphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 243-250

LACHMAN HM, MORROW B, SHPRINTZEN R, VEIT S, PARSIA SS et coll. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiat ric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 468-472

LAHOSTE G, SWANSON J, WIGAL S, GLAHE C, WIGAL T et coll. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996, **1** : 121-124

LARSON CA, NYMAN GE. Differential fertility in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1973, **49** : 272-80

LAURENT C, ZANDER C, THIBAUT F, BONNET-BRILHAULT F, CHAVAND O et coll. Antici pation in schizophrenia : no evidence of expanded CAG/CTG repeat sequences in French families and sporadic cases. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 342-346

LAVAL SH, DANN JC, BUTLER RJ, LOFTUS J, RUE J et coll. Evidence for linkage to psychosis and cerebral asymmetry (relative hand skill) on the X chromosome. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 420-427

LEBOYER M, BELLIVIER F, MCKEON P, ALBUS M, BORRMAN M et coll. Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings. *Psychiatry Res* 1998, **81** : 125-131

LEBOYER M, MALAFOSSE A, BOULARAND S, CAMPION D, GHEYSEN F et coll. Tyrosine hydroxylase polymorphisms associated with manic-depressive illness. *Lancet* 1990, **335** : 1219

LEBOYER M, GORWOOD P, CAMPION D. Facteurs héréditaires dans la schizophrénie. *Editions techniques. Encycl Méd Chir* (Paris-France) Psychiatrie 1993, 37-290-A-10, 8 p

LEBOYER M, LEPINE JP. L'anxiété est-elle héréditaire ? *Encéphale* 1993, **14** : 49-52

LECKMAN JF, WEISSMAN MM, MERIKANGAS KR, PAULS DL, PRUSOFF BA. Panic disorder nad major depression. Increased risk of depresion, alcoholism, panic, and phobic disorders in families of depressed probands with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 1055-1060

LENANE MC, SWEDO S, LEONARD H, PAULS D, SCEERY W, RAPOPORT J. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compul sive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 407-412

LEONARD H, LENANE M, SWEDO S, RETTEW D, GERSHON E, RAPOPORT J. Tics and Tourette's disorder : a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1244-1251

LESCH KP, GROSS J, FRANZEK E, WOLOZIN BL, RIEDERER P, MURPHY DL. Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1995, **37** : 215-223

LESCH KP, BENGEL D, HEILS A, SABOL SZ, GREENBERG BD, PETRI S, BENJAMIN J, MULLER CR, HAMER DH, MURPHY DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996, **274** : 1527-1531

LESCH K, MOE'SSNER R. Genetically driven variation in serotonin uptake : is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders ? *Biol Psychiatry* 1998, **44** : 179-192

LEVINSON DF, MOWRY BJ, SHARPE L, ENDICOTT J. Penetrance of schizophrenia-related disorders in multiplex families after correction for ascertainment. *Genet Epidemiol* 1996, **13** : 11-21

LEVINSON DF, MAHTANI MM, NANCARROW DJ, BROWN DM, KRUGLYAK L et coll. Genome scan of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 741-750

LEVY AB, DIXON KN. The relationship between anorexia nervosa and depression : a reevaluation. *Int J Eat Disord* 1985, **4** : 38-405

LEVY DN. Maternal overprotection. *Psychiatry* 1938, **1** : 561

LEVY F, HAY D, MCSTEPHEN M, WOOD C, WALDMAN I. Attenion-deficit hyperactivity disorder. A category or a continuum ? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 737-744

LI T, SHAM PC, VALLADA H, XIE T, TANG X, MURRAY RM et coll. Preferential transmis sion of the high activity allele of COMT in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1996a, **6** : 131-133

LI T, VALLADA H, BELL R, LIU X, XIE T, COLLIER DA. CNTF and psychiatric disorders. *Nat Genet* 1996b, **13** : 143-144

LI G, SILVERMAN JM, SMITH CJ, ZACCARIO ML, WENTZEL-BELL C et coll. Validity of the family history method for identifying schizophrenia-related disorders. *Psychiatry Res* 1997, **70** : 39-48

LI T, D BALL, J ZHAO, RM MURRAY, X LIU et coll. Family-based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes : application to a potential locus for schizo phrenia at chromosome 22q11. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 77 – 84

LICHTER J, BARR C, KENNEDY J, VAN TOL H, KIDD K, LIVAK K. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Mol Genet* 1993, **2** : 767-773

LILENFELD L, KAYE W, GREENO C, MERIKANGAS K, PLOTNICOV K et coll. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Psychiatric disorder in first degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 603-610

LIU C, BADNER JA, CHRISTIAN SL, GUROFF JJ, DETERA-WADLEIGH SD et coll. Fine mapping supports previous linkage evidence for a bipolar disorder susceptibility locus on 13q32. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 375-80

LIVINGSTON R, NUGENT H, RADER L, SMITH G. Family histories of depressed and severly anxious children. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 1497-1499

LOGUE CM, CROWE RR, BEAN JA. A family study of anorexia nervosa and bulimia. *Compr Psychiatry* 1989, **30** : 179-188

LOPEZ R. Hyperactivity in twins. *Can Psych Assoc Journal* 1965, **10** : 421-426

LORD C, SCHOPLER E, REVECKI D. Sex differences in autism. *J Autism Dev Disord* 1982, **12** : 317-330

LOTTA T, VIDGREN J, TILGMANN C, ULMANEN I, MELEN K et coll. Kinetics of human soluble and membrane bound catechol-O-methyltransferase : A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995, **34** : 4202-4210

LUBS H. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969, **21** : 231-244

LUCOTTE G, LANDOULSI A, BERRICHE S, DAVID F, BABRON MC. Manic depressive illness is linked to factor IX in a French pedigree. *Ann Genet* 1992, **35** : 93-5

LUXENBERGER H. Vorläufiger Bericht über psychiatrisch Serienun terschungen an Zwillingen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1928, **116** : 297-326

MAESTRINI E, LAI C ; MARLOW A, MATTHEWS N, WALLACE S et coll. Serotonin trans porter (5-HTT) and gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta3 (GABRB3) gene polymorphisms are not associated with autism in the IMGSA families. The international molecular genetic study of autism consortium. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 492-496

MAGBERG B, KYLLERMAN M. Epidemiology of mental retardation. A Swedish survey. *Brain Dev* 1983, **5** : 441-449

MAIER W, SCHMIDT F, SCHWAB SG, HALLMAYER J, MINGES J et coll. Lack of linkage between schizophrenia and markers at the telomeric end of the pseudoautosomal region of the sex chromosomes. *Biol Psychiatry* 1995, **37** : 344-347

MAIER W, MINGES J, ECKSTEIN N, BRODSKI C, ALBUS M et coll. Genetic relationship between dopamine transporter gene and schizophrenia : linkage and association. *Schizophr Res* 1996, **20** : 175-180

MALAFOSSE A, LEBOYER M, D'AMATO T, AMADEO S, ABBAR M et coll. Manic depressive illness and tyrosine hydroxylase gene : linkage heterogeneity and association. *Neurobiol Dis* 1997, **4** : 337-349

MALONEY MJ, SHEPAHRD-SPIRO P. Eating attitudes and behaviours of anorexia nervosa patients and their sisters. *Gen Hosp Psychiatry* 1983, **5** : 285-288

MANN JJ, MALONE KM, NIELSEN DA, GOLDMAN D, ERDOS J, GELERNTER J. Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1451-1453

MANT R, WILLIAMS J, ASHERSON P, PARFITT E, MCGUFFIN P, OWEN MJ. Relationship between homozygosity at the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1994, **54** : 21-26

MANUCK SB, FLORY JD, FERRELL RE, DENT KM, MANN JJ, MULDOON MF. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 603-614

MARTIN N, JARDINE R, ANDREWS G, HEATH A. Anxiety disorders and neuroticism : are there genetic factors specific to panic ? *Acta Psychiatr Scand* 1988, **77** : 698-706

MAZIADE M, RAYMOND V, CLICHE D, FOURNIER JP, CARON C et coll. Linkage results on 11Q21-22 in Eastern Quebec pedigrees densely affected by schizophrenia. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 522-528

MAZIADE M, BISSONNETTE L, ROUILLARD E, MARTINEZ M, TURGEON M et coll. 6p24-22 region and major psychoses in the Eastern Quebec population. Le Groupe IREP. *Am J Med Genet* 1997a, **74** : 311-318

MAZIADE M, MARTINEZ M, RODRIGUE C, GAUTHIER B, TREMBLAY G et coll. Childhood/early adolescence-onset and adult-onset schizophrenia. Heterogeneity at the dopamine D3 receptor gene. *Br J Psychiatry* 1997b, **170** : 27-30

MBAREK O, MAROUILLAT S, MARTINEAU J, BARTHELEMY C, MUH JP, ANDRES C. Association study of the NF1 gene and autistic disorder. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 729-732

MCDONALD A. Severely retarded children in Quebec : prevalence, causes and care. *Am J Ment Defic* 1973, **78** : 205-215

MCGUFFIN P, KATZ R. Nature, nurture and affective disorder. *In* : The Biology of depression. Deakin JFW, ed, London : Gaskell Press, 1986

MCINNIS M, MCMAHON F, CHASE G, SIMPSON S, ROSS C, DEPAULO J. Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1993, **53** : 385-390

MCMAHON FJ, STINE OC, MEYERS DA, SIMPSON SG, DEPAULO JR. Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1995, **56** : 1277-1286

MEADOR WOODRUFF JH, GRANDY DK, VAN TOL HH, DAMASK SP, LITTLE KY et coll. Dopamine receptor gene expression in the human medial temporal lobe. *Neuropsychopharmacology* 1994, **10** : 239-248

MEL H, HOROWITZ R, OHEL N, KRAMER I, M KOTLER et coll. Addictional evidence for an association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III seven-repeat allele and substance abuse in opioid dependent subjects : relationship of treatment retention to genotype and personality. *Addict Biol* 1998, **3** : 473-481

MELONI R, LEBOYER M, BELLIVIER F, BARBE B, SAMOLYK D et coll. Association of manic depressive illness with tyrosine hydroxylase microsatelitte marker. *Lancet* 1995, **345** : 932

MENDLEWICZ J, FLEISS JL, FIEVE RR. Evidence for X-linkage in the transmission of manic-depressive illness. *JAMA* 1972, **222** : 1624-7

MENDLEWICZ J, SIMON P, SEVY S, CHARON F, BROCAS H et coll. Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression. *Lancet* 1987, **1** : 1230-2

MENDLEWICZ J, PAPADIMITRIOU G, WILMOTTE J. Family study of panic disorder : com parison with generalized anxiety disorder, major depression and normal subjects. *Psychiatr Genet* 1993, **3** : 73-78

MITCHELL JE, LAINE DE, MORLEY JE, LEVINE AS. Naloxone but not CCK may attenuate binge eating behavior in patients with the bulimia syndrome. *Biol Psychiatry* 1986, **21** : 139-140

MITCHELL J, MCCAULEY E, BURKE P, CALDERON R, SCHLOREDT K. Psychopathology in parents of depressed children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 352-357

MOISES HW, YANG L, LI T, HAVSTEEN B, FIMMERS R et coll. Potential linkage disequilib rium between schizophrenia and locus D22S278 on the long arm of chromosome 22. *Am J Med Genet* 1995a, **60** : 465-467

MOISES HW, YANG L, KRISTBJARNARSON H, WIESE C, BYERLEY W et coll. An interna tional two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nat Genet* 1995b, **11** : 321-324

MOORE DC. Amitriptyline therapy in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1977, **134** : 1303-1304

MORGAN HG, RUSSEL GFM. Value of family background and clinical features as predic tors of long term outcome in anorexia nervosa. Four years follow-up study of 41 pa tients. *Psychol Med* 1975, **5** : 355

MORRIS AG, GAITONDE E, MCKENNA PJ, MOLLON JD, HUNT DM. CAG repeat expansions and schizophrenia : association with disease in females and with early age-at-onset. *Hum Mol Genet* 1995, **4** : 1957-1961

MORISSETTE J, VILLENEUVE A, BORDELEAU L, ROCHETTE D, LABERGE C et coll. Genome-wide search for linkage of bipolar affective disorders in a very large pedigree derived from a homogeneous population in Quebec points to a locus of major effect on chromosome 12q23-q24. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 567-87

MORRISON J, STEWART M. A family study of the hyperactive child syndrome. *Biol Psychiatry* 1971, **3** : 189-195

MORS O, EWALD H, BLACKWOOD D, MUIR W. Cytogenetic abnormalities on chromo some 18 associated with bipolar affective disorder or schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997, **170** : 278-280

MOWRY BJ, NANCARROW DJ, LENNON DP, SANDKUIJL LA, CROWE RR et coll. Schizo phrenia susceptibility and chromosome 6p24-22. *Nat Genet* 1995, **11** : 233-234

MUGLIA P, JAIN U, MACCIARDI F, KENEDY J. Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet 2000*, **96** : 273-277

MULLEY J, YU S, LOESCH D, HAY D, DONNELY A et coll. FRAXE and mental retardation. *J Med Genet* 1995, **32** : 162-169

MURRAY KT, SINES JO. Parsing the genetic and nongenetic variance in children depressive behavior. *J Affect Disord* 1996, **38** : 23-34

MURPHY KC, JONES LA, OWEN MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 940-945

MUTCHLER K, CROWE RR, NOYES R, WESNER RW. Exclusion of the tyrosine hydroxylase gene in 14 panic disorder pedrigrees. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 1367-1369

NACMIAS B, RICCA V, TEDDE A, MEZZANI B, ROTELLA CM et coll. 5-HT2A receptor gene polymorphisms in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neurosci Lett* 1999, **277** : 134-6

NADDER T, SILPERG J, EAVES L, MAES H, MEYAR J. Genetic aspects of ADHD symptoma tologyon 7 to 19-year old twins. Results from a telephone survey. *Behav Genet* 1998, **18** : 89-100

NANKO S, HATTORI M, IKEDA K, SASAKI T, KAZAMATSURI H et coll. Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1993, **341** : 689-90

NEEDLEMAN HL, WABER D. Amitriptyline in patients with anorexia nervosa. *Lancet* 1976, **2** : 580

NEMEROFF C. Neurotensin per chance an endogenous neuroleptic ? *Biol Psychiatry* 1980, **15** : 283-302

NESTADT G, SAMUELS J, RIDDLE M, BIENVENU OJ, LIANG KY et coll. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 358-63

NEUMAN RJ, GELLER B, RICE JP, TODD RD. Increased prevalence and earlier onset of mood disorders among relatives of prepubertal versus adult probands. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 466-473

NICOLSON R, GIEDD JN, LENANE M, HAMBURGER S, SINGARACHARLU S et coll. Clinical and neurobiological correlates of cytogenetic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1575-1579

NISHIGUCHI N, SHIRAKAWA O, ONO H, HASHIMOTO T, MAEDA K. Novel polymorphism in the gene region encoding the carboxyl-terminal intracellular domain of the NMDA receptor 2B subunit : analysis of association with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1329-1331

NÖTHEN M,CICHON S, HEMMER S, HEBEBRAND J, REMSCHMIDT H et coll. Human dopamine D4 receptor gene : frequent occurrence of a null allele and observation of homozygosity. *Hum Mol Genet* 1994, **3** : 2207-2212

NÖTHEN MM, CICHON S, EGGERMANN K, PROPPING P, KNAPP M et coll. CNTF and psychiatric disorders. *Nat Genet* 1996, **13** : 142-1453

NÖTHEN MM, CICHON S, ROHLEDER H, HEMMER S, FRANZEK E et coll. Evaluation of linkage of bipolar affective disorder to chromosome 18 in a sample of 57 German families. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 76-84

NOYES R, CROWE RR, HARRIS EL, HAMIA BJ, MCCHESNEY CM, CHAUDHRY DR. Relation ship between panic disorder and agoraphobia. A family study. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 227-232

NOYES R, CLARKSON C, CROWE RR, YATES WR, MCCHESNEY CM. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1987, **144** : 1019-1024

NYLANDER P, ENGSTRÖM C, CHOTAI J, WAHLSTRÖM J, ADOLFSSON R. Anticipation in Swedish families with bipolar affective disorder. *J Med Genet* 1994, **9** : 686-689

O'DONOVAN MC, GUY C, CRADDOCK N, MURPHY KC, CARDNO AG et coll. Expanded CAG repeats in schizophrenia and bipolar disorder. *Nat Genet* 1995, **10** : 380-381

O'DONOVAN MC, GUY C, CRADDOCK N, BOWEN T, MCKEON P et coll. Confirmation of association between expanded CAG/CTG repeats and both schizophrenia and bipo lar disorder. *Psychol Med* 1996, **26** : 1145-53

OBERLÉ I, ROUSSEAU F, HEITZ D, KRETZ C, DEVYS D et coll. Instability of a 550-base pair DANN segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991, **252** : 1097-1102

OHARA K, XU HD, MORI N, SUZUKI Y, XU DS et coll. Anticipation and imprinting in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 760-766

PAIK I, TOH K, KIM J, LEE C. TPH gene may be associated with suicidal behavior, but not with schizophrenia in the Korean population. *Hum Hered* 2000, **50** : 365-369

PAULS DL, NOYES R JR, CROWE RR. The familial prevalence in second-degree relatives of patients with anxiety neurosis (panic disorder). *J Affect Disord* 1979, **1** : 279-85

PAULS DL, ALSOBROOK JP, GOODMAN W, RASMUSSEN S, LECKMAN JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 76-84

PEKKARINEN P, TERWILLIGER J, BREDBACKA PE, LÖNNQVIST J, PELTONEN L. Evidence of a predisposing locus to bipolar disorder on Xq24-q27.1 in an extended Finnish pedi gree. *Genome Res* 1995, **5** : 105-115

PÉREZ DE CASTRO I, SANTOS J, TORRES P, VISEDO G, SAIZ RUIZ J et coll. A weak association between TH and DRD2 genes and bipolar affective disorder in a Spanish sample. *J Med Genet* 1995, **32** : 131-134

PHILIP E, PIRKE KM, KELLNER MB, KREIG JC. Disturbed cholecystokinin secretion in patients with eating disorders. *Life Sci* 1991, **48** : 2443-2450

PHILIPPE A, MARTINEZ M, GUILLOUD-BATAILLE M, GILLBERG C, RASTAM M et coll. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris autism research international sibpair study. *Hum Mol Genet* 1999, **8** : 805-812

PICKLES A, BOLTON P, MCDONALD H, BAILEY A, LECOUTEUR A et coll. Latent class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error : a twin family history study of autism. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 717-726

PIKE A, MCGUIRE S, HETHERINGTON EM, REISS D, PLOMIN R. Family environment and adolescent depressive symptoms and antisocial-behavior-a multivariate. *Dev Psychol* 1996, **32** : 590-603

PIKE A, PLOMIN R. Importance of nonshared environmental factors for childhood and adolescent psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1996, **35** : 560-570

PIVEN J, GAYLE J, CHASE GA, FINK B, LANDA R et coll. A family history study of neuropsychiatric disorders in the adult siblings of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 177-83

PIVEN J, CHASE G, LANDA R, WZOREK M, GAYLE J et coll. Psychiatric disorders in the parents of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991 **30** : 471-478

PIVEN J, WZOREK M, LANDA R, LAINHART J, BOLTON P et coll. Personality caracteristics of the parents of the parents of autistic individuals. *Psychol Med* 1994, **24** : 783-795

PIVEN J, PALMER P, LANDA R, SANTANGELO S, JACOBI D, CHILDRESS D. Personality and language characteristics in parents from multiple incidence autism families. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 398-411

PIVEN J, PALMER P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype : evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 557-563

PLOMIN R, NESSELROADE J. Behavioral genetics and personality change. Special issue : Biological foundations of personality : Evolution, behavioural genetics, and psycho physiology. *J Pers* 1990, **58** : 191-220

PLOMIN R, COON H, CAREY G, DEFRIES J, FULKER D. Parent-offspring and sibling adop tion analysis of parental ratings of temperament in infancy and childhood. *J Pers* 1991, **59** : 705-732

POPE HG, JONES JM, COHEN BM, LIPINSKI JF. Failure to find evidence of schizophrenia in first-degree relatives of schizophrenic probands. *Am J Psychiatry* 1982, **139** : 826-828

PRESCOTT CA, AGGEN SH, KENDLER KS. Sex-specific genetic influences on the comor bidity of alcoholism and major depression in a population-based sample of US twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 803-811

PRZKORA R, FALKAI P, VON DEIMLING A, WIESTLER OD, ALBUS M et coll. Analysis of a polymorphism in the tuberous sclerosis (TSC2) gene does not predispose to schizo phrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998, **248** : 314-315

PUIG-ANTICH J, GOETZ D, DAVIES M, KAPLAN T, DAVIES S et coll. A controlled family history of prepubertal major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 406-418

PULVER A, KARAYIORGOU M, WOLYNIEC P, LASSETER V, KASCH L et coll. Sequential strategy to identify susceptibility gene for schizophrenia : report of potential linkage on chromosome 22q12-13.1 : part I. *Am J Med Genet* 1994, **54** : 36-43

PULVER AE, LASSETER VK, KASCH L, WOLYNIEC P, NESTADT G et coll. Schizophrenia : a genome scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 252-260

PYLE RL, MITCHELL JE, ECKERT ED. Bulimia : a report of 34 cases. *J Clin Psychiatry* 1981, **42** : 60-64

RASMUSSEN S, TSUANG M. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 317-322

REFETOFF S, WEISS R, USALA S. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993, **14** : 348-399

REICH T, JAMES JW, MORRIS CA. The use of multiple thresholds in determining the mode of transmission of semi-continuous traits. *Ann Hum Genet* 1972, **36** : 163-183

REICH J, YATES W. Family history of psychiatric disorders in social phobia. *Compr Psychiatry* 1988, **29** : 72-75

RENDE R, PLOMIN R, REISS D, HETHERINGTON E. Genetic and environmental influences on depressive symptomatology in adolescence : Individual differences and extreme scores. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 1387-1398

RENDE R, WEISSMAN M, RUTTER M, WICKRAMARATNE P, HARRINGTON R, PICKLES A. Psychiatric disorders in the relatives of depressed probands. II. Familial loading for comorbid non-depressive disorders based upon proband age of onset. *J Affect Disord* 1997, **42** : 23-28

RICE JP, GOATE A, WILLIAMS JT, BIERUT L, DORR D et coll. Initial genome scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees : chromosomes 1, 6, 8, 10, and 12. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 247-253

RIDDLE M, SCAHILL L, KING R, HARDIN M, TOWBIN K et coll. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents : phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 766-772

RIDLEY RM, FRITH CD, CROW TJ, CONNEALLY PM. Anticipation in Huntington's disease is inherited through the male line but may originate in female. *J Med Genet* 1988, **25** : 589-595

RIETSCHEL M, NOTHEN MM, ALBUS M, MAIER W, MINGES J et coll. Dopamine D3 receptor Gly9/Ser9 polymorphism and schizophrenia : no increased frequency of homozygosity in German familial cases. *Schizophr Res* 1996, **20** : 181-186

RIETSCHEL M, SCHORR A, ALBUS M, FRANZEK E, KREINER R et coll. Association study of the tryptophan hydroxylase gene and bipolar affective disorder using family-based internal controls. *Am J Med Genet* 2000, **96 :** 310-311

RILEY BP, TAHIR E, RAJAGOPALAN S, MOGUDI CARTER M, FAURE S et coll. A linkage study of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit gene loci and schizophrenia in southern African Bantu-speaking families. *Psychiatr Genet* 1997, **7** : 57-74

RISCH N. Linkage strategies for genetically complex traits. 1. Multilocus models. *Am J Hum Genet* 1990, **46** : 222-228

RISCH N, SPIKER D,LOTSPEICH L, NOURI N, HINDS D et coll. A genomic screen of autism : evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999, **65** : 493-507

RITVO ER, JORDE LB, MASON-BROTHERS A, FREEMAN BJ, PINGREE C et coll. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism : recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry*. 1989, **146** : 1032-6

RIVINIUS TM, BIEDERMAN J, HERZOG DB. Anorexia nervosa and affective disorders : A controlled family history study. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1414-1418

ROSANOFF AJ, HANDY LM, PLESET IR, BRUSH S. The etiology of so-called schizophrenic psychoses. *Am J Psychiatry* 1934, **91** : 247-286

ROSENTHAL D. Some factors associated with concordance and discordance with respect to schizophrenia in monozygotic twins. *J Nerv Ment Dis* 1959, **129** : 1-10

ROTONDO A, SCHUEBEL KE, NIELSEN DA, MICHELLI S, LEZZA A et coll. Tryptophan hydroxylase promoter polymorphisms and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 99S

ROTONDO A, SCHUEBEL K, BERGEN A, ARAGON R, VIRKKUNEN M et coll. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 360-368

ROUYER F, SIMMLER MC, VERGNAUD G, JOHNSSON C, LEVILLIERS J, PETIT C, WEISSEN BACH J. The pseudoautosomal region of the human sex chromosomes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986, **51** : 221-228

ROWE D, STEVER C, GIEDINGHAGEN L, GARD J, CLEVELAND H et coll. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 419-426

ROWLAND NE. Effect of continuous infusions of dexfenfluramine on food intake, body weight and brain amines in rats. *Life Sci* 1986, **39** : 2581-2586

RUTHERFORD J, MCGUFFIN P, KATZ RJ, MURRAY RM. Genetic influences on eating attitudes in a normal female twin population. *Psychol Med* 1993, **23** : 425-36

SASAKI T, MATSUSHITA M, NANKO S, FUKUDA R, KENNEDY JL, TOKUNAGA K. Schizo phrenia and the HLA-DRB1 gene in the Japanese population. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 771-773

SCHEPANK HGF. Anorexia nervosa : zwillings kasuistik über ein seltenes krankheits bild. *In :* Ursprunge Seelisch Bedingter Krankheiten. Vol 2. HEIGL-EVERS A, SHEPANK H, eds. Gottingen, West Germany, Verlag für Medizinische Psychologie in Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, 1981

SCHMITZ S, FULKER DW, MRAZEK DA. Problem behavior in early and middle child hood : an initial behavior genetic analysis. *J Child Psychol* 1995, **36** : 1443-1458

SCHROER RJ, PHELAN MC, MICHAELIS RC, CRAWFORD EC, SKINNER S et coll. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Med Genet* 1998, **76** : 327-336

SCHURHOFF F, STEVANIN G, TROTTIER Y, BELLIVIER F, MOUREN SIMEONI MC et coll. A preliminary study on early onset schizophrenia and bipolar disorder : large poly glutamine expansions are not involved. *Psychiatry Res* 1997, **72** : 141-144

SCHWAB SG, ALBUS M, HALLMAYER J, HONIG S, BORRMANN M et coll. Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 6p by multipoint affected sib pair linkage analysis. *Nat Genet* 1995a, **11** : 325-327

SCHWAB SG, LERER B, ALBUS M, MAIER W, HALLMAYER J et coll. Potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q12-q13 : a replication study. *Am J Med Genet* 1995b, **60** : 436-443

SCHWAB SG, ECKSTEIN GN, HALLMAYER J, LERER B, ALBUS M et coll. Evidence sugges tive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 156-160

SCHWAB SG, HALLMAYER J, ALBUS M, LERER B, HANSES C et coll. Further evidence for a susceptibility locus on chromosome 10p14-p11 in 72 families with schizophrenia by non parametric linkage analysis. *Am J Med Genet* 1998a, **81** : 302-307

SCHWAB SG, HALLMAYER J, LERER B, ALBUS M, BORRMANN M et coll. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1998b **63** : 1139-1152

SHARMA A, KRAMER ML, WICK PF, LIU D, CHARI S et coll. D4 dopamine receptor mediated phospholipid methylation and its implications for mental illnesses such as schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 235-246

SHERMAN D, IACONO W, MCGUE M. Attention-deficit hyperactivity disorder dimen sions : a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 745-753

SHERMAN SL, JACOBS PA, MORTON NE, FROSTER-ISKENIUS U, HOWARD-PEEBLES PN et coll. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 1985, **68** : 289-299

SILBERG J, RUTTER M, MEYER J, MAES H, HEWITT J et coll. Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37** : 803-816

SILOVE D, MANICAVASAGAR V, O'CONNELL D, MORRIS-YATES A. Genetic factors in early separation anxiety : implications for the genesis of adult anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1995, **92** : 17-24

SILVERMAN JM, SIEVER LJ, HORVATH TB, COCCARO EF, KLAR H et coll. Schizophrenia related and affective personality disorder traits in relatives of probands with schizo phrenia and personality disorders. *Am J Psychiatry*. 1993, **150** : 435-42

SILVERMAN JM, GREENBERG DA, ALTSTIEL LD, SIEVER LJ, MOHS RC et coll. Evidence of a locus for schizophrenia and related disorders on the short arm of chromosome 5 in a large pedigree. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 162-171

SKRE I, ONSTAD S, TORGERSEN S, LYGREN S, KRINGLEN E. A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993, **88** : 85-92

SLATER E, SHIELDS J. Psychotic and Neurotic Illness in Twins. *In* : Medical research Council special report Series. Her Majesty's Stationery Office, London, 1953 : 278

SMALLEY S, ASARNOW R, SPENCE M. Autism and genetics : a decade of research. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 953-961

SMALLEY S, MCCRACKEN J, TANGUY P. Autism, affective disorders and social phobias. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 19-26

SMALLEY S, BAILEY J, PALMER G, PALMER C, CANTWELL D et coll. Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 427-430

SMART DE, BEUMONT PJV, GEORGE GCW. Some personality characteristics of patients with anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1976, **128** : 57

SMITH AB, PETERSON P, WIELAND J, MORIARTY T, DELISI LE. Chromosome 18 transloca tion (18 ;21) (p11.1 ;p11.1) associated with psychosis in one family. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 560-3

SNOW K, POUD L, HAGERMAN R, PERGOLIZZI R, ERSTER S, THIBODEAU S. Analysis of a CGG sequence at the FMR-1 locus in fragile X families and in the general population. *Am J Hum Genet* 1993, **53** : 1217-1228

SOLYOM L, FREEMAN RJ, THOMAS CD, MILES JE. the comparative psychopathology of anorexia nervosa. Obsessive-Compulsive disorder or phobia ? *Int J Eat Disord* 1983, **3** : 3-14

SOMMER SS, LIND TJ, HESTON LL, SOBELL JL. Dopamine D4 receptor variants in unre lated schizophrenic cases and controls. *Am J Med Genet* 1993, **48** : 90-93

SORBI S, NACMIAS B, TEDDE A, RICCA V, MEZZANI B, ROTELLA C. 5-HT2a promoter polymorphism in anorexia nervosa. *Lancet* 1998, **351** : 1785

STALLINGS MC, CHERNY SS, YOUNG SE, MILES DR, HEWITT JK, FULKER DW. The familial aggregation of depressive symptoms, antisocial behavior, and alcohol abuse. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 183-191

STEFFENBURG S, GILLBERG C, HELLGREN L, ANDERSSON L, GILLBERG I et coll. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 1989, **30** : 405-416

STEIN MB, CHARTIER MJ, KOZAK MV, KING N, KENNEDY JL. Genetic linkage to the serotonin transporter protein and 5HT2A receptor genes excluded in generalized social phobia. *Psychiatry Res* 1998, **81** : 283-91

STERN SL, DIXON KN NEMZER E, LAKE MD, SANSONE RA et coll. Affective disorder in the families of women with normal weight bulimia. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1224-1227

STERN SL, DIXON KN, SANSONE RA, LAKE MD, NEMZER E, JONES D. Psychoactive sub stance use disorder in relatives of patients with anorexia nervosa. *Compr Psychiatry* 1992, **33** : 207-212

STEVENSON J. Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behav Genet* 1992, **22** : 337-343

STINE OC, XU J, KOSKELA R, MCMAHON FJ, GSCHWEND M. Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent-of-origin effect. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 1384-1394

STINE OC, MCMAHON FJ, CHEN L, XU J, MEYERS DA et coll. Initial genome screen for bipolar disorder in the NIMH genetics initiative pedigrees : chromosomes 2, 11, 13, 14, and X. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 263-269

STRAUB RE, LEHNER T, LUO Y, LOTH JE, SHAO W et coll. A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q22.3. *Nat Genet* 1994, **8** : 291-6

STRAUB RE, MACLEAN CJ, O'NEILL FA, BURKE J, MURPHY B et coll. A potential vulner ability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22 : evidence for genetic hetero geneity. *Nat Genet* 1995, **11** : 287-293

STRAUB RE, MACLEAN CJ, O'NEILL FA, WALSH D, KENDLER KS. Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22- 31 in Irish families. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 148-155

STRAUB RE, MACLEAN CJ, MARTIN RB, MA Y, MYAKISHEV MV et coll. A schizophrenia locus may be located in region 10p15-p11. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 296-301

STROBER M, SALKIN B, BURROUGHS J, MORREL W. Validity of the bulimia-restricter distinction in anorexia nervosa : Parental personality characteristivcs and family psychiatric morbidity. *J Nerv Ment Dis* 1982, **170** : 345-351

STROBER M, MORRELL W, BURROUGHS J, SALKIN B, JACOBS C. A controled family study of anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 1985, **19** : 239-246

STROBER M, KATZ J. Depression in the eating disorders : A review and analysis of descriptive, family and biological findings. *In* : Diagnostic issues in anorexia nervosa and bulimia nervosa. GARNER DM, GARFINKEL PE, eds, New York : Brunner/Mazel, 1988

STROBER M, MORREL W, BURROUGHS J, LAMPERT C, DANFORTH H, FREEMAN R. A family study of bipolar I disorder in adolescence : Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Disord* 1988, **15** : 255-268

STROBER M, LAMPERT C, MORREL W et coll. A controlled family study of anorexia nervosa : evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. *Int J Eat Disord* 1990, **9** : 239-253

STROBER M, FREEMAN R, LAMPERT C, DIAMOND J, KAYE W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa : evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 393-401

SUNOHARA G, SWANSON J, LAHOSTE G, WIGAL S, KING N et coll. Association of dopamine receptor genes in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 1996, **59S** : A1370

SWANSON J, SUNOHARA G, KENNEDY J, REGINO R, FINEBERG E et coll. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 38-41

SYRROU M, GEORGIOU I, GRIGORIADOU M, PETERSEN MB, KITSIOU S et coll. FRAXA and FRAXE prevalence in patients with nonspecific mental retardation in the Hel lenic population. *Genet Epidemiol* 1998, **15** : 103-109

SZATMARI P, JONES MB, TUFF L, BARTOLUCCI G, FISMAN S et coll. Lack of cognitive impairment in first-degree relatives of children with pervasive developmental disor ders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 1264-73

SZATMARI P, JONES MB, FISMAN S, TUFF L, BARTOLUCCI G et coll. Parents and collateral relatives of children with pervasive developmental disorders : a family history study. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 282-289

SZATMARI P, JONES M, ZWAIGENBAUM L, MACLEAN J. Genetics of autism : Overview and new directions. *J Autism Dev Disord* 1998, **28** : 351-368

SZMUKLER GI. The epidemiology of anorexia nervosa and bulimia. *J Psychiat Res* 1985, **19** : 143-153

TAHIR E, CURRAN S, YAZGAN Y, OZBAY F, CIRAKOGLU B, ASHERSON P. No association between low- and high-activity catecholamine-methyl-transferase (COMT) and at tention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 285-288

TANAKA T, IGARASHI S, ONODERA O, TANAKA H, KAMEDA K et coll. Lack of association between dopamine D4 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 580-582

TANAKA T, IGARASHI S, ONODERA O, TANAKA H, TAKAHASHI M et coll. Association study between schizophrenia and dopamine D3 receptor gene polymorphism. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 366-368

THAPAR A, MCGUFFIN P. A twin study of depressive symptoms in childhood. *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 259-265

THAPAR A, HERVAS A, MCGUFFIN P. Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects : twin study evidence. *Behav Genet* 1995, **25** : 537-544

THAPAR A, MCGUFFIN P. Anxiety and depressive symptoms in childhood - A genetic study of comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 651-656

THEANDER S. Anorexia nervosa : A psychiatric investigation of 94 females cases. *Acta Psychiatr Scand* 1970, **214** : 1-94

THOME J, KORNHUBER J, BAUMER A, ROSLER M, BECKMANN H, RIEDERER P. CNTF and endogenous psychoses ? *Nat Genet* 1996, **12** : 123

TIENARI P. Psychiatric illness in identical twins. *Acta Psych Scand* 1963, **39** : 1-195

TIENARI P, WYNNE LC, MORING J, LAHTI I, NAARALA M et coll. The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research. *Br J Psychiatry Suppl* 1994, **23 :** 20-6

TODD R, REICH W, PETTI T, JOSHI P, DEPAULO R et coll. Psychiatric diagnosis in the child and adolescent members of extended families identified through adult bipolar affective disorder probands. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 664-671

TODD R. Genetics of attention deficit/Hyperactivity disorder : Are we ready for molecular genetic studies ? *Am J Med Genet* 2000, **96** : 241-243

TORGERSEN S. Genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 1085-1089

TORGERSEN S. Comorbidity of major depression and anxiety disorders in twin pairs. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 1199-1202

TREASURE JL, HOLLAND J. Genes and the aetiology of eating disorders. *In* : *The New Genetics of mental illness*. MCGUFFIN P, MURRAY R, eds.Oxford : Butterworth-Heinemann, 1990, p 198-211

TSAI L, STEWART MA, AUGUST G. Implication of sex differences in the familial transmission of infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1981, **11** : 165-73

TSAI SJ, HONG CJ, WANG YC. Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicidal behaviors. *Neuroreport* 1999, **10** : 3773-3775

TSUANG MT, BUCHER KD, FLEMING JA. A search for 'schizophrenia spectrum disorders'. An application of a multiple threshold model to blind family study data. *Br J Psychiatry* 1983, **143** : 572-577

TURECKI G, GROF P, CAVAZZONI P, DUFFY A, GROF E et coll. Lithium responsive bipolar disorder, unilineality, and chromosome 18 : A linkage study. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 411-415

TURNER G, ROBINSON H, LAING S, PURVIS-SMITH S. Preventive screening for the fragile X syndrome. *N Eng J Med* 1986, **315** : 607-609

TURNER M, BARMNBY G, BAILEY A. Genetic clues to the biological basis of autism. *Mol Med Today* 2000, **6** : 238-244

USISKIN SI, NICOLSON R, KRASNEWICH DM, YAN W, LENANE M et coll. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 1536-1543

VALERO J, MARTORELL L, MARINE J, VILELLA E, LABAD A. Anticipation and imprinting in Spanish families with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1998, **97** : 343-350

VAN DEN OOORD, BOOMSMA D, VERHULST F. A study of problem behaviors in 10- to 15-year-old biologically related and unrelated international adoptees. *Behavior Genetics* 1994, **24** : 193-205

VERDOUX H, VAN OS J, SHAM P, JONES P, GILVARRY K et coll. Does familiality predispose to both emergence and persistence of psychosis ? A follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 620-6

VERHEYEN GR, VILLAFUERTE SM, DEL FAVERO J, SOUERY D, MENDLEWICZ J et coll. Genetic refinement and physical mapping of a chromosome 18q candidate region for bipolar disorder. *Eur J Hum Genet* 1999a, **7** : 427-434

VERHEYEN GR, DEL FAVERO J, MENDLEWICZ J, LINDBLAD K, VAN ZAND K et coll. Molecu lar interpretation of expanded RED products in bipolar disorder by CAG/CTG repeats located at chromosomes 17q and 18q. *Neurobiol Dis* 1999b, **6** : 424-432

VERKERK A, PIERETTI M, SUTTCLIFFE J, FU D, KUHL D et coll. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG reprat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile-X syndrome. *Cell* 1991, **65** : 905-914

VINCENT JB, KLEMPAN T, PARIKH S, SASAKI T, MELTZER H et coll. Frequency analysis of large CAG/CTG trinucleotide repeats in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 1996, **1** : 141-148

VINCENT JB, MASELLIS M, LAWRENCE J, CHOI V, GURLING HM et coll. Genetic associa tion analysis of serotonin system genes in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 1999a, **156** : 136-138

VINCENT JB, PETRONIS A, STRONG E, PARIKH SV, MELTZER HY et coll. Analysis of genome-wide CAG/CTG repeats, and at SEF2-1B and ERDA1 in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 1999b, **4** : 229-234

VINCENT J, HERBRICK JA, GURLING H, BOLTON P, ROBERTS W, SCHERER S. Identification of an novel gene on chromosome 7q31 that is interrupted by a translocation breakpoint in an autistic individual. *Am J Hum Genet* 2000, **67** : 510-514

WALDMAN I, ROWE D, ABRAMOWITZ A, KOZEL S, MOHR J, et coll. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children : heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998, **63** : 1767-1776

WANG S, SUN CE, WALCZAK CA, ZIEGLE JS, KIPPS BR et coll. Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6pter-p22. *Nat Genet* 1995, **10** : 41-6

WARBURTON P, BAIRD G, CHEN W, MORRIS K, JACOBS B, HODGSON S, DOCHERTY Z. Support for linkage of autism ans specific languaga impairment to 7q3 from two chromosome rearrangements involving band 7q31. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 228-234

WARREN RP, ODELL JD, WARREN WL, BURGER RA, MACIULIS A et coll. Strong associa tion of the third hypervariable region of HLA-DR beta 1 with autism. *J Neuroimmunol* 1996, **67** : 97-102

WATERS BGH, BEUMONT PVJ, TOUYZ S, KENNEDY M. Behavioural differences between twin and non-twin female sibling pairs discordant for anorexia nervosa. *Int J Eat Dis* 1990, **9** : 265-273

WEI J, HEMMINGS GP. A study of linkage disequilibrium between polymorphic loci for monamine oxidases A and B in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1999, **9** : 177-181

WEI J, HEMMINGS GP. Searching for a locus for schizophrenia within chromosome Xp11. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 4-7

WEISS R, STEIN M, TROMMER B, REFETOFF S. Attention deficit-hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatr* 1993, **123** : 539-545

WEISS R, STEIN M, DUCK S, CHYNA B, PHILLIPS W, et coll. Low intelligence but not arttention deficit hyperactivity disqorder is associated with resistance to thyroid hormone caused by mutation R316H in the thyroid hormone receptor-gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **78** : 1525-1528

WEISSMAN M, LECKMAN J, MERIKANGAS K, GAMMON G, PRUSOFF B. Depression and anxiety disorders in parents and children. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 845-852

WEISSMAN M, JOHN K, MERIKANGAS K, PRUSOFF B, WICKRAMARATNE P et coll. De pressed parents and their children : general health, social and psychiatric problems. *Am J Dis Child* 1986, **140** : 801-805

WEISSMAN MM, GAMMON G, JOHN K,, MERIKANGAS K, WARNER V et coll. Children of depressed parents : increased psychopathology and early onset of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 847-853

WEISSMAN MM, WICKRAMARATNE P, ADAMS PB, LISH JD, HORWATH E et coll. The relationship between panic disorder and major depression, a new family study. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 767-780

WEISSMAN M, WARNER V, WICKRAMARATNE P, MOREAU D, OLFSON M. Offspring of depressed parents. 10 Years later. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 932-940

WELNER Z, WELNER A, STEWART M, PALKES H, WISH E. A controlled study of siblings of hyperactive children. *J Nerv Ment Dis* 1977, **165** : 110-117

WENDER PH, ROSENTHAL D, RAINER JD, GREENHILL L, SARLIN MB. Schizophrenics' adopting parents. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 777-784

WHITE JH, SCHNAULTZ NL. Succesful treatment of anorexia nervosa with imipramine. *Dis Nerv Syst* 1977, **38** : 567-568

WICKRAMARATNE P, WEISSMAN M. Onset of psychopathology in offspring by develop mental phase and parental depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 933-942

WILDENAUER DB, HALLMAYER J, SCHWAB SG, ALBUS M, ECKSTEIN GN et coll. Searching for susceptibility genes in schizophrenia by genetic linkage analysis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1996, **61** : 845-850

WILLCUTT E, PENNINGTON B, DEFRIES J. Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 293-301

WILLERMAN L. Activity level of hyperactivity in twins. *Child Dev* 1973, **44** : 288-293

WILLIAMS R, HAUSER S, PURPURA D, DELONG G, SWISHER C. Autism and mental retar dation. *Arch Neurol* 1980, **37** : 749-753

WILLIAMSON DE, RYAN ND, BIRMAHER B, DAHL RE, KAUFMAN J et coll. A case-control family history study of depression in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 1596-1607

WINOKUR A, MARCH V, MENDELS J. Primary affective disorder in relatives of patients with anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1980, **137** : 695-698

WINOKUR G, SCHARFETTER C, ANGST J. A family study of psychotic symptomatology in schizophrenia, schizoaffective disorder, unipolar depression, and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985, **234** : 295-298

WITTEKINDT O, SCHWAB SG, BURGERT E, KNAPP M, ALBUS M et coll. Association between hSKCa3 and schizophrenia not confirmed by transmission disequilibrium test in 193 offspring/parents trios. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 267-270

WOZNIAK J, BIEDERNMAN J, MUNDY E, MENNIN D, FARAONE S. A pilot study of childhood-onset mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 1577-1583

WRIGHT P, DONALDSON PT, UNDERHILL JA, CHOUDHURI K, DOHERTY DG, MURRAY RM. Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1530-1533

YAW J, MYLES-WORSLEY M, HOFF M, HOLIK J, FREEDMAN R et coll. Anticipation in multiplex schizophrenia pedigrees. *Psychiatr Genet* 1996, **6** : 7-11

ZANDER C, SCHURHOFF F, LAURENT C, CHAVAND O, BELLIVIER F et coll. CAG repeat sequences in bipolar affective disorder : no evidence for association in a French population. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 338-341

ZERBIN-RUDIN E. What are the implications of the current findings in twins for schizophrenia research ? *Dtsch Med Wochenschr* 1967, **92** : 2121-2122

ZHU S, NOTHEN MM, UHLHAAS S, RIETSCHEL M, KORNER J et coll. Apolipoprotein E genotype distribution in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1996, **6** : 75-79

ZIEGLER A, HEBEBRAND J, GORG T, ROSENKRANZ K, FICHTER M et coll. Further lack of association between the 5-HT2A gene promoter polymorphism and susceptibility to eating disorders and a meta-analysis pertaining to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 410-412

5

Facteurs de risque familiaux

Les influences environnementales doivent être considérées dans le contexte des interactions avec les caractéristiques individuelles. Par exemple, des facteurs génétiques peuvent influencer la survenue d'événements de vie (corrélations gène-environnement) ou augmenter la vulnérabilité à certains facteurs d'environnement (interactions gène-environnement). Les principaux types de relations entre la personne et son environnement peuvent être illustrés comme suit :

- l'impact des facteurs environnementaux varie en fonction du style de réactivité des individus. La susceptibilité aux effets de l'environnement peut en partie être tributaire de facteurs génétiques. Kendler et coll. (1995) ont ainsi montré que le risque de développer un état dépressif majeur après un événement de vie négatif était plus élevé chez les sujets chez lesquels le poids des facteurs génétiques était le plus élevé ;
- les individus ont un rôle actif sur leur environnement. Les caractéristiques individuelles sont susceptibles d'influencer la fréquence des événements de vie, comme la nature des expériences antérieures influence la façon dont un individu va réagir à un stress environnemental (Rutter, 1997) ;
- les facteurs génétiques peuvent être corrélés avec des facteurs environnementaux. Ce type de relation est par exemple possible dans le risque familial de dépression, où peuvent se conjuger les effets génétiques directs et les altérations des échanges parents-enfant induites par l'état dépressif (Rutter et Quinton, 1990).

Il faut également noter que l'impact à long terme des facteurs environnementaux est susceptible de se manifester par l'intermédiaire de mécanismes différents, par la vulnérabilisation du sujet ou par l'augmentation de fréquence des événements négatifs récents, par exemple. En dehors de l'effet traumatique direct, il se peut donc que des effets indirects jouent un rôle important.

Différents facteurs de risque familiaux peuvent être envisagés :

- conflits ou séparation des parents ;
- relations parents-enfant conflictuelles ;
- décès d'un parent ;
- maltraitance et violence familiales ;
- carences éducatives, perturbation des liens d'attachement ;
- psychopathologie parentale.

Conflits ou séparation des parents

Le facteur de stress le plus fréquemment retrouvé chez les enfants est le divorce des parents (Maughan et McCarthy, 1997). Les troubles potentiellement rencontrés en cas de stress sont principalement l'anxiété, les troubles de l'humeur ou comportementaux et la toxicomanie (Aseltine, 1996 ; Fergusson et coll., 1994).

Ce stress a pendant longtemps été attribué à l'absence de l'un des parents à la suite du divorce, mais des études ultérieures ont montré qu'il est surtout lié à la rupture des relations parents/enfants et au fait que celles-ci sont rendues plus difficiles avant et après le divorce (Rutter, 1995). Les enfants de couples divorcés ou séparés sont en réalité susceptibles de faire l'expérience de multiples facteurs de stress :

- détresse émotionnelle des parents, moindre disponibilité pour l'enfant ;
- difficultés économiques, changement de statut social ;
- déménagement, changement d'école ;
- persistance de conflits entre les parents ;
- recomposition des familles.

À court terme, le divorce des parents est associé à un risque augmenté de psychopathologie générale chez l'enfant, à travers des symptômes aussi bien externalisés (troubles visibles du comportement) qu'internalisés (troubles anxiodépressifs). Toutefois, les études longitudinales montrent que ce risque est repérable bien avant la séparation effective des parents, et semble plus en relation avec les conflits parentaux qu'avec le divorce lui-même (Cherlin et coll., 1991). Le retentissement à court terme est maximal dans la période précédant ou suivant immédiatement le divorce, et a tendance à s'atténuer avec le temps (Amato, 1993). Certaines études ont montré chez l'enfant un retentissement plus important sur l'adaptation psychosociale chez le garçon (Hetherington, 1985) ; l'influence de l'âge de l'enfant au moment de la survenue du divorce est encore controversée (Maughan et McCarthy, 1997).

L'impact du divorce des parents sur la santé mentale au début de l'âge adulte est médié par des facteurs tels que l'échec scolaire, les difficultés émotionnelles et le niveau socioéconomique des parents. Par rapport aux enfants issus de familles stables, les enfants de couples divorcés ont 40 % de risque d'avoir des symptômes dépressifs à l'âge adulte ; il faut cependant noter que la valeur prédictive de ce facteur reste faible, puisque seuls 11 % de l'échantillon ont une symptomatologie dépressive significative (Case-Lansdale, 1995). Dans une seconde cohorte, le divorce des parents était associé à un risque plus élevé de discorde conjugale à l'âge adulte. Le risque de symptomatologie dépressive est élevé chez les femmes issues de couples divorcés, mais seulement chez celles qui ont fait l'expérience d'un échec affectif au cours de leur vie adulte (Rodgers, 1994). Une autre étude ne montre pas d'influence du sexe sur la relation entre séparation des parents et psychopathologie à l'adolescence (Fergusson et coll., 1994). Parmi les variables susceptibles d'influencer la

relation entre divorce et dépression à l'adolescence, Palosaari et coll. (1996) ont identifié l'estime de soi et les relations parents-enfant : dans cette étude menée dans une cohorte finlandaise, une estime de soi faible à 16 ans était un précurseur d'une symptomatologie dépressive chez le jeune adulte, quelle que soit la situation familiale et le sexe. Les filles ayant une faible estime de soi et une relation distante avec leur père étaient aussi celles chez qui un impact à long terme du divorce parental était le plus probable.

Les problèmes financiers des parents divorcés ou séparés élevant seuls leurs enfants joueraient également un rôle important, par effet direct ou indirect *via* une dépression ou un manque de disponibilité parentale (Aseltine, 1996). L'auteur montre dans son étude menée pendant trois ans auprès de 1 208 adolescents âgés de 14 à 17 ans que les enfants dont les parents se sont remariés sont significativement moins dépressifs que ceux dont les parents sont restés célibataires. Ce résultat s'explique probablement par le fait que les familles monoparentales doivent faire face à un stress plus aigu et à des difficultés financières et relationnelles plus importantes que les familles recomposées (Aseltine, 1996).

Les facteurs familiaux postérieurs au divorce ont également fait l'objet d'études. Les relations entre la fréquence des contacts avec le père et l'adaptation psychosociale des enfants sont variables. Si les études les plus anciennes ne mettent en évidence aucune influence de ce facteur, des travaux plus récents, tenant compte du degré de conflit persistant après la séparation, montrent des résultats plus nuancés : des contacts fréquents avec le père sont associés à un impact positif dans les familles peu conflictuelles, alors que l'inverse est constaté (chez les garçons, mais pas chez les filles) dans les familles chez lesquelles persiste une mésentente importante (Amato et Rezac, 1994). Par ailleurs, la qualité des relations et un rôle parental actif (surveillance des devoirs, étayage affectif, éducation...) de la part du père sont plus fortement associés au bien-être psychologique des enfants que la fréquence des contacts en soi, ce qui implique que les pères divorcés ne devraient pas se cantonner aux seules activités de loisir avec leurs enfants (Amato et Gilbreth, 1999). L'influence du mode de garde sur le bien-être des enfants varie selon le degré de conflit familial persistant après la séparation des parents. L'autorité parentale conjointe n'est associée à une adaptation positive que dans les familles peu conflictuelles ; si le degré de mésentente est élevé, l'enfant présente alors un risque plus important de difficultés psychosociales, surtout s'il s'agit d'une fille. De façon générale, les dissensions persistant après la séparation des parents ont un impact délétère, surtout si l'enfant est impliqué par l'un ou l'autre des parents dans des conflits de loyauté (Kelly, 2000).

L'impact à long terme du divorce sur les troubles de l'humeur semble donc indirect, lié à la discorde conjugale plus qu'à la séparation en elle-même, et en relation avec des trajectoires développementales déviantes. Lorsque les facteurs de confusion sont contrôlés, l'*odds ratio* associé à la relation entre troubles de l'humeur internalisés et externalisés à l'adolescence et séparation

des parents durant l'enfance est de 1,46 (Ferguson et coll., 1994). Ainsi, si la relation entre conflits conjugaux et troubles de l'adaptation de l'enfant est bien démontrée, il faut noter que la majorité des enfants qui vivent ce type de situation ne développent pas de troubles (Fincham et Osborne, 1993). Cela peut être expliqué par l'existence de facteurs de protection comme le remariage des parents, l'existence d'une bonne relation de l'enfant avec au moins l'un des parents et une bonne intégration dans le groupe des pairs. Il faut également tenir compte du fait que, dans la plupart des études, les indicateurs sont des symptômes internalisés ou externalisés, dimensionnels, et que l'existence de troubles cliniquement significatifs n'est bien souvent pas documentée précisément.

Un divorce ayant lieu avant la huitième année de l'enfant est dans une étude de Pagani et coll. (1997) un facteur de risque d'hyperactivité. Ce trouble touche principalement les garçons et n'apparaît non pas au moment des conflits parentaux avant le divorce, mais après, avec un pic à l'âge de 8 ans. Le remariage des parents a un effet bénéfique lorsqu'il a lieu entre la sixième et la huitième année de l'enfant, probablement du fait que l'enfant se retrouve dans un environnement familial stable. Pour d'autres auteurs, l'existence de conflits familiaux n'a aucune corrélation avec l'apparition de troubles tels que l'hyperactivité (Woodward et coll., 1998).

Une étude de Rastam et Gillberg montre que la fréquence des conflits familiaux (divorce, conflits parentaux, existence d'enfants illégitimes, discorde parentale au sujet de l'éducation et des soins des enfants) est significativement plus élevée au sein des familles d'adolescents anorexiques qu'au sein des familles témoins (Rastam et Gillberg, 1991). La dynamique familiale semble donc très fortement impliquée, mais il est difficile de savoir s'il s'agit d'une influence primaire ou secondaire. Les familles de sujets boulimiques sont souvent plus désorganisées et les familles de patients anorexiques semblent avoir davantage de problèmes d'anxiété, de maîtrise ; les références à l'idéal y jouent un rôle beaucoup plus contraignant, bien que ces éléments ne soient pas d'une grande spécificité.

Perte ou séparation d'un parent proche

La perte de la mère avant l'âge de 11 ans est associée à un risque significatif de troubles dépressifs à l'âge adulte (OR = 2,3 pour les femmes). Ce risque existe probablement aussi pour la perte du père, mais doit être confirmé par d'autres études puisque la plupart des données disponibles concernent des échantillons féminins (Patten, 1991). Les facteurs génétiques constituent ici une source de confusion, dans la mesure où le décès précoce du parent peut également être en rapport avec un trouble psychiatrique.

Patten et coll. (1997) considèrent que la dépression de l'enfant serait due non pas à l'absence d'un ou des deux parents, mais au manque d'un confident.

Ainsi, l'étude de 5 531 adolescents vivant soit avec leurs deux parents, soit avec l'un des deux, soit avec des parents de substitution, montre que, quelle que soit la structure familiale, les adolescents souffrant de dépression ont souvent une carence de confident adulte.

Rastam et Gillberg (1991) ont observé que la fréquence de décès d'un proche (parent, frère, sœur), parmi les familles d'adolescents anorexiques est plus importante que parmi les familles témoins.

Relations parents/enfants conflictuelles

Des relations conflictuelles parents/enfants (attitude de rejet ou manque de soins et d'attention de la part des parents, insatisfaction maternelle) ont été rapportées dans les études comme pouvant être source de problèmes psychologiques chez les enfants, dont l'anxiété et la dépression (Dadds et Barrett, 1996 ; Palosaari et coll., 1996 ; Frank et coll., 1997 ; Hirshfeld et coll., 1997). Plusieurs de ces études ont cependant beaucoup de limites méthodologiques.

Des études réalisées sur des enfants d'une même fratrie montrent que ceux qui présentent le plus de risques de devenir dépressifs sont ceux qui ont des relations conflictuelles avec leurs parents (Wamboldt et Wamboldt, 2000). Lorsque les conflits n'ont lieu qu'avec un seul des deux parents, les symptômes dépressifs de l'enfant pourraient ne pas être les mêmes que ceux apparaissant chez les enfants qui sont en conflit avec les deux parents. Certains comportements parentaux (surprotecteur, répressif ou de favoritisme) sont signalés comme pouvant induire une dépression en particulier chez la fille (Gilbert et coll., 1996). D'après une étude, les patients dysthymiques auraient eu un plus grand nombre de conflits avec leurs parents et auraient fait l'objet de moins de soins que les patients dépressifs (Lizardi et coll., 1995).

La relation mère/enfant joue un rôle essentiel : non seulement les liens affectifs permettent à l'enfant de se sentir aimé et d'avoir une bonne image de soi, mais ils neutralisent aussi l'impact que peuvent avoir certains facteurs extérieurs (problèmes socioéconomiques, troubles psychologiques de la mère). Ainsi, plus la sécurité affective est importante, moins les enfants sont dépressifs (Graham et Easterbrooks, 2000). Dumas et coll. (1995) ont comparé les échanges mère/enfant et enfant/mère au cours de tests expérimentaux chez des enfants anxieux et des témoins, tous âgés en moyenne de 4 ans. Ils montrent que les mères des enfants anxieux ont une attitude plus aversive au cours des échanges avec leurs enfants et supportent moins bien l'intervention des enfants dans ces échanges.

Dans une étude, l'hyperactivité chez l'enfant (30 enfants hyperactifs comparés à 28 témoins, tous âgés entre 7 et 10 ans) a été trouvée associée significativement à une éducation rigide ainsi qu'à une attitude agressive et négative des parents vis-à-vis de leur enfant (Woodward et coll., 1998). Cependant, il est

difficile de distinguer ce qui est secondaire à la pathologie de l'enfant de ce qui revient à des attitudes parentales délétères préalables aux troubles de l'enfant.

Des problèmes relationnels entre enfants et parents ont été impliqués dans les troubles du comportement alimentaire de l'enfant et de l'adolescent. Selon Humphrey (1987), les parents des enfants souffrant de troubles du comportement alimentaire apparaissent moins protecteurs, moins attentionnés et moins réconfortants que les parents témoins. Ils sont aussi plus sévères, moins confiants vis-à-vis de leur enfant et font plus de remontrances. Inversement, les enfants anorexiques/boulimiques sont moins réconfortants et moins gais avec leurs parents. Ils sont aussi plus critiques et boudeurs. Par ailleurs, les parents ont tendance à avoir une attitude ambivalente quant à l'indépendance de leur enfant : ils leur laissent une certaine autonomie, puis redeviennent autoritaires dès que l'enfant exprime son désir d'indépendance. Cette attitude est contraire à celle des parents témoins qui encouragent l'enfant à prendre son indépendance et en parlent sans ambiguïté. De même, les enfants anorexiques/boulimiques parlent beaucoup moins facilement et avec moins de confiance avec leurs parents que les enfants témoins. Cependant l'étude étant menée après l'émergence des troubles du comportement alimentaire, et il est difficile de déterminer si les relations conflictuelles parents/enfant sont causées ou aggravées par la pathologie.

Plusieurs études se sont attachées à évaluer l'environnement familial, et en particulier la qualité des transactions familiales, chez les enfants schizophrènes ou à risque (Asarnow et coll., 1988 ; 1994 ; Cook et coll., 1990 ; Tompson et coll., 1990). Si les enfants schizophrènes présentent plus fréquemment au cours des interactions familiales des difficultés à maintenir leur attention (se traduisant par exemple par un éloignement du sujet objet de l'interaction), et des troubles de la pensée, leurs parents manifestent plus souvent des attitudes de critiques acerbes et de commentaires sévères. Les troubles de la communication intrafamiliale ont ainsi parfois été tenus pour déterminants dans l'éclosion de la schizophrénie. Pourtant, les études montrent que, lorsque les parents d'enfants schizophrènes sont invités à parler de leur enfant en son absence, ils ne manifestent pas plus d'hostilité ou d'attitudes émotionnelles excessives que les parents des enfants contrôles. Ces données laissent à penser que le comportement des parents d'enfant schizophrène pourrait être, en partie au moins, déterminé par les difficultés de communication que présente leur enfant.

Maltraitance et violence familiales

La maltraitance et la violence intrafamiliales sont généralement associés à une constellation de différents types de difficultés familiales (Emery et Laumann-Billings, 1998) telles que les problèmes sociaux (pauvreté, désorganisation

sociale, chômage, décès), la psychopathologie parentale (dépression, schizophrénie...) ou encore les conflits conjugaux. Cette pléiade de facteurs impliqués dans l'émergence d'une maltraitance physique ou psychique rend difficile l'estimation de ses conséquences directes sur l'équilibre affectif de l'enfant.

L'apparition des troubles psychologiques chez les enfants victimes d'abus sexuels dépend de différents facteurs (Sirles et coll., 1989) : de l'âge de l'enfant au moment des abus, du lien de parenté avec l'agresseur, de l'existence de problèmes familiaux, de la fréquence des abus.

Les abus sexuels dans l'enfance sont liés à un risque élevé de psychopathologie à l'âge adulte : par rapport aux sujets n'ayant pas subi de sévices sexuels, le risque de troubles anxieux et dépressifs chez les femmes est deux fois plus important et le risque de tentative de suicide vingt fois plus important, quel que soit le type d'abus sexuel (Maughan et McCarthy, 1997). D'autres troubles, comme la personnalité *borderline* ou les personnalités multiples, sont également plus fréquemment retrouvés en association avec des antécédents d'abus sexuels. La sévérité de ces derniers est également liée à un retentissement émotionnel plus intense. Si l'augmentation du risque de psychopathologie est bien significative, la valeur prédictive de ce facteur est modérée puisque seuls 18 % de l'échantillon (contre 6 % des témoins) avaient un trouble au moment de l'évaluation (Mullen et coll., 1993). Les mécanismes hypothétiques de cette augmentation de la psychopathologie sont une perturbation du sentiment d'identité (estime de soi, troubles de l'identité et de l'image corporelle) et une dysrégulation thymique et comportementale (Putnam et Trickett, 1993).

La maltraitance physique est également associée à des perturbations variées : augmentation des abus de substances, des troubles dépressifs, des difficultés relationnelles et des comportements auto- et hétéroagressifs. Le risque de répétition transgénérationnelle de ce type de violence est estimé à 30 % (Knutson, 1995). Les conséquences à court terme des violences physiques sont la perturbation des capacités de régulation émotionnelle, du sentiment d'identité (y compris de l'identité sexuelle), des liens d'attachement et de l'adaptation scolaire (Chichetti et Toth, 1995). L'impact des violences intrafamiliales au cours de l'enfance sur la dépression récurrente à long terme est médié par des dysfonctionnements chroniques dans les relations affectives à l'âge adulte (Kessler et Magee, 1994).

Les enfants ayant une dysthymie à début précoce rapportent plus d'abus physiques et sexuels et, de façon plus générale, des interactions parents-enfant plus insatisfaisantes que les enfants ayant un trouble dépressif majeur (Lizardi et coll., 1995). Kaufman et coll. (1998) ont étudié la prévalence des épisodes dépressifs majeurs chez les apparentés d'enfants déprimés ayant subi une maltraitance physique ou psychologique (dont 77 % d'abus sexuels) en les comparant à des enfants déprimés sans maltraitance, et à des témoins sains. Par rapport aux témoins, les apparentés des enfants déprimés-maltraités ont

une prévalence sur la vie entière de troubles dépressifs neuf fois plus importante. Les apparentés de second degré d'enfants déprimés-maltraités ont une prévalence plus élevée de troubles dépressifs que les apparentés de second degré d'enfants déprimés-non maltraités (les apparentés de premier degré obtiennent des taux comparables). Les auteurs soulignent l'importance de la vulnérabilité dépressive familiale, le risque étant probablement majoré par l'existence d'antécédents de maltraitance (Kaufman et coll., 1998).

La question du rôle joué par les antécédents d'abus sexuels pendant l'enfance dans la pathogenèse des troubles des conduites alimentaires est complexe. Les comparaisons de patientes boulimiques avec des sujets sains ou souffrant d'autres troubles psychiatriques ont montré peu de différences, ce qui tendrait à prouver que les relations entre antécédents d'abus sexuels dans l'enfance et troubles des conduites alimentaires n'ont, en termes de co-occurrence, rien de spécifique. Les seules études ayant pris en considération les atmosphères incestueuses, afin de les distinguer au mieux d'événements traumatiques dans la réalité, retrouvent des chiffres équivalents, avec un pourcentage d'abus sexuels patents dans une population de femmes boulimiques égal à 7 %, c'est-à-dire voisin de celui observé dans la population générale.

Carences éducatives, perturbation des liens d'attachement

L'existence de carences éducatives apparaît comme l'un des facteurs les plus fréquemment associés aux troubles dépressifs dans les études rétrospectives. Elles augmentent le risque de troubles dépressifs chez les enfants ayant vécu la perte ou la séparation prolongée d'avec un parent (Bifulco et coll., 1992). Elles sont également associées à d'autres facteurs de risque comme l'existence de discorde parentale, de violences intrafamiliales, de psychopathologie parentale qui élèvent le risque de dépression entre 1,4 et 2,6 fois alors que les risques associés aux formes les plus sévères de carence sont deux fois plus élevés (Kessler et Magee, 1994).

Les voies développementales qui relient les carences familiales aux troubles dépressifs impliquent également des mécanismes indirects comme l'exposition ou la vulnérabilité à d'autres événements négatifs ou facteurs de stress chroniques. Deux types de trajectoires développementales ont été postulée, qui demandent cependant à être étayés par des études longitudinales (Brown et Moran, 1994) :

- une voie « environnementale », qui se caractérise par un cumul des risques « psychosociaux » : événements de vie négatifs, faible niveau socioéconomique, grossesses précoces...
- une voie caractérisée par des perturbations identitaires : l'impact des événements négatifs durant l'enfance se traduirait ici par une vulnérabilité dépressive au stress accrue, par exemple à travers des schémas cognitifs dépressogènes.

Il faut également souligner l'impact des caractéristiques individuelles de l'enfant et des parents sur le style éducatif. Les enfants ayant un tempérament difficile seraient plus vulnérables vis-à-vis des troubles des interactions parents-enfant (Rutter et Quinton, 1984). Par ailleurs, le poids des facteurs génétiques dans le comportement des parents vis-à-vis des enfants est estimé à 20 %. En fait, le style éducatif et les interactions parents-enfant en général font intervenir des facteurs génétiques (des parents et des enfants), des facteurs d'environnement partagé (dans l'éducation commune à la fratrie) et des facteurs d'environnement non partagé (dans ce que les interactions parents-enfant ont de spécifique pour chaque enfant d'une fratrie). Dans les troubles internalisés, il semble que les interactions spécifiques jouent un rôle important, alors que, dans les troubles externalisés, ce sont surtout les facteurs d'environnement partagé qui sont incriminés (Wamboldt et Wamboldt, 2000).

L'attachement insécure (dont les liens avec la dépression maternelle seront abordés plus loin) a également été identifié comme facteur de risque des troubles dépressifs de l'enfance. Une perturbation des représentations internes des relations à autrui et de l'estime de soi pourrait être impliquée dans l'association dépression-attachement insécure (Cicchetti et Toth 1998 ; Cummings et Davies, 1994). L'attachement insécure pourrait intervenir dans la vulnérabilité dépressive, mais aussi dans l'expression et le maintien des symptômes. L'attachement sécure semble être un facteur de protection ; dans l'étude de Graham et Easterbrooks (2000), il protège l'enfant des effets dépressogènes de conditions socioéconomiques défavorables.

Il se développe actuellement de nombreux travaux expérimentaux sur les troubles des conduites alimentaires qui font référence à des troubles de l'interaction mère/enfant ou des interactions familiales. La théorie de l'attachement a permis le développement d'outils d'investigation de ces interactions et de leur intériorisation. Le degré de sécurité de l'attachement ainsi que ses aspects qualitatifs peuvent être évalués. La grande majorité des travaux récents ayant utilisé ces outils font apparaître une incidence élevée de l'attachement insécure chez les sujets présentant des troubles des conduites alimentaires. Depuis Bowlby, on distingue habituellement deux formes d'attachement insécure : évitant ou détaché et ambivalent ou préoccupé. Dans les troubles des conduites alimentaires, il semble exister des différences entre les patientes anorexiques et les patientes boulimiques : les patientes anorexiques appartiennent le plus souvent à la catégorie « évitant ou détaché » et les boulimiques à la catégorie « ambivalent ou préoccupé » (Candelori et Ciocca, 1998). Ainsi, il semble bien que les troubles de l'attachement puissent constituer un facteur de risque dans la survenue de troubles des conduites alimentaires et également un facteur de pronostic. Toutefois, des études plus fines portant sur des aspects spécifiques de l'attachement sont nécessaires pour préciser leur éventuel rôle étiologique.

Troubles mentaux chez les parents

Les enfants de mères dépressives ou souffrant d'un autre trouble mental présentent significativement plus de troubles intériorisés du comportement que les enfants témoins ou dont la mère a d'autres problèmes de santé. Les mêmes résultats sont observés pour l'anxiété, la mauvaise image de soi, les troubles de l'humeur et la somatisation. Pour Lee et Gotlib (1989), c'est la présence des troubles mentaux chez la mère plutôt que leur nature ou leur nombre qui induit des troubles mentaux chez l'enfant.

Une mère schizophrène ou dépressive, si elle est seule à élever son enfant par exemple, ne peut pas établir une relation satisfaisante avec lui (inexpression du visage, absence de sourires et de dialogue, manque de contacts physiques), ce qui peut perturber de façon durable le développement affectif et cognitif du bébé. Ainsi dans certains contextes d'élevage à l'occidental, la dépression maternelle pourrait contribuer à développer un trouble de l'attachement. Ces troubles seraient plus importants lorsque l'enfant est un garçon, et pourraient être atténués par l'allaitement (Oates, 1997). Peu d'études ont été réalisées sur les troubles mentaux chez le père (Phares et Compas, 1992).

Troubles dépressifs chez les parents

Les familles dans lesquelles l'un des parents est déprimé ont un risque plus élevé de conflits familiaux et de difficultés éducatives ; ces dysfonctionnements entraînent un risque accru de psychopathologie chez l'enfant, même en l'absence de trouble mental chez l'un des parents (Downey et Coyne, 1990). De même, les parents déprimés ont plus d'interactions hostiles avec leurs enfants et tendent à prêter une attention plus grande aux échecs qu'aux succès de ces derniers (Cole et Rehm, 1986). Les mères déprimées engagent également moins d'interactions avec leurs enfants que les mères témoins (Tarullo et coll., 1994).

Les enfants de parents déprimés ont une prévalence accrue de troubles dépressifs majeurs, mais aussi d'abus de substances, de difficultés psycho-sociales, d'échec scolaire. La relation entre dépression parentale et dépression de l'enfant a cependant une certaine spécificité, sans qu'il soit possible de différencier ce qui revient respectivement aux facteurs génétiques et environnementaux (Weissman et coll., 1984). L'âge de survenue de l'épisode dépressif est plus précoce chez les enfants de parents déprimés que chez les enfants de parents sans antécédents dépressifs (12-13 ans *versus* 16-17 ans) ; en revanche, la symptomatologie clinique des épisodes dépressifs n'est pas significativement différente entre les deux groupes (Weissman et coll., 1987). Graham et Easterbrooks (2000) ont par ailleurs observé une corrélation significative entre l'intensité des symptômes chez des mères dépressives et l'apparition d'une dépression chez leur enfant.

Le type de dépression parentale influence le risque de dépression et de troubles de comportement chez l'enfant. Les enfants de mères unipolaires ont un début des troubles plus précoce que les enfants de mères bipolaires ; les deux groupes ont plus de troubles internalisés et externalisés que les enfants de familles témoins (Radke-Yarrow et coll., 1992). L'impact que peuvent avoir les symptômes dépressifs de la mère varie selon l'âge de l'enfant. D'après l'étude de Radke-Yarrow et coll. (1992), les enfants de mère dépressive, âgés de 5 à 6 ans et de 8 à 11 ans ont plus de risque que les enfants témoins de présenter des symptômes dépressifs. En revanche, ces résultats ne sont pas observés dans les autres tranches d'âge.

La dépression maternelle pourrait contribuer à développer un type d'attachement insécure, lui-même impliqué dans la vulnérabilité dépressive chez l'enfant (Radke-Yarrow et coll., 1985). Par rapport aux liens entre dépression maternelle et dépression de l'enfant, le type d'attachement pourrait avoir un rôle médiateur (le risque dépressif passe par le type d'attachement) ou modérateur (dans ce cas l'attachement sécure pourrait jouer un rôle protecteur). Cependant toutes les études ne retrouvent pas de relation entre dépression maternelle et type d'attachement insécure ; il n'est pas exclu que l'un et l'autre soient des facteurs de risque indépendants de dépression chez l'enfant (Graham et Easterbrooks, 2000). Une étude longitudinale d'enfants de mères déprimées âgés de 8 à 16 ans a permis de montrer que les épisodes dépressifs majeurs chez l'enfant survenaient dans une grande proximité temporelle, mais dans certains cas avant les troubles maternels. Les mécanismes pourraient impliquer, outre les facteurs génétiques et la perturbation des relations familiales, un facteur de stress commun (Hammen et coll., 1991).

Les enfants de parents dépressifs sont plus souvent anxieux que les enfants ayant des parents non dépressifs (Phares et Compas, 1992). Dans l'étude de Radke-Yarrow et coll. (1992), les symptômes d'anxiété ont plus souvent été retrouvés chez les filles que chez les garçons, mais uniquement à l'âge préscolaire (37 % *versus* 20 %). Les enfants de mère maniaco-dépressive sont plus anxieux lorsqu'ils sont séparés de leur mère que les enfants de mère souffrant de dépression unipolaire, et ont plus de troubles psychologiques durant la petite enfance.

La fréquence des antécédents familiaux de troubles psychiatriques chez les sujets atteints de troubles du comportement alimentaire (dépression 25 % *vs* 8 %, addiction alcoolique, abus d'autres substances psychoactives...) est avérée. Elle est plus élevée chez les boulimiques que chez les anorexiques. Rastam et Gillberg (1991) ont montré que la proportion de mères dépressives est plus importante parmi les adolescents anorexiques que parmi des adolescents témoins. Il est cependant difficile de déterminer si la dépression de la mère est la cause ou la conséquence de l'anorexie de leur enfant.

Abus de substances chez les parents

Les enfants de parents ayant une dépendance ou un abus d'opiacés ont globalement un risque plus élevé de maltraitance ou de négligence (Regan et coll., 1987).

Les enfants de parents ayant une dépendance alcoolique ont un risque augmenté de troubles externalisés, et obtiennent également des scores d'anxiété et de dépression plus élevés, une mauvaise estime de soi et des difficultés dans les interactions sociales (Johnson et Leff, 1999). Certains auteurs ont en effet trouvé une corrélation significative entre l'alcoolisme du père et la présence de symptômes anxieux chez l'adolescent. Cette anxiété était d'autant plus importante que l'enfant est en période pubertaire (Malo et Tremblay, 1997).

Une association a également été observée entre l'alcoolisme des parents et l'hyperactivité. L'étude de Carbonneau et coll. (1998), portant sur des garçons ayant un père alcoolique ou sain dans une famille bi- ou monoparentale (père absent), montre que les enfants ayant un père alcoolique se distinguent essentiellement par un excès de comportement oppositionnel, d'hyperactivité et d'agressivité.

Selon Das Eiden et coll. (2000), il existerait une comorbidité entre certains troubles psychiatriques et l'alcoolisme chez l'adulte : ils ont montré que l'on retrouve plus souvent chez les pères alcooliques un diagnostic additionnel de dépression ou de personnalité psychopathique (Das Eiden et coll., 2000). Par ailleurs, l'alcoolisme du père serait indirectement associé à la dépression et à l' « associabilité » de la mère qui serait alors moins patiente et moins chaleureuse avec son enfant. En ce qui concerne l'abus d'alcool par la mère, on retrouve bien sûr la place de l'alcoolisme maternel en tant que facteur de risque périnatal, avec son cortège de troubles développementaux dont le tableau complet forme le syndrome d'alcoolisation fœtale.

Autres troubles mentaux chez les parents

Dans une étude sur 50 enfants hyperactifs et 50 enfants témoins, 45 % des parents des enfants hyperactifs souffraient de problèmes psychiatriques contre 18 % des parents des enfants témoins. Les tentatives de suicide et les soins psychiatriques ont été plus fréquemment observés chez les parents des enfants hyperactifs. Parmi les familles des enfants hyperactifs, ce sont essentiellement les pères qui sont malades. Ceux-ci ne présentent pas les mêmes troubles que les mères puisqu'ils sont essentiellement sociopathes et alcooliques alors que les mères présentent plutôt des caractères hystériques (Cantwell, 1972).

L'importance des troubles psychologiques chez la mère en plus de la consommation de substances psychoactives a été montrée dans une étude portant sur 169 mères consommant plusieurs substances psychoactives (alcool, cocaïne, marijuana, nicotine, opiacés) et dont 55 % souffraient de délire paranoïde ou de dysthymie durant la période pré- et postnatale. Les mères ayant souffert de

paranoïa ou de dépression après la naissance s'occupaient moins de leur enfant que les mères ayant souffert de dépression avant la naissance ou n'ayant présenté aucun trouble psychologique. D'autre part, elles étaient plus hostiles, plus intrusives, moins sensibles et moins joyeuses lorsqu'elles s'occupaient de leur bébé (Beckwith et coll., 1999).

Il a également été observé que les parents souffrant d'hallucinations, d'idées psychotiques ou d'apathie sont souvent moins à même de répondre aux besoins de leur enfants (alimentation, soins). De même, les parents asociaux, anxieux ou souffrant de phobies éprouvent des difficultés à laisser leurs enfants aller à l'école ou jouer avec d'autres enfants. D'autre part, les éventuelles hospitalisations répétées de la mère impliquent des séparations fréquentes et parfois des placements dans des familles d'accueil. Ces événements ont tendance à induire des troubles du développement affectif ayant des répercussions dans l'enfance et dans la vie adulte (Oates, 1997).

En conclusion, différents facteurs familiaux ont été trouvés associés dans les études à un risque de troubles mentaux chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Ces circonstances négatives ont un impact d'autant plus important qu'elles sont chroniques et associées à d'autres facteurs de risque. Les mécanismes d'action de ces facteurs familiaux demeurent à investiguer. Le sexe, les caractéristiques individuelles et le macroenvironnement semblent jouer un rôle dans l'impact différentiel des facteurs de risque familiaux.

BIBLIOGRAPHIE

AMATO PR. Children's adjustment to divorce : theories, hypotheses and empirical support. *J Marriage Fam* 1993, **55** : 23-38

AMATO PR, REZAC S. Contact with residential parents, interparental conflict and child's behavior. *J Fam Iss* 1994, **15** : 191-207

AMATO PR, GILBRETH JG. Nonresident fathers and children's well-being : a metaanalysis. *J Marriage Fam* 1999, **61** : 557-573

ASARNOW JR, GOLDSTEIN MJ, BEN-MEIR S. Parental communication deviance in childhood onset schizophrenia spectrum and depressive disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1988, **29** : 825-838

ASARNOW JR, TOMPSON M, HAMILTON EB, GOLDSTEIN MJ, GUTHRIE D. Family-expressed emotion, childhood-onset depression, and childhood-onset schizophrenia spectrum disorders : is expressed emotion a nonspecific correlate of child psychopathology or a specific risk factor for depression ? *J Abnorm Child Psychol* 1994, **22** : 129-146

ASELTINE RH. Pathways linking parental divorce with adolescent depression. *J Health Social Behavior* 1996, **37** : 133-148

BECKWITH L, HOWARD J, ESPINOSA M, TYLER R. Psychopathology, mother-child interaction, and infant development : substance-abusing mothers and their offspring. *Dev Psychopathol* 1999, **11** : 715-725

BIFULCO A, HARRIS T, BROWN GW. Mourning or early inadequate care ? Reexamining the relationship of maternal loss in childhood with adult depression and anxiety. *Dev Psychopathol* 1992, **4** : 433-449

BROWN GW, MORAN P. Clinical and psychosocial origins of chronic depressive episodes. I. A community survey. *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 447-456

CANTWELL DP. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiat* 1972, **27** : 414-417

CARBONNEAU R, TREMBLAY RE, VITARO F, DOBKIN PL, SAUCIER JF, PIHL RO. Paternal alcoholism, paternal absence and the development of problem behaviors in boys from age six to twelve years. *J Stud Alcohol* 1998, **59** : 387-398

CARTER AS, GARRITY-ROKOUS FE, CHAZAN-COHEN R, LITTLE C, BRIGGS-GOWAN MJ. Maternal depression and comorbidity : predicting early parenting, attachment security, and toddler social-emotional problems and competencies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001, **40** : 18-26

CHASE-LANSDALE, CHERLIN AJ, KIERNAN KE. The long-term effects of parental divorce on the mental health of young adults : a developmental perspective. *Child Development* 1995, **66 :** 1614-1634

CHERLIN AJ, FURSTENBERG JFF, CHASE-LANSDALE PL, KIERNAN KE, ROBINS PK et coll. Longitudinal studies of effects of divorce on children in Great Britain and the United States. *Science* 1991, **252** : 1386-1389

CHICHETTI D, TOTH SL. A developmental psychopathology perspective on child abuse and neglect. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 541-565

CICCHETTI D, TOTH SL. The development of depression in children and adolescents. *American Psychologist* 1998, **53** : 221-241

COLE DA, REHM LP. Family interaction patterns and childhood depression. *J Abnorm Child Psychol* 1986, **14** : 297-314

COOK WL, ASARNOW JR, GOLDSTEIN MJ, MARSHALL VG, WEBER E. Mother-child dynamics in early-onset depression and childhood schizophrenia spectrum disorders. *Develop Psychopathology* 1990, **2** : 71-84

CUMMINGS EM, DAVIES PT. Maternal depression and child development. *J Child Psychol Psychiatr* 1994, **35** : 73-112

DADDS MR, BARRETT PM. Family processes in child and adolescent anxiety and depression. *Change* 1996, **13** : 231-239

DAS EIDEN R, LEONARD KE. Paternal alcoholism, parental psychopathology, and aggravation with infants. *J Subs Abuse* 2000, **11** : 17-29

DOWNEY G, COYNE JC. Children of depressed parents : an integrative review. *Psychological Bulletin* 1990, **108** : 50-76

DUMAS JE, SERKETICH WJ, LAFRENIERE PJ. " Balance of power " : A transactional analysis of control in mother-child dyads involving socially competent, aggressive, and anxious children. *J Abnormal Psychol* 1995, **104** : 104-113

EMERY RE, LAUMANN-BILLINGS L. An overview of the nature, causes, and consequences of abusive family relationships. *Am Psychol* 1998, **53 :** 121-135

FERGUSSON DM, HORWOOD LJ, LYNSKEY MT. Parental separation, adolescent psychopathology, and problem behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33** : 1122-1131

FINCHAM FD, OSBORNE LN. Marital conflict and children : retrospect and prospect. *Clinical Psychological Review* 1993, **13** : 75-88

FRANK SJ, POORMAN MO, VAN EGEREN LA. Perceived relationships with parents among adolescent inpatients with depressive preoccupations and depressed mood. *J Clin Child Psychol* 1997, **26** : 205-215

GILBERT P, ALLAN S, GOSS K. Parental representations, shame, interpersonal problems, and vulnerability to psychopathology. *Clin Psychol Psychotherapy* 1996, **3** : 23-34

GRAHAM CA, EASTERBROOKS MA. School-aged children's vulnerability to depressive symptomatology : the role of attachment security, maternal depressive symptomatology, and economic risk. *Dev Psychopathol* 2000, **12** : 201-213

HAMMEN C, BURGE D, ADRIAN C. Timing of mother and child depression in a longitudinal study of children at risk. *J Consult Clin Psychol* 1991, **59** : 341-345

HETHERINGTON EM, COX M, COX R. Long-term effects of divorce and remarriage on the adjustment of children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985, **24** : 518-530

HIRSHFELD DR, BIEDERMAN J, BRODY L, FARAONE SV, ROSENBAUM JF. Associations between expressed emotion and child behavioural inhibition and psychopathology : a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 205-213

HUMPHREY LL. Comparison of bulimic-anorexic and nondistressed families using structural analysis of social behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987, **26** : 248-255

JOHNSON JL, LEFF M. Children of substance abusers : overview of research findings. *Pediatrics* 1999, **103** : 1085-1099

KAUFMAN J, BIRMAHER B, BRENT D, DAHL R, BRIDGE J, RYAN ND. Psychopathology in the relatives of depressed-abused children. *Child Abuse Neglect* 1998, **22** : 171-181

KELLY JB. Children's adjustment in conflicted marriage and divorce : a decade review of research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 963-973

KENDLER KS, KESSLER RC, WALTERS EE, MACLEAN C, NEALE MC et coll. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatr* 1995, **152** : 833-842

KESSLER RC, MAGEE WJ. Childhood family violence and adult recurrent depression. *J Health Soc Behav* 1994, **35** : 13-27

KNUTSON JF. Psychological characteristics of maltreated children : putative risk factors and consequences. *Annu Rev Psychol* 1995, **46** : 401-431

LEE CM, GOTLIB IH. Maternal depression and child adjustment : a longitudinal analysis. *J Abnormal Psychol* 1989, **98** : 78-85

LIZARDI H, KLEIN DL, OUIMETTE PC, RISO LP, ANDERSON RL, DONALDSON SK. Reports of the childhood home environnement in early-onset dysthymia and episodic major depression. *J Abnorm Psychol* 1995, **104** : 132-139

MALO J, TREMBLAY RE. The impact of paternal alcoholism and maternal social position on boys'school adjustment, pubertal maturation and sexual behavior : a test of two competing hypotheses. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 187-197

MAUGHAN B, MCCARTHY G. Childhood adversities and psychosocial disorders. *Br Med Bull* 1997, **53** : 156-169

MULLEN PE, MARTIN JL, ANDERSON JC, ROMANS SE, HERBISON GP. Childhood sexual abuse and mental health in adult life. *Br J Psychiatry* 1993, **163** : 721-732

OATES M. Patients as parents : the risk to children. *Br J Psychatry* 1997, **170** : 22-27

PAGANI L, BOULERICE B, TREMBLAY RE, VITARO F. Behavioural development in children of divorce and remarriage. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 769-781

PALOSAARI U, ARO H, LAIPPALA P. Parental divorce and depression in young adulthood : adolescent's closeness to parents and self-esteem as mediating factor. *Acta Psychiatr Scand* 1996, **93** : 20-26

PATTEN CA, GILLIN JC, FARKAS AJ, GILPIN EA, BERRY CC, PIERCE JP. Depressive symptoms in California adolescents : family structure and parental support. *J Adolesc Health* 1997, **20** : 271-278

PATTEN SB. The loss of a parent during childhood as a risk factor for depression. *Can J Psychiatry* 1991, **36** : 706-711

PHARES V, COMPAS BE. The role of fathers in child and adolescent psychopathology : Make room for daddy. *Psychol Bull* 1992, **111** : 387-412

PUTNAM FW, TRICKETT PK. Child sexual abuse : a model of chronic trauma. *Psychiatry* 1993, **56** : 82-95

RADKE-YARROW M, CUMMINGS EM, KUCZYSKI L, CHAPMAN M. Patterns of attachment in two- and three-year-olds in normal families and families with parental depression. *Child Development* 1985, **56** : 884-893

RADKE-YARROW M, NOTTELMANN E, MARTINEZ P, FOX MB, BELMONT B. Young children of affectively ill parents : a longitudinal study of psychosocial development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 68-77

RASTAM M, GILLBERG C. The family background in anorexia nervosa : a population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 283-289

REGAN DO, EHRLICH SM, FINNEGAN LP. Infants of drug addicts at risk for child abuse, neglect and placement in foster care. *Neurotoxicol Teratol* 1987, **9** : 315-319

RODGERS B. Pathways between parental divorce and adult depression. *J Child Psychol Psychiatr* 1994, **35** : 1289-1308

RUTTER M. Clinical implications of attachment concepts : retrospect and prospect. *J Child Psychiatry* 1995, **36** : 549-571

RUTTER M, QUINTON D. Parental psychiatric disorder : effects on children. *Psychol Med* 1984, **14** : 853-880

RUTTER M, DUNN J, PLOMIN R, SIMONOFF E, PICKLES A et coll. Integrating nature and nurture : implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology. *Development and Psychopathology* 1997, **9** : 335-364

SIRLES EA, SMITH JA, KUSAMA,H. Psychiatric status of intrafamilial child sexual abuse victims. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 225-229

TARULLO L, DEMULDER E, MARTINE LP, RADKE-YARROW M. Dialogues with preadolescents and adolescents : mother-child interaction patterns in affectively ill and well dyads. *J Abnorm Child Psychol* 1994, **22** : 33-51

TOMPSON MC, ASARNOW JR, GOLDSTEIN MJ, MIKLOWITZ DJ. Thought disorder and communication problems in children with schizophrenia-spectrum and depressive disorders. *J Clin Child Psychology* 1990, **19** : 159-168

WAMBOLDT MZ, WAMBOLDT FS. Role of the family in onset and outcome of childhood disorders : selected research findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 1212-1219

WEISSMAN MM, GAMMON D, JOHN K, MERIKANGAS KR, WARNER V et coll. Children of depressed parents : increased psychopathology and increased onset of major depression. *Arch Gen Psychiatr* 1987, **44** : 847-853

WEISSMAN MM, PRUSOFF BA, GAMMON GD, MERIKANGAS KR, LECKMAN JF, KIDD KF. Psychopathology in the children (aged 6-18) of depressed and normal women. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984, **23** : 78-84

WOODWARD L, TAYLOR E, DOWDNEY L. The parenting and family functioning of children with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiat* 1998, **39** : 161-169

II

Approche biologique et cognitive

6

Mécanismes impliqués dans le développement cérébral

Ce chapitre sera divisé en deux volets : dans un premier temps, nous décrirons les principaux systèmes de neurotransmetteurs et de facteurs trophiques potentiellement impliqués dans les pathologies psychiatriques de l'enfant et nous donnerons pour chacun d'eux les éléments récents et étayés permettant de suspecter leur implication dans la genèse et/ou certains symptômes de ces affections. Ensuite, afin de donner au lecteur un cadre général et dynamique, nous décrirons brièvement les grandes étapes du développement cérébral ainsi que les principaux mécanismes régulateurs de cette croissance cérébrale.

Neurotransmetteurs, facteurs trophiques, stress et pathologies psychiatriques de l'enfant

Le système nerveux en développement utilise les mêmes outils (neurotransmetteurs, facteurs trophiques...) que le cerveau adulte. Cependant, la fonction de ces molécules au cours du développement peut être très différente de celle jouée dans le cerveau mature. De plus, au cours de l'ontogenèse cérébrale, on assiste au chevauchement de deux phénomènes étroitement liés, mais distincts : d'une part, la mise en place progressive des structures du cerveau adulte et de ses structures de communication et, d'autre part, l'apparition transitoire de systèmes (utilisant les mêmes molécules et les mêmes récepteurs) permettant le développement cérébral harmonieux. Dès lors, une perturbation d'un système neurotransmetteur ou neurotrophique au cours du développement cérébral peut avoir plusieurs conséquences :

- une perturbation de la fonction de ce système dans le cerveau mature ;
- une modification des programmes de développement cérébral aboutissant, dans le cerveau adulte, à des anomalies touchant divers systèmes et fonctions (ne faisant pas forcément intervenir les acteurs moléculaires initialement déficients) ;
- une combinaison plus ou moins complexe des deux premières situations.

Système glutamatergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau. Il agit sur quatre types de récepteurs : récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (alpha-amino-5-méthyl-4-isoxazole propionate), kaïnate et métabotropiques (tableau 6.I).

Tableau 6.I : Récepteurs glutamatergiques et leurs différents types de sous-unités

Récepteurs	Sous-unités
Ionotropiques	
NMDA	NR1 (indispensable ; 8 sous-types par épissage alternatif) NR2A, NR2B, BR2C, NR2D NR3
AMPA	GluR 1, GluR 2 (son « édition » au niveau de l'ARNm permet l'entrée de calcium), GluR 3, GluR 4
Kaïnate	GluR 5, Glu R6, Glu R7, KA 1, KA 2
Métabotropiques	Divisés en trois groupes, I à III

NMDA : N-méthyl-D-aspartate ; AMPA : alpha-amino-5-méthyl-4-isoxazole propionate

Il existe également des transporteurs au glutamate principalement localisés au niveau astroglial et régulant la concentration synaptique de glutamate. Les récepteurs NMDA et AMPA/kaïnate sont des tétramères ou pentamères couplés à des canaux ioniques permettant le passage du sodium et, dans certaines circonstances, du calcium, tandis que les récepteurs métabotropiques sont couplés à une protéine G. Les différentes combinaisons des différentes sous-unités des récepteurs NMDA et AMPA forment des tétramères ou des pentamères qui vont déterminer les propriétés pharmacologiques de ces récepteurs au niveau d'une synapse donnée. Ces récepteurs sont ancrés au niveau membranaire par des protéines activées par le stress (SAP, *Stress-activated proteins*) : cet ancrage pourrait être un moyen par lequel le « stress » lié à l'activité neuronale accroît la transmission excitatrice en réponse à un stimulus. Une étude récente a permis de montrer que le récepteur NMDA faisait partie d'un complexe comprenant au moins 106 protéines différentes (Husi et coll., 2000).

Le récepteur NMDA présente une caractéristique fonctionnelle très intéressante (figure 6.1) : pour permettre l'entrée de calcium intracellulaire, il faut simultanément une libération présynaptique de glutamate agissant sur le récepteur NMDA postsynaptique et une dépolarisation de la membrane postsynaptique (par un autre stimuli) permettant la levée du bloc magnésium au niveau du canal ionique du récepteur NMDA.

Une autre voie par laquelle le système glutamatergique agit sur le développement cérébral est la production de *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Le

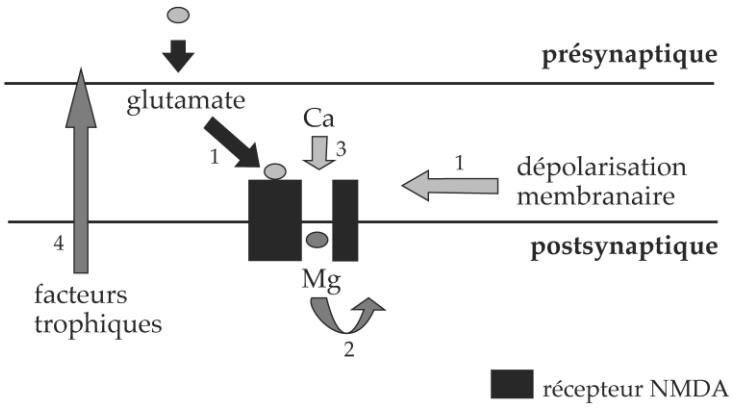


Figure 6.1 : Représentation schématique de la double concordance temporelle et topographique nécessaire pour l'ouverture du canal ionique du récepteur NMDA au niveau du neurone post-synaptique

BDNF, une molécule produite durant l'activité cérébrale, est un facteur trophique couplant l'excitation électrique à la stabilisation à long terme des synapses (Black, 1999). La stimulation allostérique des récepteurs AMPA hippocampiques induit une augmentation importante de la production de BDNF au niveau de l'hippocampe (Lauterborn et coll., 2000).

La transmission glutamatergique se développe rapidement durant les premiers jours et semaines suivant la naissance. Durant cette même période, le profil des sous-unités composant les récepteurs NMDA et AMPA évolue d'un profil développemental vers un profil adulte : chaque sous-unité présente un profil ontogénique propre qui varie en fonction de la structure cérébrale étudiée (Zhong et coll., 1995).

Le zinc apparaît comme cotransmetteur du glutamate au cours de la période néonatale. Les neurones contenant du zinc sont présents au niveau du cortex et de l'hippocampe. Le zinc provoque de façon allostérique, en fonction de la concentration, une facilitation ou une inhibition des récepteurs NMDA de type NMDAR1a-4a (Hollmann et coll. 1993), mais pas des hétéromères NMDAR1/R2 qui sont présents de façon prédominante dans l'hippocampe en période postnatale (Watanabe et coll., 1992). Le zinc module également de façon allostérique les récepteurs de type AMPA/kaïnate, produisant, en fonction de la concentration, une facilitation ou une inhibition de ces récepteurs (Mayer et coll., 1992). Le zinc peut donc inhiber les réponses médiées par les récepteurs NMDA et accroître la neurotransmission indépendante du récepteur NMDA (en particulier *via* les récepteurs AMPA/kaïnate) des cellules CA3 de l'hippocampe. Cependant, une libération importante de zinc pourrait avoir des effets délétères : le zinc à forte concentration peut augmenter l'activité épileptique (Nakazawa et coll., 1995) et peut participer à des phénomènes neurotoxiques, en particulier dans le contexte d'une ischémie cérébrale

(Koh et coll., 1996). Des études de dialyse ont montré qu'un stress de contrainte induit, au niveau de l'hippocampe de rat, une libération de zinc qui est parallèle à la libération de glutamate (Itoh et coll., 1993). De plus l'administration systémique de fortes doses de zinc aggrave les lésions cérébrales excitotoxiques chez le souriceau nouveau-né (Marret et coll., 1999).

Le glutamate joue un rôle clé lors de différentes étapes du développement cérébral. Les études de souris transgéniques pour différentes sous-unités du récepteur NMDA ont apporté des informations intéressantes pour la compréhension des pathologies psychiatriques : alors que l'inactivation complète du gène codant la sous-unité NMDA R1 est létale en période néonatale immédiate (Forrest et coll., 1994), la réduction de l'expression de cette protéine à 5 % de la valeur normale induit des symptômes retrouvés chez les patients schizophrènes (diminution des interactions sociales et sexuelles, augmentation des stéréotypies et de l'activité motrice) (Mohn et coll., 1999) ; d'autre part, la surexpression par transgenèse du gène codant la sous-unité NMDA R2B procure de meilleures capacités d'apprentissage et de mémorisation (Tang et coll., 1999).

Système dopaminergique

L'ensemble des neurones dopaminergiques est localisé dans des structures sous-corticales (diencéphale et mésencéphale). Ces neurones apparaissent très tôt au cours du développement cérébral et les projections dopaminergiques corticales atteignent la sous-plaque vers 7 semaines postconceptionnelles (Verney, 1999). Ces fibres vont rester bloquées au niveau de cette sous-plaque pendant environ quatre semaines avant d'envahir la plaque corticale. Le rôle de cette période d'attente (qui existe également pour les projections thalamo-corticales) reste inconnu.

Il existe différents types de récepteurs (D1 à D5) qui ont une distribution et une ontogenèse propres. À titre d'exemple, chez le rat, le récepteur D3 est présent, dans le cerveau adulte, au niveau du noyau accumbens et du cortex limbique. En revanche, au cours du développement, ce récepteur D3 est exprimé au niveau des aires limbiques, mais également, et de façon transitoire, au niveau des zones germinatives et des aires de projection (appelées *barrels* ou tonneaux) du cortex somesthésique des vibrisses (Gurevich et Joyce, 2000) ; ces données suggèrent que le récepteur D3 pourrait être impliqué, au cours du développement cérébral, dans la prolifération neuronale ainsi que dans la croissance axonale et/ou l'organisation de la cytoarchitecture du cortex somesthésique. D'autre part, la stimulation au cours du développement du récepteur D2, qui est exprimé dans pratiquement toutes les aires dopaminergiques, accélère la différenciation des interneurones corticaux et cet effet semble médié par les récepteurs NMDA (Porter et coll., 1999), montrant les interactions entre systèmes dopaminergiques et glutamatergiques. Confirmant ce lien, Yang (2000) a montré que la dopamine, *via* les récepteurs D1 et D5, augmente les courants glutamatergiques au niveau de l'hippocampe.

Système sérotoninergique

Le système sérotoninergique apparaît très tôt au cours du développement cérébral (dès le 12e jour de vie embryonnaire chez le rat) (Lidov et Molliver, 1982). Il existe de nombreux récepteurs de la sérotonine classées en sept familles (5-HT 1 à 7), codés par au moins 14 gènes qui présentent de plus des épissages alternatifs. Ces récepteurs sont couplés à une protéine G (sauf le récepteur 5-HT3, couplé à un canal ionique) et présentent des profils ontogéniques spécifiques. De plus, il existe un transporteur pour la sérotonine qui, de façon intéressante, permet, au cours du développement cérébral, un « emprunt » transitoire de sérotonine par les fibres thalamocorticales, rendant ainsi ces fibres sérotoninergiques alors que le corps cellulaire ne produit pas de sérotonine (Lebrand et coll., 1996).

La sérotonine a été incriminée dans de nombreux processus développementaux. Citons les effets facilitateurs de la sérotonine sur la différenciation glutamatergique, sur la libération néocorticale de glutamate (récepteurs 5-HT2a), sur l'expression des récepteurs hippocampiques aux glucocorticoïdes, ou les effets inhibiteurs d'une déplétion en sérotonine sur la croissance des *barrels* corticaux ainsi que sur l'arborisation dendritique des interneurones ou encore l'implication des récepteurs 5-HT2c dans la potentialisation à long terme au niveau du cortex visuel (Lavdas et coll., 1997 ; Haydon et coll., 1984 ; Durig et Hornung, 2000 ; Kirkwood, 2000 ; Persico et coll., 2000). Notons les interactions développementales entre systèmes glutamatergique, sérotoninergique et glucocorticoïdes.

Opiacés et stress

La transmission *via* le système opiacé repose sur divers peptides et hormones : les enképhalines, les endomorphines et les dynorphines qui agissent sur trois types de récepteurs, mu, kappa et delta. Les précurseurs de certains de ces peptides (bêta-endorphine) dérivent de la proopiomélanocortine (POMC). La transcription du gène de la POMC est activée en réponse au stress et la POMC donne également naissance au *corticotropin releasing factor* (CRF), régulant ainsi la production de l'hormone adrénocorticotrope, l'ACTH. Il existe donc une importante interrelation entre le stress, la sécrétion de stéroïdes et le système opiacé.

La capacité fonctionnelle du système opiacé est accrue durant la grossesse afin d'induire une analgésie spinale lors de l'accouchement, mais ce système est également partiellement responsable de l'induction, au niveau du système limbique, du comportement maternel (Mann et coll. 1990 ; Panksepp et coll., 1994). Chez le singe rhésus, l'administration de naloxone réduit l'affect maternel et les comportements de maternage (Martel et coll., 1993).

Les opiacés endogènes sont également importants pour le comportement des nouveau-nés et modulent les réponses précoces au stress et à la nouveauté (Martel et coll., 1995). Dès lors, le système opiacé semble impliqué (avec le

glutamate) dans la détermination des niveaux seuils d'induction de sécrétion des glucocorticoïdes qui vont marquer les comportements pour le reste de la vie.

Plus tard, ces systèmes opiacés sont impliqués de façon critique dans le jeu et l'apprentissage qui s'y rapporte. Van der berg et coll. (1999) ont montré que le jeu entre les ratons induit un renforcement de la transmission aux opiacés et définit les futures réponses au stress. Le jeu est un moyen issu de l'évolution qui permet d'apprendre à vivre dans un environnement dans lequel les aspects de plaisir induisent un renforcement des processus de mémorisation. Ces données pourraient avoir d'importantes conséquences sociales. Les expériences durant la petite enfance pourraient déterminer le niveau de motivation pour un comportement social et la résistance au stress à l'âge adulte.

La mère et l'enfant utilisent les mêmes systèmes de neurotransmetteurs pour leurs comportements interactifs. De plus, les endorphines et les enképhalines jouent un rôle clé dans le développement d'une résistance à la douleur, à l'exercice intense et à d'autres situations de stress. Le stress pourrait avoir un effet trophique pour l'organisme lorsqu'il est associé à un phénomène de récompense.

Peptide vasoactif intestinal (VIP)

Le VIP, un neuropeptide de 28 acides aminés, est un facteur trophique, stimulant la prolifération des astrocytes en culture et protégeant 35 % à 50 % des neurones cultivés contre la mort cellulaire programmée (pour revue, voir Brenneman et coll., 1997). Des travaux récents (Pellegri et coll., 1998) ont montré que le VIP est capable de stimuler la production de BDNF. Il existe des récepteurs au VIP dans le SNC dès la fermeture du tube neural. En revanche, à ce stade de développement, les cellules neurales ne produisent pas de quantités détectables d'ARNm pour le VIP, posant la question du ligand agissant sur les récepteurs au VIP (pour revue, voir Brenneman et coll., 1997). Différentes hypothèses peuvent être formulées :

- une substance analogue au VIP pourrait agir sur ces récepteurs ;
- Le VIP agissant sur les récepteurs du cerveau fœtal pourrait avoir une origine extra-embryonnaire. La circulation maternelle est une source possible de ligand interagissant avec les récepteurs embryonnaires pour le VIP. De hautes concentrations de VIP ont été décrites au niveau des vaisseaux ombilicaux humains, suggérant que le VIP extra-embryonnaire peut être transporté au fœtus humain. Des études récentes (Hill et coll., 1996) indiquent que la concentration de VIP circulant est décuplée au milieu de la gestation chez le rat et que du VIP marqué administré à des rates ou souris gestantes est retrouvé dans le cerveau des embryons. Cette hypothèse d'une origine maternelle du VIP agissant sur les récepteurs embryonnaires ouvre une voie nouvelle dans la conception de la relation mère-fœtus.

Dans une étude rétrospective, Nelson et coll. (2001) ont récemment montré que les taux circulants à la naissance de VIP, de BDNF et de neurotrophine 3 permettaient de distinguer de façon très significative les enfants qui développeront un retard mental et/ou un autisme des enfants qui ne présenteront pas de troubles neurologiques de ce type par la suite.

Neurotrophines

Les facteurs de croissance peuvent être classés en différentes catégories telles les neurotrophines, la famille de l'*epidermal growth factor* (EGF), la famille des *fibroblast growth factors* (FGF) ou la famille des *insulin-like growth factors* (IGF) (pour revue, voir Loughlin et Fallon, 1992). Les neurotrophines comprennent le *nerve growth factor* (NGF), le BDNF et les neurotrophines 3 et 4/5. Ces neurotrophines agissent sur des récepteurs de type tyrosine kinase (trkA, B et C) et présentent généralement une spécificité neuronale. Par exemple, le BDNF a un tropisme pour les fibres sérotoninergiques (Mamounas et coll., 2000) dont il stimule la croissance. Ces neurotrophines et leurs récepteurs présentent des profils ontogéniques spécifiques et jouent des rôles clés dans la prolifération et survie neuronales, la croissance neuritique et la stabilisation synaptique.

Croissance cérébrale

Le volume et le poids du parenchyme cérébral sont déterminés par la multiplication et la croissance des cellules neurales, par la mort neuronale « programmée », par la prolifération des neurites, par la régression neuritique et par la stabilisation synaptique. La myélinisation, la matrice extracellulaire et l'hydratation du parenchyme peuvent aussi jouer un rôle plus modeste, mais significatif dans les paramètres volumétriques et pondéraux.

L'activité mitotique des zones germinatives cérébrales semble être contrôlée par des facteurs génétiques ainsi que par certains facteurs de croissance ayant un pouvoir mitogène. Durant le développement cérébral, une phase de surproduction de neurones et de synapses avec des connexions redondantes est suivie d'une phase « régressive » de mort neuronale dite programmée et d'élimination synaptique. Cette mort neuronale et cet élagage des neurites sont dus à la disponibilité et à la compétition pour les facteurs neurotrophiques dérivés des tissus cibles et aux interactions trophiques avec les influx afférents.

Un événement majeur de l'ontogenèse cérébrale est constitué par la migration neuronale de leur site de production dans les différentes zones germinatives jusqu'à leur site de fonctionnement parfois situé à grande distance. Si l'on considère cette migration neuronale comme référence temporelle (figure 6.2), on peut distinguer, outre une première phase constituée par l'apparition d'un neuroectoderme, trois grandes périodes développementales au niveau du cortex cérébral :

• une phase prémigratoire couvrant la période comprise entre l'individualisation d'une plaque neurale, sa fermeture en un tube neural et l'initiation de la migration neuronale ;
• une phase de migration des neurones peuplant les différentes couches corticales selon un gradient *inside-out* (figure 6.3) ;
• une phase postmigratoire correspondant à la différenciation des neurones en place avec l'axogenèse, la synaptogenèse, la mort neuronale programmée et la myélinisation.

Production des précurseurs neuraux

La période développementale comprise entre l'isolement de la gouttière neurale et l'initiation de la migration neuronale (cette période chez l'homme s'étend de la 4e à la 10e semaine de grossesse) est d'une importance cruciale pour la suite du développement cérébral : l'épithélium produit activement des précurseurs pour l'ensemble du cerveau au cours de cette courte période ontogénique ; de plus un phénotype glial émerge à ce stade développemental (Gressens et coll., 1992). Nos connaissances des constituants moléculaires contrôlant les différentes étapes du cycle mitotique des cellules eucaryotes ont largement progressé durant les deux dernières décennies. En revanche, notre compréhension des signaux moléculaires extracellulaires spécifiques stimulant ou inhibant *in vivo* ces mécanismes intracellulaires au cours de la phase de production des précurseurs neuraux reste fragmentaire. Le rôle de quelques facteurs mitogènes dont l'insuline, le facteur de croissance analogue à l'insuline de type I (IGF-I), le VIP et le facteur neurotrophique dépendant de l'activité (ADNF) a pu être démontré.

Ainsi le VIP stimule considérablement la croissance et la maturation des embryons (Gressens et coll., 1993). Cette accélération de la croissance cérébrale précoce s'explique par un raccourcissement de l'ordre de 45 % de la longueur du cycle mitotique, avec une réduction portant sur les phases S et G1 tandis que les phases G2 et M du cycle mitotique ne sont pas affectées par le VIP (Gressens et coll., 1997). Confirmant le rôle du VIP dans le contrôle de la prolifération des précurseurs neuraux, l'administration d'un antagoniste du VIP à des souris gestantes durant la période prémigratoire induit une microcéphalie sévère (réduction de l'ordre de 50 % du volume cérébral) accompagnée d'un retard de croissance global (Gressens et coll., 1994). L'histologie des cerveaux microcéphales ne montre pas de lésion clastique ni d'anomalie de cytoarchitecture cérébrale : le poids réduit des cerveaux est dû principalement à une diminution du nombre d'unités verticales du néocortex (voir ci-dessous), induisant une réduction de la surface corticale. Dans les microcéphalies dites développementales (pour revue, voir Evrard et coll., 1992), les déficits neuronaux numériques et leurs conséquences pour la différenciation des processus neuritiques sont dus à une insuffisance de la multiplication cellulaire ou à une mort cellulaire programmée excessive. Les microcerveaux

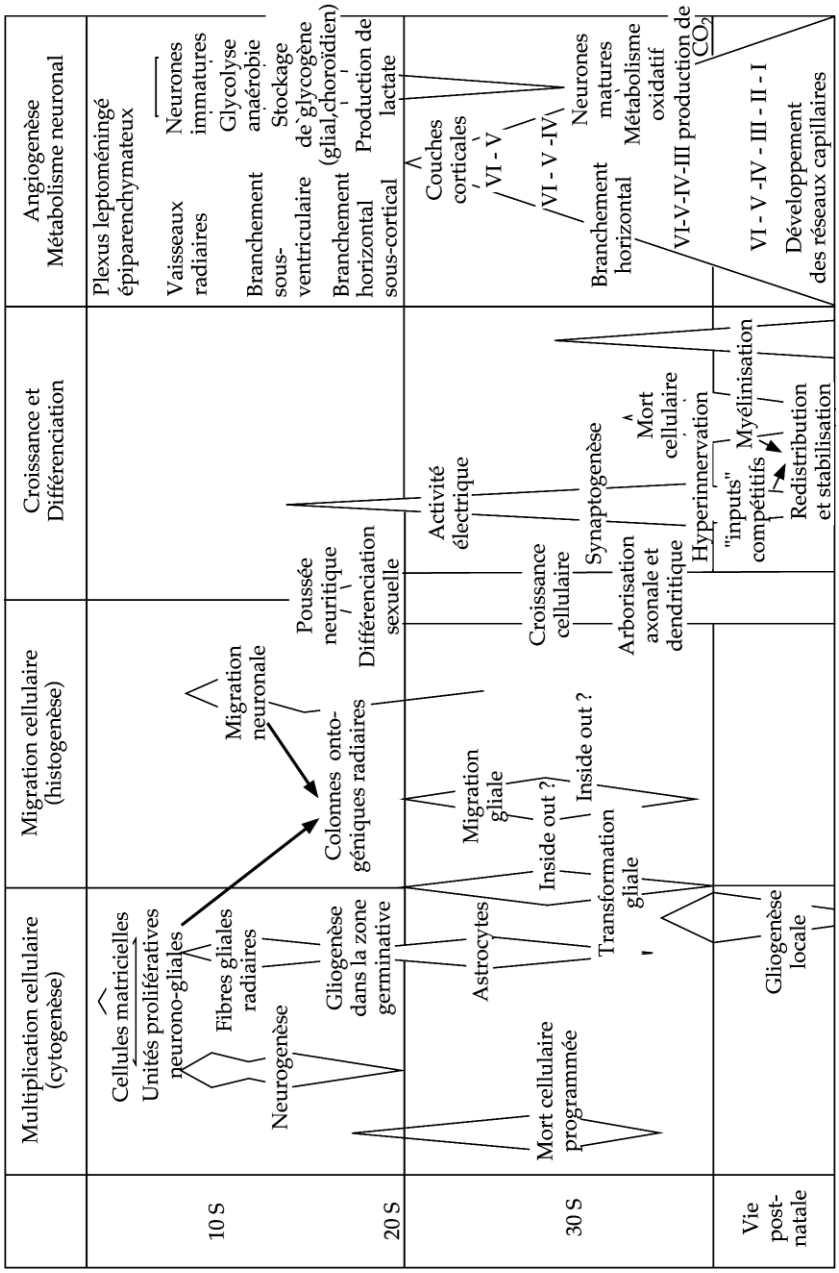


Figure 6.2 : Représentation schématique de la chronologie des principales étapes du développement prénatal normal du néocortex humain (d'après Evrard et coll., 1989)

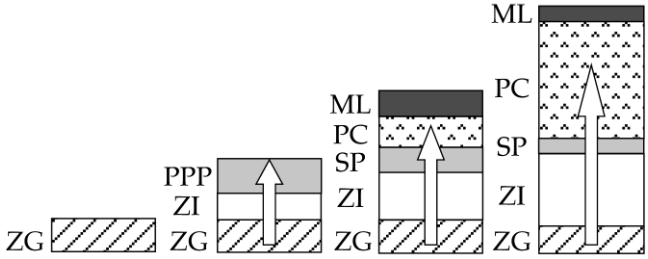


Figure 6.3 : Représentation schématique de la formation du néocortex cérébral des mammifères
ZG : zone germinative ; ZI : zone intermédiaire ; PPP : plaque plexiforme primitive ; SP : sous-plaque ; PC : plaque corticale ; ML : couche moléculaire. Les flèches représentent les neurones migratoires.

radiaires sont dus à une réduction d'origine génétique des unités neuronogliales adjacentes. Cette affection est caractérisée par une survie ne dépassant pas 30 jours, un poids du cerveau extrêmement réduit (de l'ordre de 16 g à 50 g), une gyration des circonvolutions cérébrales simplifiées, une migration neuronale intacte, une lamination et une épaisseur corticales préservées. De même, la microcéphalie induite par l'inhibition du VIP d'origine maternelle est caractérisée par une préservation anatomique de l'unité neuronogliale fasciculée (voir le paragraphe « migration neuronale ») tandis que le nombre de ces unités est réduit par une inhibition de la multiplication des précurseurs au niveau de la zone germinative primitive. Ce modèle animal de microcéphalie pourrait donc constituer un modèle de microcerveau radiaire et de ses variantes viables moins sévères (Barkovich et coll., 1998).

Neurogenèse prénatale

La production des neurones pour le néocortex cérébral humain est un événement survenant au cours de la première moitié de la grossesse. Il n'existe pas de données certaines concernant le nombre de neurones présents dans le cerveau des différentes espèces de mammifères. La zone d'incertitude est encore grande, tant par la mesure du contenu en ADN que par les numérations histologiques. Dans le cerveau humain adulte, des estimations assez récentes du nombre de neurones ont proposé des chiffres compris entre trois milliards et cent milliards de neurones (3.10^9 à 1.10^{11}). De même, la proportion exacte de cellules gliales par rapport à la population neuronale fait encore l'objet d'âpres controverses (rapport neurone/glie compris entre 1/1 à 1/10).

Le néocortex cérébral est constitué d'unités verticales (colonnes neuronales) : le nombre de neurones constituant une unité verticale semble constant au travers de la série des mammifères (de la souris à l'homme) et ce quelle que soit la région corticale étudiée (en dehors du cortex occipital où les colonnes verticales contiennent environ deux fois plus de neurones). En revanche, au

cours de l'évolution des mammifères, on observe de grandes différences dans la durée de production des précurseurs donnant naissance aux unités verticales. C'est ainsi que chez la souris la neuronogenèse du néocortex s'étale sur 6 jours alors qu'elle s'étend sur environ 10 semaines chez l'homme (entre la 10e et la 20e semaine de grossesse). Cette période de neuronogenèse correspond à la production des neurones à partir des cellules précurseurs formées durant la période prémigratoire.

La technique d'administration de bromodéoxyuridine ou de thymidine tritiée, qui sont incorporées dans l'ADN lors de la phase S du cycle mitotique, a permis d'étudier les différents paramètres du cycle mitotique et leur évolution au cours de la neuronogenèse néocorticale tant chez le rongeur que chez le singe. Dans le modèle décrit par le groupe de Caviness (pour revue, voir Caviness et coll., 1995), il existe une population homogène de précurseurs neuronaux au sein de la zone germinative périventriculaire. Dans ce modèle, la longueur du cycle mitotique augmente progressivement au cours de la période de production neuronale ; cet allongement du cycle mitotique est dû à une augmentation de la durée de la phase G1 alors que les G2, M et S restent constantes (figure 6.4).

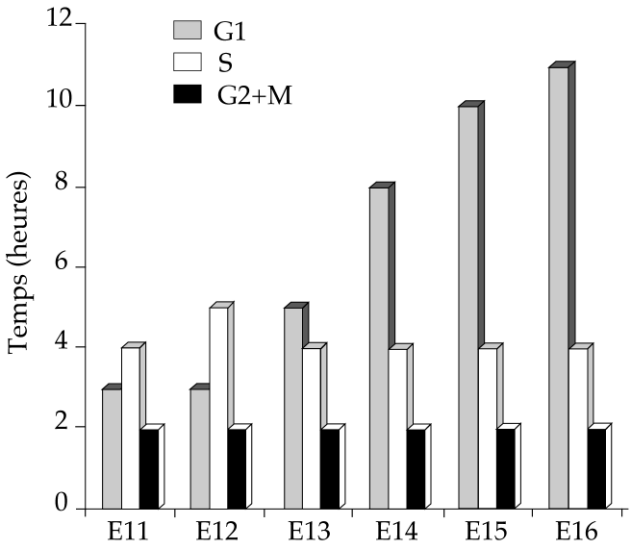


Figure 6.4 : Variations de la durée des différentes phases du cycle mitotique au niveau de la zone germinative périventriculaire de la souris entre E11 et E16 (période de neuronogenèse) (d'après Caviness et coll., 1995)
Durant cet intervalle neurogénétique, la durée du cycle mitotique passe d'environ 8 heures à 18 heures. Cette augmentation est essentiellement liée à un allongement progressif de la phase G1.

Néanmoins, l'administration de glutamate ou de GABA est susceptible de modifier la longueur des phases G1 et S du cycle mitotique au sein de la zone germinative (Haydar et coll., 2000).

Un travail récent de Blaschke et coll. (1996) suggère qu'une proportion importante des cellules de la zone germinative meurt au cours de la période de production neuronale. D'autre part, Polleux et coll. (1997) ont récemment proposé l'existence d'une régionalisation du neuroépithélium périventriculaire : les paramètres du cycle mitotique seraient propres à chaque région du neuroépithélium et permettraient de spécifier de façon précoce les caractéristiques uniques des futures aires corticales (voir le paragraphe « migration neuronale »).

Au cours de la neuronogenèse, après toute phase M du cycle mitotique, les cellules filles font face à un choix dichotomique (figure 6.5) : poursuivre un nouveau cycle mitotique (phase G1) ou devenir définitivement postmitotique (phase G0) sans possibilité de réentrer ultérieurement en division.

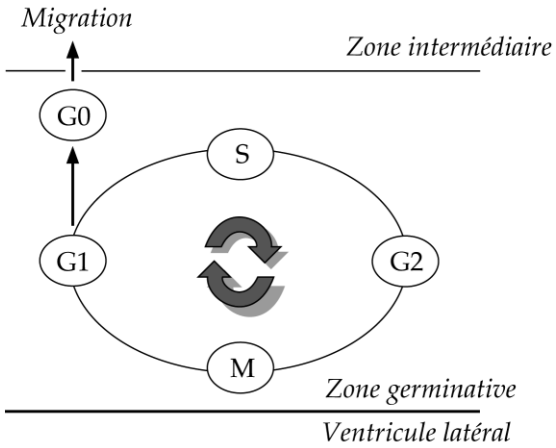


Figure 6.5 : Représentation schématique des différentes phases du cycle mitotique des cellules précurseurs au sein du neuroépithélium germinatif
G1 : phase de synthèse protéique ; S : phase de duplication de l'ADN ; G2 : phase de synthèse protéique ; M : mitose proprement dite ; G0 : phase postmitotique.
Noter le mouvement interkinétique des noyaux au cours du cycle : la position relative du noyau dans la zone germinative dépend de la phase du cycle mitotique.

La proportion de cellules filles qui réentrent dans le cycle mitotique (G1) ou qui quittent définitivement le cycle mitotique (cellules en phase G0 postmitotiques qui vont migrer dans la plaque corticale) est variable et dépend du stade de production neuronale. Certains facteurs mitogènes ont été décrits tels l'IGF-1 ou le facteur de croissance fibroblastique (FGF). Bien que la sortie de précurseurs neuronaux du cycle mitotique puisse résulter de la diminution de

ces facteurs mitogènes, l'expression continue de facteurs prolifératifs endogènes dans le néocortex en développement suggère l'existence de signaux inhibiteurs pour permettre à la cellule de quitter le cycle mitotique. À la différence de facteurs induisant la différenciation neuronale (comme la neurotrophine 3) qui ne modifient pas l'activité mitotique de précurseurs neuronaux, le polypeptide activant l'adénylate cyclase pituitaire (PACAP) agit comme un facteur détournant les précurseurs neuronaux du cycle mitotique pour les orienter vers la voie de différenciation (Lu et DiCicco-Bloom, 1997). La production du PACAP par les cellules de la zone germinative périventriculaire et l'existence de récepteurs au PACAP sur certaines cellules de cette zone germinative suggèrent un rôle autocrine de ce facteur trophique.

Neurogenèse postnatale et adulte

Le cerveau mature semble garder une capacité à produire de nouveaux neurones et ce tout au long de la vie. Ce phénomène de neuronogenèse prolongée a été bien démontré au niveau des bulbes olfactifs et du gyrus dentelé de l'hippocampe. De plus, la zone périventriculaire adulte pourrait également produire des neurones pour le cortex associatif (Gould et coll., 1999). Différents facteurs contrôlant cette neuronogenèse adulte ont été mis en évidence : des injections systémiques d'IGF-1 (Aberg et coll., 2000) ou de *basic fibroblast growth factor* (Palmer et coll., 1999), l'exercice, un environnement enrichi (Nilsson et coll., 1999 ; Derrick et coll., 2000) ou une mort neuronale induite (Magavi et coll., 2000) favorisent la neuronogenèse adulte, tandis que les opiacés (Eisch et coll., 2000) ou la déplétion sérotoninergique (Brezun et Daszuta, 1999 et 2000) l'inhibent. L'implication de cette neuronogenèse adulte dans les processus mnésiques et les fonctions associatives est fortement suspectée, mais reste à démontrer de manière formelle.

Migration neuronale

Les premiers neurones formés vont migrer en dehors du neuroépithélium germinatif pour former une plaque corticale primitive appelée plaque plexiforme primitive ou préplaque (pour revue, voir Marin-Padilla, 1998) (figure 6.3). Les neurones secondairement produits vont diviser cette préplaque corticale en une couche superficielle (la couche moléculaire ou couche corticale I) localisée sous la surface piale et en une couche neuronale profonde (la sous-plaque ou couche corticale VIb). Les vagues successives de neurones migratoires vont ensuite dépasser les neurones de la sous-plaque et les neurones de la vague précédente pour venir se placer sous la couche moléculaire (couche I). Ces différentes vagues neuronales vont ainsi former successivement les couches corticales VIa, V, IV, II et II. Cette construction du dedans vers le dehors des couches corticales VI à II est généralement appelée gradient *inside-out*.

Au cours de leur migration entre leur zone de production et leur localisation corticale finale, les neurones peuvent adopter plusieurs types de trajectoires (figure 6.6) :

- un grand nombre de neurones migrent de façon radiaire depuis leur site de production au sein de la zone germinative périventriculaire (également appelée zone ventriculaire) jusqu'au cortex, étant guidés par les cellules ou fibres gliales radiaires qui s'étendent de la surface ventriculaire à la membrane piale (pour revue, voir Rakic, 1988 ; Evrard et coll., 1992) ;
- une proportion non négligeable de précurseurs neuronaux produits au sein de la zone germinative périventriculaire adoptent initialement une trajectoire tangentielle au niveau de la zone germinative périventriculaire (Fischell et coll., 1993) avant d'adopter une trajectoire radiaire le long des guides gliaux pour rejoindre la plaque corticale en formation. Le rôle de la migration tangentielle pourrait être de favoriser une certaine dispersion au niveau de la plaque corticale des cellules issues d'un même clone au sein de la zone germinative ; ce mécanisme développemental permettrait d'accroître la diversité neuronale au sein d'une même aire corticale (Austin et Cepko, 1990) ;
- une migration neuronale tangentielle, indépendante de la glie radiaire a également été décrite au sein de la zone intermédiaire (future substance blanche) (O'Rourke et coll., 1992). Ces cellules ne dérivent pas de la zone germinative périventriculaire, mais sont issues de l'éminence ganglionnaire (dont dérive une partie des noyaux gris) et donnent naissance à une grande proportion des interneurones GABAergiques (Anderson et coll., 1997 ; Zhu et coll., 1999).

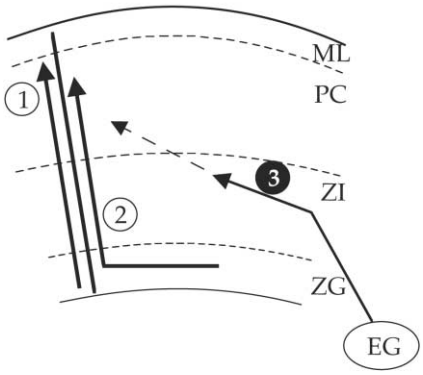


Figure 6.6 : Représentation schématique des différentes trajectoires migratoires adoptées par les neurones néocorticaux à partir de la zone germinative (ZG) périventriculaire ou de l'éminence ganglionnaire (EG)

1 : migration radiaire le long des faisceaux gliaux ; 2 : migration initialement tangentielle au niveau de la zone germinative suivie d'une migration radiaire le long des guides gliaux ; 3 : migration tangentielle au niveau de la zone intermédiaire (ZI). PC : plaque corticale ; ML : couche moléculaire.

Durant la migration neuronale, les fibres gliales radiaires sont groupées en faisceaux de 3 à 10 fibres à travers l'ensemble du néopallium (Gadisseux et Evrard, 1985). Les faisceaux gliaux pourraient représenter des corridors d'apport énergétique pour les neurones migratoires. Les fibres gliales radiaires ont accès aux hydrates de carbone nécessaires pour synthétiser le glycogène *via* leurs extrémités apicales et basales dilatées qui sont en contact avec, respectivement, les plexus vasculaires piaux ou les vaisseaux pénétrants radiaires et les plexus choroïdes ou les vaisseaux intraluminaux. Au contraire, les neurones migratoires sont généralement situés à une grande distance de la vascularisation intraparenchymateuse qui, durant cette étape ontogénique, est peu développée (Kuban et Gilles, 1985 ; Norman et O'Kusky, 1986). La présence de quantités importantes de glycogène intracytoplasmique au niveau des fibres gliales radiaires est un élément supportant cette hypothèse.

L'unité neuronogliale composée par le faisceau glial et les neurones migratoires affiliés est conservée chez les différents mammifères étudiés, y compris chez l'homme (Gressens et Evrard, 1993). Cette unité neuronogliale pourrait donc représenter un module développemental : l'unité reste stable alors que le nombre de ces modules adjacents augmente graduellement pour permettre l'expansion cérébrale observée au cours de l'évolution des mammifères.

Le contrôle moléculaire de la migration neuronale est complexe et fait intervenir différents mécanismes touchant plusieurs populations cellulaires (pour revue, voir Gressens, 1998). Le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du cerveau mature, exerce un contrôle étroit sur les neurones migratoires : un blocage des récepteurs au glutamate ralentit la vitesse migratoire tandis qu'un excès de stimulation de ces récepteurs induit des arrêts migratoires (Komuro et Rakic, 1993 ; Marret et coll., 1996). Le GABA est également impliqué dans la migration neuronale : les neurones en place dans la plaque corticale produisent du GABA qui exercerait un effet attractif sur les neurones en migration (Behar et coll., 1998). L'influence de facteurs trophiques vient d'être démontrée par la production d'hétérotopies neuronales suite à l'administration de neurotrophine-4 durant la période de migration neuronale (Behar et coll., 1997). De même, la neuréguline, un membre la famille des facteurs de croissance épidermiques (EGF), est critique pour les interactions entre neurones migratoires et cellules gliales radiaires (Anton et coll., 1997).

Différents gènes impliqués dans la migration neuronale ont été mis en évidence récemment : le gène LIS-1 associé au syndrome humain de Miller-Diecker (syndrome malformatif comprenant un cortex lissencéphalique secondaire à un arrêt migratoire) (Lo Nigro et coll., 1997), le gène doublecortine associé au syndrome humain lié à l'X « double cortex/lissencéphalie » (arrêt migratoire en bande) (Des Portes et coll., 1998), le gène filamine impliqué dans les hétérotopies neuronales périventriculaires liées à l'X (Fox et coll., 1998) et le gène *reeline* (Miao et coll., 1994) responsable d'anomalies migratoires chez la souris mutante reeler. LIS-1 code pour la *platelet-activating factor* (PAF) acéthylhydrolase qui est impliquée dans le

métabolisme du PAF ainsi que dans l'organisation du cytosquelette. La doublecortine et la filamine semblent être deux protéines du cytosquelette neuronal. LIS-1 et la reeline sont exprimés au niveau des cellules de Cajal-Retzius (neurones présents au niveau de la couche corticale I) et la reeline est également présente au niveau des cellules de la sous-plaque ; ces données suggèrent un rôle important de ces populations neuronales dans le contrôle de la migration des neurones de la plaque corticale.

Un équipement peroxysomal adéquat est également nécessaire pour permettre une migration neuronale harmonieuse comme le montrent les anomalies migratoires observées dans le syndrome de Zellweger humain (syndrome cérébro-hépato-rénal) ou ses modèles animaux caractérisés par une absence de peroxysomes fonctionnels (Baes et coll., 1997). Des données récentes indiquent un lien potentiel entre métabolisme peroxysomal et récepteur NMDA *via* la synthèse peroxysomale de PAF qui est capable d'accroître l'activité des récepteurs NMDA (Gressens et coll., 2000).

Astrocytogenèse

La glie comporte trois types de populations cellulaires : les astrocytes, les oligodendrocytes produisant la myéline et la microglie (correspondant aux macrophages cérébraux). Ce paragraphe sera consacré exclusivement aux astrocytes. Nous convions le lecteur intéressé aux autres populations gliales à consulter par exemple les articles de revue de Barron (1995) et Hardy (1997).

Tirant leur nom de leur forme étoilée et du rôle supposé de remplissage (*glue*), les cellules astrogliales sont connues depuis le début du XXe siècle. Depuis cette époque, on a généralement considéré que ces cellules avaient principalement une fonction passive de support physique pour les cellules « nobles » que sont les neurones. Depuis plus de quinze ans, ce point de vue a été progressivement abandonné au profit d'un modèle où les astrocytes remplissent des fonctions déterminantes dans le fonctionnement physiologique et pathologique du cerveau adulte. De même, il est de plus en plus évident que les cellules de la lignée astrogliale jouent des rôles clés au cours du développement cérébral et de la néocorticogenèse en particulier. Ces fonctions (pour revue, voir Jacobson, 1991), encore au stade d'hypothèse pour certaines et formellement démontrées pour d'autres, comprennent la guidance mécanique et métabolique des neurones migratoires, la guidance axonale, la stimulation de la croissance neuritique, le transfert de métabolites des vaisseaux aux neurones, l'établissement de structures astrogliales préfigurant l'architecture neuronale et/ou axonale, la régulation du potassium extracellulaire, la sécrétion de substances trophiques pour les neurones, la phagocytose de débris cellulaires, la myélinisation du système nerveux central et la formation de la barrière piale et hématoméningée.

L'origine des astrocytes néocorticaux semble être bimodale :
- après la fin de la migration neuronale, les fibres gliales radiaires se transforment en astrocytes qui se retrouvent préférentiellement dans la substance blanche et dans les couches profondes du néocortex (couches neuronales infragranulaires) ;
- d'autre part, il existe, au sein de la zone germinative tardive, une production de précurseurs gliaux qui migrent dans les couches corticales superficielles (supragranulaires) sans passer par un stade intermédiaire de fibre gliale radiaire. Chez l'homme, cette prolifération astrocytaire survient entre 24 et 32 semaines de grossesse, avec un pic aux environs de la 26e semaine.

La transformation des cellules gliales radiaires fait appel à une digestion autophagique des prolongements apicaux de ces cellules et à une translocation du noyau de la zone germinative vers la substance blanche. Les mécanismes moléculaires régissant cette transformation sont encore inconnus. En culture, il a été montré que le maintien du phénotype glial radiaire nécessitait la présence de neurones.

In vitro, de nombreux facteurs trophiques sont capables de stimuler la prolifération des cellules astrogliales (pour revue, voir Loughlin et Fallon, 1993). Parmi les rares facteurs trophiques testés *in vivo*, le VIP et le PACAP stimulent la prolifération des précurseurs astrocytaires au sein de la zone germinative tardive et l'inhibition du VIP induit une déplétion marquée de l'équipement cortical en cellules gliales chez la souris (Zupan et coll., 1998). Cette dépopulation astrogliale s'accompagne d'anomalies durables de la différenciation neuronale (Zupan et coll., 2000). Chez l'homme, la naissance prématurée induisant la perte des apports de substances trophiques d'origine maternelle, le grand prématuré humain pourrait avoir un déficit cortical en astrocytes par manque de VIP maternel. Dans cette hypothèse, l'insuffisance astrocytaire pourrait secondairement induire des anomalies neuronales responsables de troubles du développement psychomoteur de certains grands prématurés.

Mort cellulaire programmée

Le contingent neuronal du cerveau mature n'est pas fixé de façon univoque par la quantité de neurones produits. En effet, une fois que les neurones ont été produits et ont migré jusqu'à leur position finale, on assiste à un processus d'élimination des neurones excédentaires. Ce processus peut toucher entre 15 % et 50 % des neurones initialement produits selon les régions cérébrales concernées (Oppenheim, 1991). Sous l'influence d'une combinaison de facteurs exogènes et endogènes, des programmes génétiques (d'où le nom de mort cellulaire programmée) sont activés et vont dépasser les défenses naturelles du neurone. Il en résulte que la cellule, saine au départ, va mourir et être ensuite rapidement éliminée par phagocytose. La fragmentation de l'ADN représente une étape centrale de cette mort cellulaire programmée également appelée apoptose.

Divers acteurs moléculaires participent à la décision de maintenir le neurone en vie ou au contraire d'initier le programme de suicide cellulaire. Il s'agit principalement :
- de l'activité de certains gènes protecteurs ;
- de la disponibilité en facteurs neuronotrophiques ;
- de l'activation du neurone par des signaux électriques issus d'autres neurones, cette activité électrique jouant également un rôle protecteur. Le glutamate est un élément clé déterminant la survie du neurone : un excès de glutamate induit une mort neuronale excitotoxique (Marret et coll., 1995) tandis qu'un blocage des récepteurs NMDA produit une mort neuronale étendue au sein du cerveau en développement (Ikonomidou et coll., 1999), démontrant que la survie neuronale n'est compatible qu'avec une activité glutamatergique régulée de façon très précise.

Différents rôles ont été attribués à cette mort cellulaire programmée :
- élimination des neurones « malades » ;
- augmentation de la diversité neuronale par élimination des neurones redondants ;
- compétition pour les facteurs trophiques avec élimination des neurones défavorisés dans cette compétition.

Neuritogenèse

Lorsque les neurones migratoires atteignent leur position finale au sein de la plaque corticale, ils forment rapidement des prolongements axonaux et dendritiques qui vont permettre de connecter des structures cérébrales distantes entre elles. Cette phase de production neuritique au niveau du néocortex cérébral survient principalement, mais pas exclusivement au cours de la seconde moitié de la grossesse.

Au cours du développement cérébral, les axones doivent trouver leur route au travers de différentes structures immatures en formation afin d'atteindre les structures cibles. À noter que la distance séparant le neurone qui émet son axone et le neurone sur lequel il doit se projeter augmente proportionnellement avec la croissance en taille du cerveau. Dans leur navigation vers leur cible, les axones et tout particulièrement l'extrémité distale appelée cône de croissance sont aidés par divers mécanismes :
- le phénotype de chaque neurone contient des informations déterminant le type de connections qu'il devra établir ;
- la chémoattraction où les cellules cibles libèrent des substances chimiques capables d'attirer ou de repousser les cônes de croissance ;
- la libération de neurotransmetteurs et de divers facteurs de croissance favorisant l'extension des axones possédant le récepteur correspondant ;
- le cône de croissance axonal peut interagir avec des glycoprotéines de la matrice extracellulaire jouant le rôle de balises ;
- lors des stades précoces du développement cérébral, les distances séparant les différentes structures nerveuses sont réduites, facilitant largement le travail

des cônes de croissance. Ces axones, dits pionniers, pourront par la suite servir de guides pour des neurites produits à des stades plus tardifs.

Tout comme pour les neurones, certaines projections axonales sont produites initialement en nombre excessif, connectant entre elles de trop nombreuses structures cérébrales. Cette phase initiale est suivie d'une phase de régression axonale visant à éliminer les axones surnuméraires, permettant ainsi d'obtenir des connections adéquates et fonctionnelles entre les différentes structures cérébrales. Cette balance entre le maintien et l'élimination d'axones est régie par divers mécanismes. De façon évidente la survie du neurone conditionne cette décision. De plus, la compétition pour les facteurs trophiques disponibles (voir par exemple Cabelli et coll., 1997) interagit avec le génome du neurone pour réguler cet équilibre. Enfin, la présence d'un transfert d'information sous la forme d'une activité électrique le long d'un axone est un élément déterminant pour la survie de cet axone. La stimulation joue un rôle prépondérant sur le développement cérébral : les stimuli, les expériences *in utero* et surtout durant la vie postnatale vont véritablement sculpter notre cerveau en pleine croissance (voir par exemple Zheng et Purves, 1995).

Les connexions callosales, les connexions intracorticales de type *feedback* et les projections corticofuges (comme la voie motrice) semblent être régies par le principe « surproduction-élagage des neurites excédentaires » et sont donc fortement soumises à l'environnement (voir par exemple, Huttenlocher et Bonnier, 1991 ; Innocenti et Tettoni, 1997). En revanche, les connexions intracorticales de type *feedforward* (par opposition aux connexions intracorticales de type *feedback*) semblent être prédéterminées de façon précoce et sont peu ou prou sensibles au phénomène de régression (« sculptage » environnemental) (Kennedy et Dehay, 1997).

Synaptogenèse

L'établissement de synapses entre neurones est également un processus de production-destruction qui, bien que débutant dès la seconde moitié de la grossesse et s'étendant jusqu'à l'adolescence, culmine durant les deux premières années de vie, avec chez les primates un second pic à l'adolescence (Bourgeois, 1997). Ce processus de synaptogenèse a été largement étudié par Changeux et Edelman (Changeux et Danchin, 1976 ; Edelman 1981) (figure 6.7) qui ont introduit le concept de stabilisation synaptique.

Durant le développement cérébral, une phase de surproduction de synapses avec des connexions redondantes est suivie d'une phase « régressive » d'élimination synaptique. Dans le modèle théorique de Changeux, quelques gènes contrôlent les vagues de synaptogenèse non spécifique. Le façonnage synaptique final est essentiellement contrôlé par les facteurs d'environnement. Un accroissement modéré du nombre de gènes produit un substratum plus riche sur lequel l'environnement peut créer un réseau neuronal plus complexe. L'activité neuronale provoquée par la libération de glutamate, le principal

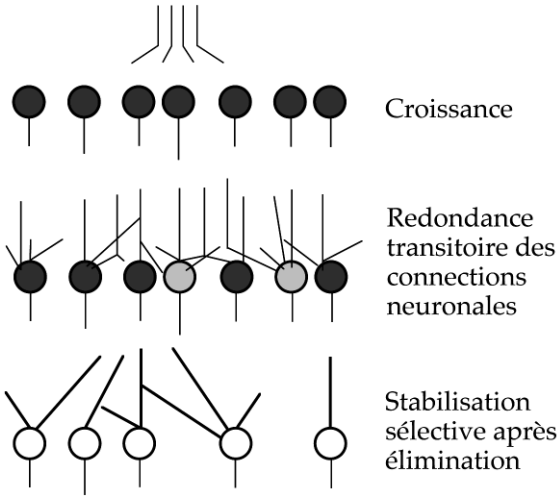


Figure 6.7 : Hypothèse de l'épigenèse par stabilisation sélective (d'après Changeux, 1985)
L'entrée en activité, spontanée et/ou évoquée, du réseau nerveux en développement règle l'élimination des synapses surnuméraires mises en place au stade de la redondance transitoire

neurotransmetteur excitateur ou par tout autre mécanisme induit un afflux de calcium et des modifications des taux de NO°. Ces modifications moléculaires, *via* la libération de facteurs neurotrophiques, stabilisent des synapses labiles, les protégeant de l'élimination après chaque phase de surproduction synaptique. Ce modèle de stabilisation synaptique s'accompagnant d'une élimination des synapses excédentaires n'exclut pas l'existence d'autres mécanismes de formation synaptique comme un processus dit « instructif » où les connexions synaptiques sont établies d'emblée de façon adéquate.

Notre compréhension actuelle des mécanismes moléculaires de la stabilisation synaptique suscite de multiples questions en médecine néonatale, en neurologie pédiatrique et en psychiatrie de l'enfant. Le cas des grands prématurés en est un exemple :

- quelles sont les conséquences pour la stabilisation synaptique des multiples modifications du milieu ambiant induites par la naissance avant le terme ?
- quelle est l'influence, positive ou néfaste, des stimuli anormalement précoces sur la synaptogenèse ?
- quels sont les effets des thérapeutiques qui modifient le système glutamate-oxyde nitrique sur l'équipement synaptique ?
- faut-il essayer de compenser la perte de facteurs de croissance d'origine maternelle pour obtenir des synapses en nombre suffisant ?

Interactions génome/environnement

La croissance du cerveau des mammifères est sous le contrôle de deux grands principes organisateurs : le génome des cellules neurales et l'environnement. Ces deux principes interagissent pour moduler le développement cérébral aux différentes étapes de la vie pré- et postnatale. Outre les programmes génétiques du cerveau en développement, l'environnement joue un rôle clé dans les mécanismes contrôlant la croissance cérébrale. L'importance de l'environnement extra-embryonnaire dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans le développement est désormais reconnue. Outre les effets toxiques et encéphaloclastiques traditionnellement décrits pour les agents tératogènes, certains facteurs d'environnement sont capables d'interférer avec le contrôle transcriptionnel ou post-transcriptionnel de certains gènes régulateurs. La perturbation de ces gènes qui contrôlent de manière précise les phases successives de l'ontogenèse cérébrale est susceptible d'altérer de façon insidieuse la machinerie cellulaire du cerveau en développement.

En conclusion, le développement du système nerveux central résulte d'interactions entre différents systèmes de neurotransmetteurs, de facteurs trophiques et de médiateurs du stress. La majorité des données dont nous disposons concernent le rongeur et dans certains cas le singe. En revanche, les données normatives et pathologiques sur l'homme sont rares et parcellaires, fait aggravé par la réduction drastique du nombre d'examens neuropathologiques *post mortem* pratiqués actuellement. Enfin, l'application de ces données neurobiologiques et développementales à la compréhension, au dépistage et à la prise en charge des maladies psychiatriques de l'enfant n'en est encore qu'à ses balbutiements.

BIBLIOGRAPHIE

ABERG MA, ABERG ND, HEDBACKER H, OSCARSSON J, ERIKSSON PS. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000, **20** : 2896-2903

ANDERSON SA, EISENSTAT DD, SHI L, RUBENSTEIN JL. Interneuron migration from basal forebrain to neocortex : dependence on Dlx genes. *Science* 1997, **278** : 474-476

ANTON ES, MARCHIONNI MA, LEE KF, RAKIC P. Role of GGF/neuregulin signaling in interactions between migrating neurons and radial glia in the developing cerebral cortex. *Development* 1997, **124** : 3501-3510

AUSTIN CP, CEPKO CL. Migration patterns in the developing mouse cortex. *Development* 1990, **110** : 713-732

BAES M, GRESSENS P, BAUMGART E, CASTEELS M, FRANSEN M et coll. Peroxisome deficiency induces abnormal brain development and intrauterine growth retardation in Zellweger mice. *Nature Genet* 1997, **17** : 49-57

BARKOVICH AJ, FERRIERO DM, BARR RM, GRESSENS P, DOBYNS WB et coll. Microlissencephaly : a heterogenous malformation of cortical development. *Neuropediatrics* 1998, **29** : 113-119

BARRON KD. The microglial cell. A historical review. *J Neurol Sci* 1995, **134** Suppl : 57-68

BEHAR TN, DUGICH-DJORDJEVIC MM, LI YX, MA W, SOMOGYI R et coll. Neurotrophins stimulate chemotaxis of embryonic cortical neurons. *Eur J Neurosci* 1997, **9** : 2561-2570

BEHAR TN, SCHAFFNER AE, SCOTT CA, O'CONNELL C, BARKER JL. Differential response of cortical plate and ventricular zone cells to GABA as a migration stimulus. *J Neurosci* 1998, **18** : 6378-6387

BLACK IB. Trophic regulation of synaptic plasticity. *J Neurobiol* 1999, **41** : 108-118

BLASCHKE AJ, STALEY K, CHUN J. Widespread programmed cell death in proliferative and postmitotic regions of the fetal cerebral cortex. *Development* 1996, **122** : 1165-1174

BOURGEOIS JP. Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex. *Acta Paediatr Suppl* 1997, **422** : 27-33 (1996 dans le texte)

BRENNEMAN DE, HILL JM, GRESSENS P, GOZES I. Neurotrophic action of VIP : from CNS ontogeny to therapeutic strategy. *In* : Pro-inflammatory and anti-inflammatory peptides. SAID SS, DEKKER M Eds, Inc, New York, 1997, 383-408

BREZUN JM, DASZUTA A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999, **89** : 999-1002

BREZUN JM, DASZUTA A. Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 391-396

CABELLI RJ, SHELTON DL, SEGAL RA, SHATZ CJ. Blockade of endogenous ligands of TrkB inhibits formation of ocular dominance columns. *Neuron* 1997, **19** : 63-76

CAVINESS VS, TAKAHASHI T, NOWALOWSKI RS. Numbers, time and neocortical neurogenesis : a general developmental and evolutionary model. *Trends Neurosci* 1995, **18** : 379-383

CHANGEUX JP, DANCHIN A. Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal network. *Nature* 1976, **264** : 705-712

CHANGEUX JP. L'homme neuronal, Fayard, Paris, 1985

DELPECH B, DELPECH A. Expression of hyaluronic acid-binding glycoprotein, hyaluronectin, in the developing rat embryo. *Dev Biol* 1984, **101** : 391-400

DERRICK BE, YORK AD, MARTINEZ JL JR. Increased granule cell neurogenesis in the adult dentate gyrus following mossy fiber stimulation sufficient to induce long-term potentiation. *Brain Res* 2000, **857** : 300-307

DES PORTES V, PINARD JM, BILLUART P, VINET MC, KOULAKOFF A et coll. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998, **92** : 51-61

DURIG J, HORNUNG JP. Neonatal serotonin depletion affects developing and mature mouse cortical neurons. *Neuroreport* 2000, **11** : 833-837

EDELMAN GM. Group selection as the basis for higher brain function. *In* : The organization of the cerebral cortex. SCHMITT FO, WORDEN FC, ADELMAN G, DENNIS SG Eds, MIT Press, Cambridge, 1981, 535-563

EISCH AJ, BARROT M, SCHAD CA, SELF DW, NESTLER EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 7579-7584

EVRARD P, KADHIM H, GADISSEUX J. Pathology of prenatal encephalopathies. *In* : Child Neurology and Developmental Disabilities. FRENCH J ed, Baltimore, 1989 : 153-176

EVRARD P, MILADI N, BONNIER C, GRESSENS P. Normal and abnormal development of the brain. *In* : Handbook of Neuropsychology, Vol 6, Child Neuropsychology. RAPIN I, SEGALOWITZ S Eds, Elsevier Science Publ, Amsterdam, 1992, 11-44

FISHELL G, MASON CA, HATTEN ME. Dispersion of neural progenitors within the germinal zones of the forebrain. *Nature* 1993, **362** : 636-638

FORREST D, YUZAKI M, SOARES HD, NG L, LUK DC et coll. Targeted disruption of NMDA receptor 1 gene abolishes NMDA response and results in neonatal death. *Neuron* 1994, **13** : 325-338

FOX JW, LAMPERTI ED, EKSIOGLU YZ, HONG SE, FENG Y et coll. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998, **21** : 1315-1325

GADISSEUX JF, EVRARD P. Glial-neuronal relationship in the developing central nervous system. A histochemichal-electron microscope study of radial glial cell particulate glycogen in normal and reeler mice and the human fetus. *Dev Neurosci* 1985, **7** : 12-32

GOULD E, REEVES AJ, GRAZIANO MS, GROSS CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999, **286** : 548-552

GRESSENS P. Mechanisms of cerebral dysgenesis. *Curr Opin Pediatr* 1998, **10** : 556-560

GRESSENS P, EVRARD P. The glial fascicle : a developmental unit guiding, supplying and organizing mammalian cortical neurons. *Dev Brain Res* 1993, **76** : 272-277

GRESSENS P, GOFFLOT F, VAN MAELE-FABRY G, MISSON JP, GADISSEUX JF et coll. Early neurogenesis and neural teratogenesis on whole mouse embryo cultures : Histochemical, immunocytological and electron microscopic study of the premigratory neuronal-glial units in normal mouse embryo and under the influence of retinoic acid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992, **51** : 206-219

GRESSENS P, HILL JM, GOZES I, FRIDKIN M, BRENNEMAN DE. Growth factor function of vasoactive intestinal peptide in whole mouse cultured embryos. *Nature* 1993, **362** : 155-158

GRESSENS P, HILL JM, PAINDAVEINE B, GOZES I, FRIDKIN M, BRENNEMAN DE. Blockade of vasoactive intestinal peptide function in early mouse embryo induces a severe microcephaly. *J Clin Invest* 1994, **94** : 2020-2027

GRESSENS P, PAINDAVEINE B, HILL JM, BRENNEMAN DE, EVRARD P. Growth factor properties of VIP during early brain development. *Ann NY Acad Sci* 1997, **814** : 152-160

GRESSENS P, BAES M, LEROUX P, LOMBET A, VAN VELDHOVEN P et coll. Neuronal migration disorder in Zellweger mice is secondary to glutamate receptor dysfunction. *Ann Neurol* 2000, **48 :** 336-343

GUREVICH EV, JOYCE JN. Dopamine D(3) receptor is selectively and transiently expressed in the developing whisker barrel cortex of the rat. *J Comp Neurol* 2000, **420** : 35-51

HARDY RJ. Dorsoventral patterning and oligodendroglial specification in the developing central nervous system. *J Neurosci Res* 1997, **50** : 139-145

HAYDAR TF, WANG F, SCHWARTZ ML, RAKIC P. Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones. *J Neurosci* 2000, **20** : 576457-74

HAYDON PG, MCCOBB DP, KATER SB. Serotonin selectively inhibits growth cone motility and synaptogenesis of specific identified neurons. *Science* 1984, **226** : 561-564

HILL JM, MCCUNE SK, ALVERO RJ, GLAZNER GW, HENINS KA et coll. Maternal vasoactive intestinal peptide and the regulation of embryonic growth in the rodent. *J Clin Invest* 1996, **97** : 202-208

HOLLMANN M, BOULTER J, MARON C, BEASLEY L, SULLIVAN J et coll. Zinc potentiates agonist-induced currents at certain splice variants of the NMDA receptor. *Neuron* 1993, **10** : 943-954

HUSI H, WARD MA, CHOUDHARY JS, BLACKSTODE WP, GRANT SGN. Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signalling complexes. *Nature Neurosci* 2000, **3** : 661-669

HUTTENLOCHER PR, BONNIER C. Effects of changes in the periphery on development of the corticospinal motor system in the rat. *Dev Brain Res* 1991, **60** : 253-260

IKONOMIDOU C, BOSCH F, MIKSA M, BITTIGAU P, VOCKLER J et coll. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999, **283** : 70-74

INNOCENTI GM, TETTONI L. Exhuberant growth, specificity, and selection on the differentiation of cortical axons. *In* : Normal and abnormal development of the cortex. GALABURDA AM, CHRISTEN Y Eds Springer, Berlin, 1997, 99-120

ITOH T, SAITO T, FUJIMURA M, WATANABE S, SAITO K. Restraint stress-induced changes in endogenous zinc release from the rat hippocampus. *Brain Res* 1993, **618** : 318-322

JACOBSON M. Developmental Neurobiology. Plenum Press, New York, 1991

KENNEDY H, DEHAY C. The nature and nurture of cortical development. *In* : Normal and abnormal development of the cortex. GALABURDA AM, CHRISTEN Y Eds Springer, Berlin, 1997, 25-56

KIRKWOOD A. Serotonergic control of developmental plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 1951-1592

KOH JY, SUH SW, GWAG BJ, HE YY, HSU CY, CHOI DW. The role of zinc in selective neuronal death after transient global cerebral ischemia. *Science* 1996, **272** : 1013-1016

KOMURO H, RAKIC P. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science* 1993, **260** : 95-97

KUBAN KCK, GILLES FH. Human telencephalic angiogenesis. *Ann Neurol* 1985, **17** : 539-548

LAUTERBORN JC, LYNCH G, VANDERKLISH P, ARAI A, GALL CM. Positive modulation of AMPA receptors increases neurotrophin expression by hippocampal and cortical neurons. *J Neurosci* 2000, **20** : 8-21

LAVDAS AA, BLUE ME, LINCOLN J, PARNAVELAS JG. Serotonin promotes the differentiation of glutamate neurons in organotypic slice cultures of the developing cerebral cortex. *J Neurosci* 1997, **17** : 7872-7880

LEBRAND C, CASES O, ADELBRECHT C, DOYE A, ALVAREZ C et coll. Transient uptake and storage of serotonin in developing thalamic neurons. *Neuron* 1996, **17** : 823-835

LIDOV HG, MOLLIVER ME. Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain Res Bull* 1982, **9** : 559-604

LO NIGRO C, CHONG CS, SMITH AC, DOBYNS WB, CARROZZO R, LEDBETTER DH. Point mutations and an intragenic deletion in LIS1, the lissencephaly causative gene in isolated lissencephaly sequence and Miller-Dieker syndrome. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 157-164

LOUGHLIN SE, FALLON JH. Neurotrophic factors, Academic Press Inc, San Diego, 1993

LU N, DICICCO-BLOOM E. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is an autocrine inhibitor of mitosis in cultured cortical precursor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 3357-3362

MAGAVI SS, LEAVITT BR, MACKLIS JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 2000, **405** : 951-955

MAMOUNAS LA, ALTAR CA, BLUE ME, KAPLAN DR, TESSAROLLO L, LYONS WE. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain. *J Neurosci* 2000, **20** : 771-782

MANN PE, PASTERNAK GW, BRIDGES RS. Mu 1 opioid receptor involvement in maternal behavior. *Physiol Behav* 1990, **47** : 133-138

MARIN-PADILLA M. Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex. *Trends Neurosci* 1998, **21** : 64-71

MARRET S, BONNIER C, RAYMACKERS JM, DELPECH A, EVRARD P, GRESSENS P. Glycine antagonist and NO synthase inhibitor protect the developing mouse brain against neonatal excitotoxic lesions. *Pediatr Res* 1999, **45** : 337-342

MARRET S, MUKENDI R, GADISSEUX JF, GRESSENS P, EVRARD P. Effect of ibotenate on brain development : an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic-like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995, **54** : 358-370

MARRET S, GRESSENS P, EVRARD P. Arrest of neuronal migration by excitatory amino acids in hamster developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 15463-15468

MARTEL FL, NEVISON CM, RAYMENT FD, SIMPSON MJ, KEVERNE EB. Opioid receptor blockade reduces maternal affect and social grooming in rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 1993, **18** : 307-321

MARTEL FL, NEVISON CM, SIMPSON MJ, KEVERNE EB. Effects of opioid receptor blockade on the social behavior of rhesus monkeys living in large family groups. *Dev Psychobiol* 1995, **28** : 71-84

PELLEGRI G, MAGISTRETTI PJ, MARTIN JL. VIP and PACAP potentiate the action of glutamate on BDNF expression in mouse cortical neurones. *Eur J Neurosci* 1998, **10** : 272-280

MAYER ML, BENVENISTE M, PATNEAU DK, VYKLICKY L JR. Pharmacologic properties of NMDA receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **648** : 194-204

MIAO GG, SMEYNE RJ, D'ARCANGELO G, COPELAND NG, JENKINS NA et coll. Isolation of an allele of reeler by insertional mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91** : 11050-11054

MOHN AR, GAINETDINOV RR, CARON MG, KOLLER BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 1999, **98** : 427-436

NAKAZAWA K, INOUE K, WATANO T, KOIZUMI S. Zinc potentiation of neurotransmission and inhibition of background cationic conductance in rat cultured hippocampal neurones. *J Physiol (Lond)* 1995, **484** : 447-462

NELSON KB, GRETHER JK, CROEN LA, DAMBROSIA JM, PHILLIPS TM et coll. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001, **49** : 597-606

NILSSON M, PERFILIEVA E, JOHANSSON U, ORWAR O, ERIKSSON PS. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 1999, **39** : 569-578

NORMAN MG, O'KUSKY JR. The growth and development of microvasculature in human cerebral cortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986, **45** : 222-232

O'ROURKE NA, DAILEY ME, SMITH SJ, MCCONNELL SK. Diverse migratory pathways in the developing cerebral cortex. *Science* 1992, **258** : 299-302

OPPENHEIM RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1991, **14** : 453-501

PALMER TD, MARKAKIS EA, WILLHOITE AR, SAFAR F, GAGE FH. Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J Neurosci* 1999, **19** : 8487-8497

PANKSEPP J, NELSON E, SIVIY S. Brain opioids and mother-infant social motivation. *Acta Paediatr Suppl* 1994, **397** : 40-46

PELLEGRI G, MAGISTRETTI PJ, MARTIN JL. VIP and PACAP potentiate the action of glutamate on BDNF expression in mouse cortical neurones. *Eur J Neurosci* 1998, **10** : 272-280

PERSICO AM, ALTAMURA C, CALIA E, PUGLISI-ALLEGRA S, VENTURA R et coll. Serotonin depletion and barrel cortex development : impact of growth impairment *vs* serotonin effects on thalamocortical endings. *Cereb Cortex* 2000, **10** : 181-191

POLLEUX F, DEHAY C, MORAILLON B, KENNEDY H. Regulation of neuroblast cell-cycle kinetics plays a crucial role in the generation of unique features of neocorticl areas. *J Neurosci* 1997, **17** : 7763-7783

PORTER LL, RIZZO E, HORNUNG JP. Dopamine affects parvalbumin expression during cortical development in vitro. *J Neurosci* 1999, **19** : 8990-9003

RAKIC P. Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988, **241** : 170-176

TANG YP, SHIMIZU E, DUBE GR, RAMPON C, KERCHNER GA et coll. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 1999, **401** : 63-69

VAN DEN BERG CL, HOL T, VAN REE JM, SPRUIJT BM, EVERTS H, KOOLHAAS JM. Play is indispensable for an adequate development of coping with social challenges in the rat. *Dev Psychobiol* 1999, **34** :129-138

VERNEY C. Distribution of the catecholaminergic neurons in the central nervous system of human embryos and fetuses. *Microsc Res Tech* 1999, **46** : 24-47

WATANABE M, INOUE Y, SAKIMURA K, MISHINA M. Developmental changes in distribution of NMDA receptor channel subunit mRNAs. *Neuroreport* 1992, **3** : 1138-1140

YANG SN. Sustained enhancement of AMPA receptor- and NMDA receptor-mediated currents induced by dopamine D1/D5 receptor activation in the hippocampus : an essential role of postsynaptic Ca2 +. *Hippocampus* 2000, **10** : 57-63

ZHENG D, PURVES D. Effects of increased neural activity on brain growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 1802-1806

ZHONG J, CARROZZA DP, WILLIAMS K, PRITCHETT DB, MOLINOFF PB. Expression of mRNAs encoding subunits of the NMDA receptor in developing rat brain. *J Neurochem* 1995, **64** : 531-539

ZHU Y, LI H, ZHOU L, WU JY, RAO Y. Cellular and molecular guidance of GABAergic neuronal migration from an extracortical origin to the neocortex. *Neuron* 1999, **23** : 473-485

ZUPAN V, HILL JM, BRENNEMAN DE, GOZES I, FRIDKIN M et coll. Involvement of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide II vasoactive intestinal peptide 2 receptor in mouse neocortical astrocytogenesis. *J Neurochem* 1998, **70** : 2165-2173

ZUPAN V, NEHLIG A, EVRARD P, GRESSENS P. Prenatal blockade of vasoactive intestinal peptide alters cell death and synaptic equipment in the murine neocortex. *Pediatr Res* 2000, **47** : 53-63

7

Approche neurobiologique

On peut distinguer deux types de troubles psychiatriques de l'enfant : d'une part des maladies comme les troubles de l'humeur, la schizophrénie, les troubles anxieux débutant soit chez l'adulte soit chez l'enfant et se pose alors la question de la spécificité de la pathologie observée chez l'enfant par rapport à celle de l'adulte, d'autre part des pathologies plus spécifiques de l'enfant comme les troubles envahissants du développement, notamment l'autisme qui semblent plus directement liés au processus développemental lui-même.

La principale caractéristique des troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent est que le processus pathologique survient au cours du développement, c'est-à-dire au cours d'une phase d'adaptation et de plasticité importante. Ainsi, une situation « pathologique » peut évoluer en fonction du stade développemental, mais à l'inverse cette situation peut rester fixée à l'état de « cicatrice » si certaines périodes critiques sont dépassées. Les perturbations peuvent donc laisser une trace neurobiologique dont il sera difficile *a posteriori* de déterminer l'origine acquise ou constitutionnelle. De plus, une modification observée (y compris sur le plan structural) peut être cause ou conséquence d'un mécanisme biologique qu'il sera parfois difficile de décrypter, car potentiellement lié à une phase transitoire du développement.

L'approche neurobiologique regroupe l'étude des neurotransmetteurs, l'étude pharmacologique et les études neuropathologiques. Bien sûr, toutes ces études sont complémentaires et doivent être mises en relation avec les travaux sur la génétique et sur l'imagerie. L'examen de la littérature internationale montre que, selon les pathologies, l'une ou l'autre des approches a été favorisée en fonction de l'existence ou non de pistes notamment de pistes pharmacologiques. Des informations sont parfois issues de modèles animaux. On observe que certains substrats neurobiologiques sont modifiés de manière identique dans plusieurs pathologies soulevant la question de la spécificité des modifications observées.

Autisme

L'existence d'un poids génétique important dans l'autisme et la fréquence de troubles autistiques secondaires à des pathologies congénitales confortent

l'hypothèse d'un dérèglement des processus développementaux dans l'autisme, menant à des désordres biologiques, structuraux, mais aussi pharmacologiques et adaptatifs. Plusieurs revues portant sur la « neurobiologie » de l'autisme ont été publiées ces dernières années (Ciaranello, 1995 ; Piven, 1997 ; Berney, 2000).

Environ 30 % des autismes appelés « secondaires » sont liés à des maladies organiques identifiées : maladie de Recklinhausen, sclérose tubéreuse de Bourneville, phénylcétonurie, anomalies chromosomiques, hypothyroïdisme (Gillberg et coll., 1992). Il a également été suggéré que des tableaux autistiques puissent être secondaires à des intoxications par la cocaïne (Davis et coll., 1992) ou encore à des infections correspondant à des observations isolées (Lotspeich et Ciaranello, 1993) sauf dans la cas de la rubéole où l'association a été clairement montrée (Desmond et coll., 1967 ; Chess, 1977).

Dans les cas d'autisme appelé primaire il existe probablement aussi des modifications micro-structurales ou biologiques d'origine développementale comme en témoigne la très grande fréquence des épilepsies (4 %-32 %), généralement de type partiel (Rossi et coll., 1995) et également la présence d'une augmentation du périmètre crânien ou macrocéphalie (Davidovitch et coll., 1996 ; Woodhouse et coll., 1996 ; Fombonne et coll., 1999) ainsi que la présence d'anomalies physiques mineures (Links et coll., 1980 ; Bauman et Kemper, 1997).

Neuropathologie

La fréquence d'une macrocéphalie (Bailey et coll., 1993 ; Bauman et Kemper, 1997) a orienté d'emblée les recherches physiopathologiques vers une dérégulation des processus neurodéveloppementaux, plutôt qu'une neurodégénérescence. Deux revues, publiées récemment par les deux équipes ayant le plus contribué à l'avancée des connaissances, présentent les principaux résultats (Bailey et coll., 1998 ; Kemper et Bauman, 1998).

Une étude longitudinale montre que le volume du cerveau est plus important dès la naissance et augmente encore au cours des premières années (Lainhart et coll., 1997). Cette taille anormale du cerveau pourrait être due à une augmentation de la substance blanche ou des cellules non neuronales ou bien à une diminution de l'élimination neuronale postnatale ou encore à une augmentation de la neurogenèse au-delà de la période normale.

Sur le plan microscopique, il a été observé une diminution de la densité neuronale, de la taille des neurones et de l'arborisation dendritique dans plusieurs structures limbiques du cerveau antérieur : les couches CA1 et CA4 de l'hippocampe (Raymond et coll., 1996), l'amygdale, et le noyau du septum median (Kemper et Bauman, 1993). Dans ces zones, les neurones sont regroupés en paquets, une organisation trouvée habituellemenent dans des phases plus précoces du développement. De même, un regroupement des neurones en paquets a été rapporté au niveau du cortex cérébral ainsi qu'une moindre

différenciation laminaire du cortex cingulaire antérieur (Williams et coll., 1980 ; Kemper et Bauman, 1993) et du cortex entorhinal.

Les principales modifications neuropathologiques dans l'autisme concernent le cervelet. L'atrophie du vermis cérébelleux, mise en évidence par certains auteurs (Courchesne et coll., 1988 ; Murakami et coll., 1989), n'a pas été confirmée par d'autres. En revanche, il existe un relatif consensus sur une diminution de la taille des cellules granulaires et surtout sur une diminution du nombre des cellules de Purkinje dans la partie postérieure du cortex postérolatéral du néocervelet et dans l'archicervelet (Bauman et Kemper, 1985 ; Ritvo et coll., 1986). Les noyaux profonds du cervelet et l'olive inférieure, qui se projettent sur ces zones, sont également modifiés : augmentation de la taille des neurones lorsque les pièces anatomiques proviennent d'enfants, présence de neurones pâles et de petite taille lorsque les pièces anatomiques proviennent de sujets âgés de plus de 22 ans. Une modification dépendant de l'âge est observée également au niveau de la bande diagonale de Broca et suggère une transformation d'une anomalie initiale en rapport avec la maturation cérébrale (Kemper et Bauman, 1998). Néanmoins, la relative spécificité des anomalies est remise en question par d'autres travaux, qui, en dehors de la diminution des cellules de Purkinje, ne montrent pas d'anomalie hippocampique, mais des lésions plus diffuses touchant le cortex et le tronc cérébral (Bailey et coll., 1998). Soulignons que l'ensemble de ces résultats (Kemper et Bauman, 1998 ; Bailey et coll., 1998) repose sur très peu de pièces anatomiques (19 et 6 cerveaux respectivement), à mettre en balance avec l'hétérogénéité du syndrome autistique.

Neurotransmission

Plusieurs systèmes de neurotransmission ont été impliqués dans l'autisme.

Sérotonine

L'élévation de la concentration sanguine de sérotonine (5HT) est la première des anomalies neurobiologiques a avoir été mise en évidence chez les sujets autistes (Schain et Freedman, 1961), résultat largement répliqué depuis. Cette augmentation de la sérotonine est présente chez 30 % à 40 % des enfants (Ritvo et coll., 1970), elle semble sous-tendue par des facteurs génétiques. En effet, elle est retrouvée chez les apparentés des sujets autistes, avec une concordance intrafamiliale (Leventhal et coll., 1990 ; Piven et coll., 1991) : les parents des sujets autistes ayant une hypersérotoninémie ont eux-même une concentration sanguine élevée. Il est intéressant de noter que la sérotonine a un rôle trophique au cours du développement notamment dans la mise en place des cellules au niveau cortical.

Sur la base de ces résultats, des tentatives thérapeutiques ont été faites. La fenfluramine (dérivé amphétaminique) a été déclarée efficace chez 70 % à 80 % des enfants sur les stéréotypies et l'agitation (Ritvo et coll., 1984), mais

pose des problèmes de sécurité d'emploi en administration chronique (Campbell et coll., 1988) et les résultats ont été jugés moins probants lors d'études contrôlées. Les inhibiteurs de la recapture (clomipramine, fluoxétine, fluvoxamine) ont été proposés. Dans une étude contrôlée, la clomipramine a été jugée plus efficace que la désipramine (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) sur les relations sociales et la coopérativité, les deux molécules étant supérieures au placebo sur l'hyperactivité (Gordon et coll., 1993). Les risques liés à l'abaissement du seuil convulsif limitent l'intérêt des antidépresseurs tricycliques chez ces enfants. La fluvoxamine a montré une efficacité supérieure au placebo dans une étude contrôlée chez 30 autistes adultes (McDougle et coll., 1996). Cependant, les enfants autistes semblent particulièrement sensibles aux effets d'activation comportementale et aux effets indésirables de cette molécule. Une étude en ouvert a montré une efficacité de la fluoxétine (Cook et coll., 1992), non confirmée dans une étude en double aveugle ou seul 1 sujet sur les 5 traités a vu ses compulsions diminuer. Ainsi, l'efficacité des inhibiteurs de recapture de la sérotonine pourrait ne concerner qu'un sous groupe de patients, ceux ayant des symptômes de type obsessionnel-compulsif, et ces inhibiteurs seraient plus adaptés à l'âge adulte que chez les jeunes. La buspirone, un agoniste des récepteurs 5HT1A (5-hydroxytryptamine 1A) a montré un effet intéressant sur l'anxiété, l'agressivité et les troubles du sommeil dans des études en ouvert réalisées chez des enfants autistes (Realmuto et coll., 1989 ; Buitelaar et coll., 1998).

Autres monoamines

Les résultats concernant d'autres monoamines (dopamine et noradrénaline) sont plus discordants. Une élévation de la noradrénaline (NA) plasmatique a été montrée, mais sans augmentation du MHPG (3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylène glycol, métabolite de la NA) dans le liquide céphalorachidien (LCR) (Gillberg et Svennerholm, 1987). Une élévation du taux d'acide homovalinique (AHV), métabolite de la dopamine (DA), dans le LCR pourrait suggérer une augmentation du *turn-over* de la dopamine, mais ce résultat n'a pas toujours été confirmé (Cohen et coll., 1977 ; Gillberg et coll., 1983). Les antagonistes dopaminergiques comme l'halopéridol à petite dose ont montré une efficacité sur les troubles attentionnels et l'agitation (Campbell et coll., 1988). Le risque d'effets secondaires (dykinésies tardives) avec les neuroleptiques classiques limite leur indication. La rispéridone s'est montrée efficace dans des observations en ouvert (Hardan et coll., 1996 ; Findling et coll., 1997 ; Nicolson et coll., 1998), mais des cas de dyskinésies tardives ont été signalés. Une étude contrôlée a montré l'efficacité de ce traitement (1 à 6 mg/j) sur l'irritabilité, l'agressivité, les comportements répétitifs, mais non sur les troubles de la communication (McDougle et coll., 1998). Les psychostimulants comme le méthylphénidate, qui favorise la transmision dopaminergique, sont efficaces sur l'hyperactivité et les troubles attentionnels dans une étude contrôlée sans la réactivation des stéréotypies qui avait été observée sur

les premiers patients. Les sujets avec un QI très faible pourraient être plus sensibles à ces effets indésirables (Quintana et coll., 1995).

L'hypothèse d'une anomalie princeps des systèmes DA dans l'autisme n'a pas à ce jour été vérifiée et apparaît peu vraisemblable, même si les systèmes dopaminergiques semblent participer aux manifestations de l'autisme.

Système opioïde endogène

Les études expérimentales chez l'animal ont montré le rôle critique joué par les systèmes opioïdes dans l'attachement et les liens sociaux. Certains symptômes autistiques, comme l'insensibilité à la douleur, la rareté des pleurs, les troubles attentionnels, les stéréotypies et l'isolement social, ressemblent aux effets de faibles doses d'opiacés sur de jeunes animaux. Sur cette base, l'hypothèse d'un hyperfonctionnement du système opioïde endogène pourrait être à l'origine de syndromes autistiques. Des modifications ont été observées chez les autistes, parfois de façon discordantes du fait de différences méthodologiques (Weizman et coll., 1984, 1988 ; Sandman et coll., 1991). Une augmentation de l'imunoréactivité de la partie C terminale de la bêta-endorphine a été montrée alors que celle de la partie N terminale serait diminuée (Leboyer et coll., 1994). Une augmentation de l'immunoréactivité de la partie C terminale de la bêta-endorphine a également été retrouvée chez les mères des patients autistes (Leboyer et coll., 1999).

Du fait de ces modifications, les antagonistes des récepteurs aux opiacés ont été proposés. Les résultats des études contrôlées (Leboyer et coll., 1992 ; Campbell et coll., 1993 ; Willemsen-Swinkels et coll., 1996) restent néanmoins partiels, essentiellement sur l'hyperactivité. La naltrexone n'a pas montré d'efficacité, même à plus long terme (6 mois en ouvert) sur les troubles de la communication et le comportement social (Willemsen-Swinkels et coll., 1999).

Facteurs intestinaux et autres neuropeptides

La cooccurence de troubles autistiques avec des troubles intestinaux chez certains jeunes patients a attiré l'attention sur le rôle possible de certains peptides intestinaux dans la physiopathologie de l'autisme. Une atteinte inflammatoire intestinale a été trouvée associée chez certains patients, possiblement liée à une infestation par le virus de la rougeole, mais distincte d'une maladie de Crohn (Wakefield et coll., 1998 ; Fombonne, 1998). Les études les plus récentes (Gillberg et Heijbel, 1998 ; Taylor et coll., 1999) ne permettent pas d'éliminer totalement que certains cas d'autisme puissent être associés à une immunisation récente pour la rougeole, mais montrent que cela, au plus, ne concernerait qu'une faible proportion des patients.

L'intérêt des peptides intestinaux dans l'autisme a été surtout renforcé par la constatation d'effets spectaculaires après administration de sécrétine (Horvath et coll., 1998). Cette peptidase est sécrétée dans le sang au cours de la digestion lors d'un abaissement de pH au niveau duodénal. Au niveau digestif,

la sécrétine provoque la production par le pancréas d'un liquide contenant des bicarbonates qui permettent d'atteindre le pH approprié pour l'activité des enzymes pancréatiques. L'action centrale de ce peptide n'est pas connue, mais des récepteurs à la sécrétine seraient présents au niveau de l'hippocampe. La sécrétine se lie également dans l'hypothalamus, le cortex et l'hippocampe au récepteur du VIP (*vaso-active intestinal peptide*), un autre peptide initialement individualisé au niveau digestif et dont le rôle central est aujourd'hui reconnu. L'efficacité mise en avant dans quelques observations n'est pas retrouvée chez d'autres patients. Des études contrôlées et méthodologiquement valides seront nécessaires pour démontrer l'efficacité de ce peptide.

Une amélioration spectaculaire par l'administration de vitamine A a été rapportée chez certains patients autistes dont l'un des parents présente des signes de cécité nocturne correspondant à une déficience en protéine G alpha (Megson, 2000). Il pourrait s'agir de troubles de la perméabilité intestinale et de troubles immunitaires, mais cette hypothèse nécessitera d'être confirmée par des études contrôlées.

Une étude récente montre des modifications de concentrations de plusieurs neuropeptides dans des prélèvements effectués au cours des premiers jours de vie d'enfants devenus autistes et/ou présentant un retard mental par rapport à des enfants contrôles. Ainsi, les concentrations de VIP, de CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), de neurotrophine NT4/5 étaient supérieures par rapport aux sujets contrôles. Ces taux ne permettent pas de différencier les différents sous-groupes, y compris les trisomiques. Les concentrations de substance P, de PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activated polypeptide*) de NGF (*nerve growth factor*) et de neurotrophine 3 (NT3) n'étaient pas différentes entre patients et contrôles. Ces résultats suggèrent qu'il existe dès les premiers jours de vie des modifications dans l'expression de certains neuropeptides, mais dont la spécificité reste incertaine (Nelson et coll., 2001).

En résumé, l'étude de la physiopathologie des troubles autistiques est confrontée à l'hétérogénéité probable des processus sous-jacents, le syndrome autistique étant l'expression finale commune de ces différentes perturbations. L'hétérogénéité phénotypique (présence ou non de retard mental, d'épilepsie, de troubles moteurs...) pourrait éventuellement orienter les recherches. Par exemple, les anomalies des marqueurs sérotoninergiques semblent corrélées aux troubles neurologiques (Hérault et coll., 1996). On peut aussi penser que les modifications cérébelleuses devraient être surtout présentes chez les sujets présentant des troubles neurologiques. Un meilleur repérage de sous-groupes de patients pourrait alors mener à une sélection des sujets ayant les meilleures chances de tirer bénéfice de tel ou tel traitement pharmacologique. Les différentes pistes ne sont pas nécessairement antinomiques et l'impression globale favorise l'idée d'une anomalie de la maturation cérébrale dans l'autisme.

Troubles de l'attention et hyperactivité

Dans les troubles de l'attention et hyperactivité (THADA ou *attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD), l'approche pharmacologique a été largement développée par l'efficacité reconnue des psychostimulants et notamment du méthylphénidate.

L'hypothèse qu'une anomalie cérébrale minime pourrait sous-tendre le THADA est liée à l'observation de cas à la suite de l'épidémie d'encéphalite après la Première Guerre mondiale. Ces observations historiques sont rappelées dans toutes les revues. L'existence de signes neurologiques mineurs (Mikkelsen et coll., 1982 ; Luk et coll., 1991) et d'anomalies physiques légères (Waldrop et Goering, 1971 ; Firestone et coll., 1978) pourrait être en faveur d'une cause développementale, mais celle-ci n'est pas bien établie, car non spécifique par rapport à d'autres troubles comportementaux de l'enfant.

Sur le plan étiologique, il est établi que certains facteurs génétiques augmentent le risque de THADA. Par ailleurs, l'implication de facteurs environnementaux comme le plomb ou des dérivés biphényls chlorés (PCB) reste peu argumentée, malgré les résultats obtenus avec des modèles de primates (Rice, 2000). L'incrimination de colorants alimentaires ou de conservateurs et l'influence des lumières fluorescentes ou rayonnements cathodiques des télévisions restent anecdotiques.

Neuroanatomie

Aucune étude neuroanatomopathologique n'a été effectuée, mais les études d'imagerie montrent une diminution de volume des régions cérébrales antérieures et supérieures touchant notamment le cortex préfrontal et le cortex cingulaire et la partie antérieure des ganglions de la base (Filipek et coll., 1997). Cette atrophie serait plus marquée à droite (Castellanos et coll., 1997) et notamment au niveau du cortex frontal, du noyau caudé et du globus pallidus. Le putamen serait préservé (Aylward et coll., 1996). Ces anomalies suggèrent que deux des boucles de régulation cortico-thalamo-corticales sont atteintes : celle passant par le cingulaire antérieur, le noyau accumbens, le globus pallidum, contrôlée par la voie DA mésocorticolimbique issue de l'aire tegmentale ventrale et celle passant par le cortex dorsolatéral préfrontal, le noyau caudé, le globus pallidus, contrôlée par la voie DA de la substance noire.

Neurochimie

Les systèmes monoaminergiques : dopamine (DA), noradrénaline (NA), et sérotonine (5HT) ont été mis en cause à des degrés divers selon les modèles.

Dopamine

Selon le modèle de Castellanos (1997), il existerait chez les THADA une diminution de l'activité corticale et notamment cingulaire responsable du déficit cognitif alors qu'il existerait une augmentation de l'activité sous-corticale dopaminergique notamment au niveau du noyau caudé. Ce modèle est conforté par l'observation d'une corrélation entre le taux basal d'AHV dans le LCR et l'efficacité clinique du méthylphénidate. Il est également renforcé par la mise en évidence du site d'action préférentiel du méthylphénidate sur le transporteur de la dopamine.

Les résultats les plus marquants sont ceux rapportés chez l'animal. Les souris chez lesquelles le gène du transporteur de la dopamine (DAT) est invalidé présentent une hyperactivité (Giros et coll., 1996), une hyperréactivité à la nouveauté et un effet paradoxal de diminution de la locomotion lors de l'administration de psychostimulants (Gainetdinov et coll., 1999). Un autre modèle obtenu par lésion néonatale par la 6 OH-DA, toxine détruisant les neurones DA, confirme le rôle des systèmes DA dans la régulation de la réactivité et l'agitation (Fahlke et Hansen, 1999).

Noradrénaline

Concernant la noradrénaline, les modèles ont évolué. Initialement, Mefford et Potter (1989), ont suggéré une augmentation de l'activité des neurones du locus coeruleus (LC), l'efficacité de l'amphétamine étant supposée liée à une action de la noradrénaline (NA) sur les récepteurs présynaptiques qui inhibent l'activité des neurones du LC. Ce modèle est compatible avec la diminution du *turn-over* de la NA (mesuré par le taux du MHPG, le principal métabolite de la NA) observé avec la d-amphétamine. Cependant, l'efficacité des traitements dans le THADA n'apparaît pas associée à cette capacité à diminuer le taux de MHPG, notamment pour le méthylphénidate (Zametkin et coll., 1985). Dans le modèle d'Arnsten et coll. (1996), les anomalies concerneraient au contraire une réduction de la NA dans le locus coeruleus entraînant une dénervation partielle des récepteurs alpha 2 du cortex préfrontal. Ces récepteurs régulent indirectement l'activité motrice par l'action sur la libération de DA au niveau cortical (figure 7.1, Halperin, 1997a).

Les résultats concernant le MHPG périphérique (plasmatique ou urinaire) sont très variables dans le THADA. En fait, le MHPG périphérique n'est qu'un reflet très marginal de l'activité noradrénergique centrale. Ainsi, le taux d'adrénaline et de DOPEG urinaire (métabolite de la NA, 3,4-dihydroxyphénylglycol) serait corrélé au comportement des sujets (agitation, mouvements d'impatience) qu'ils soient ou non atteints de THADA (Hanna et coll., 1996). D'autre part, l'implication des systèmes NA pourrait varier en fonction des individus atteints de THADA. Ainsi, la diminution du MHPG ne concernerait que les sujets THADA avec des difficultés de lecture, par ailleurs moins impulsifs que les autres enfants atteints de THADA (Halperin et coll., 1997b).

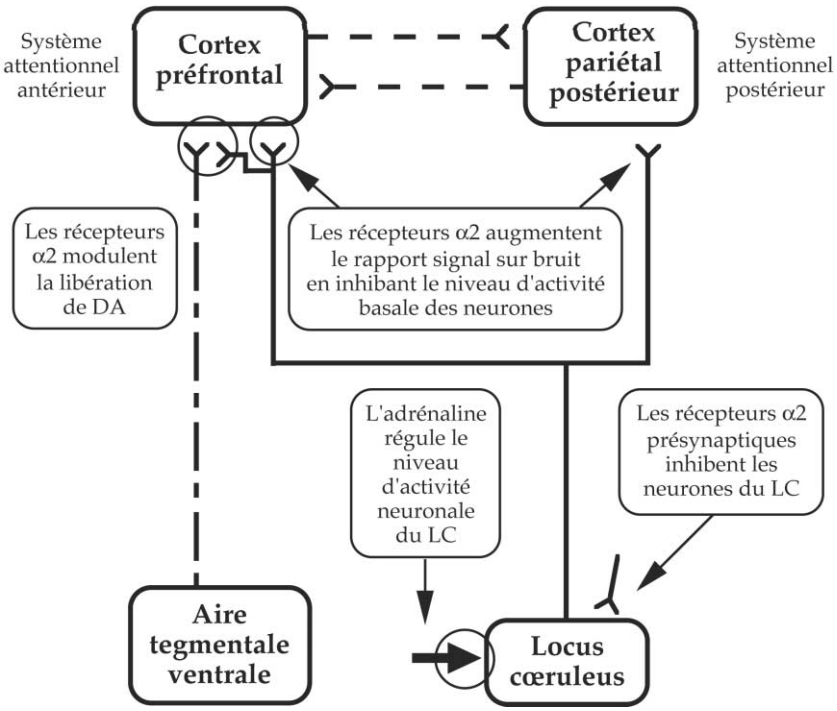


Figure 7.1 : Récepteurs α_2 dans les modèles neurochimiques des troubles déficitaires de l'attention
LC : locus cœruleus ; DA : dopamine

Sérotonine

Enfin la sérotonine (5HT) pourrait être impliquée chez certains patients THADA. La fonction sérotoninergique est classiquement explorée après administration de la fenfluramine par l'étude du taux de prolactine (PRL) dont la sécrétion est régulée par des récepteurs sérotoninergiques. La réponse est augmentée chez les THADA aggressifs (Halperin et coll., 1994), mais cette augmentation serait observée uniquement chez des sujets jeunes et non chez des sujets âgés (Halperin et coll., 1997c). Ceci suggère une modification développementale du système sérotoninergique, distincte chez les patients agressifs comparés aux patients non agressifs. Cette augmentation n'est pas non plus constatée chez les patients de THADA ayant des parents eux-mêmes agressifs (réponse abaissée au test à la fenfluramine) suggérant qu'il puisse y avoir différentes formes d'agressivité dans de THADA.

En résumé, les données neurobiologiques s'appuient sur des modèles pharmacologiques fondés sur l'efficacité de substance comme le méthylphénidate et sur son mode d'action. Ces données convergent vers l'implication des systèmes dopaminergiques. Cependant, aucune démonstration directe chez l'homme d'un dérèglement DA dans le THADA n'a été apportée. Les autres

systèmes monoaminergiques semblent impliqués chez certains patients THADA et seraient responsables de troubles de la lecture ou de troubles des conduites et d'agressivité, mais ces résultats nécessitent également confirmation.

Troubles obsessionnels compulsifs

L'existence d'un support neuro-anatomique aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC ou *Obsessive-compulsive disorder*, OCD) est relativement bien établie, surtout grâce aux travaux d'imagerie médicale (Saxena et Rauch, 2000). Il n'y a pas d'étude neuropathologique dans le trouble obsessionnel compulsif en lui-même, mais des observations isolées ou des comorbidités avec certains troubles neurologiques renseignent sur l'implication probable des ganglions de la base. Ainsi, des TOC ont été décrits dans les suites d'encéphalite de von Economo, (avec lésion du pallidum averée) (Schilder, 1938), lors de maladie de Huntington ou de neuroacanthocytose (lésions primitives du noyau caudé), de chorée de Sydenham (poststreptococcique), de paralysie supranucléaire progressive. Enfin, l'association avec la maladie de tics de Gilles de la Tourette est fréquente (30 % à 60 % des sujets tiqueurs ont des TOC ; inversement, 30 % des sujets présentant des TOC ont des tics associés). Cette très forte association et la présence d'une agrégation familiale partagée laissent supposer que ces deux troubles ont en commun certains substratum anatomiques et neurochimiques. Les études d'imagerie ont montré l'implication des ganglions de la base tels que le putamen, le noyau caudé, le pallidum, même si la lésion princeps reste sujet à débat. Dans la mesure où les ganglions de la base ne sont pas uniformément atteints dans ces différents troubles, il semble en fait que ce soit l'interruption des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux qui soit en cause dans l'émergence de TOC. De plus, toutes les pathologies des ganglions de la base ne sont pas associées aux TOC (par exemple, les TOC sont rarement associés à la maladie de Parkinson et à la maladie de Wilson). D'autres lésions du pallidum ont été montrées associées à des TOC (intoxication par le monoxyde de carbone, par le manganèse, anoxie) (Laplane et coll., 1989 ; Cummings, 1993), la lésion associée du noyau caudé ou du putamen ne modifiant pas les manifestations cliniques (Laplane et coll., 1989).

Enfin, les traitements neurochirurgicaux des TOC invalidants non contrôlés par les traitements pharmacologiques renseignent indirectement sur les circuits neuronaux impliqués dans la perpétuation des TOC (pas forcément ceux initialement dysfonctionnels). Ces interventions peuvent concerner la capsule interne, la lésion du tissu sous la tête du noyau caudé, ou plus souvent la cingulotomie, lésion bilatérale du cingulaire antérieur ou encore lésion du cortex orbito médian (Sachdev et Hay, 1996). Sur une série de 17 patients ayant une lésion du cortex orbito-médian et/ou cingulaire, environ 60 % ont

eu une amélioration d'importance variable, indiquant que les circuits corticaux et sous-corticaux relatifs à ces régions sont impliqués, et probablement hyperactivés, dans les TOC constitués (Baer et coll., 1995).

On sait par ailleurs que la stimulation électrique directe du cortex cingulaire entraîne des mouvements répétitifs similaires aux tics (Talairach et coll., 1973).

Aspects immunitaires

L'observation de symptômes obsessionnels compulsifs associés à la chorée de Sydenham a permis d'individualiser un syndrome nommé PANDAS (*Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) qui serait lié à une réaction autoimmune suivant une infection streptococcique par un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A. Le début des troubles surviendrait entre 3 ans et l'âge de la puberté. Le début des troubles est aigu faisant suite à une infection et évolue par épisodes d'exacerbation, eux-mêmes secondaires à une infection (Swedo et coll., 1998). Plusieurs cas d'association avec une anorexie mentale ont été décrits (Sokol et Gray, 1997 ; Henry et coll., 1999 ; Sokol, 2000), répondant favorablement aux traitements antibiotiques (Sokol, 2000). Les anomalies biologiques associées comprendraient des anticorps antineuronaux et en particulier anti- noyau caudé, anti-putamen et anti-subthalamus (Husby et coll., 1976 ; Swedo et coll., 1994). L'augmentation de taille du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus observée chez ces patients est compatible avec une réaction inflammatoire (Giedd et coll., 1995, 1996, 2000). Bien que le rôle précipitant de l'infection streptococcique soit établi dans ce sous-groupe de patients présentant un TOC, cela n'exclut pas une prédisposition génétique. Le taux de tics ou de TOC est supérieur chez les apparentés au premier degré de ces patients (15 % chez les parents) par rapport à la population générale, similaire à celui trouvé chez les apparentés de TOC sans référence particulière au PANDAS avec un début généralement dans l'enfance ou l'adolescence (Lougee et coll., 2000). Ce résultat suggère une interaction entre facteur génétique prédisposant et facteur environnemental (infection streptococcique).

Les patients répondant aux critères de PANDAS présenteraient dans 85 % des cas un marqueur de type D8/17 détectable sur les lymphocytes B circulants, marqueur de susceptibilité à la fièvre rhumatoïde, très fréquent également dans les chorées de Sydenham (Swedo et coll., 1997).

La généralisation de ce syndrome à tous les TOC n'apparaît pas évidente. Selon certains auteurs, le PANDAS correspondrait à 10 % des TOC de l'enfance (Giuliano et coll.,1998). Des travaux ont retrouvé une expression du marqueur lymphocytaire D8/17 chez 22 % des TOC et chez des sujets avec des syndromes de Gilles de la Tourette ayant débuté leurs troubles dans l'enfance (mais sans notion particulière d'infection) (Murphy et coll., 1997).

Ces marqueurs pourraient également être plus fréquents dans l'autisme (Hollander et coll., 1999).

Par ailleurs, les patients atteints de TOC auraient une prépondérance des cytokines de type 1 dans le LCR, compatible avec l'implication de l'immunité cellulaire dans l'étiologie du TOC (Mittleman et coll., 1997) contrastant avec la relative prépondérance des médiateurs de type 2 en faveur de l'implication de l'immunité humorale dans la schizophrénie.

Neurochimie

Le médiateur le plus suspecté d'être en cause dans le TOC est la sérotonine (5HT). En effet, on constate une efficacité des antidépresseurs de type sérotoninergique chez 66 % des adultes, mais chez beaucoup moins d'enfants, un début précoce des troubles étant prédicteur d'une résistance au traitement. On observe également diverses modifications du métabolisme ou des récepteurs sérotoninergiques chez les patients présentant des TOC, même si les études sont souvent contradictoires.

Sérotonine

Les mesures périphériques comportent le dosage du transporteur de la sérotonine (5HTT) sur les plaquettes (effectué par liaison d'imipramine ou de paroxétine tritiée). Une diminution du nombre de sites 5HTT plaquettaires a été montrée par certains auteurs (Weizman et coll., 1986 ; Bastani et coll., 1991 ; Marazziti et coll. 1992 ; Sallee et coll., 1996), mais pas par d'autres (Insel et coll., 1985 ; Black et coll., 1990 ; Kim et coll., 1991 ; Vitiello et coll., 1991). La réduction des sites 5HTT plaquettaires serait corrélée à la sévérité des TOC. Par ailleurs, l'efficacité des traitements inhibiteurs spécifiques de la sérotonine (SSRI) est correlée avec l'élévation des sites 5HTT plaquettaires (Marazziti et coll., 1992). Au niveau du cerveau, le faible taux de 5HTT pourrait expliquer une baisse de sérotonine cérébrale. À l'inverse, une montée de 5HTT (*upregulation)* par les SSRI résulterait en une augmentation de sérotonine. Compatible avec cette hypothèse, l'élévation du taux de sérotonine plaquettaire a été montrée prédictive d'une bonne réponse à la clomipramine (Flament et coll., 1987).

Le taux de 5 HIAA (acide 5-hydroxy-indol-acétique), métabolite de la sérotonine, dans le LCR est décrit comme étant élevé dans certaines études (Insel et coll., 1985 ; Thoren et coll., 1980), mais non dans d'autres (Leckman et coll., 1994). Selon les études, la sévérité des symptômes obsessionnels serait corrélée à des taux élevés (Swedo et coll., 1992) ou abaissés (Asberg et coll., 1982) de 5HIAA. La baisse des taux de 5HIAA et d'HVA dans le LCR serait corrélée à l'efficacité de la clomipramine sur certains symptômes obsessionnels (Thoren et coll., 1980 ; Leonard et coll, 1989), mais pas sur l'anxiété ou la dépression. Compte tenu du nombre de facteurs modifiant ce marqueur, les résultats ne peuvent pas être considérés comme très fiables. Notamment,

comme le taux de 5HIAA est bas dans les conduites agressives, cela pourrait avoir une influence sur les résultats d'études comportant des patients ayant des obsessions violentes ou agressives. Une revue récente de la littérature conclut à l'absence de différence pour les taux dans le LCR de 5HIAA entre patients et contrôles appariés, mais le taux de 5HIAA serait prédictif d'une bonne réponse thérapeutique (Baumgarten et coll., 1998).

Les épreuves de provocation pharmacologique avec des agonistes 5HT directs ou indirects permettent de juger de l'état de la transmission sérotoninergique centrale, mais ont donné des résultats contradictoires. Le tryptophane augmente la synthèse de sérotonine et stimule la libération de prolactine, d'hormone de croissance et selon les études d'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) et de cortisol. Cet effet passerait par une activation des récepteurs 5HT1A, mais l'effet agoniste reste faible. Chez les patients atteints de TOC, le tryptophane selon les études augmente (Charney et coll., 1988) ou n'augmente pas (Finneberg et coll., 1994) la libération de prolactine et celle de GH, *growth hormone*, (Finneberg et coll., 1994), sans modifications cliniques. La buspirone ou l'ipsaspirone, agonistes directs des récepteurs 5HT1A, augmente la libération d'ACTH, GH et prolactine. Cependant, les taux de libération chez les TOC seraient similaires à ceux des contrôles (Lesch et coll., 1991 ; Lucey et coll., 1992).

La MK 212 est un agoniste des récepteurs 5HT1D, 2A, 2C et augmente le taux plasmatique de cortisol et de prolactine. Seule la réponse au cortisol serait atténuée chez les patients atteints de TOC (Bastani et coll., 1990). Ceci suggère que les systèmes sérotoninergiques impliqués dans la réponse au stress seraient électivement atteints dans le TOC.

La méta-chlorophénylpipérazine (mCPP) agit préférentiellement sur les récepteurs postsynaptiques 5HT2C et provoque la libération de prolactine et de cortisol chez les contrôles. L'induction de la libération de prolactine par le mCPP serait diminuée chez les patients atteints de TOC (Charney et coll., 1988 ; Hollander et coll., 1992). Il induit une exacerbation des symptômes obsessionnels et compulsifs, ce qui suggère une hypersensibilité des récepteurs postsynaptiques chez les patients TOC (Hollander et coll., 1992). Cet effet, diminué par un traitement par clomipramine, pourrait passer par les récepteurs 5HT1D (Dolberg et coll., 1995). Ces récepteurs 5HT1D sont localisés en présynaptique comme hétérorécepteurs des terminaisons striatonigrales ou striatopallidales, voies de sortie des ganglions de la base. Une modification du fonctionnement de ces récepteurs pourrait avoir des conséquences sur la modulation des circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux partant du cortex orbitofrontal ou cingulaire.

La fenfluramine agit comme un agoniste sérotoninergique indirect en bloquant le fonctionnement du transporteur membranaire et vésiculaire de la sérotonine. La fenfluramine induit une augmentation de la libération de prolactine et de GH similaire chez les contrôles et chez les patients de TOC (Hollander et coll., 1992 ; Mc Bride et coll., 1992). Certains auteurs ont

trouvé une diminution de libération de prolactine (Hewlett et coll., 1992 ; Lucey et coll., 1994) et de GH diminuée, suivie d'une normalisation après 12 semaines de clomipramine (Lucey et coll., 1994). Les mécanismes sous-jacents pourraient être différents de ceux présents dans la dépression où l'on observe aussi un émoussement de la réponse GH et prolactine. Chez les patients atteints de TOC, le taux de cortisol sanguin est normal et le test à la dexaméthasone préservé.

En fait, les données précliniques chez l'animal et de provocation chez l'homme permettent de supposer que l'effet des SSRI passe par l'augmentation de la 5HT induite par une administration chronique. À l'appui de cette hypothèse, on constate que les SSRI entraînent une augmentation de la libération de 5HT dans le cortex orbito-frontal de cobaye ainsi qu'une désensibilisation des autorécepteurs 5HT (El Mansari et coll., 1995). L'augmentation de la 5HT pourrait induire une exacerbation des symptômes en agissant sur les autorécepteurs des terminaisons sérotoninergiques, diminuant alors l'activité des neurones. L'hypothèse d'une hypersensibilité des autorécepteurs (5HT1A 5HT1D) dans le TOC est cohérente avec la constatation d'une exacerbation transitoire des symptômes en début de traitement (Pigott, 1996). De plus, chez des patients TOC non traités, une injection intraveineuse de clomipramine induit une réponse exagérée de GH (hormone de croissance) (Sallee et coll., 1998), hormone dont la sécrétion est régulée par des agonistes 5HT1D (Mota et coll., 1995). Cependant, les résultats contradictoires laissent à penser qu'il y a une hétérogénéité entre les patients quant à l'implication des systèmes sérotoninergiques ou bien que l'implication de ces systèmes n'est pas l'anomalie princeps.

Dopamine

L'hypothèse dopaminergique du TOC est essentiellement fondée sur la connaissance de la régulation dopaminergique des zones cérébrales supposées impliquées dans le TOC et l'observation d'une efficacité partielle des agents sérotoninergiques ainsi que d'une efficacité des antagonistes dopaminergiques sur les tics associés aux TOC (Goodman et coll., 1990).

Les études de marqueurs périphériques de l'activité dopaminergique (activité de la sulfotransférase plaquettaire, Marazziti et coll., 1992, 1997) sont sujettes à caution, dans la mesure où il est improbable que ces marqueurs reflètent valablement l'activité centrale.

Les mesures d'HVA, métabolite de la dopamine, dans le LCR ont donné des résultats négatifs chez l'enfant (Swedo et coll., 1992) comme chez l'adulte (Thoren et coll., 1980 ; Insel et coll., 1985 ; Leckman et coll., 1995) atteints de TOC en comparaison à des sujets contrôles. Une seule étude trouve une élévation d'HVA urinaire chez des jeunes patients non traités (Oades et coll., 1994).

La diminution de certains symptômes obsessionnels serait corrélée à la baisse d'HVA dans le LCR après 5 semaines (Swedo et coll., 1982) ou après 19 mois (Leonard et coll, 1989) de traitement par clomipramine.

Au niveau central, une étude montre une réponse diminuée de GH à la stimulation par l'apomorphine chez des sujets TOC comparés à des sujets contrôles (Brambilla et coll., 1997), ce qui pourrait indiquer une désensibilisation des récepteurs D2 hypothalamiques. En fait, peu d'arguments pharmacologiques directs ont pu être apportés en dehors de l'intérêt démontré de l'association de l'halopéridol, antagoniste D2, dans les TOC avec comorbidité de tics (McDougle et coll., 1994). Sur le plan théorique, les récepteurs D2 sont fortement représentés dans le striatum et inhibent l'activité de la voie striato-thalamo-corticale indirecte (inhibitrice). L'antagonisme des récepteurs D2 striataux permet de désinhiber cette voie indirecte et donc favorise la répression de comportements compulsifs ou de stéréotypies (figure 7.2) alors que les agonistes D2 induisent des comportements répétitifs chez l'animal comme chez l'homme (Wallach, 1974 ; Koizumi, 1985).

En fait les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques sont en interrelations étroites au sein des ganglions de la base, mais ces interactions sont complexes et dépendent notamment des localisations et du type de récepteurs sérotoninergiques en jeu. Par exemple, les les récepteurs 5HT3 réguleraient de façon différentielle la libération de dopamine dans le système mésolimbique (Grant, 1995). L'augmentation de la 5HT induite par les SSRI augmente la libération de DA dans le cortex préfrontal. L'antagoniste D2 5HT2A qu'est la rispéridone induit une augmentation de dopamine sous-corticale et corticale ainsi qu'une élévation de sérotonine dans le noyau accumbens. Le rapport enre HVA /5HIAA dans le LCR, censé être un reflet de cette interaction, a été trouvé augmenté après traitement par clomipramine chez des patients atteints de TOC du fait d'une diminution importante du taux de 5HIAA, supérieure à celle du HVA (Altemus et coll., 1994), modifiant ainsi la balance entre système dopaminergique et sérotoninergique.

Noradrénaline

Certaines études ont rapporté dans le TOC des taux élevés de noradrénaline (NA) plasmatique et de son métabolite et une réponse émoussée au test par la clonidine agoniste alpha 2 sur le taux de GH (Hollander et coll., 1991). Cependant, ces études n'ont pas été répliquées ou ont été contredites par des études ultérieures. Par ailleurs, les concentrations du métabolite actif de la clomipramine, qui a une action sur la recapture de la NA, ne sont pas corrélées avec la réponse thérapeutique (Flament et coll., 1987) et les études contrôlées d'agoniste noradrénergique (clonidine) ou d'inhibiteur de la recapture NA se sont révélées négatives (Zohar et Insel, 1987 ; Goodman et coll., 1990 ; Hewlett et coll., 1992). Le CRF (*corticotropin releasing factor*) dont la sécrétion est stimulée par la NA, a été montré plus élevé dans le LCR de patients TOC dans certaines études (Altemus et coll., 1992) et non dans d'autres (Leckman

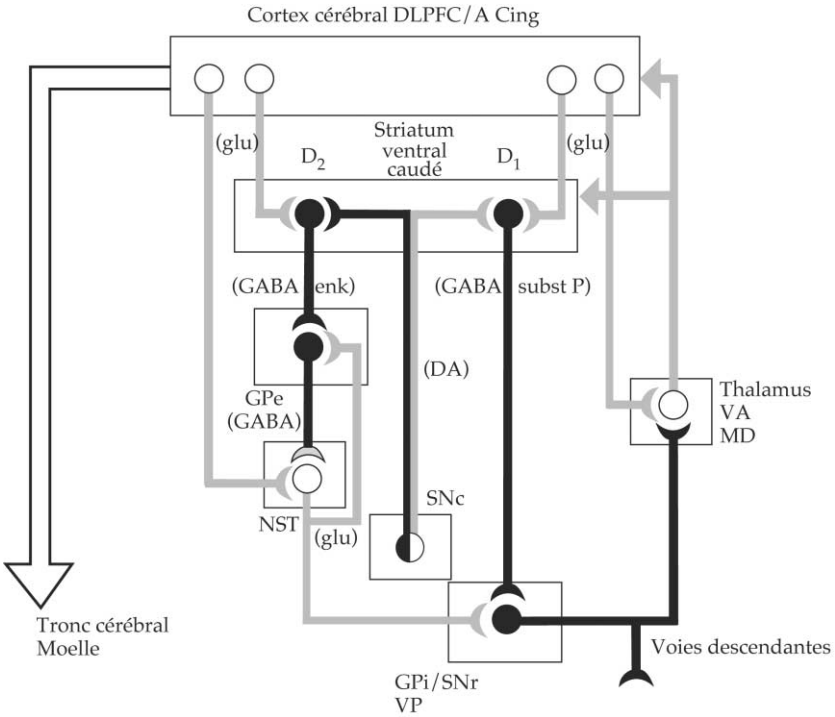


Figure 7.2 : Organisation du circuit préfrontal/cingulaire des ganglions de la base (Alexander et Crutcher, 1990)
Glu : glutamate ; D1 : récepteur dopaminergique de type D1 ; D2 : récepteur dopaminergique de type D2 ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; NST : noyau subthalamique ; Gpe : *globus pallidum* externe ; Gpi : *globus pallidum* interne ; Subst P : substance P ; VA : (thalamus) ventral antérieur ; MD : (thalamus) médiodorsal ; SNr : substance noire *pars reticulata ;* VP : *pallidum* ventral

et coll., 1995 ; Chappell et coll., 1996). Le niveau de MHPG dans le LCR est corrélé avec les scores d'anxiété avant traitement. L'implication de la noradrénaline n'apparaît pas majeure dans les TOC.

Glutamate

Principal neurotransmetteur excitateur, le glutamate est présent dans les fibres cortico-sous-corticales. Le glutamate régule la libération de sérotonine dans le noyau caudé et inversement, la 5HT affecte la libération de glutamate dans le cortex préfrontal. Des études en spectroscopie ont montré une élévation de la transmission glutamatergique dans le TOC, qui se normalise en parallèle avec les symptômes sous traitement par paroxétine (Moore et coll., 1998).

Les interactions entre glutamate, dopamine et sérotonine pourraient être liées à une augmentation des molécules de stress. Or, d'après certaines études, les glucocorticoïdes sont élevés chez les patients TOC (Monteleone et coll.,

1994). L'augmentation des glucocorticoïdes pourrait être responsable d'une élévation de la libération de glutamate, qui augmente la libération de dopamine, qui elle-même rétrocontrôle négativement la libération de glutamate (Moghaddam et coll., 1993). D'autre part, l'élévation de glucocorticoïdes induit une diminution de l'expression du 5HTT chez le rat (Slotkin et coll., 1997). Ainsi, les anomalies observées dans le TOC pourraient toutes être la conséquence d'une activation des glucocorticoïdes. Cette hypothèse mérite néanmoins d'être confirmée par des arguments plus directs.

GABA

C'est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu et il participe notamment aux boucles de régulation striato-pallido-thalamo-corticales, apparemment impliquées dans les TOC. Peu d'études concernent ce neurotransmetteur. Néanmoins, une étude contrôlée montre une amélioration sous clonazépam, benzodiazépine qui potentialise le GABA (Hewlett et coll., 1990). Par ailleurs, l'injection de diazépam par voie intraveineuse diminue les obsessions provoquées (Kim et coll., 1997). Cependant, la mesure des sites de liaisons benzodiazépiniques au niveau périphérique, témoin du tonus GABAergique, n'a pas montré de différences entre TOC et contrôles (Weizman et coll., 1993 ; Marazziti, 1997). Enfin, la réponse de GH à l'administration de buspirone (agoniste GABA B) est similaire chez les TOC et les contrôles (Lucey et coll., 1994).

Acétylcholine

Les patients atteints de TOC présenteraient une réponse anormale à la pyridostigmine (inhibiteur de l'acétylcholine estérase) augmentant ainsi les taux d'acétylcholine. Ceci suggère une hypersensibilité cholinergique, mais le lien éventuel avec la régulation sérotoninergique de la libération de prolactine et de cortisol reste peu clair.

Transmission corticotrope et neuropeptides

Certaines études ont montré des modifications des hormones périphériques de l'axe cortico-surrénalien, mais avec des résultats parfois contradictoires. Ainsi il existerait une élévation du cortisol plasmatique (Catapano et coll., 1992), associée à une baisse de la mélatonine et de la prolactine (Monteleone et coll., 1994, 1995), non modifiée après fluoxétine malgré l'amélioration clinique (Monteleone et coll., 1995), résultats contredits par Lucey et coll. (1993). Au niveau central, le taux de CRF dans le LCR a été trouvé élevé (Altemus et coll., 1992) ou non modifié (Chappell et coll., 1996).

En fait, il est probablement plus juste d'étudier les modifications des neuropeptides dans leur ensemble. Un traitement chronique de 19 mois avec la clomipramine entraînerait une diminution des taux de CRF et d'arginine vasopressine (AVP) dans le LCR, alors que les taux d'oxytocine et de somatostatine seraient augmentés (Altemus et coll., 1994).

L'AVP est un neuropeptide candidat dans les TOC, au vu des résultats chez les rongeurs. L'AVP serait élevée dans le LCR de jeunes patients atteints de TOC (Altemus et coll., 1992) et inversement corrélée à l'intensité des symptômes. L'oxytocine serait corrélée positivement aux symptômes dépressifs, mais non aux symptômes obsessionnels compulsifs (Swedo et coll., 1992). Cette hormone induit du *grooming* chez l'animal, qui peut-être vu comme une sorte de stéréotypie.

Les taux de somatostatine seraient élevés et corrélés à ceux du 5HIAA dans le LCR chez des enfants et adolescents atteints de TOC (Kruesi et coll., 1990). Un autre groupe a trouvé une corrélation entre les taux de somatostatine, de CRF et d'AVP dans le LCR de patients TOC (Altemus et coll., 1993), mais sans corrélation avec la sévérité des symptômes obsessionnels. L'élévation de l'AVP n'est pas retrouvée par un autre groupe, qui montre en revanche une augmentation d'oxytocine, positivement corrélée aux symptômes TOC, au 5HIAA et au MHPG et inversement corrélée au taux de dynorphine A (Leckman et coll., 1994). Ceci pourrait être compatible avec la notion que la libération d'oxytocine est inhibée par les projections dynorphiniques et stimulée par les afférences sérotoninergiques et noradrénergiques.

Les résultats divergents concernant les neuropeptides, outre des problèmes méthodologiques, sont probablement le témoin d'une hétérogénéité des patients présentant des TOC.

En résumé, les arguments en faveur d'un support neurobiologique aux TOC s'accumulent aujourd'hui, même si de nombreuses zones d'ombre persistent. Certains recouvrements existent avec la dépression et l'anorexie mentale. En termes de structure, les circuits fronto-striataux semblent impliqués. En termes de neuromédiateurs, les arguments en faveur d'une implication des systèmes sérotoninergiques sont nombreux, mais indirects. Il apparaît en fait peu vraisemblable qu'une anomalie de la sérotonine soit l'anomalie primaire dans le TOC. L'implication des systèmes dopaminergiques et glutamatergiques commence à être documentée. En revanche, la place du stress, des neuropeptides et des mécanismes de régulation immunitaire mériterait d'être mieux élucidée.

Trouble schizophrénique

Les troubles schizophréniques sont hétérogènes dans leur présentation clinique et leur profil évolutif. Il est probable que cela mette en jeu des mécanismes neurobiologiques partiellement distincts. Vu l'importance de la littérature concernant la schizophrénie, nous nous limiterons à rappeler ici les résultats les plus consistants ou les avancées récentes. D'autre part, nous développerons les résultats obtenus chez l'enfant ou l'adolescent, pour les formes débutant à

l'adolescence et les formes plus rares, débutant dans l'enfance, appelées *Childhood onset schizophrenia* (COS). Dans ces formes, les hypothèses physiopathologiques font principalement appel à l'hypothèse neurodéveloppementale, en termes de mécanisme neurobiologique. Cette hypothèse n'est pas antagoniste des hypothèses classiques pharmacologiques centrées sur un dysfonctionnement dopaminergique. Les arguments en faveur d'une anomalie du développement sont d'ordre étiologique, phénotypique et neuropathologique. En termes d'étiologie, les complications périnatales (et en particulier l'hypoxie) et les infections virales durant la grossesse ont été évoquées comme facteur de risque de survenue ultérieure de schizophrénie. Il semble en fait que la spécificité soit moins claire qu'initialement évoqué, à la fois sur le type de stress, le moment du stress (augmentation du risque de psychose lors d'infection virale durant l'enfance (Rantakallio et coll., 1997)) ou encore sur le type de pathologie psychiatrique observée (Cannon et coll., 1996 ; Machon et coll., 1997). Sur le plan phénotypique, les anomalies morphologiques mineures, déjà signalées par Kreapelin (1919) sont fréquentes (Green et coll., 1994), mais leur interprétation reste délicate. La fréquence des anomalies dermatoglyphiques (Fananas et coll., 1990) pourrait aider à définir une « fenêtre » temporelle d'une éventuelle anomalie développementale entre la 12e et la 18e semaine de grossesse (Mellor et coll., 1992). Enfin, l'existence d'anomalies psychomotrices dans l'enfance (Walker et coll., 1999), d'un retard de développement ou d'un QI corrélé au risque de survenue de schizophrénie (David et coll., 1997) est compatible avec une vulnérabilité neurodéveloppementale. Mais ce sont surtout les études morphologiques et neuropathologiques qui apportent des arguments en faveur de cette hypothèse, même si, paradoxalement, la nature des lésions en cause reste encore sujet à débat.

Neuropathologie

Certaines maladies neurologiques entraînant des lésions définies peuvent s'accompagner de troubles psychotiques : maladie de Huntington, maladie de Wilson, touchant le striatum ou encore leucodystrophie métachromatique qui entraîne une démyélinisation sous-corticale. On peut déduire de la localisation des lésions que l'interruption des voies cortico-sous-corticales pourait être à l'origine de l'émergence de troubles psychotiques. La revue de tous les cas décrits depuis un siècle apporte une information complémentaire : l'âge d'installation de la maladie dans l'adolescence est déterminant dans l'apparition des troubles psychotiques, soulignant le rôle possible de certains facteurs impliqués dans cette phase de maturation cérébrale (Hyde et coll., 1992).

La schizophrénie est la pathologie pour laquelle les études neuropathologiques ont été le plus menées. Cependant, la plupart des résultats restent discutés et dépendent en partie des techniques et des échantillons examinés. Les études concernent pour l'essentiel l'hippocampe et le cortex.

L'une des études le plus citée trouvait des anomalies cytoarchitecturales dans le cortex entorhinal avec des cellules hétérotopiques dans la couche III, un

moindre regroupement des cellules et concluait à une migration insuffisante (Jakob et Beckman,1986). Ces résultats ont été retrouvés par d'autres (Arnold et coll., 1991a), mais seraient en fait liés à un biais méthodologique dû à la diminution globale du lobe temporal qui a fait comparer des zones distinctes entre patients et contrôles. Des études utilisant des critères cytoarchitectoniques pour définir les zones cérébrales étudiées ne retrouvent aucune différence entre patients schizophrènes et contrôles (Akil et Lewis, 1997 ; Krimer et coll., 1997). Ces résultats n'excluent pas pour autant qu'il puisse y avoir des anomalies cytoarchitecturales dans d'autres régions cérébrales ou d'autres anomalies neuronales. Ainsi, certains résultats suggèrent l'existence d'une anomalie de la « préplaque corticale », une couche cellulaire mise en place très précocement, qui joue un rôle primordial mais transitoire dans l'agencement des couches corticales. Ainsi, au niveau du cortex préfrontal, les neurones contenant l'enzyme NADPH-D (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-diaphorase) sont localisés dans la zone profonde de la substance blanche chez les patients, contrairement à ce qui est observé chez les contrôles, où ils sont localisés dans les couches les plus superficielles (Akbarian et coll., 1993a). Or ces neurones de la substance blanche sont des survivants de la préplaque corticale, suggérant soit une anomalie dans le programme de mort cellulaire que subissent ces neurones normalement, soit une migration anormale initialement. Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés chez la plupart des patients ultérieurement étudiés par le même groupe (Akbarian et coll., 1996a). Au niveau du cortex temporal, les neurones contenant la NADPH-D étaient diminués dans la substance grise, mais augmentés dans la substance blanche du gyris temporal médian. Le nombre total de ces neurones était diminué de 50 % dans l'hippocampe, mais inchangé dans le cortex entorhinal (Akbarian et coll., 1993b). Un autre groupe a trouvé une augmentation de la densité des neurones marqués par MAP 2 (*Microtubule associated protein 2*) dans la substance blanche superficielle (Anderson et coll., 1996). Une diminution de l'expression des protéines MAP2 et MAP5 avait également été montrée au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal (Arnold et coll., 1991b). Bien que divergents, les résultats sont globalement compatibles avec l'idée d'une anomalie du développement de la préplaque corticale (Bullmore et coll., 1998).

L'observation d'une réduction d'environ 10 % de l'épaisseur du cortex, à la fois visible en imagerie et en *post-mortem*, a été largement répliquée (Brown et coll., 1986 ; Pakkenberg et coll., 1987 ; Gur et coll., 2000a et b). Cette diminution de volume pourrait être liée à une diminution du nombre de cellules (Benes et coll., 1991), mais les observations plus récentes concluent à l'absence de réduction du nombre de neurones (Pakkenberg et coll., 1993 ; Akbarian et coll., 1995 ; Selemon et coll., 1995, 1998) et certains auteurs ont même montré une augmentation de la densité des neurones pyramidaux (Selemon et coll., 1995, 1998). En revanche, la taille des neurones semble diminuée, notamment au niveau du cortex préfrontal (Rajkowska et coll., 1998), probablement en rapport avec une diminution du volume dendritique

et axonal. Enfin, une diminution du nombre des synapses a été observée au travers d'une diminution de l'expression de molécules présentes au niveau des synapses comme la synaptophysine (Eastwood et Harrison, 1995 ; Glantz et Lewis, 1997). Ces modifications sont probablement secondaires à une réduction de la fonctionnalité des connections (McGlashan et Hoffman, 2000).

Peu d'études neuroanatomiques ont concerné le cervelet. Une diminution de la taille du vermis cérébelleux dans la schizophrénie est associée à une diminution de la taille des cellules de Purkinje au niveau du vermis cérébelleux (Tran et coll., 1998). Une diminution du vermis cérébelleux a été observée chez des enfants atteints de schizophrénie (COS) (Jacobsen et coll., 1997). On sait aujourd'hui que le rôle du cervelet dépasse largement les fonctions motrices. La constatation de troubles de la coordination (Kinney et coll., 1999) et d'anomalies de perfusion cérébelleuse chez les patients schizophrènes (Andreasen et coll., 1996) suggèrent une participation du cervelet à la sympomatologie schizophrénique (Andreasen et coll., 1998). Il a également été observé une augmentation des MAP kinases (*Mitogen activated protein kinase)* au niveau du vermis cérébelleux (Kyosseva et coll., 1999). Ceci pourrait avoir comme conséquence une déficience de la déphosphorylation des protéines et modifier la transduction du signal entre la membrane cellulaire et le noyau.

Neuropeptides et protéines impliqués dans le neurodéveloppement

Compte tenu des observations exposées ci-dessus, l'étude des molécules en relation avec le neurodéveloppement, la migration neuronale, la stabilisation synaptique devient primordiale pour la compréhension de la schizophrénie (voir Nawa et coll., 2000, pour revue).

L'expression de la molécule N-CAM (*Neural cell adhesion molecule*), protéine d'adhésion, dans sa forme polysyalisée (PSA-NCAM) a été trouvée diminuée dans certaines parties de l'hippocampe de patients schizophrènes (Barbeau et coll., 1995). En revanche, d'autres auteurs ont trouvé une augmentation de la concentration de N-CAM dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (Vawter et coll., 1999). L'expression de BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*), peptide jouant un rôle majeur dans la survie des neurones, notamment les neurones monoaminergiques, a été trouvée diminuée dans l'hippocampe (Durany et coll., 2001). Inversement, plus récemment une élévation du BDNF spécifique du cortex cingulaire et l'hippocampe a été observée sans augmentation des autres neurotrophines (NGF, NT3). En parallèle, les taux de calbindine D et du récepteur TrkB étaient diminués dans l'hippocampe et le cortex cingulaire (Takahashi et coll., 2000). Une diminution du récepteur trk C a également été décrite dans le cortex cingulaire (Schramm et coll., 1998).

La protéine reeline, qui joue un rôle majeur dans la migration neuronale, a été trouvée diminuée dans les couches superficielles du cortex préfrontal et de l'hippocampe de patients schizophrènes (Impagnatiello et coll., 1998 ; Guidotti et coll., 2000 ; Fatemi et coll., 2000). Cette protéine de la matrice

extra-cellulaire est synthétisée au cours du développement par les cellules de Cajal Retzius, qui forment la préplaque corticale (Bar et coll., 1999). Les cellules exprimant la reeline expriment le récepteur trk B et sont sensibles au BDNF au cours du développement. Notons cependant que le taux de reeline semble également diminué dans les troubles bipolaires (Guidotti et coll., 2000 ; Fatemi et coll., 2000).

En dehors de la synaptophysine, déjà mentionnée, d'autres protéines présynaptiques ont été notées modifiées : augmentation de la syntaxine dans le cortex cingulaire (Honer et coll., 1997) et diminution de la synapsine dans l'hippocampe (Gabriel et coll., 1997) ; augmentation dans le cortex préfrontal de GAP43 qui participerait à la formation de synapse, (Perrone et coll., 1996). Une étude utilisant la technique des *micro-array*, permettant d'étudier simultanément des milliers de gènes, a montré une diminution des gènes du groupe des protéines impliquées dans le fonctionnement présynaptique, notamment le *N-ethylmaleimide sensitive factor* et la *synapsin II* au niveau du cortex préfrontal de patients schizophrènes comparés au groupe des contrôles (Mirnics et coll., 2000). Plus de 250 groupes de gènes n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Une diminution de la somatostatine a été montrée (Nemeroff et coll., 1983). Pendant le développement, les cellules de la préplaque corticale expriment des neuropeptides comme le neuropeptide Y et la somatostatine, qui participent à la régulation des couches corticales et des connexions thalamo-corticales.

Une analyse protéomique de l'hippocampe de patients schizophrènes montre une augmentation de 8 protéines et une diminution de 8 autres par comparaison aux contrôles ; l'une des protéines étant le site diazépam inhibiteur, qui régule l'activité du récepteur GABA a (Edgar et coll., 1999, 2000).

Facteurs immunitaires

Compte tenu du rôle possible des infections comme facteur précipitant la schizophrénie, les molécules immunitaires comme les cytokines ont été étudiées dans la schizophrénie. Outre leurs fonctions immunitaires, il apparaît aujourd'hui que certaines de ces molécules jouent également un rôle dans la trophicité, la différenciation et la plasticité neuronale au niveau central. Chez des patients atteints de COS, aucune différence significative n'a été trouvée dans le taux de cytokines dans le LCR, mesuré à la fin d'un *wash-out* et après 6 semaines de traitement par halopéridol ou clozapine malgré l'amélioration clinique (Mittelman et coll., 1997). Les cytokines examinées étaient soient des cytokines d'immunité cellulaire (IL2 et TLF bêta) soit des cytokines de l'immunité humorale (IL4, IL5 et IL10) et enfin le TNF alpha associé avec l'inflammation et l'interféron gamma médiateur de l'immunité antivirale. Ainsi, les processus immunitaires, s'ils sont impliqués, ne semblent pas médier la réponse clinique au traitement antipsychotique dans cette population.

Lorsque l'on compare la concentration de cytokines dans le COS et chez des enfants atteints de THADA ou de TOC, une relative prédominance des cytokines médiant l'immunité humorale et une relative diminution de l'interféron gamma a été observée chez les schizophrènes. Les auteurs suggèrent soit que l'immunité humorale est déficiente dans le COS, soit qu'il existe un défaut relatif de l'immunité cellulaire. Concernant les marqueurs HLA, une des rares études méthodologiquement fiables montre une diminution de la fréquence du marqueur HLA DRB1*04 (Wright et coll., 1996), mais ce résultat n'a pas été retrouvé ultérieurement (Jacobsen et coll., 1997).

Des modifications de la production d'interleukines et de certaines formes d'interférons ont été montrées chez les schizophrènes par rapport aux contrôles, mais avec des contradictions. Par exemple, l'interleukine IL-2 et l'interféron INF-gamma, mais non l'IL-4 ou IL-10, seraient augmentés chez des patients jamais traités (Cazzullo et coll., 2001). Chez des patients pour qui les neuroleptiques sont réintroduits, l'augmentation d'IL2 a été montrée corrélée aux taux d'HVA et au niveau de la symptomatologie positive. Les taux étaient diminués significativement après 8 semaines d'halopéridol, de même que le taux d'HVA (Kim et coll., 2000). En revanche, d'autres auteurs ont trouvé des taux diminués d'IL 2 chez des patients non traités (Bessler et coll., 1995) ou chez des patients traités (Arolt et coll., 2000), ainsi qu'une diminution d'INF-gamma (Arolt et coll., 2000) restant stable malgré l'amélioration clinique après 28 jours de traitement (Arolt et coll., 2000). La synthèse d'IL2 en réponse à un mitogène a également été trouvée diminuée *in vitro* (Villemain et coll., 1989 ; Ganguli et coll., 1995). Les auteurs montrent qu'il n'y aurait pas de différence entre des patients traités ou non traités et trouvent une diminution des taux d'IL2 et d'INF gamma à J0 et après 14 jours de traitement (Rothermundt et coll., 1998, 2000). Les taux d'IL2 dans le LCR seraient augmentés et corrélés à la symptomatologie psychotique (McAllister et coll., 1995). Les taux d'IL6 seraient corrélés à la symptomatologie négative (Kim et coll., 2000). L'augmentation de l'IL 18 trouvée chez les patients schizophrènes pourrait induire un dysfonctionnement des cellules T helper (Tanaka et coll., 2000).

Les systèmes immunitaires spécifiques et non spécifiques pourraient tous les deux être altérés dans la schizophrénie : à travers, d'une part, l'augmentation et l'activation des monocytes observées chez les patients non traités, qui pourraient être responsables de l'augmentation de l'IL6 et, d'autre part, la diminution des paramètres associés aux cellules T helper de type 1, au profit de l'activation des cellules T helper de type 2. Les neuroleptiques entraîneraient une normalisation des cellules T helper 1, ainsi qu'une activation des cellules B et de la production d'anticorps. (Muller et coll., 2000).

Neurotransmission

Plusieurs systèmes de neurotransmission ont été impliqués dans le trouble schizophrénique.

GABA

Les neurones GABAaergiques sont responsables des circuits locaux inhibiteurs (interneurones) et représentent 30 % des neurones corticaux. Certains de ces neurones expriment des molécules particulières permettant de différencier plusieurs sous-types d'interneurones. Une diminution des neurones exprimant la GAD (*glutamic acid decarboxylase*), l'enzyme de synthèse du GABA, sans diminution globale du nombre de neurones a été observée au niveau du cortex préfrontal (Akbarian et coll., 1995), contredisant les résultats montrant une baisse des interneurones (Benes et coll., 1991). Certains de ces neurones expriment des molécules particulières permettant de différencier plusieurs sous types d'interneurones. Les neurones contenant de la parvalbumine seraient diminués pour certains (Beasley et Reynolds, 1997), résultat contredit par d'autres (Woo et coll., 1997). Enfin, les neurones contenant de la *calbinding* protéine seraient augmentés (Daviss et Lewis, 1997). Plus récemment, les neurones GABAergiques « en chandelier » ont été montrés sélectivement altérés dans la schizophrénie. Ces neurones forment avec leur axone une *cartridge* qui contacte le segment proximal de l'axone des neurones pyramidaux (figure 7.3). Ils contiennent la parvalbumine, une protéine liant le calcium, et reçoivent directement une innervation des axones dopaminergiques qui exercent un contrôle inhibiteur sur les sorties excitatoires des neurones pyramidaux de la couche 3. Ces neurones sont particulièrement sensibles à des changements développementaux pendant l'adolescence tardive, à l'âge de début typique de la schizophrénie. Enfin, une diminution de l'expression du transporteur du GABA 1 (GAT1) de 20 % à 30 % est observée dans le cortex préfrontal des patients, touchant électivement un sous-groupe de neurones (Volk et coll., 2001), possiblement les neurones en chandelier (Lewis et coll., 1999).

Glutamate

Les neurones pyramidaux, neurones de sortie du cortex sont de nature glutamatergique et ont un effet activateur. L'induction par un antagoniste des récepteurs glutamatergique de type NMDA ou N-méthyl-D-aspartate (la phéncyclidine, ou plus récemment la kétamine, voir Luby, 1959 ; Davis et Beech, 1960 ; Adler et coll., 1998), d'une dissociation et de troubles déficitaires des patients schizophrènes, même après une consommation ponctuelle, est à l'origine de l'hypothèse « glutamatergique » de la schizophrénie. Cet effet de la kétamine est quasi nul chez l'enfant et apparaît chez l'adulte jeune. Une étude a montré que la vulnérabilité à la neurotoxicité d'un antagoniste des récepteurs NMDA était âge-dépendant chez le rat (Farber et coll., 1995), apportant des arguments supplémentaires en faveur de l'implication des systèmes glutamatergiques dans la physiopathologie de la schizophrénie (Keshavan, 1999).

Les études de dosage d'acides aminés excitateurs ont donné des résultats contradictoires (Goff et Wine, 1997). Néanmoins, les résultats penchent

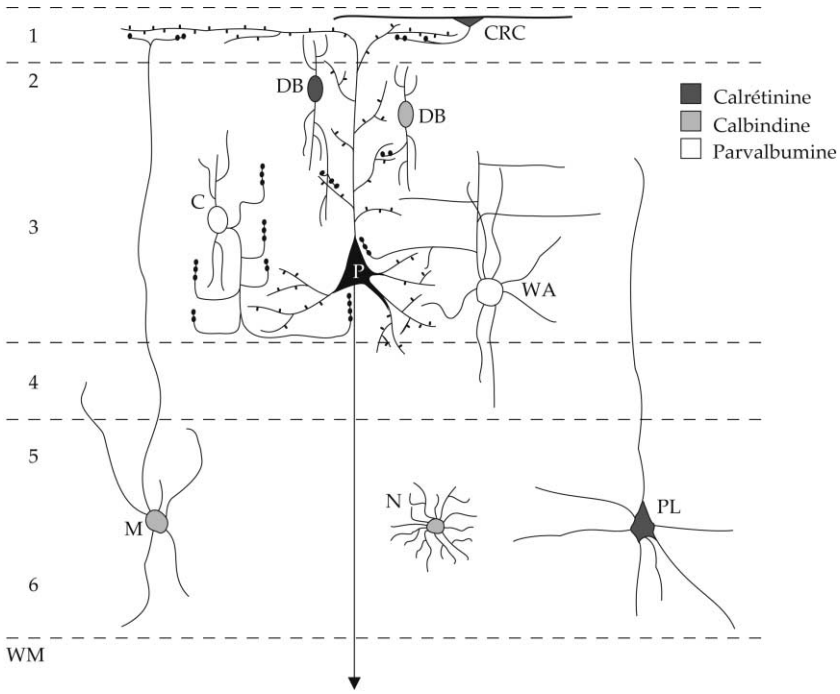


Figure 7.3 : Schéma des interactions synaptiques possibles entre différentes classes de circuits neuronaux locaux et la couche III de neurones pyramidaux dans le cortex préfrontal du singe (d'après Lewis et coll., 1999)
CR : calrétinine ; CB calbindine ; PV : parvalbumine ; P : neurone pyramidal ; C : cellule en chandelier (marquée par la PV) ; CRC : cellule de Cajal Retzius (marquée par la CR ou CB) ; DB : neurone en double bouquet (marqué par CR ou CB) ; M : cellule de Martinotti (marquée par CB) ; N : neurone neuroglioforme (marqué par CB) ; PL : neurone pseudo-pyramidal (marqué par CR) ; WA : neurones en corbeille (marqués par la PV)

plutôt en faveur d'une diminution de l'activité des systèmes glutamatergiques (Halberstadt, 1995 ; Bachus et Kleinman, 1996). Une augmentation des récepteurs NMDA dans le putamen et le cortex temporal a été observée (Kornhuber et coll., 1989) alors que les récepteurs AMPA (amino-hydroxy-méthyl isoxazole propionique) reste inchangés dans le cortex et le striatum. Une augmentation des récepteurs kaïnate a été décrite dans le cortex préfrontal (Nishikawa et coll., 1983 ; Toru et coll., 1988) et orbitofrontal (Deakin, 1989) avec une diminution dans le cortex temporal gauche (Deakin, 1989). Concernant le récepteur NMDA, le plus impliqué dans les phénomènes de plasticité et celui qui est impliqué dans les effets de la kétamine, les modifications varient en fonction du type de sous-unité. Ainsi, le nombre de sous-unités NR1 (*NMDA receptor subunit 1*) est diminué dans le cortex préfrontal (Humphries et coll., 1996), de façon corrélée avec le déficit cognitif. D'autre part, les récepteurs NR2D sont très augmentés (Akbarian et coll., 1996b). Ces

récepteurs sont habituellement transitoirement exprimés au cours du développement et sont très sensibles au blocage par le magnésium. Cela pourrait donc se traduire par un hypofonctionnement de la transmission glutamatergique.

Enfin, les taux de glutamate, aspartate, principaux acides aminés excitateurs endogènes, semblent diminués dans les cerveaux de patients comparés à des contrôles non schizophrènes sous neuroleptiques, mais ces études sont difficiles d'interprétation (Tsai et coll., 1995).

Dopamine

L'hypothèse dopaminergique, issue de l'observation empirique de l'efficacité des neuroleptiques et de la découverte de l'augmentation du *turn-over* de la dopamine par ces molécules, est longtemps restée prévalente. Sa formulation initiale faisait référence à une hyperdopaminergie, dont l'interruption par les antagonistes permettait la résolution. Puis, les troubles cognitifs et le déficit ont été imputés à une hypodopaminergie. En fait, ces deux aspects ne sont pas incompatibles, puisque ces dysfonctionnements se situeraient à deux niveaux distincts.

Les études de métabolites des monoamines dans le liquide céphalo-rachidien que ce soit dans le métabolisme de la dopamine ou de la sérotonine, ou encore de la noradrénaline ont donné des résultats parfois contradictoires. Il semble néanmoins se dégager une diminution du taux d'HVA associé aux symptômes négatifs, à l'atrophie cérébrale et à un défaut d'activation préfrontale lors de tâches cognitives. Dans la seule étude chez l'enfant, aucun changement dans le *ratio* d'HVA/5HIAA n'a été observé après 6 semaines de traitement neuroleptique (halopéridol ou clozapine) malgré une amélioration clinique (Jacobsen et coll., 1997). La réduction des taux d'HVA sous clozapine était associée avec une amélioration plus importante des symptômes positifs.

Les transporteurs de la DA, marqueur des terminaisons dopaminergiques, ont été trouvés diminués dans le cortex cingulaire chez les schizophrènes (Hitri et coll., 1995). L'expression des récepteurs à la dopamine a également été trouvée altérée : diminution des récepteurs D3 corticaux (Schmauss et coll., 1993), cingulaire (Schmauss et coll., 1996), diminution sélective des récepteurs D3 et D4 dans le cortex orbitofrontal (Meador-Woodruff et coll., 1997), sans modification des autres récepteurs. Ces résultats divergent avec d'autres études montrant une augmentation des récepteurs D4 dans le cortex frontal (Stefanis et coll., 1998), ou l'absence de modification du récepteur D4 dans le cortex frontal (Mulcrone et Kerwin, 1996). Enfin, le nombre de terminaisons dopaminergiques est diminué dans le cortex préfrontal et entorhinal (Akil et Lewis, 1997 ; Akil et coll., 1999, 2000).

Sérotonine

Les études *post mortem* ont montré une diminution de récepteurs de type 5HT2A/2C dans le cortex (Bennett et coll., 1979 ; Laruelle et coll., 1993 ;

Gurevich et Joyce, 1997) et une augmentation des récepteurs 5HT1A (Hashimoto et coll., 1993 ; Burnet et coll., 1996 ; Simpson et coll., 1996) dans le cortex préfrontal et temporal des patients schizophrènes comparés à des contrôles. Une persistance anormale des récepteurs 5HTIA au niveau du vermis cérébelleux a été observée (Slater et coll., 1998). Les interactions entre sérotonine et dopamine pourraient jouer un rôle dans l'expression des troubles schizophréniques (Kapur et Remington, 1996).

Nicotine

L'extrême fréquence du tabagisme chez les patients schizophrènes amène à s'interroger sur un possible déficit des systèmes nicotiniques, compensé par l'usage de tabac. En outre, certains déficit de filtrage sensoriel (régulation de l'onde P50) ou les anomalies des mouvements oculaires sont réversés par la prise de nicotine (Adler et coll., 1992). L'étude des récepteurs nicotiniques montre une diminution du nombre de ces récepteurs dans l'hippocampe des patients schizophrènes, sans diminution de neurones. Ceci pourrait expliquer un déficit de l'activation des interneurones inhibiteurs (Freedman et coll., 1995, 2000). Une diminution du nombre de récepteurs nicotiniques a également été observée par autoradiographie au niveau du striatum (Durany, 2000) ainsi qu'une diminution du niveau d'expression de la sous-unité alpha 7 du récepteur nicotinique dans le cortex préfrontal, mais non dans le cortex pariétal (Guan et coll., 1999). Ces résultats vont dans le sens d'une recherche d'automédication par la nicotine des patients schizophrènes.

En résumé, les arguments en faveur d'anomalies développementales dans la schizophrénie sont aujourd'hui convergents. Pourtant, il n'est pas sûr que cela concerne toutes les formes de schizophrénies et la spécificité apparaît incertaine. Curieusement, en effet, les anomalies neuropathologiques relevées à ce jour ne sont ni constantes, ni spécifiques dans leur localisation, ni même spécifiques du trouble schizophrénique puisque d'autres troubles psychiatriques s'accompagneraient aussi d'anomalies développementales (autisme bien sûr, mais aussi trouble bipolaire ou trouble obsessionnel compulsif). L'étude des molécules impliquées dans la plasticité neuronale et dans le développement (cytokines, facteurs trophiques, molécules d'adhésion) ouvre des perpectives nouvelles en termes de compréhension de certains mécanismes sous-tendant la maladie, mais est encore loin d'apporter des solutions thérapeutiques.

Troubles de l'humeur

La neurobiologie de la dépression concerne deux champs probablement partiellement distincts : celui des dépressions au cours d'un trouble bipolaire (neurobiologie de la bipolarité) et celui des dépressions comme réaction à un stress. La recherche en neurobiologie des troubles bipolaires a donné lieu à une

littérature importante (Poirier et Krebs, 1995), portant pour l'essentiel sur des adultes. Toutefois, les données des études familiales laissent à penser que, même si l'expression phénotypique diffère, il existe un continuum entre les formes de l'enfant et l'adulte. La recherche en neurobiologie de la dépression en tant que réponse à un stress a donné lieu également à une littérature importante, récemment centrée sur l'axe hypothalamo-pituitaire adrénergique (HPA) et sur la régulation des hormones corticoïdes. Certaines anomalies sont comparables à celles observées dans l'anxiété, et notamment dans le trouble post-traumatique, et s'intègrent dans les processus de plasticité et d'adaptabilité au stress.

Neuropathologie

Depuis longtemps, on suppose que le trouble bipolaire repose sur des bases biologiques. Cependant, son caractère épisodique a contribué à maintenir très longtemps l'idée d'une anomalie d'ordre fonctionnel.

Les études *post mortem* ont montré des modifications des systèmes sérotoninergiques au niveau central : augmentation des récepteurs 5HT2A dans le cortex préfrontal de suicidés dépressifs (Arango et coll., 1990 ; Hrdina et coll., 1993), diminution des terminaisons présynaptiques sérotoninergiques (Arango et coll., 1995), diminution des taux de 5HT et de 5HIAA intracérébral (Risch et coll., 1992), diminution des sites de liaison de l'imipramine qui se lie sur les sites de recapture de la sérotonine (Stanley et coll., 1982 ; Perry et coll., 1983). Par ailleurs, les récepteurs noradrénergiques (récepteurs β, α_1, α_2) seraient diminués dans le cortex préfrontal (Mann et coll., 1986 ; Arango et coll. 1993 ; Mann et coll., 1998). Une augmentation du taux de protéine Gαs a été montrée dans des cerveaux de patients bipolaires (Young et coll., 1991) renforçant l'hypothèse d'une anomalie des protéines G, protéines de transduction dont l'activité est diminuée par le lithium dans les troubles de l'humeur et plus particulièrement dans les troubles bipolaires (Avissar et Schreiber, 1992). Ce résultat n'a pas été retrouvé dans une étude sur des cerveaux de suicidés, dans laquelle une diminution de l'activité a été mise en évidence au niveau du cortex préfrontal (Cowburn et coll., 1994). D'autres études sont en faveur d'une anomalie de la transduction ou des systèmes enzymatiques en aval : augmentation de l'immunoréactivité pour la sous-unité catalytique de la protéine kinase A (PKA), activée par l'AMP cyclique (AMPc) chez des patients maniaques et déprimés par rapport à des sujets contrôles et à des patients bipolaires euthymiques ; augmentation de rap1 (substrat de la PKA) chez les bipolaires (euthymiques ou non) par rapport aux contrôles (Perez et coll., 1999) ; diminution du phosphatidyl-inositol au niveau du cortex préfrontal (Jope et coll., 1996 ; Shimon et coll., 1997) ; augmentation du couplage entre récepteur et protéine G (Friedman et Wang, 1996) ; augmentation de l'activité protéine kinase chez des sujets bipolaires maniaques.

L'existence de troubles dépressifs, voire de troubles bipolaires associés à certains troubles neurologiques, montre néanmoins que certaines lésions cérébrales pourraient plus particulièrement participer à la régulation de l'humeur. Ainsi, les zones temporales et frontales, les ganglions de la base et plus particulèrement le noyau caudé ou le thalamus sont des régions dont la lésion peut induire des troubles de l'humeur (Krebs et Jeanneau, 1995).

Récemment, certaines études *post mortem*, réalisées sur des cerveaux adultes, ont montré des réductions de volume cérébral, touchant l'hippocampe, avec diminution des cellules non pyramidales (Benes et coll., 1998), le cortex préfrontal et orbito-frontal (Rajkowska et coll., 2001), le cortex cingulaire (Diekman et coll., 1998), mais aussi certaines structures sous-corticales (Baumann et Bogerts, 2001). Ces travaux confirment les résultats de l'imagerie structurale montrant une diminution du volume de l'hippocampe (Bremner et coll., 2000 ; Sheline et coll., 1996 ; Sapolsky, 2000) et du cortex préfrontal (Drevets et coll., 1997) dans les dépressions. Enfin, les auteurs notent une augmentation du nombre de neurones du locus coereleus chez les bipolaires comparés à des patients dépressifs unipolaires (Baumann et coll., 1999). Les anomalies touchent en fait des types de neurones restreints et variables selon les régions (Manji et coll., 2000). De plus, il y aurait une diminution des cellules gliales (Rajkowska et coll., 2000). Au total, il apparaît établi aujourd'hui que les troubles de l'humeur puissent, au moins chez certains patients, s'accompagner de modifications soit liées au développement soit conséquences de perturbations biochimiques en réponse à des stress environnementaux. En effet, chez l'animal, le stress induit d'une part une atrophie des neurones de CA3 de l'hippocampe (Sapolsky et coll., 2000) et d'autre part une diminution de la sécrétion de BDNF dans la couche CA3 et le gyrus dentelé de l'hippocampe (Smith et coll., 1995). L'observation, au cours d'un traitement antidépresseur (inhibiteurs spécifiques de la sérotonine ou électroconvulsivothérapie), d'une augmentation du BDNF et de son récepteur (Trk B) dans l'hippocampe renforce l'idée que la régulation de l'expression de BDNF pourrait avoir un rôle important dans la dépression (Nibuya et coll., 1995, 1999).

Les protéines de reconnaissance (NCAM ou *Neural cell adhesion molecule*) sont modifiées dans le LCR (Poltorak et coll., 1996) et au niveau de l'hippocampe (Vawter et coll., 1999). L'expression de GAP43 (*Growth associated phosphoprotein 43*), facteur impliqué dans l'établissement et la réorganisation des connexions synaptiques, est diminuée (environ 30 %) dans le cortex préfrontal de patients dépressifs suicidés (Hrdina et coll., 1998), mais non dans l'amygdale, la substance noire ou le putamen. Les protéines synaptiques, complexins I et II, seraient diminuées dans le trouble bipolaire, mais non dans la dépression majeure (Eastwood et Harrison, 2000).

Facteurs immunitaires

Les liens entre immunité et dépression sont aujourd'hui mieux identifiés et passeraient par la mise en jeu des cytokines (Licinio et Wong, 1999). Une augmentation de la concentration de d'interleukine 1 (IL1) dans le plasma et de la production *in vitro* a été mise en évidence dans la dépression (Maes et coll., 1993). L'interleukine 6 serait également augmentée (Maes et coll., 1995). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmé par des études ultérieures, puisque une diminution d'IL1β, IL2 et IL3 a été rapportée (Weizman et coll., 1994). Le rôle des interleukines dans la dépression apparaît beaucoup moins clair que dans le stress. Dans cette situation, l'augmentation d'IL1 (et d'autres cytokines) est bien établie. Or IL1β est un puissant stimulant de la sécrétion de CRF (Berkenbosch et coll., 1987 ; Sapolsky et coll., 1987) (voir figure 7.4), responsable ainsi de l'activation de l'axe corticotrope et un régulateur du transporteur de la sérotonine (Ramamoorthy et coll., 1995). Ces notions permettent une construction théorique séduisante faisant le lien entre stress, lésions et modifications hippocampiques (neurotoxicité des interleukines), activation de l'axe corticotrope et modification des systèmes sérotoninergiques. Cependant, le lien avec la réalité des troubles dépressifs reste spéculatif (Kronfol et Remik, 2000). Un argument indirect est l'induction d'anhédonie chez l'animal (évaluée par des expériences d'autostimulation ou d'appétence au sucré) par la stimulation d'IL1β, TNFα, IL2 (Dantzer et coll., 1999).

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien interagit avec le système immunitaire et le système nerveux autonome de façon réciproque, au niveau central (sécrétion de CRF), hypophysaire (sécrétion d'ACTH) et périphérique (sécrétion de catécholamines par des cellules en contact avec les cellules sécrétant le cortisol). C'est dans ce schéma général que s'inscriraient les liens entre désordres immunitaires et dépression ou stress.

Facteurs neuroendocriniens

Chez l'adulte, l'axe thyréotrope a été suspecté d'être parfois en cause dans les troubles de l'humeur (en particulier bipolaires), mais il n'y a pas d'études chez l'enfant et l'adolescent. Les principaux travaux concernent le rôle possible des hormones sexuelles et, comme chez l'adulte, le rôle de l'axe corticotrope.

Hormones sexuelles

L'émergence à la puberté d'une différence dans le *sex ratio* des dépressions et les modifications importantes des régulations hormonales à cette période de la vie ont fait évoquer un rôle possible des hormones sexuelles.

Des études corrélant les affects aux taux hormonaux chez le garçon et la fille ont été réalisées. Cependant, elles donnent des résultats contradictoires. Il

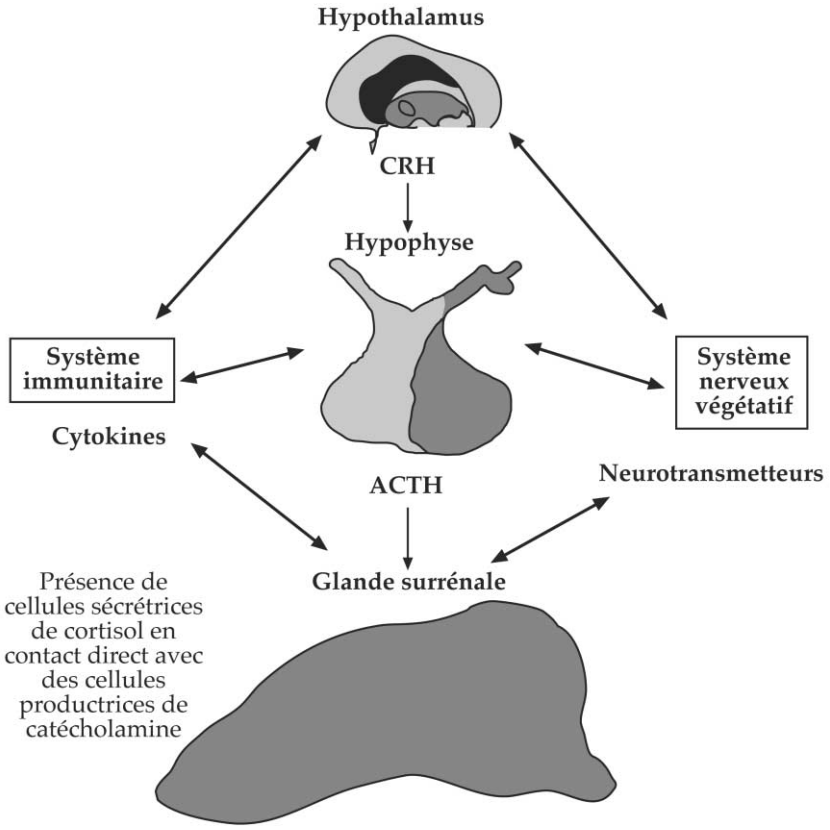


Figure 7.4 : Système du stress

apparaît qu'on ne peut pas imputer l'augmentation de l'incidence de la dépression chez les adolescentes à la seule élévation des hormones ovariennes (Nolen-Hoeksema et Girgus, 1994 ; Bailly et coll., 1995).

Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA)

La mise en évidence en 1957 d'une augmentation de l'activité des corticosurrénales chez les patients dépressifs a été répliquée par de nombreuses études. La non-suppression de la sécrétion d'ACTH, de bêta-endorphine et de cortisol par la dexaméthasone (DST) est un marqueur de la dépression (Carroll et coll., 1981), en particulier dans les formes endogènes (Rush et coll., 1996).

L'exploration de l'intégralité de cette voie a montré, chez les sujets dépressifs, une diminution de la réponse sécrétoire d'ACTH après injection intraveineuse de CRF (Gold et coll., 1984 ; Holsboer et coll., 1985) alors que la réponse du cortisol après injection du CRF est normale. Il existe en fait une hyperréactivité des surrénales à l'ACTH responsable d'une augmentation de la sécrétion de cortisol chez des patients déprimés après injection d'ACTH

(Amsterdam et coll., 1988). Par ailleurs, on a observé une augmentation de la concentration du CRF dans le LCR de patients déprimés (Nemeroff et coll., 1984 ; Widerlov et coll., 1988), sauf dans les dépressions « atypiques » au sens américain du terme où il existerait une diminution du CRF (Geracioti et coll., 1997). En accord avec ces résultats, il a été montré une augmentation du volume des glandes surrénales et de la glande pituitaire. La diminution de la réponse ACTH après CRH (*Corticotropin-releasing hormone*) serait prédictrice de rechute dépressive chez le bipolaire euthymique (Vieta et coll., 1997). L'augmentation de la réponse, au contraire, prédirait une rechute maniaque (Vieta et coll., 1999).

L'augmentation chronique des corticostéroïdes pourrait avoir un effet direct neurotoxique sur l'hippocampe (Sheline et coll., 1996). Compte tenu des relations entre l'hippocampe et l'hypothalamus, le dysfonctionnement neuronal hippocampique pourrait avoir une conséquence directe par une diminution du contrôle sur l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien (Young et coll., 1991).

Les données obtenues chez l'enfant et l'adolescent vont dans le même sens. Une méta-analyse récente (Bailly et coll., 1995) des 18 études chez l'enfant et 16 chez l'adolescent, confirme une absence de freination au DST, en particulier dans les formes mélancoliques, avec des caractéristiques psychotiques ou chez les sujets ayant déjà un antécédent de trouble dépressif majeur. Les études consacrées au test au CRH sont plus contradictoires. Chez certains enfants présentant des dépressions sévères ou mélancoliques, la réponse ACTH à l'injection de CRH est diminuée (Birmaher et coll., 1993). Les interactions des hormones sexuelles dans la régulation de la sécrétion de CRH pourraient expliquer la plus grande vulnérabilité aux dépressions chez les jeunes adolescentes.

Ces résultats sont à intégrer au corpus de données précliniques concernant l'impact des stress précoces sur la vulnérabilité non seulement à la dépression, mais également aux troubles anxieux (Heim et Nemeroff, 1999). Ainsi, il a été montré que les stress chroniques et également des stress aigus uniques sont capables d'induire une inhibition du renouvellement des cellules granulaires du gyrus dentelé (Gould et Tanapat, 1999) et, dans certains cas, d'avoir des effets neurotoxiques directs (Mc Ewen, 1998). Ces effets sont médiés par une voie glutamatergique *via* des récepteurs NMDA, possiblement celle qui relie le cortex enthorinal au gyrus dentelé. Ces lésions pourraient expliquer une vulnérabilité acquise, à la suite de stress répétés ou chroniques, qui prédispose l'enfant à la survenue ultérieure de dépression ou de troubles anxieux.

Hormone de croissance

Les tests de provocation entraînent une réponse diminuée chez l'enfant déprimé. Cette dysrégulation est spécifique de la dépression de l'enfant et n'est plus retrouvée chez l'adolescent (peut-être du fait de l'action des hormones

sexuelles). Cette anomalie persisterait après rémission clinique et constituerait un marqueur trait (Puig-Antich et coll., 1984).

Neurotransmission

Ce sont les systèmes catécholaminergiques, en premier lieu la sérotonine, qui ont été mis en cause dans les troubles de l'humeur.

Sérotonine

L'implication du système sérotoninergique serait un point commun à tous les troubles dépressifs. Un certain nombre d'études chez l'homme ont montré une diminution de la concentration de sérotonine dans le cerveau ou dans le LCR. Il a été montré également une diminution de la concentration du 5HIAA dans le LCR de patients déprimés non traités, une baisse de concentration plasmatique de tryptophane chez les patients déprimés et une augmentation de la densité des récepteurs 5HT2 au niveau plaquettaire de patients déprimés non traités (Pandey et coll., 1990). La diminution des sites de recapture plaquettaires, sites de liaison de l'imipramine tritiée (correspondant au transporteur de la sérotonine dans les plaquettes) de patients déprimés a été montrée (Paul et coll., 1981 ; Jeanningros et coll., 1989 ; Ellis et Salmond, 1994). Cette anomalie serait retrouvée quel que soit le type de dépression (dysthymie, trouble bipolaire, dépression unipolaire).

La fonction sérotoninergique peut aussi être évaluée au travers des épreuves dynamiques neuroendocrine. L'administration d'un agoniste 5HT2 (mCPP) chez les patients déprimés montre une diminution de la réponse sécrétoire de l'hormone de croissance GH (Anand et coll., 1994). La réponse sécrétoire de prolactine à l'administration de buspirone (agoniste 5TH1A) ne serait pas différente entre patients déprimés et contrôles (Yatham, 1994).

Noradrénaline

Si les anomalies du système sérotoninergique peuvent être communes à tous les troubles de l'humeur, il apparaît une relative spécificité des anomalies des systèmes noradrénergiques notamment au niveau cortical chez les patients bipolaires. Ainsi, il a été été montré une diminution de MHPG, principal métabolique de la noradrénaline dans le plasma, chez les patients déprimés bipolaires comparés à des patients unipolaires et une élévation du MHPG dans les états maniaques comparés aux états dépressifs. Les explorations dans le LCR donnent des résultats plus contradictoires. L'ensemble des études conclut plutôt à une diminution du *turn-over* de la noradrénaline dans la dépression bipolaire comparée à la dépression unipolaire. Il existerait une élévation du nombre de sites périphériques de liaison à la clonidine (récepteurs alpha 2) dans les dépressions bipolaires comme dans les dépressions unipolaires (Pandey et coll., 1989). Les récepteurs bêta-adrénergiques au niveau périphérique seraient diminués chez les patients déprimés et maniaques en comparaison des patients euthymiques (Extein et coll., 1979). Une

modification du niveau de MHPG a été rapportée chez un enfant présentant un épisode maniaque (McKnew et coll., 1974).

Dopamine

Le système dopaminergique a également été mis en cause dans les troubles bipolaires. Une diminution de l'HVA, principal métabolite de la dopamine dans le LCR, a été retrouvée chez les patients déprimés alors qu'une augmentation est observée dans la manie. Cependant les taux d'HVA du LCR reflèteraient principalement le fonctionnement du striatum plus que celui de la voie cortico-limbique censée sous-tendre les structures cérébrales impliquées dans les émotions.

En résumé, très peu d'études ont été spécificiquement réalisées dans les troubles dépressifs de l'enfant, mais tout porte à croire qu'il y a une continuité entre les troubles de l'enfant et les troubles de l'adulte et ce malgré la variation de l'expression clinique. La sérotonine et l'axe HPA apparaissent au centre de la physiopathologie de la dépression. Il semble en fait que les trois systèmes catécholaminergiques, noradrénaline, sérotonine et dopaminergiques pourraient être tous les trois impliqués conjointement dans la dépression. Hsiao et coll. (1987) insistent sur la coexistence d'une anomalie des trois principales catécholamines dosées dans le LCR chez des patients déprimés. Les bons répondeurs seraient ceux qui auraient une forte corrélation entre les trois. D'autres neurotransmetteurs, systèmes cholinergique et GABAergique, ont été mis en cause, mais les arguments restent incomplets ou contradictoires.

Les données récentes de la littérature suggèrent plutôt que les perturbations pourraient toucher les systèmes de transduction, et particulièrement des protéines G et des phosphorylations en aval (Manji et Lenox, 2000). Ces anomalies sont en accord avec le mécanisme d'action du lithium sur le métabolisme du phosphatidyl inositol. L'anomalie de la production d'AMPc et de la protéine kinase C (PKC) suggère une augmentation du couplage *via* les protéines G (Friedman et Wang, 1996). Cependant, le système des protéines G est complexe et aucun résultat décisif n'a été obtenu, y compris dans les études génétiques.

Globalement il apparaît que les troubles de l'humeur résulteraient de l'interaction entre une vulnérabilité génétiquement déterminée et la survenue d'événements de vie stressants. Les sujets porteurs de facteurs de vulnérabilité génétique seraient particulièrement sensibles au moindre stress, mais à l'inverse quiconque subissant un stress important pourrait développer une dépression. La confirmation d'anomalies hippocampiques et la mise en jeu de facteurs ayant un effet neurotoxique (notamment le CRF et peut-être certaines interleukines) donnent un substratum à la notion de vulnérabilité acquise après un premier épisode dépressif faisant le lit de récurrences dépressives ultérieures. La mise en évidence de récepteurs aux CRF a permis de montrer leurs rôles dans la réponse au stress et dans la réaction anxieuse et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques (Steckler et Holsboer, 1999). L'espoir

réside en particulier dans la possibilité de bloquer les réactions aux stress susceptibles de participer à la pérénnisation de la vulnérabilité. De plus, les antidépresseurs et les stabilisateurs de l'humeur régulent l'expression de récepteurs des glucocorticoïdes (McQuade et Young, 2000).

Troubles anxieux

Il ne semble pas exister de réelle spécificité des troubles anxieux de l'enfant par rapport à ceux de l'adulte. Soulignons que l'existence de troubles anxieux chez l'enfant n'aboutit pas nécessairement à un trouble anxieux chez l'adulte (Newman et coll., 1996 ; Pine et coll., 1998), même s'il en augmente le risque. À l'inverse, les troubles anxieux de l'adulte débutent souvent dans l'enfance, en particulier les phobies sociales qui débutent plus précocement que le trouble anxieux généralisé (*Generalized anxiety disorder,* GAD) ou le trouble panique (*Panic disorder*, PD) (Schneier et coll., 1992).

Même si les troubles anxieux constituent un ensemble hétérogène, il est probable qu'il y a un substratum en partie commun aux différents troubles. Ainsi, les enfants à risque présentent une prédisposition aux troubles anxieux sans grande spécificité sur le mode expression de cette anxiété (Grillon et coll., 1997) sauf peut-être pour l'anxiété sociale (Pine et coll., 1998).

Le trouble « stress post-traumatique » (*Post traumatic stress disorder*, PTSD) est un prototype d'un trouble induit par un stress aigu et de ses conséquences à long terme. C'est principalement là que l'on trouve des données biologiques issues d'études cliniques. Dans les autres cas, les données de la littérature sont en fait peu développées chez l'homme et sont principalement issues de l'observation des modèles animaux.

Neuroanatomie

Ce sont en fait les modèles animaux qui ont permis de faire des hypothèses sur les structures cérébrales en cause dans les troubles anxieux et sur des modifications développementales secondaires à des expériences de stress (voir Mc Ewen, 1999 ; Rosen et Schulkin, 1998). Deux structures pourraient principalement être en cause : l'hippocampe et l'amygdale. Les circuits amygdaliens sous-tendant les réponses au stress aigu et/ou aux expériences de peur acquise et ceux sous-tendant les stress chroniques et/ou les peurs innées seraient partiellement distincts, mettant en jeu, respectivement, le noyau central de l'amygdale et le noyau du lit de la strie terminale (*bed nucleus of the stria*, BNST). Ces deux voies se rejoignent sur leurs effecteurs, notamment l'hypothalamus et sur la mise en jeu des réponses végétatives (Ledoux, 1998 ; Davis, 1998). Cette voie du stress chronique est modulée par les facteurs de stress comme le CRF et paraît plus pertinente pour modéliser les troubles anxieux comme le trouble anxieux généralisé (Davis, 1998 ; Davis et Shi, 1999). Par

ailleurs, le cortex préfrontal orbitomédian pourrait jouer un rôle essentiel dans l'attribution de la valence émotionnelle et moduler les réponses liées à l'activation de l'amygdale (Coupland et coll., 2001).

Les données concernant la neuroanatomie des troubles anxieux chez l'homme sont essentiellement issues de l'imagerie. Une diminution de l'hippocampe a été montrée dans deux études chez des adultes ayant subi dans l'enfance un abus sexuel (Bremner et coll., 1997a ; Stein et coll., 1997). Elle pourrait apparaître secondairement car une étude réalisée chez des adolescentes ne retrouve pas ce résultat (DeBellis et coll., 1999a). Par ailleurs, les enfants présentant des troubles anxieux ont une modification du réflexe de sursaut compatible avec une altération des circuits impliquant l'amygdale (Grillon et coll., 1997). Les premiers résultats en imagerie fonctionnelle ont montré des résultats parfois discordants (Rauch et coll., 1997 ; Hugdahl, 1998 ; LaBar et coll., 1998). Il existerait dans certains cas, une activation anormale de l'amygdale lors de l'analyse d'images comportant des stimuli émotionnels. Cette suractivation pourrait être le marqueur de certaines formes précoces et plus volontiers familiales de phobies sociales, puisque présentes chez des enfants présentant une anxiété sociale (Chansky et Kendall, 1997). Par ailleurs, l'inhibition comportementale observée dans les troubles anxieux pourrait être le témoin d'une hypersensibilité des circuits amygdaliens (Kagan, 1997). Le suivi d'enfants définis comme hyperréactifs ou hyporéactifs à l'âge de 4 mois montre que l'inhibition comportementale est plus marquée à l'âge de 7 ans chez les hyper-réactifs et que cela prédit la survenue d'anxiété sociale ou de phobie sociale (SP, *social phobia*) à l'âge de 13 ans (Schwartz et coll., 1999). Les enfants présentant une inhibition comportementale ont des taux cortisoliques salivaires plus élevés, ainsi qu'un réflexe de sursaut exagéré et des signes d'activation sympathique (augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle diastolique) (Schmidt et coll., 1997), anomalies compatibles avec une hyperactivité amygdalienne.

Un point particulier est la possible implication des centres respiratoires dans certains troubles anxieux, principalement les attaques de panique, pour lesquelles on observe une hypersensibilité au dioxyde de carbone. Cette hypersensibilité serait présente chez les apparentés de premier degré et pourrait être un marqueur d'une forme familiale du trouble (Perna et coll., 1995 ; Coryell, 1997). Cette anomalie serait également retrouvée chez les enfants ayant un trouble anxiété de séparation, chez qui on trouve plus de symptômes anxieux lors d'inhalation de CO_2 (Pine et coll., 2000).

Facteurs neuroendocriniens

Les études issues des modèles animaux d'anxiété ont montré l'implication des molécules de stress, notamment la mise en jeu de l'axe HPA (voir Mc Ewen, 1999).

Les études chez l'homme montrent des résultats en faveur d'une modification de la régulation de l'axe HPA, mais de façon moins consistante que dans la dépression et différemment en fonction du type de trouble (Heim et Nemeroff, 1999) (tableau 7.I). Les anomalies périphériques du cortisol sont inconstamment retrouvées. Par exemple, dans le trouble panique, le cortisol plasmatique est normal et l'hypercortisolémie n'est retrouvée que s'il existe une dépression associée (Holsboer, 1987). Le test de suppression par la dexaméthasone (DST) est normal dans l'attaque de panique ou la phobie sociale (Goldstein et coll., 1987 ; Tancer, 1993). En revanche, dans le trouble anxieux généralisé, il existerait une non-suppression au DST même sans dépression associée (Schweizer et coll., 1986), en accord avec l'idée que ce trouble partagerait un même substratum avec la dépression.

Tableau 7.I : Comparaison des paramètres neurobiologiques dans le trouble dépressif majeur et les troubles anxieux

	Trouble dépressif majeur	Troubles anxieux
Niveaux basals de cortisol	↑	→PD, ↓PTSD
Suppression du cortisol par la dexamethasone	↓	↓GAD, ↓OCD, →PD, ↑PTSD, →SP
Liaison du GR dans les PBMC	↓	↑PTSD
Sécrétion d'ACTH après stimulation par le CRF	↓	↑/↓PD, ↓PTSD
Sécrétion de cortisol après stimulation par le CRF	→	→PD, →PTSD
Sécrétion d'ACTH après stimulation par le DEX/CRF	↑	↑PD
Niveaux de CRF dans le fluide cérébrospinale	↑	→PD, ↑PTSD, ↑OCD
Volume de l'hippocampe	↓	↓PTSD

ACTH : *adrenocorticotrophic hormon*, CRF : *corticotropin-releasing factor*, DEX : dexamethasone, GAD : *generalized anxiety disorder* (trouble anxieux généralisé), GR : *glucocorticoïd receptor*, OCD : *obsessive-compulsive disorder* (TOC), PBMC : *peripheral blood mononuclear cells*, PD : *panic trouble* (trouble panique), PTSD : *posttraumatique stress disorder* (trouble « stress post-traumatique »), SP : *social phobia* (phobie sociale).

Dans l'attaque de panique, le test plus sensible associant DST et CRH montre un échappement à la suppression cortisolique et une diminution de la réponse ACTH, même en cas de normocortisolémie, suggérant une diminution fonctionnelle des récepteurs au CRH et une hypersécrétion de CRH (Holsboer et coll., 1987). Cependant, d'autres études montrent une augmentation de la réponse ACTH après CRH normalisée par l'alprazolam (Curtis et coll., 1997). Ces contradictions pourraient dépendre du moment auquel on étudie les patients (en phase aiguë ou chronique). Les taux de CRH dans le LCR sont normaux dans l'attaque de panique (Jolkkonen et coll., 1993).

Dans la phobie sociale, les résultats sont moins marqués et concordants et il n'apparaît pas clairement de spécificité. Les taux de cortisol salivaires chez les adolescents présentant une phobie sociale sont normaux, bien que cette mesure soit suffisamment sensible pour détecter une réponse hormonale provoquée par une anxiété anticipatoire (Martel et coll., 1999). Les taux de cortisol plasmatiques et urinaires et le test de suppression par la dexaméthasone ne sont pas modifiés chez les patients souffrant de phobie sociale (Potts et coll., 1991 ; Uhde et coll., 1994).

Dans le cas du stress post-traumatique, l'activité corticosurrénale est diminuée contrairement à ce qui est observé pour la dépression (taux plasmatiques et salivaires de cortisol abaissés). Il y aurait une exagération de la fluctuation diurne des taux de cortisol du fait d'une diminution plus marquée des taux le matin et le soir (Yehuda et coll., 1996). Enfin, il existe une exagération du test DST (Yehuda, 1997). De plus, la réponse ACTH est augmentée par la métapyrone, qui bloque la production de cortisol, témoignant d'une hyperinhibition du rétrocontrôle et une hypersécrétion de CRH. La réponse ACTH après CRH est d'ailleurs diminuée dans le PTSD, même en cas de dépression associée (Smith et coll., 1989). Au niveau central, la concentration du CRH dans le LCR est augmentée chez les sujets présentant un PTSD (Bremner et coll., 1997b). L'atrophie hippocampique en l'absence d'hypercortisolémie pourrait être la marque d'une vulnérabilité antérieure ou être la cicatrice de l'hypercortisolémie au moment du stress. Cependant, dans une étude chez des adolescentes, il y a absence d'atrophie (DeBellis et coll., 1999b).

Chez l'animal, les études concordent pour montrer qu'un stress précoce augmente la réactivité ultérieure au stress avec une augmentation de la réponse à l'ACTH et de la corticostérone après un stress (Meaney et coll., 1996). Cet effet est variable selon l'âge suggérant l'existence de périodes critiques pour observer ces effets. Les changements persistants sont situés dans l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une augmentation du CRH au niveau hypothalamique alors que les récepteurs pituitaires au CRH sont diminués (Meaney et coll., 1996). Il est intéressant de noter que cette hyperréactivité peut être réversée par un traitement par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine spécifique (voir Kaufman et coll., 2000). Ces modifications de CRH s'accompagnent de troubles comportementaux comme l'anhédonie (diminution de la consommation de sucré) et l'augmentation des réactions anxieuses (*freezing*, diminution de l'exploration). Ces modifications ne sont durables que par le comportement de la rate sur ses petits (Huot et coll., 1997 ; Caldji et coll., 2000). Il est même démontré que les modifications induites par le stress peuvent se transmettre de façon transgénérationnelle (Francis et coll., 1999). Des résultats assez similaires ont été obtenus chez le primate non humain (Heim et Nemeroff, 1999).

Notons néanmoins que chez l'homme les stress précoces n'évoluent pas toujours vers des troubles anxieux, même si le risque de survenue d'un trouble psychiatrique plus volontiers anxieux ou dépressif est supérieur (Goodyer et

coll., 1991). Ceci pourrait être le résultat conjugué d'événements stressants précoces sur des terrains génétiques particuliers (Boyce et coll., 1998). Certaines études chez des enfants ayant subi un abus sexuel confirment cela, mais les résultats diffèrent selon la persistance ou non d'une menace. Ainsi, il est observé une diminution de la réponse ACTH au CRF (DeBellis et coll., 1994a et b) mais, si le stress est toujours actuel, cette réponse au CRF est augmentée (Kaufman et coll., 1997). D'autre part, les résultats diffèrent en fonction d'une existence de symptômes dépressifs ou non. Chez des femmes ayant subi un abus sexuel durant l'enfance, en absence de dépression, l'ACTH est augmenté et le cortisol est normal, alors que la réponse ACTH au CRH est émoussée chez les femmes déprimées (Heim et Nemeroff, 1999 ; Heim et coll., 2000). Ces résultats vont dans le sens de ce qui est observé dans le modèle de stress chez l'animal et suggèrent qu'il existe une sensibilisation initiale du système des hormones de stress, favorisant la vulnérabilité ultérieure aux troubles anxieux et dépressifs.

L'axe hypothalamo-pituitaire-thyroïdien paraît stimulé dans le PTSD avec, en particulier, une élévation durable de la triodothyronine T3 (Wang et Mason, 1999). En revanche, il ne semble pas y avoir de différences significatives dans la phobie sociale (Tancer et coll., 1990). L'hormone de croissance (GH) pourrait jouer un rôle dans la neurobiologie des troubles anxieux et plus particulièrement dans l'anxiété sociale. Chez les enfants présentant une déficience en GH, il est noté une incidence plus forte d'anxiété sociale que chez les enfants normaux ou que chez des enfants atteints de nanisme sans déficience en GH (Stabler et coll., 1996).

Neurotransmission

Plusieurs systèmes de neurotransmission sont impliqués dans les troubles anxieux.

Noradrénaline

Les modifications du système noradrénergique ont été largement étudiées dans les troubles anxieux du fait de l'existence de symptômes sympathiques (augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle...).

La sécrétion urinaire de norépinéphrine (NE) est augmentée chez l'enfant et chez les vétérans souffrant de PTSD en réaction à un stress (DeBellis et coll., 1999b), mais les taux de base de NE ne sont pas modifiés. Les études explorant les récepteurs alpha 2- ou bêta-plaquettaires ont donné des résultats divergents (Newport et Nemeroff, 2000). De plus, les tests à la yohimbine (agoniste des récepteurs alpha 2 présynaptiques) montrent une hyperréactivité des systèmes noradrénergiques avec une plus forte augmentation de NE, accompagnée d'attaque de panique ou de *flash-back* (Kosten et coll., 1987 ; Southwick et coll., 1993). Une réaction similaire est observée avec de la yohimbine par voie orale (Southwick et coll., 1999). Cette hyperréactivité noradrénergique

centrale pourrait être secondaire à une augmentation du CRH dans le locus coeruleus. Les patients souffrant de trouble panique, réagissent de façon anormale aux effets anxiolytiques de la clonidine (agoniste alpha 2) ou aux effets anxiogéniques de la yohimbine (Charney et coll., 1992), mais ces réactions ne sont pas observées dans la phobie sociale (voir tableau 7.II).

Tableau 7.II : Sensibilité des sujets ayant un trouble panique, une phobie sociale et des sujets sains aux agents déclenchant une anxiété (d'après Coupland, 2001)

Agent	Trouble panique	Phobie sociale	Témoins	Mécanismes possibles
Lactate	+ + +	+	+	Sensibilité du chimiorécepteur intéroceptif, cognitif
Solution hypertonique	+ + +	NS	NS	Sensibilité du chimiorécepteur intéroceptif, cognitif
CO2	+ + +	+ / + +	+	Sensibilité du chimiorécepteur intéroceptif, cognitif
Doxapram	+ + +	NS	+	Sensibilité du chimiorécepteur intéroceptif, cognitif
Epinephrine	+ +	0/ + +	0	Périphérique adrénergique, intéroceptif, cognitif
Isoproterenol	+ + +	NS	+	Périphérique adrenergique, intéroceptif, cognitif
Yohimbine	+ + +	NS	0/ +	Antagoniste central α_2-adrénerqique
CCK	+ + +	+ +	+	Sensibilité du récepteur CCK intéroceptif
m-CPP	+ + +	+ +	+	Sensibilité du récepteur à la sérotonine, intéroceptif, cognitif
Fenfluramine	+ +	NS	0/ +	Sensibilité du récepteur à la sérotonine, intéroceptif, cognitif
Caféine	+ +	+ +	+	Récepteurs à l'adénosine, intéroceptifs, cognitifs
Flumazenil	+ + +	+	0	Récepteurs à la benzodiazépine intéroceptifs, cognitifs

CCK : Cholécystokinine, m-CPP : m-chlorophenylpiperazine, NS : *not studied.* Symboles : + / + + / + + + = activation relative, 0 : petite activation
Les signaux intéroceptifs peuvent toucher des régions très réactives comme l'amygdale ou le cortex orbitofrontal ; le mécanisme cognitif pourrait impliquer la déformation consciente de la signification des sensations.

Cependant, le taux de NE basal n'est pas significativement différent entre un groupe contrôle, des patients souffrant de trouble panique ou de phobie sociale. L'augmentation de NE en réaction à un stress (main plongée dans l'eau glacée) est similaire dans les trois groupes (Stein et coll., 1996). Ceci va à l'encontre d'une hyperactivité noradrénergique dans les troubles anxieux.

Sérotonine

Une diminution de l'activité sérotoninergique est bien documentée par la concentration de sérotonine plaquettaire (Spivak et coll., 1999), la diminution de la densité des sites de recapture de la sérotonine plaquettaire (Maes et coll., 1999) et une diminution de la réponse prolactine après fenfluramine (Davis et coll., 1999b) indiquant une hypoactivité sérotoninergique centrale dans le PTSD. La fenfluramine induit des troubles anxieux chez des patients atteints de trouble panique (Targum et Marshall, 1989). Dans la phobie sociale, il existe une augmentation de la sécrétion de cortisol en réponse à la fenfluramine, mais pas d'augmentation de la réponse prolactine (Tancer et coll., 1994 ; Brunello et coll., 2000). D'autre part, il n'y a pas de différence du nombre de sites plaquettaires de recapture de la sérotonine chez les sujets souffant de phobie sociale comparés à des sujets contrôles (Stein et coll., 1995) ni de modification des récepteurs 5HT2 (Chatterjee et coll., 1997). Cependant, l'efficacité des traitements inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans le PTSD, l'attaque de panique ou la phobie sociale restent néanmoins un argument en faveur du rôle de la sérotonine dans la modulation des réponses anxieuses, sans pour autant qu'il y ait de preuves tangibles d'une spécificité d'action.

Autres neurotransmetteurs

Certains modèles animaux (invalidation de gène) ont montré qu'une modification de la transmission GABAergique (Crestani et coll., 1999), histaminergique (Yanai et coll., 1998) ou sérotoninergique (Malleret et coll., 1999) modifiait la réponse comportementale à des situations stressantes, suggérant l'implication de ces neurotransmetteurs dans la modulation ou l'expression de la réaction anxieuse.

Neuropeptides

Parmi les autres neurotransmetteurs, l'implication des récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique) et glutamate ou dopaminergiques dans la physiopathologie des troubles anxieux a été évoquée avec peu d'arguments. L'implication des systèmes opioïdes endogènes pourrait contribuer au tableau clinique notamment l'analgésie induite par le stress et les symptômes dissociatifs lors de stress aigu. Aucune différence n'a été montrée dans les concentrations de neuropeptide Y dans la phobie sociale ou l'attaque de panique, ni dans les conditions basales ni lors d'un stress (Stein et coll., 1996).

La cholécystokinine 4 (CCK-4) induit des attaques de panique chez des volontaires sains, qui sont diminuées par les benzodiazépines comme le lorazépam (De Montigny, 1989). À la dose de 50 µg, elle induit plus d'attaques chez les paniqueurs que sous placébo, et en comparaison de sujets contrôles (Bradwejn, 1990, 1991). Des résultats similaires ont été obtenus avec la pentagastrine, un analogue de la CCK (Abelson, 1991).

Une diminution de la CCK-8 a été montrée dans le LCR de sujets souffrant de trouble panique (Lydiard, 1992). Le résultat d'une étude contrôlée reste plutôt décevant sur l'efficacité de la CCK-4 dans les attaques de panique, peut-être du fait de problèmes de biodisponibilité (Kramer et coll., 1995). Un prétraitement par le peptide « *atrial natruretic peptide* » diminue le nombre d'attaques de panique induite par la CCK chez les contrôles comme chez les paniqueurs (Wiedemann et coll., 2001). Dans les tests de provocation par la CCK, les sujets atteints de phobie sociale se situent entre les paniqueurs et les sujets normaux, comme dans les tests de provocation par le CO_2 (Coupland et coll., 2001).

En résumé, les anomalies observées dans le trouble anxieux généralisé se rapprochent de celles observées dans la dépression. Certaines formes d'anxiété sociale et d'anxiété de séparation pourraient se rapprocher des attaques de panique à l'âge adulte.

Les arguments précliniques sont nombreux en faveur de l'hypothèse d'une implication des systèmes HPA comme dans le cas de la dépression. Cependant, les résultats cliniques sont moins concordants et diffèrent en fonction des différents types de troubles anxieux.

D'autres pistes pourraient s'avérer intéressantes, impliquant des neuropeptides tels que la cholécystokinine, anxiogène endogène, ou à l'inverse le neuropeptide Y, ou, plus récemment, l'orphanin FQ (nociceptine, Jenck et coll., 2000), qui apparaissent jouer un rôle dans l'anxiolyse en réponse à un stress. Mais les données chez l'homme manquent.

Anorexie mentale

Après avoir été initialement considérée comme une maladie hypophysaire, l'approche concernant l'anorexie mentale (*Anorexia nervosa*) s'est tournée vers l'étude des facteurs psycho-dynamiques. Aujourd'hui, les recherches mettent l'accent sur le caractère familial, sur le rôle des neurotransmetteurs, et plus récemment, de neuropeptides impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire, la satiété…

Neuroanatomie

La constatation d'une atrophie cérébrale apparaît comme une conséquence de la dénutrition, puisqu'elle est réversible après amélioration de l'état nutritionnel. Certaines anorexies pourraient être la conséquence d'infections par streptocoques, à l'instar du PANDAS. Il pourrait s'agir de formes particulières, parfois associées à un trouble obsessionnel compulsif avec des obsessions ayant pour thème la nourriture (Henry et coll., 1999 ; Sokol, 2000).

Facteurs neuroendocriniens

La mise en évidence de troubles hormonaux (notamment la fréquence d'une aménorrhée) a de nouveau été mise en avant et renforcée par l'observation de modifications des sécrétions hormonales : diminution des œstrogènes, de la *Luteinizing hormone* (LH) hypophysaire et diminution de la sécrétion pulsatile de LHRH (*Luteinizing hormone-releasing hormone*) au niveau hypothalamique (Boyard et coll., 1974).

Chez 60 anorexiques comparées à des contrôles en phase folliculaire appariées sur l'âge, une augmentation significative a été montrée de la concentration sérique de déshydroépiandrosterone (DHA), de testostérone, d'œstriol et de R-T3 (*Reverse triiodothyronine*). Cependant, l'œstrone, l'œstradiol, la progestérone, la *Sex hormone binding globulin* et la triiodothyronine étaient significativement diminuées. La concentration moyenne de LH chez les patientes anorexiques avant et après stimulation par la LHRH était diminuée par rapport aux contrôles, mais la sécrétion de FSH en réponse à la LHRH était normale. Toutes ces modifications hormonales ont disparu après la reprise de poids. L'hyperandrogénie chez les femmes anorexiques seraient plutôt d'origine surrénalienne, du fait de l'importance de l'augmentation de la DHA. Enfin, il n'y avait pas de corrélation entre la testostérone, la DHA, l'œstriol et la concentration de LH, suggérant que les perturbations des hormones stéroïdes ne sont pas responsables d'une modification de la LH (Baranowska et Zgliczynski, 1982).

Neurotransmission

Plusieurs systèmes de neurotransmission ont été impliqués dans l'anorexie mentale.

Sérotonine

Les agonistes sérotoninergiques ont un rôle important dans le contrôle de l'appétit (voir Jimerson et coll, 1990). Ainsi, la d-fenfluramine, agoniste sérotoninergique indirect, diminue l'appétit et le seuil de satiété (Hill et Blundell, 1990 ; Goodall et coll., 1992) et cette anorexie peut-être réversée par la métergoline, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT1 et 5HT2 et la ritansérine, antagoniste des récepteurs 5HT2A et 5HT2C (Goodall et Silverstone, 1988). Les agonistes directs ou indirects de la sérotonine diminuent la prise alimentaire tandis que les antagonistes l'augmentent. Chez le rat, les effets anorexigènes des agents sérotoninergiques sont plus marqués chez la femelle que chez le mâle (Haleem, 1988), rappelant la prédominace féminine des troubles anorexiques. La concentration de 5HIAA, métabolite de la 5HT, est diminuée chez des femmes anorexiques, mais se normalise avec le poids (Kaye et coll., 1988). Le taux de prolactine en réponse à un agoniste sérotoninergique (mCPP) serait diminuée chez les femmes anorexiques, y compris après normalisation du poids (Brewerton et coll.,1992).

Dopamine

La dopamine pourrait être impliquée, notamment dans les effets hédoniques de la prise alimentaire (Barry et Klawans, 1976). L'HVA dans le LCR serait diminué chez les anorexiques, même après récupération d'un poids normal depuis un an, comparées à des patientes boulimiques, et de façon limite par rapport aux contrôles, alors que le MHPG n'est pas différent dans les trois groupes (Kaye et coll, 1999).

Neuropeptides

Certains neuropeptides ont été identifiés comme ayant un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire et de l'appétit, ou le contrôle de comportements hédoniques. Le neuropeptide Y induit une prise alimentaire chez des animaux rassasiés (Clark et coll., 1985), la CCK au contraire induit la satiété et diminue la prise alimentaire. Les endorphines pourraient également être mises en jeu (Mitchell et coll., 1986).

La cholécystokinine (CCK) plasmatique est augmentée (environ deux fois) chez les anorexiques comparées aux contrôles ou aux boulimiques. La CCK-8 serait également augmentée (Phillipp et coll., 1991). En revanche, l'augmentaion de la CCK8 après un repas test est normale chez les anorexiques, qu'elles aient retrouvé un poids normal ou non, par rapport aux contrôles contrairement aux boulimiques chez qui la réponse est diminuée (Pirke et coll., 1994).

Le taux plasmatique de leptine est diminué chez des femmes anorexiques par rapport à des sujets contrôles, alors que les taux de neuropeptide Y et de galanine n'étaient pas différents (Baranowska et coll., 1997 ; Brewerton et coll., 2000). Dans une autre étude, le taux de VIP est augmenté chez les anorexiques par rapport aux contrôles, alors que les taux de leptine, de bêta-endorphine, de gastrine, de CCK et de somatostatine sont diminués. À l'inverse, le taux de VIP est diminué chez des femmes obèses alors que l'on observe une augmentation du NPY, de leptine, de galanine, d'endorphine, de gastrine et de CCK 8S (Baranowska et coll., 2000a et b).

Les effets de la naloxone, antagoniste des récepteurs opiacés, sur les hormones ont été étudiés chez 35 femmes anorexiques (Baranowska, 1990). Le taux basal plasmatique de bêta-endorphine était significativement diminué par rapport aux contrôles. La sécrétion de bêta-endorphine en réponse à la clonidine (antagoniste alpha 2) était augmentée, alors que celle en réponse à la naloxone (antagoniste morphinique) était diminuée. Les taux de cortisol de base est augmenté chez les anorexiques et il existe une augmentation de la réponse cortisolique en réponse à la naloxone. La naloxone induit une augmentation significative de la libération de LH chez les contrôles pendant la phase lutéale comme chez la plupart des anorexiques. La clonidine entraîne une diminution de LH chez les contrôles, mais pas chez les patientes. Une augmentation significative de la libération de GH était observée dans les deux

groupes. Ces résultats plaident en faveur d'une participation des systèmes endorphiniques dans l'anorexie.

En résumé, les mesures métaboliques et endocriniennes confirment le rôle probable des neuropeptides qui, sont soient à l'origine du trouble, soient participent à la pérennisation des troubles des conduites alimentaires. Les études restent néanmoins peu nombreuses et comportent souvent peu de cas, rendant impossible une distinction entre les différentes formes du trouble anorexique.

Approches transversales

L'étude par syndrome de la physiopathologie des maladies psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent fait apparaître un certain recouvrement dans les structures et les systèmes neurochimiques mis en jeu, ou encore dans les mécanismes physiopathologiques. À titre d'exemple, nous tenterons ici de synthétiser certains points de rencontre, laissant entrevoir des phénomènes « transnosographiques » et/ou un continuum entre certains troubles psychiatriques ou certaines composantes de ces troubles, manifestement polyfactoriels.

Sérotonine et troubles psychiatriques

La sérotonine a été directement ou indirectement incriminée dans presque tous les troubles cités ici. De plus, la sérotonine est également suspectée de jouer un rôle dans l'agressivité et l'impulsivité. Ceci traduit très vraisemblablement la fonction de la sérotonine dans la modulation des comportements, notamment par ses effets sur le cortex frontal et le système limbique. La place réelle de la sérotonine dans le mécanisme initial des troubles n'apparaît pas nécessairement démontrée. Son implication dans la réponse thérapeutique ne signifie en rien que des modifications de ce système de neurotransmission soient en cause dans l'étiopathogénie du trouble. Les systèmes et les niveaux de régulation sont multiples et complexes et l'on peut très bien agir sur l'expression d'un trouble à distance de l'anomalie princeps. Ainsi, la modulation des troubles anxieux par les agents sérotoninergiques pourrait être la meilleure façon aujourd'hui, en fonction des outils pharmacologiques disponibles, d'agir sur les manifestations anxieuses, grâce à l'action modulatrice des systèmes sérotoninergiques sur les processus émotionnels et affectifs, mais de façon non spécifique. Rappelons pourtant qu'outre ses fonctions de neurotransmetteur classique, la sérotonine joue un rôle important au cours du développement dans la mise en place et la plasticité cérébrales.

Stress, plasticité dans l'hippocampe et vulnérabilité

Dans plusieurs pathologies a été évoquée la possibilité d'un stress ayant des répercussions au niveau de l'hippocampe : les troubles bipolaires, la schizophrénie, les troubles anxieux (anxiété généralisée, et surtout trouble anxieux post-traumatique). Ces troubles pourraient avoir en commun d'être une conséquence d'un stress précoce ou d'un stress chronique. Certaines des anomalies donnent des traces visibles : atrophie hippocampique, anomalie du volume neuronal ou perte neuronale localisée. Des modifications de molécules vraisemblablement impliquées dans les processus de plasticité et/ou de reconnaissance ont été notées (modification de la reeline, de la N-CAM...). On peut d'ailleurs noter que ces anomalies communes touchent l'une des régions du cerveau les plus sujettes à des remaniements et à une neuroplasticité, en accord avec sa fonction dans la mémorisation d'expériences vécues.

Les modèles animaux de stress ont permis de confirmer les effets drastiques que peuvent avoir les stress au niveau structural : modification des arbres dendritiques sur lesquels s'effectuent les contacts synaptiques, neurotoxicité mettant en jeu les corticostéroïdes et les récepteurs glutamatergiques, mais sans qu'apparaisse clairement de spécificité (voir Mc Ewen, 1999). Ces remaniements correspondent en partie à la plasticité neuronale nécessaire à la mémorisation de l'événement stressant, permettant par la suite d'anticiper cet événement si le contexte dans lequel il était survenu se reproduit. Dans les situations pathologiques, le stress entraînerait des modifications durables induisant une vulnérabilité acquise au développement ultérieur de troubles anxieux, affectifs ou psychotiques.

Comment expliquer qu'un même stress puisse avoir des effets si différents à long terme ? Plusieurs hypothèses peuvent être avancées, sans être mutuellement exclusives. Tout d'abord, le moment du stress pourrait être important, de même la durée du stress, l'intensité, mais aussi le « terrain » sur lequel il survient. Un même stress si minime soit-il, peut entraîner des perturbations durables et/ou importantes s'il survient sur un terrain prédisposé. On peut comparer cela aux déficiences innées dans les mécanismes permettant normalement la réparation de l'ADN. Lors d'une exposition au soleil les personnes portant ces déficiences ont un risque de cancer cutané beaucoup plus important qu'un sujet non porteur de cette vulnérabilité.

Ainsi, pour un trouble donné, par exemple la schizophrénie, il pourrait y avoir conjonction entre certaines anomalies dans les mécanismes d'adaptation au stress et le stress lui-même, celui-ci pouvant éventuellement être tout à fait négligeable. À l'opposé, dans le cas du PTSD, un stress important semble capable d'induire certains troubles, même en l'absence d'un terrain de vulnérabilité particulier.

En conclusion, les troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent apparaissent aussi complexes et hétérogènes que ceux de l'adulte. Compte

tenu des problèmes éthiques, pour améliorer la compréhension des troubles mentaux l'utilisation de modèles animaux semble primordiale. Les modélisations doivent avoir pour objectif de tester l'hypothèse d'un mécanisme donné pouvant être à l'origine du trouble. Ce type de modélisations a permis de mieux comprendre les phénomènes de plasticité au niveau de l'hippocampe et de tester certaines perpectives de traitement (médicamenteux et non médicamenteux) en cas de stress précoce.

Même si certains modèles animaux apparaissent très cohérents et aboutis, ils ne concordent pas toujours avec les observations cliniques. Il peut s'agir d'une erreur d'interprétation des données comportementales animales (modèles d'« anxiété », de « dépression », toujours criticables) ou d'une non-prise en compte de certaines particularités humaines :

- la plus grande diversité des individualités (à comparer aux deux ou trois souches de rats généralement sélectionnées pour les expériences) pouvant mener à une plus grande hétérogénéité des troubles, s'exprimant dans des contextes génétiques variés. La compréhension complète des mécanismes en jeu ne pourra alors faire l'économie d'une étude clinique détaillée des troubles. Des études de cohortes sont indispensables ;
- une plus grande complexité phylogénétiquement acquise de l'homme par rapport aux rongeurs dans l'importance relative des niveaux de régulation. Ainsi, les comportements humains sont beaucoup plus empreints d'expériences passées, de contextes individuel et environnemental grâce à l'importance des systèmes frontaux modulant ce qu'il y a d'« animal » en l'homme et guidés par des systèmes plus archaïques (l'amygdale, notamment). Certains troubles psychiatriques pourraient être la conséquence d'une imparfaite coordination entre ces différents niveaux de régulation : dans l'autisme ou la schizophrénie par exemple où il existerait un dysfonctionnement frontal ou, à un moindre degré, dans l'anxiété où certains traumatismes semblent susceptibles d'enraciner des comportements de peur, au point qu'ils deviennent moins accessibles à une modulation par les circuits frontaux.

La principale caractéristique des troubles psychiatriques de l'enfant et l'adolescent est qu'ils s'incrivent dans les processus de développement et de plasticité liés à la maturation et la croissance du sujet. Il apparaît clairement que certains traumatismes ont des conséquences à long terme, soit du fait d'une « cicatrisation », soit au contraire du fait d'une adaptation réactionnelle. Il apparaît également clairement que les traumatismes ou leurs conséquences peuvent évoluer de façon très diverse en fonction, d'une part, du « terrain » (poids génétique qui détermine une vulnérabilité variable d'un sujet à l'autre) et, d'autre part, du contexte dans lequel ils surviennent.

Un des intérêts essentiel des modèles animaux est la possibilité d'étudier les troubles dans une perpective longitudinale prospective, ce qui chez l'enfant est toujours difficile et parfois éthiquement discutable. Des facteurs aggravants ou protecteurs ont ainsi été identifiés dans certains modèles animaux de stress, y compris non médicamenteux (manipulation douce des nouveau-nés, qualité

de maternage de la mère...). On peut espérer que cette approche permettra d'identifier de nouvelles perspectives de prévention secondaire chez l'enfant. Mais les modèles théoriques devront toujours être confrontés aux données cliniques, et notamment celles issues d'études longitudinales d'enfants à risque ou ayant subit des stress.

La compréhension des troubles psychiatriques de l'enfant et l'adolescent ne pourra avancer valablement que dans une prise en compte globale des différentes dimensions de ces troubles (génétique, développementale, environnementale...) et en utilisant des modèles d'étude et des approches variés.

Bibliographie

ABELSON JL, NESSE RM, VINK A. Stimulation of corticotropin release by pentagastrin in normal subjects and patients with panic disorder. *Biol Psychiatr* 1991, **29** : 1220-1223

ADLER LE, HOFFER LJ, GRIFFITH J, WALDO MC, FREEDMAN R. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1992, **32** : 607-616

ADLER CM, GOLDBERG TE, MALHOTRA AK, PICKAR D, BREIER A. Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1998, **43** : 811-816

AKBARIAN S, BUNNEY WE JR., POTKIN SG, WIGAL SB, HAGMAN JO et coll. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993a, **50** : 169-177

AKBARIAN S, VINUELA A, KIM JJ, POTKIN SG, BUNNEY WE JR., JONES EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993b, **50** : 178-187

AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, HAGMAN JO, TAFAZZOLI A et coll. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 258-266 ; discussion 267-278

AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, HETRICK WP, BUNNEY WE JR., JONES EG. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996a, **53** : 425-436

AKBARIAN S, SUCHER NJ, BRADLEY D, TAFAZZOLI A, TRINH D et coll. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci* 1996b, **16** : 19-30

AKIL M, LEWIS DA. Cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1010-1012

AKIL M, PIERRI JN, WHITEHEAD RE et coll. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1580-1589

AKIL M, EDGAR CL, PIERRI JN et coll. Decreased density do tyrosine hydroxylase-immunoreactive axons in the enthorinal cortex of schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* 2000, **47** : 361-370

ALEXANDER G E, CRUTCHER MD. Functional architecture of basal ganglia circuits : neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990, 13 : 266-271

ALTEMUS M, PIGOTT T, KALOGERAS KT, DEMITRACK M, DUBBERT B et coll. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 9-20

ALTEMUS M, PIGOTT T, KALOGERAS KT et coll. CSF somatostatin in obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 460-464

ALTEMUS M, SWEDO SE, LEONARD HL, RICHTER D, RUBINOW DR et coll. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 794-803

AMSTERDAM JD, MAISLIN G, WINOKUR A, BERWISH N, KLING M et coll. The oCRH stimulation test before and after clinical recovery from depression. *J Affect Disord* 1988, **14** : 213-22

ANAND A, CHARNEY DS, DELGADO PL, MCDOUGLE CJ, HENINGER GR et coll. Neuroendocrine and behavioral responses to intravenous m-chlorophenylpiperazine (mCPP) in depressed patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1626-30

ANDERSON SA, VOLK DW, LEWIS DA. Increased density of microtubule associated protein 2-immunoreactive neurons in the prefrontal white matter of schizophrenic subjects. *Schizophr Res* 1996, **19** : 111-9

ANDREASEN NC, O'LEARY DS, CIZADLO T, ARNDT S, REZAI K et coll. Schizophrenia and cognitive dysmetria : a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 9985-9990

ANDREASEN NC, PARADISO S, O'LEARY DS. « Cognitive dysmetria » as an integrative theory of schizophrenia : a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry ? *Schizophr Bull* 1998, **24** : 203-218

ARANGO V, EMSBERGER P, MARZUK PM, CHEN JS, TIERNEY H et coll. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT2 and ß-adrenergic receptor binding in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 1030-1047

ARANGO V, ERNSBERGER P, SVED AF, MANN JJ. Quantitative sautoradiography of 1, and 2 adrenergic receptors in the cerebral cortex of controls and suicide victims. *Brain Res* 1993, **630** : 271-282

ARANGO V, UNDERWOOD MDN GUBBI AV, MANN JJ. Localized alterations in pre and postsynaptic serotonin binding site in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995, **688** : 121-133

ARNOLD S, HYMAN B, VAN H, GW, DAMASIO A. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991a, **48** : 625-632

ARNOLD S, LEE V, GUR R, TROJANOWSKI J. Abnormal expression of two microtubule-associated proteins (MAP2 and MAP5) in specific subfields of the hippocampal formation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991b, **88** : 10850-10854

ARNSTEN AF, STEERE JC, HUNT RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 448-455

AROLT V, ROTHERMUNDT M, WANDINGER KP, KIRCHNER H. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 150-158

ASBERG M, THOREN P, BERTILSSON L. Clomipramine treatment of obsessive disorder : Biochemical and clinical aspects. *Psychopharmacol Bull* 1982, **18** : 13

AVISSAR S., SCHREIBER G. The involvement of guanine nucleotide binding proteins in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *Biol Psychiatry* 1992, **31** : 435-459

AYLWARD EH, REISS AL, READER MJ, SINGER HS, BROWN JE, DENCKLA MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1996, **11** : 112-115

BACHUS SE, KLEINMAN JE. The neuropathology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 72-83

BAER L, RAUCH SL, BALLANTINE HT, MARTUZA R, COSGROVE R et coll. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 384-392

BAILEY A, LYTHERT P, BOLTON P, LECOUTEUR A, RUTTER M. Autism and megalencephaly. *Lancet* 1993, **34** : 1225-1226

BAILEY A, LUTHER P, DEAN A, HARDING B, JANOTA I et coll. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998, **121** : 101-117

BAILLY D. Aspects neuro-endocriniens de la depression de l'enfant et de l'adolescent. *In* : Les Aspects neuro-endocriniens des troubles de l'humeur. DOIN-ARDIX MEDICAL, Vélizy, 1995 : 231-259

BAR I, GOFFINET AM. Developmental neurobiology. Decoding the Reelin signal [news]. *Nature* 1999, **399** : 645-646

BARANOWSKA B, ZGLICZYNSKI S. The role of sex hormones in the mechanism of inhibited LH release in female patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982, **99** : 334-338

BARANOWSKA B. Are disturbances in opioid and adrenergic systems involved in the hormonal dysfunction of anorexia nervosa ? *Psychoneuroendocrinology* 1990, **15** : 371-379

BARANOWSKA B, WASILEWSKA-DZIUBINSKA E, RADZIKOWSKA M, PLONOWSKI A, ROGUSKI K. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997, **46** : 1384-1389

BARANOWSKA B, RADZIKOWSKA M, WASILEWSKA-DZIUBINSKA E, ROGUSKI K, BOROWIEC M. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000a, **2** : 99-103

BARANOWSKA B, RADZIKOWSKA M, WASILEWSKA-DZIUBINSKA E, ROGUSKI K, BOROWIEC M. The role of VIP and somatostatin in the control of GH and prolactin release in anorexia nervosa and in obesity. *Ann NY Acad Sci* 2000b, **921** : 443-455

BARBEAU D, LIANG JJ, ROBITALILLE Y, QUIRION R, SRIVASTAVA LK. Decreased expression of the embryonic form of the neural cell adhesion molecule in schizophrenic brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 2785-9

BARRY VC, KLAWANS H.L. On the role of dopamine in the pathophysiology of anorexia nervosa. *J Neural Transm* 1976, **38** : 107-122

BASTANI B, NASH JF, MELTZER HY. Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 833-9

BASTANI B, ARORA RC, MELTZER HY. Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry* 1991, **30** : 131-139

BAUMAN M, KEMPER TL. Histonanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985, **35** : 866-874

BAUMAN ML. Brief report : neuroanatomic observations of the brain in pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1996, **26** : 199-203

BAUMAN ML, KEMPER TL. Is autism a progressive process ? *Neurology* 1997, **49** : A285

BAUMANN B, BOGERTS B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001, **41** : 142-147

BAUMANN, B, DANOS P, KRELL D, DIEKMAN S, WURTHMANN C et coll. Unipolar-bipolar dichotomy of mood disorders in supported by noradrenergic brainstem system morphology. *J Affect Disord* 1999, **54** : 217-224

BAUMGARTEN HG, GROSDANOVIC Z. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998, **173** : 13-20

BEASLEY CL, REYNOLDS GP. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophr Res* 1997, **24** : 349-55

BENES F, MCSPARREN J, BIRD E, SANGIOVANNI J, VINCENT S. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 996-1001

BENES FM, KWOK EW, VINCENT SL, TODTENKOPF MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry* 1998, **4** : 88-97

BENNETT JP JR, ENNA SJ, BYLUND DB, GILLIN JC, WYATT RJ et coll. Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1979, **36** : 927-34

BERKENBOSCH F, VAN OERS J, DEL REY A, TQILDERS F, BASEDOVSKY H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rats activated by interleukin 1. *Science* 1987, **238** : 524-526

BERNEY TP. Autism-an evolving concept. *Br J Psychiatry* 2000, **176** : 20-5

BESSLER H, LEVENTAL Z, KARP L, MODAI I, DJALDETTI M, WEIZMAN A. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1995, **38** : 297-302

BIRMAHER B, RYAN N, DAHL R. Corticotropin releasing hormone challenge test in children with major depression and normal controls. *Biol Psychiatry* 1993, **33** : 64a

BLACK DW, KELLY M, MYERS C, NOYES R. Tritiated imipramine binding in obsessive-compulsive volunteers and psychiatrically normal controls. *Biol Psychiatry* 1990, **27** : 319-327

BOYARD RM, KATZ J, FINKELSTEIN JW, KAPEN S, WEINER ED, HELLMAN L. Anorexia nervosa : Immaturity of the 24 hour leuteinzing hormone secretory pattern. *N Eng J Med* 1974, **291** : 861-865

BOYCE WT, FRANK E, JENSEN PS, KESSLER RC, NELSON CA, STEINBERG L. Social context in developmental psychopathology : recommendations for future research from the Mac Arthur Network on psychopathology and development. The Mac Arthur Foundation research network on psychopathology and development. *Dev Psychopathol* 1998, **10** : 143-164

BRADWEJN J, KOSZYCKI D, METERISSIAN G. Cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. *Can J Psychiatr* 1990, **35** : 83-85

BRADWEJN J, KOSZYCKI D, SHRIQUI C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 603-610

BRAMBILLA F, BELLODI L, PERNA G, ARANCIO C, BERTANI A. Dopamine function in obsessive-compulsive disorder : growth hormone response to apomorphine stimulation. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 889-897

BREMNER JD, RANDALL P, VERMETTEN E, STAIB L, BRONEN RA et coll. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse - a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997a, **41** : 23-32

BREMNER JD, LICINIO J, DARNELL A, KRYSTAL JH, OWENS MJ et coll. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997b, **154** : 624-629

BREMNER JD, NARAYAN M, ANDERSON ER, STAIB LH, MILLER HL, CHERNEY DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 115-118

BREWERTON TD, MUELLER EA, LESEM MD et coll. Neuroendocrine responses to m-chlorophenylpiperazine and L-tryptophan in bulimia. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49 :** 852-861

BREWERTON TD, LESEM MD, KENNEDY A, GARVEY WT. Reduced plasma leptin concentrations in bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2000, **25** : 649-658

BRUNELLO N, DEN BOER JA, JUDD LL, KASPER S, KELSEY JE et coll. Social phobia : diagnosis and epidemiology, neurobiology and pharmacology, comorbidity and treatment. *J Affect Disord* 2000, **60** : 61-74

BUITELAAR JK, VAN DER GAAG RJ, VAN DER HOEVEN J. Buspirone in the management of anxiety and irritability in children with pervasive developmental disorders : results of an open-label study. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 56-59

BUITELAAR J, WILLEMSEN-SWINKELS S. Current theories regardings its pathogenesis and implication for rational pharmacotherapy. *Paediatr Drugs* 2000, **2** : 67-81

BULLMORE ET, WOODRUFF PW, WRIGHT IC, RABE-HESKETH S, HOWARD RJ et coll. Does dysplasia cause anatomical dysconnectivity in schizophrenia ? *Schizophr Res* 1998, **30** : 127-135

BURNET PW, EASTWOOD SL, HARRISON PJ. 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996, **15 :** 442-455

CALDJI C, DIORIO J, MEANEY MJ. Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biol Psychiatry* 2000, **48 :**1164-1174

CAMPBELL M, ADAMS P, SMALL AM, CURREN EL, OVERALL JE et coll. Efficacy and safety of fenfluramine in autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 434-439

CAMPBELL M, ANDERSON LT, SMALL AM, ADAMS P, GONZALEZ NM, ERNST M. Naltrexone in autistic children : behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 1283-1291

CANNON M, COTTER D, COFFEY VP, SHAM PC, TAKEI N et coll. Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia : a follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996, **163** : 368-371

CAROLL BJ, FEINBERG M, GREDEN JF, TARIKA J, ALBALA AA et coll. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 1981, **38** : 15-22

CASTELLANOS FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997, **36** : 381-393

CATAPANO F, MONTELEONE P, FUSCHINO A, MAJ M, KEMALI D. Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992, **44** : 217-25

CAZZULLO CL, SACCHETTI E, GALLUZZO A, PANARIELLO A, COLOMBO F et coll. Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001, **47** : 293-298

CHANSKY TE, KENDALL PC. Social expectancies and self-perceptions in anxiety-disordered children. *J Anxiety Disord*. 1997, **11** : 347-63

CHAPPEL P, LECKMAN J, GOODMAN W, BISSETTE G, PAULS D et coll. Elevated cerebrospinal Fluid corticotropin releasing factro in Tourette's Syndrome : comparison to obsessive compulsive disorder and normal controls. *Biol Psychitry* 1996, **39** : 776-783

CHARNEY DS, GOODMAN WK, PRICE LH, WOODS SW, RASMUSSEN SA et coll. Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. A comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 177-85

CHARNEY DS, WOODS SW, KRYSTAL JH et coll. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **86** : 273-282

CHATTERJEE S, SUNITHA TA, VELAYUDHAN A, KHANNA S. An investigation into the psychobiology of social phobia : personality domains and serotonergic function. *Acta Psychiatr Scand* 1997, **95** : 544-50

CHESS S. Report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1977, **7** : 68-81

CIARANELLO A. The Neurobiology of infantile autism. *Annu Rev Neurosci* 1995, **18** : 101-128

CLARK JT, KALRA PS, KALRA SP. Neuropeptide Y stimulates feeding but inhibits sexual behavior in rats. *Endocrinology* 1985, **117** : 2435-2442

COHEN DJ, CAPARULO BK, SHAYWITZ BA, BOWERS MB. Dopamine and serotonin metabolism in neuropsychiatrically disturbed children. CSF homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid. *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 545-550

COHEN DJ, SHAYWITZ BA, JOHNSON WT, BOWERS M. Cerebrospinal fluid measures of homovanillic acid and 5-hydroxindoleacetic acid. *Arch Psychiatry* 1974, **34** : 545-550

COOK EH, ROWLETT R, JASELSKIS C, LEVENTHAL BL. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 739-745

CORYELL W. Hypersensitivity to carbon dioxide as a disease-specific trait marker. *Biol Psychiatry* 1997, **41** : 259-263

COUPLAND NJ. Social phobia : etiology, neurobiology, and treatment. *J Clin Psychiatry* 2001, **62** : 25-35

COURCHESNE E, YEUNG-COURCHESNE R, PRESS RA, HESSELIK JR, JERNIGAN TL. Hypoplasia of cerebellar vernal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988, **318** (21) : 1349-1353

COWBURN RF, MARCUSSON JO, ERIKSON A, WIEHAGER B, O'NEILL C. Adenylus cyclase activity and G-protein subunit levels in postmortem frontal cortex of suicid victims. *Brain Res* 1994, **633** : 297-304

CRESTANI F, LOREZ M, BAER K, ESSRICH C, BENKE D et coll. Decreased GABAA-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues. *Nat Neurosci* 1999, **2** : 833-839

CUMMINGS JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993, **50** : 873-880

CURTIS GC, ABELSON JL, GOLD PW. Adrenocorticotropic and hormone and cortisol responses to corticotropin releasing hormone : changes in panic disorder and effets of alprazolam treatment. *Biol Psychiatry* 1997, **41** : 76-85

DANTZER R, WOLLMAN E, VITKOVIC L, YIRMIYA R. Cytokines and depression : fortuitous or causative association ? *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 328-332

DAVID AS, MALMBERG A, BRANDT L, ALLEBECK P, LEWIS G. IQ and risk for schizophrenia : a population-based cohort sudy. *Psychol Med* 1997, **27** : 1311-1323

DAVIDOVITCH M, PATTERSON B, GARTSIDE P. Head circumference measurements in children with autism. *J Child Neurol* 1996, **11** : 389-393

DAVIS BM, BEECH HR. The effect of L-arylcyclohexylamine (Sernyl) on twelve normal volunteers. *J Mental Sci* 1960, **106** : 915-924

DAVIS E, FENNOY I, LARAQUE D, KANEM N, BROWN G et coll. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc* 1992, **84** : 315-319

DAVIS, M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety ? *Biol Psychiatry* 1998, **44** : 1239-1247

DAVIS M, SHI C. The extended amygdala : are the central nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis differentially involved in fear versus anxiety ? *Ann N Y Acad Sci* 1999, **877** : 281-91

DAVIS LL, CLARK DM, KRAMER GL, MOELLER FG, PETTY F. D-fenfluramine challenge in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 928-930

DAVISS SR, LEWIS DA. Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia : selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. *Psychiatry Res* 1995, **59** : 81-96

DE BELLIS MD, LEFTER L, TRICKETT PK, PUTNAM FWJ. Urinary catecholamine excretion in sexually abused girl. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1994a, **33** : 320-327

DE BELLIS MD, CHROUSOS GP, DORN LD, BURKE L, HELMERS K et coll. Hypothalamic pituitary adrenal dysregulation in sexually abused girls. *J Clin endocrinol Metab* 1994b, **78** : 249-255

DE BELLIS MD, KESCHAVAN M, CLARDK DB. AE Bennett Research Award. Developmental traumatology, Part II : Brain Development. *Biol Psychiatry* 1999a, **45** : 1271-1284

DE BELLIS MD, BAUM AS, BIRMAHER B, KESHAVAN MS, ECCARD CH et coll. AE Bennet Research Award. Developmental traumatology, Part I : Biological stress systems. *Biol Psychiatry* 1999b, **45** : 1259-1270

DE MONTIGNY C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic like attacks in healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 511-517

DEAKIN JFW, SLATER P, SIMPSON MDC. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *J Neurochem* 1989, **52** : 1781-1786

DESMOND M, WILSON GS, MELNICK JL, SINGER DB, ZION TE et coll. Congenital rubella encephalitis : course and early sequelae. *J Pediatry* 1967, **71** : 311-331

DIEKMANN S, BAUMANN B, SCHMIDT UN, BOGERTS B. Significant reduction of calretinin-IR neurons in layer II in the anterior cingulate cortex in subjects with affective disorders. *Soc Neurosci Abs* 1998, **24** : 386-385

DOLBERG, O T, SASSON Y, COHEN R. The relevance of behavioural probes in obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 1995, **5** : 161-162

DREVETS WC, PRICE J, SIMPSON JR, TODD RD, REICH T et coll. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997, **386** : 824-827

DURANY N, ZOCHLING R, BOISSL KW, PAULUS W, RANSMAYR G et coll. Human post-mortem striatal alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neurosci Lett* 2000, **287** : 109-112

DURANY N, MICHEL T, ZOCHLING R, BOISSL KW, CRUZ-SANCHEZ FF et coll. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizohphr Res* 2001, **52** : 79-86

EASTWOOD SL, HARRISON PJ. Decreased synaptophysin in the medial temporal lobe in schizophrenia demonstrated using immunoautoradiography. *Neuroscience* 1995, **69** : 339-343

EASTWOOD SL, HARRISON PJ. Hippocampal synaptic pathology inschizophrenia, bipolar disorder and major depression : a study of complexin mRNAs. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 425-432

EDGAR PF, SCHONBERGER SJ, DEAN B, FAULL RLM, KYDD R, COOPER GJS. A comparative proteome analysis of hippocampal tissue from schizophrenic and Alzheimer's disease individuals. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 173-178

EDGAR PF, DOUGLAS JE, COOPER GJ, DEAN B, KYDD R et coll. Comparative proteome analysis of the hippocampus implicates chromosome 6q in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 85-90

EL MANSARI M, BOUCHARD C, BLIER P. Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1995, **13** : 117-27

ELLIS PM, SALMOND C. Is platelet imipramine binding reduced in depression ? A meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1994, **36** : 292-299. Comment in *Biol Psychiatry* 1995, **38** : 775-776

EXTEIN I, TALLMAN J, SMITH CC, GOODWIN FK. Changes in lymphocyte beta-adrenergic receptors in depression and mania. *Psychiatry Res* 1979, **1** : 191-197

FAHLKE C, HANSEN S. Alcolhol responsiveness, hyperreactivity and motor restlessness in an animal model for attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 1999, **146** : 1-9

FANANAS L, MORAL P, BERTRANPETIT J. Quantitative dermatoglyphics in schizophrenia : study of family history. *Hum Biol* 1990, **62** : 421-427

FARBER NB, WOZNIAK DF, PRICE MT, LABRUYERE J, HUSS J et coll. Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade : potential relevance to schizophrenia ? *Biol Psychiatry* 1995, **38** : 788-796

FATEMI SH, EARLE JA, MCMENOMY T. Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 654-63

FILIPEK PA, SEMRUD-CLIKEMAN M, STEINGARD RJ, RENSHAW PF, KENNEDY DN, BIEDERMAN J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997, **48** : 589-601

FINDLING RL, MAXWELL K, WIZNITZER M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997, **33** : 155-159

FINNEBERG NA, COWEN PJ, KIRK JW, MONTGOMERY SA. Neuroendocrine responses to intravenous L-tryptophan in obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord* 1994, **32** : 97-104

FIRESTONE P, PETERS S, RIVIER M, KNIGHTS RM. Minor physical anomalies in hyperactive, retarded and normal children and their families. *J Child Psychol Psychiatry* 1978, **19** : 155-60

FLAMENT MF, RAPOPORT JL, MURPHY DL, BERG CJ, LAKE CR. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 219-225

FOMBONNE E. Inflammatory bowel disease and autism. *Lancet* 1998, **351** : 955

FOMBONNE E, DU MAZAUBRUN C, CANS C, ROGE B, CLAVERY J et coll. Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord* 1999, **29** : 113-119

FRANCIS D, DIORIO J, LIU D, MEANEY MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999, **286 :**1155-1158

FRIEDMAN E, WANG HY. Receptor-mediated activation of G proteins is increased in postmortem brains of bipolar affective disorder subjects. *J Neurochem* 1996, **67** : 1145-52

FREEDMAN R, HALL M, ADLER LE, LEONARD S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995, **38** : 22-33

FREEDMAN R, ADAMS CE, LEONARD S. The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2000, **20** : 299-306

GABRIEL SM, HAROUTUNIAN V, POWTCHIK P, HONER WG, DAVIDSON M et coll. Increased concentrations of presynaptic proteins in the cingulate cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 559-566

GAINETDINOV R, WETSEL W, JONES S, LEVIN E, JABER M, CARON M. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999, **283** : 397-401

GANGULI R, BRAR JS, CHENGAPPA NR, DELEO M, YANG ZW et coll. Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated, first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 668-672

GERACIOTI TD, LOOSEN PT, ORTH DN. Low cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 166-174

GIEDD JN, RAPOPORT JL, KRUESI MJ, PARKER C, SCHAPIRO MB et coll. Sydenham's chorea : magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995, **45** : 2199-2202

GIEDD JN, RAPOPORT JL, LEONARD HL, RICHTER D, SWEDO SE. Case study : acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 913-915

GIEDD J, RAPOPORT J, GARVEY M, PERLMUTTER S, SWEDO S. MRI Assessment of children with obsessive compulsive disorder of tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 2

GILLBERG C ET HEJIBEL H. MMR and autism. *Autism* 1998, **2** : 423-424

GILLBERG C, SVENNERHOLM L, HAMILTON-HELLBERG C. Childhood psychosis and monoamine metabolites in spinal fluid. *J Autism Dev Disord* 1983, **13** : 383-396

GILLBERG C, SVENNERHOLM L. CSF monoamines in autistic syndromes and other pervasive developmental disorders of early childhood. *Br J Psychiatry* 1987, **151** : 89-94

GILLBERG IC, GILLBERG C, KOPP S. Hypothyroidism and autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discipl* 1992, **33** : 531-542

GIROS B, JABER M, JONES SR, WIGHTMAN RM, CARON MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996, **379** : 606-612

GIULIANO JD. Prevalence of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection by history in a consecutive series of community referred children evaluated for tics. *Am Neurol* 1998, **44** : 556

GLANTZ LA, LEWIS DA. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 943-952

GOFF DC, WINE L. Glutamate in schizophrenia : clinical and research implications. *Schizophr Res* 1997, **27** : 157-68

GOLD PW, CHROUSOS G, KELLNER C, POST R, ROY A et coll. Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 619-627

GOLDSTEIN S, HALBREICH U, ASNIS G, ENDICOTT J, ALVIR J. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987, **144** : 1320-1323

GOODALL E, SILVERSTONE T. Differential effects of d-fenfluramine and metergoline on food intake in human subjects. *Appetite* 1988, **11** : 215-228

GOODALL E, FEENEY S, MC GUIRK J, SILVESTRONE T. A comparison of the effects of d- and l-fenfluramine and d-amphetamine on energy and macronutrient intake in human subjects. *Psychopharmacology* 1992, **106** : 221-227

GOODMAN WK, MCDOUGLE CJ, PRICE LH, RIDDLE MA, PAULS DL, LECKMAN JF. Beyond the serotonin hypothesis : a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder ? *J Clin Psychiatry* 1990, **51** : 36-43, discussion 55-58

GOODYER IM, WRIGHT C, ALTHAM PME. Lifetime exit events and recent social and family adversities in anxious and depressed school age children and adolescents. *J Affective Disord* 1991, **21** : 219-228

GORDON CT, STATE RC, NELSON JE, HAMBURGER SD, RAPOPORT JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 441-447

GOULD E, TANAPAT P. Stress and Hippocampal Neurogenesis. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 1472-1479

GRANT KA. The role of 5-HT3 receptors in drug dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995, **38** : 155-171

GREEN MF, SATZ P, CHRISTENSON C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophr Bull* 1994, **20** : 433-440

GRILLON C, DIERKER L, MERIKANGAS KR. Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 925-932

GUAN ZZ, ZHANG X, BLENNOW K, NORDBERG A. Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport* 1999, **10** : 1779-1782

GUIDOTTI A, AUTA J, DAVIS JM, GEREVINI VD, DWIVEDI Y et coll. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder : A postmortem brain study [In Process Citation]. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 1061-1069

GUR RE, COWELL PE, LATSHAW A, TURETSKY BI, GROSSMAN RI et coll. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000a, **57** : 761-768

GUR RE, TURETSKY BI, COWELL PE, FINKELMAN C, MAANY V et coll. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000b, **57** : 769-775

GUREVICH EV, JOYCE JN. Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia : a postmortem study. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 529-45

HALBERTSTADT AL. The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia. *Clin Neuropharmacology* 1995, **18** : 237-249

HALEEM DJ, KENNETT G, CURZON G. Adaptation of female rats to stress : shift to male pattern by inhibition of corticosterone synthesis. *Brain Res* 1988, **458** : 339-347

HALPERIN J, SHARMA V, SIEVER L, SCHWARTZ S, MATIER K et coll. Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 243-248

HALPERIN J, NEWCORN J, KODA V, PICK L, MCKAY K, KNOTT P. Noradrenergic mechanisms in ADHD Children with and without reading disabilities a replication and extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997a, **36** : 1688-97

HALPERIN J, NEWCORN J, KOPSTEIN I, MCKAY K, SCHWARTZ S et coll. Serotonin aggression and parental psychopathology in children with attention deficit hyperactivity disoder. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1997b, **36** : 1391-1398

HALPERIN J, NEWCORN J, SCHWARTZ S, SHARMA V, SIEVER L et coll. Age related changes in the associated between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997c, **41** : 682-689

HANNA G, ORNITZ E, HARIHARAN M. Urinary catecholamine excretion and behavioral differences in ADHD and normal boys. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 1996, **6** : 63-73

HARDAN A, JOHNSON K, JOHNSON C, HRECZNYJ B. Case study : risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 1551-1556

HASHIMOTO T, KITAMURA N, KAJIMOTO Y, SHIRAI Y, SHIRAKAWA O et coll. Differential changes in serotonin 5-HT1A and 5-HT2 receptor binding in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 1993, **112** : S35-9

HEIM C, NEMEROFF CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 1509-1522

HEIM C, NEWPORT DJ, HEIT S, GRAHAM YP, WILCOX M et coll. Pituitary adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000, **284** : 592-597

HENRY MC, PERLMUTTER SJ, SWEDO SE. Anorexia, OCD, and streptococcus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 228-9

HEWLETT WA, VINOGRADOV S, AGRAS WS. Clonazepam treatment of obsessions and compulsions. *J Clin Psychiatry* 1990, **51** : 158-61

HEWLETT WA, VINOGRADOV S, AGRAS WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992, **12** : 420-430

HILL A, BLUNDEL JE. Sensitivity of the appetite control system in obese subjects to nutritional serotoninergi challenges. *Int J Obes* 1990, **14** : 219-233

HITRI A, CASANOVA MF, KLEINMAN JE, WEINBERGER DR, WYATT RJ. Age-related changes in [3H] GBR 12935 binding site density in the prefrontal cortex ofcontrols and schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1995, **37** : 175-182

HOLLANDER E, DECARIA C, NITESCU A, COOPER T, STOVER B et coll. Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder : behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry Res* 1991, **37** : 161-177

HOLLANDER E, DECARIA CM, NITESCU A, GULLY R, SUCKOW RF et coll. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 21-28

HOLLANDER E, DELGIUDICE-ASCH G, SIMON L, SCHMEIDLER J, CARTWRIGHT C et coll. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 317-320

HOLSBOER F, GERKEN A, STALLA GK, MUELLER OA. ACTH, cortisol and corticosterone output after ovine corticotropin releasing factor challenge during depression and after recovery. *Biol Psychiatry* 1985, **20** : 276-286

HOLSBOER F, VON BARBELEBEN U, BULLER R, HEUSER IN, STEIGER A. Stimulation response to corticotropin releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Horn Metab Res* 1987, **16** : 80-88

HONER WG, FALKAI P, YOUNG C, WANG T, XIE J et coll. Cingulate cortex synaptic terminal proteins and neural cell adhesion molecule in schizophrenia. *Neuroscience* 1997, **78** : 99-110

HORVATH K, STEFANATOS G, SOKOLSKI KN, WACHTEL R, NABORS L, TILDON JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys* 1998, **9** : 9-15

HRDINA PD, DEMETER E, VU TB, PALKOVITS M, SOTONYI P. 5-HT uptakes sites and 5-HT2 receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressive : increase in 5-HT2 sites in cortex and amygdala. *Brain Res* 1993, **614** : 37-44

HRDINA P., FALUDI G., LI A,. BENDOTTI C, TEKES K et coll. Growth associated protein (GAP-43), its m RNA, and protein kinase C (PKC) isoenzymes in brain regions of depressed suicides. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 411-418

HSIAO JK, AGREN H, BARTKO JJ, RUDORFER MV, LINNOILA M, POTTER WZ. Monoamine neurotransmitter interactions and the prediction of antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 1078-1083

HUGDAHL K. Cortical control of human classical conditioning : autonomic and PET data. *Psychophysiology* 1998, **35** : 170-178

HUMPHRIES C, MORTIMER A, HIRSCH S, DE BELLEROCHE J. NMDA receptor mRNA correlation with antemortem cognitive impairment in schizophrenia. *Neuroreport* 1996, **7** : 2051-2055

HUOT RL, SMITH M, PLOTSKY PM. Alterations of maternal infant interaction as a result of maternal separation in Long Evans rats and its behavioral and neuroendocrine consequences. Presented at the 28th Congress of the International Society for Psychoneuroendocrinology, San Francisco, 1997

HUSBY G, VAN DE RIJN I, ZABRISKIE JB, ABDIN ZH, WILLIAMS RC. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976, **144** : 1094-1110

HYDE TM, ZIEGLER JC, WEINBERGER DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy : Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992, **49 :** 401-406

IMPAGNATIELLO F, GUIDOTTI AR, PESOLD C, DWIVEDI Y, CARUNCHO H et coll. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 15718-15723

INSEL TR, MUELLER EA, ALTERMAN I, LINNOILA M, MURPHY DL. Obsessive-compulsive disorder and serotonin : is there a connection ? *Biol Psychiatry* 1985, **20** : 1174-1188

JACOBSEN LK, GIEDD JN, BERQUIN PC, KRAIN AL, HAMBURGER SD et coll. Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997, **154 :** 1663-1669

JAKOB H, BECKMANN H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986, **65** : 303-26

JEANNINGROS R, GRONIER B, AZORIN JM, TISSOT R. Platelet [3H]-imipramine binding according to DSM-III subtypes of depression. *Neuropsychobiology*. 1989, **22** : 33-40

JENCK F, OUAGAZZAL AM, PAULY EVERS M, MOREAU JL. Orphanin FQ : Role in behavioral fear responses and vulnerability to stress ? *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 572-574

JIMERSON DC, LESEM MD, HEGG AP, BREWERTON TD. Serotonin in human eating disorders. *Ann NY Acad Sci* 1990, **600** : 532-544

JOLKKONEN J, LEPOLA U, BISSETTE G, NEMEROFF C, RIEKKINEN P. CSF corticotropin-releasing factor is not affected in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1993, **33** : 136-8

JOPE RS, SONG L, LI PP, YOUNG LT, KISH SJ et coll. The phosphoinositide signal transduction system is impaired in bipolar affective disorder brain. *J Neurochem* 1996, **66** : 2402-9

KAGAN J. Temperament and the reactions to unfamiliarity. *Child Dev*. 1997, **68** : 139-43

KAPUR S, REMINGTON G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 466-76

KAUFMAN J, BIRMAHER B, PEREL J, DAHL RE, MORECI P et coll. The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 669-79

KAUFMAN J, PLOTSKY PM, NEMEROFF CB, CHARNEY DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function : clinical implications. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 778-790

KAYE WH, GWIRTSMAN HE, GEORGE DT, JIMERSON DC, EBERT MH. CSF 5-HIAA concentrations in anorexia nervosa : reduced values in underweight subjects normalize after weight gain. *Biol Psychiatry* 1988, **23** : 102-105

KAYE WH, FRANK GK, MCCONAHA C. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 1999, **21** : 503-506

KEMPER TL, BAUMAN ML. The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol Clin* 1993, **11** : 175-187

KEMPER TL, BAUMAN ML. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998, **57** : 645-652

KESHAVAN MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia : a unitary pathophysiological model. *J Psychiatric Res* 1999, **33** : 513-521

KIM SW, DYSKEN MW, PANDEY GN, DAVIS JM. Platelet 3H-imipramine binding sites in obsessive-compulsive behavior. *Biol Psychiatry* 1991, **30** : 467-474

KIM SW, DYSKEN MW, KUSHNER MG, KUSKOWSKI MA, HOOVER KM et coll. Phenomenological and pharmacological study of provoked obsessive/anxiety symptoms in obsessive-compulsive disorder : a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 969-975

KIM YK, KIM L, LEE MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 2000, **44** : 165-175

KINNEY DK, YURGELUN-TODD DA, WOODS BT. Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives. *Schizophr Res* 1999, **35** : 99-104

KOIZUMI HM. Obsessive-compulsive symptoms following stimulants. *Biol Psychiatry* 1985, **20** : 1332-1333

KORNHUBER J, MACK-BURKHARDT F, RIEDERER P, HEBENSTREIT GF, REYNOLDS GP et coll. [3H]MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients. *J Neural Transm* 1989, **77 :** 231-236

KOSTEN TR, MASON JW, GILLER EL, OSTROFF RB, HARKNESS L. Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987, **12** : 13-20

KRAMER MS, CUTLER NR, BALLENGER JC, PATTERSON WM, MENDELS J et coll. A placebo controlled trial of L-365-, 260, a CCKB antagonist, in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1995, **37** : 462-466

KREBS MO, JEANNEAU A. Dépression et maladies neurologiques. *In* : Les Maladies dépressives. Flammarion, 1995, 127-135

KRIMER LS, HERMAN MM, SAUNDERS RC, BOYD JC, HYDE TM et coll. A qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Cereb Cortex* 1997, **7** : 732-739

KRONFOL, Z, REMICK DG. Cytokines and the Brain : implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 683-694

KRUESI MJ, SWEDO S, LEONARD H, RUBINOW DR, RAPOPORT JL. CSF somatostatin in childhood psychiatric disorders : a preliminary investigation. *Psychiatry Res* 1990, **33** : 277-84

KYOSSEVA SV, ELBEIN AD, GRIFFIN WS, MRAK RE, LYON M, KARSON CN. Mitogen-activated protein kinases in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 689-696

LABAR KS, GATENBY JC, GORE JC, LEDOUX JE, PHELPS EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction : a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 1998, **20** : 937-945

LAINHART J, PIVEN J, WZOREK M, LANDA R, SANTANGELO SL et coll. Macroencephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 282-289

LAPLANE D, LEVASSEUR M, PILLON B, DUBOIS B, BAULAC M et coll. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 1989, **112** : 699-725

LARUELLE M, ABI-DARGHAM A, CASANOVA MF, TOTI R, WEINBERGER DR, KLEINMAN JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia : A post mortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50**

LEBOYER M, BOUVARD MP, LAUNAY JM, TABUTEAU F, WALLER D et coll. Brief report : a double-blind study of naltrexone in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1992, **22** : 309-319

LEBOYER M, BOUVARD MP, RECASENS C, PHILIPPE A, GUILLOUD-BATAILLE M et coll. Difference between plasma N- and C-terminally directed beta-endorphin immunoreactivity in infantile autism. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1797-801

LEBOYER M, PHILIPPE A, BOUVARD M, GUILLOU-BATAILE M, BONDOUX D et coll. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first degree relatives. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 158-163

LECKMAN JF, GOODMAN WK, NORTH WG, CHAPPEL PB, PRICE LH et coll. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 782-792

LECKMAN JF, GOODMAN WK, ANDERSON GM, RIDDLE MA, CHAPPELL PB et coll. Cerebrospinal fluid biogenic amines in obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology* 1995, **12** : 73-86

LEDOUX J. Fear and the brain : where have we been, and where are we going ? *Biol Psychiatry* 1998, **44** : 1229-1238

LEONARD HL, SWEDO SE, RAPOPORT JL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. *Arch Gen Psych* 1989, **46** : 1088-1092

LESCH KP, HOH A, DISSELKAMP-TIETZE J, WIESMANN M, OSTERHEIDER M et coll. 5-Hydroxytryptamine1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 540-547

LEVENTHAL BL, COOK EH JR, MORFORD M, RAVITZ A, FREEDMAN DX. Relationships of whole blood serotonin and plasma norepinephrine within families. *J Autism Dev Disord* 1990, **20** : 499-511

LEWIS DA, PIERRI JN, VOLK DW, MELCHITZKY DS, WOO T-U W. Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 616-626

LICINIO J, WONG ML. The role of inflamatory mediators in the biology of major depression : central nervous system cytokines modulates the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999, **40** : 317-327

LINKS PS, STOCKWELL M, ABICHANDANDI R, SIMEON J. Minor physical anomalies in chilhood autism. I. Their relationship to pre and perinatal conditions. *J Autism Dev Disord* 1980, **10** : 273-292

LOTSPEICH LJ, CIARANELLO RD. The neurobiology and genetics of infantile autism. *Int Rev Neurobiol* 1993, **35** : 87-129

LOUGEE L, PERLMUTTER S, NICOLSON R, GARVEY M, SWEDO S. Psychiatric disorders in first degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 9

LUBY ED, COHEN BD, ROSEMBAUM G, GOTLIEB JS, KELLY R. Study of a new schizophrenomimetic drug-Serryl. *Arch Neurol Psychiatry* 1959, **81** : 363-369

LUCEY JV, BUTCHER G, CLARE AW, DINAN TG. The anterior pituitary responds normally to protirelin in obsessive-compulsive disorder : evidence to support a neuroendocrine serotonergic deficit. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **87** : 384-388

LUCEY JV, BUTCHER G, O'FLYNN K, CLARE AW, DINAN G. The growth hormone response to baclofen in obsessive compulsive disorder : does the GABA-B receptor mediate obsessive anxiety ? *Pharmacopsychiatry* 1994, **27** : 23-26

LUK SL, LEUNG PW, YUEN J. Clinic observations in the assessment of pervasiveness of childhood hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1991, **32** : 833-50

LYDIARD RB, BALLENGER JC, LARAIA MT, FOSSEY MD, BEINFELD MC. CSF cholecystokinin concentrations in patients with panic disorder and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 691-693

MACHON RAN MEDNICK SA, HUTTUNEN MO. Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 322-328

MAES M, BOSMANS E, MELTZER HY, SCHARPE S, SUY E. Interleukin-1 : a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression ? *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 1189-1193

MAES M, MELTZER H, BOSMANS E, BERGMANS R, VANDOOLAEGHE E et coll. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor, in major depression. *J Affect Disord* 1995, **34** : 301-309

MAES M, LIN AH, VERKERK R, DELMEIRE L, VAN GASTEL A et coll. Serotonergic and noradrenergic markers of post-traumatic stress disorder with and without major depression. *Neuropsychopharmacology* 1999, **20** : 188-197

MALLERET G, HEN R, GUILLOU JL, SEGU L, BUHOT MC. 5-HT1B receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze. *J Neurosci* 1999, **19** : 6157-6168

MANJI HK, LENOX RH. Signaling : cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 518-30

MANJI HK, MOORE GJ, CHEN G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers : implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 740-54

MANN JJ, STANLEY M, MC BRIDE A, MC EVWEN BS. Increased serotonin2 and B-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 954-959

MANN JJ. The neurobiology of suicide. *Nature Med* 1998, **4** : 25-30

MARAZZITI D, HOLLANDER E, LENSI P, RAVAGLI S, CASSANO GB. Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992, **42** : 41-51

MARAZZITI D, PFANNER C, PALEGO L, GEMIGNANI A, MILANFRANCHI A et coll. Changes in platelet markers of obsessive-compulsive patients during a double-blind trial of fluvoxamine versus clomipramine. *Pharmacopsychiatry* 1997, **30** : 245-249

MARTEL FL, HAYWARD C, LYONS DM, SANBORN K, SUSAN VARADY MA, SCHATZBERG AF. Salivary cortisol levels in socially phobic adolescent girls. *Depress Anxiety* 1999, **10** : 25-27

MC ALLISTER CG, VAN KAMMEN DP, REHN TJ, MILLER AL, GURKLIS J et coll. Increases in CSF Levels of Interleukin-2 in schizophrenia : Effects of Recurrence of Psychosis and Medication Status. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 1291-1297

MCBRIDE PA, DEMEO MD, SWEENEY JA, HALPER J, MANN JJ et coll. Neuroendocrine and behavioral responses to challenge with the indirect serotonin agonist dl-fenfluramine in adults with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1992, **31** : 19-34

MCDOUGLE CJ, GOODMAN WK, LECKMAN JF, LEE NC, HENINGER GR, PRICE LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 302-328

MCDOUGLE CJ, NAYLOR ST, COHEN DJ, VOLKMAR FR, HENINGER GR, PRICE LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1001-1008

MCDOUGLE CJ, HOLMES JP, CARLSON DC, PELTON GH, COHEN DJ, PRICE LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 633-641

MC EWEN BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999, **22** : 105-122

MCGLASHAN TH, HOFFMAN RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57**

MCKNEW DH JR, CYRTRYN L, WHITE I. Clinical and biochemical correlates of hypomania in a child. *J Am Acad Child Psychiatry* 1974, **13** : 576-585

MCQUADE R, YOUNG AH. Future therapeutic targets in mood disorders : the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry* 2000, **177** : 390-5

MEADOR WOODRUFF JH, HAROUTUNIAN V, POWCHICK P, DAVIDSON M, DAVIS KL, WATSON SJ. Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex : Focal abnormalities in orbitofrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54**

MEANEY MJ, DIORIO J, FRANCIS D, WIDDOWSON J, LAPLANTE P et coll. Early environnemental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression : implications for adrenocortical responses to stress. *Dev Neurosci* 1996, **18** : 49-72

MEFFORD IN, POTTER WZ. A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children : a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Med Hypotheses* 1989, **29** : 33-42

MEGSON. Is autism a G-alpha protein defect reversible with natural vitamin A ? *Med Hypotheses* 2000, **54** : 979-983

MELLOR C. Dermatoglyphic evidence of fluctuating asymmetry in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992, **160** : 467-472

MIKKELSEN EJ, BROWN GL, MINICHIELLO MD, MILLICAN FK, RAPOPORT JL. Neurologic status in hyperactive, enuretic, encopretic, and normal boys. *J Am Acad Child Psychiatry* 1982, **21** : 75-81

MIRNICS K, MIDDLETON FA, MARQUEZ A, LEWIS DA, LEVITT P. Molecular characterization of clinical study schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 2000, **28** : 53-67

MITCHELL JE, LAINE DE, MORLEY JE, LEVINE AS. Naloxone but not CCK-8 may attenuate binge-eating behavior in patients with the bulimia syndrome. *Biol Psychiatry* 1986, **21** : 1399-406

MITTELMAN B, CASTELLANOS F, JACOBSEN L, RAPOPORT J, SWEDO S, SHEARER G. Cerebrospinal Fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997, **159** : 2294-2999

MOGHADDAM B. Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex : comparison to hippocampus and basal ganglia. *J Neurochem* 1993, **60** : 1650-1657

MONTELEONE P, CATAPANO F, TORTORELLA A, DI MARTINO S, MAJ M. Plasma melatonin and cortisol circadian patterns in patients with obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine treatment. *Psychoneuroendocrinology* 1995, **20** : 763-70

MOORE GJ, MACMASTER FP, STEWART C, ROSENBERG DR. Case study : caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 663-667

MOTA A, BENTO A, PENALVA A, POMBO M, DIEGUEZ C. Role of the serotonin receptor subtype 5-HT1D on basal and stimulated growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 1973-1977

MULCRONE J, KERWIN RW. No difference in the expression of the D4 gene in postmortem frontal cortex from controls and schizophrenics. *Neurosci Lett* 1996, **219** : 163-6

MULLER N, RIEDEL M, GRUBER R, ACKENHEIL M, SCHWARZ MJ. The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann NY Acad Sci* 2000, **917** : 456-467

MURAKAMI JW, COURCHESNE E, PRESS GA, YEUNG-COURCHESNCE R, HESSELINK R. Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypolasia in autism. *Arch Neurol* 1989, **46** : 689-694

MURPHY TK, GOODMAN WK, FUDGE MW, WILLIAMS RC JR, AYOUB EM et coll. B lymphocyte antigen D8/17 : a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome ? *Am J Psychiatry* 1997 : 154-402

NAWA H, TAHAHASHI M, PATTERSON PH. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia - Support for the developmental model. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 594-603

NELSON KB, GRETHER JK, CROEN LA, DAMBROSIA JM, DICKENS BJ et coll. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001, **49** : 597-606

NEMEROFF CB, YOUNGBLOOD WW, MANBERG PJ, PRANGE AL JR, KIZER JS. Regional brain concentrations of neuropeptides in Huntigtonís chorea and schizophrenia. *Science* 1983, **221** : 972-975

NEMEROFF CB, WIDERLÖV E, BISETTE G, WALLEUS H, KARLSON L et coll. Elevated concentrations of CSF corticotropin releasing factor like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984, **226** : 1342-1344

NEWMAN DL, MOFFITT TE, CASPI A, MAGDOL L, SILVA PA, STANTON WR. Psychiatric disorder in a birth cohort of young adults : prevalence, comorbidity, clinical significance, and new case incidence from ages 11 to 21. *J Consult Clin Psychol* 1996, **64** : 552-562

NEWPORT DJ, NEMEROFF CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol* 2000, **10** : 211-218

NIBUYA M, MORONOBU S, DUMAN RS. Regulation of BDNF and trkB m-RNA in rat brain by chronic, electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995, **15** : 7539-7547

NIBUYA M, TAKAHASCHI M, RUSSEL DS, DUMAN RS. Repeated stress increases catalytic TrkB m-RNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1999, **267** : 81-84

NICOLSON R, AWAD G, SLOMAN L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 372-6

NISHIKAWA T, TAKASHIMA M, TORU M. Increased [3H]kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1983, **40** : 245-250

NOLEN HOEKSEMA S, GIRGUS JS. The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychol Bull* 1994, **115** : 424-443

OADES RD, ROPCKE B, EGGERS C. Monoamine activity reflected in urine of young patients with obsessive compulsive disorder, psychosis with and without reality distortion and healthy subjects : an explorative analysis. *J Neural Transm Gen Sect* 1994, **96** : 143-59

PAKKENBERG B. Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br J Psychiatry* 1987, **151** : 744-752

PAKKENBERG B. Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenic and controls estimated using optical dissectors. *Biol Psychiatry* 1993, **34** : 768-772

PANDEY GN, JANICAK PG, JAVAID JI, DAVIS JM. Increased 3H-clonidine binding in the platelets of patients with depressive and schizophrenic disorders. *Psychiatry Res* 1989, **28** : 73-88

PANDEY NG, PANDEY SC, JANICAK PG, MARKS RC, DAVIS JM. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry* 1990, **28** : 215-222

PAUL SS, REHAVI M, SKOLNICK P, BALLENGER JC, GOIOIDWUB FK. Depressed patients have decreased bindin of tritiated imipramine to platelet serotonin transporter. *Arch Gen Psychiatry* 1981, **38** : 1315-1317

PEREZ J, TARDITO F, MORI S, RACAGNI G, SMERALDI E, ZANARDI R. Abnormalities of cyclic adenosine monophosphate signaling in platelets from untreated patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 248-253

PERNA G, COCCHI S, BERTANI A, ARANCIO C, BELLODI L. Sensitivity to 35 % CO2 in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 623-625

PERRONE BIZZOZERO NI, SOWER AC, BIRD ED, BENOWITZ LI, IVINS KJ, NEVE RL. Levels of the growth associated protein GAP-43 are selectively increased concentrations of presynaptic proteins in association cortices in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 14182-14187

PERRY EK, MARSHALL EF, BLESSED G, TOMLINSON BE, PERRY RH. Decreased imipramine binding in the brains of patients wit hdepressive illness. *Br J Psychiatry* 1983, **142** : 188-192

PHILLIPP E, PIRKE KM, KELLNER MB, KRIEG JC. Disturbed cholecystokinin secretion in patients with eating disorders. *Life Sci* 1991, **48** : 2443-2450

PIGOTT TA. OCD : where the serotonin selectivity story begins. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 11-20

PINE DS, COHEN P, GURLEY D, BROOK J, MA Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 56-64

PINE DS, KLEIN RG, COPLAN JD, PAPP LA, HOVEN CW et coll. Differential carbon dioxide sensitivity in childhood anxiety disorders and nonill comparison group. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 960-967

PIRKE KM, KELLNER MB, FRIESS E, KRIEG JC, FICHTER MM. Satiety and cholecystokinin. *Int J Eat Disord* 1994, **15** : 63-69

PIVEN J, TSAI G, NEHME E, COYLE JT, CHASE GA, FOLSTEIN SE. Platelet serotonin a possible marker for familial autism. *J Autism Develop Dis* 1991, **21** : 51-60

PIVEN J. The biological basis of autism. *Curr Opin Neurobiol* 1997, **7** : 708-712

POIRIER MF, KREBS MO. Le point sur l'approche neurobiologique des troubles bipolaires. *In* : Les Troubles bipolaires, programme de recherche et d'information sur la dépression. Masson, Paris, 1995, 282-287

POLTORAK M, FRYE MA, WRIGHT R, HEMPERLY JJ, GEORGE MS et coll. Increased neural cell adhesion molecule in the CSF of patients with mood disorder. *J Neurochem* 1996, **66** : 1532-1538

POTTS NL, DAVIDSON JR, KRISHNAN KR, DORAISWAMY PM, RITCHIE JC. Levels of urinary free cortisol in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1991, **52** : 41-42

PUIG-ANTICH J, NOVACENKO H, DAVIES M, TABRIZI MA, AMBROSINI P et coll. Growth hormone secretion in prepubertal children with major depresion. III. Response to insulin-induced hypoglycemia after recovery from a depressive episode and in a drug – free state. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 471-475

QUINTANA H, BIRMAHER B, STEDGE D, LENNON S, FREED J et coll. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1995, **25** : 283-294

RAJKOWSKA G, SELEMON LD, GOLDMAN-RAKIC PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex : A post mortem morphometric study of schizophrenia and huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 215-24

RAJKOWSKA G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 766-77

RAJKOWSKA G, SELEMON LD, HALARIS A. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001, **49** : 741-52

RAMAMOORTHY S, RAMAMOORTHY JD, PRASAD PD, BHAT GK, MAHESH VB et coll. Regulation of the human serotonin transporter by interleukin-1 beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, **216** : 560-567

RANTAKALLIO P, JONES P, MORING J, VON WENDT L. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses : a 28-year follow-up. *Int J Epidemiol* 1997, **26** : 837-843

RAUCH SL, SAVAGE CR, ALPERT NM, FISCHMAN AJ, JENIKE MA. The functional neuroanatomy of anxiety : a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 446-52

RAYMOND GV, BAUMAN ML, KEMPER TL. Hippocampus in autism : a golgi analysis. *Acta Neuropathol* 1996, **91** : 117-119

REALMUTO GM, AUGUST GJ, GARFINKEL BD. Clinical effect of buspirone in autistic children. *J Clin Psychopharmacol* 1989, **9** : 122-125

RICE D. Parallels between attention deficit hyperactivity disorder and behavioral deficits produced by neurotoxic exposure in monkeys. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 405-408

RISCH SC, NEMEROFF CB. Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *J Clin Psychiatry* 1992, **53** : 3-7

RITVO ER, YUWILER A, GELLER E, ORNITZ EM, SAEGER K, PLOTKIN S. Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. *Arch Psychiatry* 1970, **23** : 566-572

RITVO ER, FREEMAN BJ, YUWILER A, GELLER E, YOKOTA A et coll. Study of fenfluramine in outpatients with the syndrome of autism. *J Pediatr* 1984, **105** : 823-8

RITVO ER, FREEMAN BJ, SCHIEBEL AB, DUONG T, ROBINSON H et coll. Lower Purkinje celle counts in the cerebellum of four autistic subjects : initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 862-866

ROSEN JB, SCHULKIN J. From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev* 1998, **105** : 325-350

ROSSI P, PARMEGGIANI A, BACH V, SANTUCCI M, VISCONTI P. EEF features and epilepsy in patient with autism. *Brain Dev* 1995, **17** : 169-174

ROTHERMUNDT M, AROLT V, WEITZCH C, ECKHOFF D, KIRCHNER H. Immunological dysfunction in schizophrenia : a systematic approach. *Neuropsychobiology* 1998, **37** : 186-193

ROTHERMUNDT M, AROLT V, LEADBEATER J, PETERS M, RUDOLF S et coll. Cytokine production in unmedicated and treated schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000, **11** : 3385-8

RUSH AJ, GILES DE, SCHLESSER MA, ORSULAK PJ, PARKER CR JR et coll. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 470-84

SACHDEV P, HAY P. Site and size of lesion and psychosurgical outcome in obsessive-compulsive disorder : a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 739-742

SALLEE FR, RICHMAN H, BEACH K, SETHURAMAN G, NESBITT L. Platelet serotonin transporter in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 1647-1656

SALLEE FR, KORAN LM, PALLANTI S, CARSON SW, SETHURAMAN G. Intravenous clomipramine challenge in obsessive-compulsive disorder : predicting response to oral therapy at eight weeks. *Biol Psychiatry* 1998, **44** : 220-227

SANDMAN CA, BARRON JL, CHICZ-DEMET A, DEMET EM. Brief report : plasma beta-endorphin and cortisol levels in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1991, **21** : 83-7

SAPOLSKY R, RIVIER C, YAMAMOTO G, PLOTSKY P, VALE W. Interleukin 1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin releasing factor. *Science* 1987, **238** : 522-524

SAPOLSKY RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression : a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 755-65

SAXENA S, RAUCH SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000, **23** : 563-586

SCHAIN RJ, FREEDMAN DX. Studies on 5-hydroxiyndole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr* 1961, **58** : 315-318

SCHILDER P. The organic background of obsessions and compulsions. *Am J Psychiatry* 1938, **94** : 1397-1414

SCHMAUSS C, HAROUTUNIAN V, DAVIS KL, DAVIDSON M. Selective loss of dopamine D3-type receptor mRNA expression in parietal and motor cortices of patients with chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 8942-8946

SCHMAUSS C. Enhanced cleavage of an atypical intron of dopamine D3-receptor pre-mRNA in chronic schizophrenia. *J Neurosci* 1996, **16** : 7902-7909

SCHMIDT NB, LEREW DR, JACKSON RJ. The role of anxiety sensitivity in the pathogenesis of panic : prospective evaluation of spontaneous panic attacks during acute stress. *J Abnorm Psychol* 1997, **106** : 355-64

SCHNEIER FR, JOHNSON J, HORNIG CD, LIEBOWITZ MR, WEISSMAN MM. Social phobia comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 282-288

SCHRAMM M, FALKAI P, FELDMANN N, KNABLE MB, BAYER TA. Reduced tyrosine kinase receptor C M RNA levels in the frontal cortex of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 1998, **257** : 65-68

SCHWARTZ CE, SNIDMAN N, KAGAN J. Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 1008-15

SCHWEIZER EE, SWENSON CM, WINOKUR A, RICKELS K, MAISLIN G. The dexamethasone suppression test in generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1986, **149** : 320-2

SELEMON LD, RAAJKOWSKA G, GOLDMAN-RAKIC PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 805-818

SELEMON LD, RAJKOWSKA G, GOLDMAN-RAKIC PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients : application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 1998, **392** : 402-12

SHELINE YLI, WANG PW, GADO MH, CSERNANSKY JG, VANNIER MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 3908-3913

SHIMON H, AGAM G, BELMAKER RH, HYDE TM, KLEINMAN JE. Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1148-50

SIMPSON MD, LUBMAN DI, SLATER P, DEAKIN JF. Autoradiography with [3H]8-OH-DPAT reveals increases in 5-HT(1A) receptors in ventral prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 919-28

SLATER P, DOYLE CA, DEAKIN JFW. Abnormal persitence of cerebellar serotonin-1A receptors in schizophrenia suggests failure to regress in neonates. *J Neural Transm* 1998, **105** : 305-315

SLOTKIN TA, MCCOOK EC, RITCHIE JC, CARROLL BJ, SEIDLER FJ. Serotonin transporter expression in rat brain regions and blood platelets : aging and glucocorticoid effects. *Biol Psychiatry* 1997, **41** : 172-183

SMITH MA, DAVIDSON MA, RICHIE JC, KUDLER H, LIPPER S et coll. the corticotropin releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1989, **26** : 349-355

SMITH MA, MAKINO S, KVETNANSKY RN, POST RM. Stress alters the expression of brain derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 m-RNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995, **15** : 1768-1777

SOKOL MS, GRAY NS. Case study : an infection-triggered, autoimmune subtype of anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1128-1133

SOKOL S. Infection triggered anorexia nervosa in children : clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000, **10** : 133-145

SOUTHWICK SM, KRYSTAL JH, MORGAN CA, JOHNSON D, NAGY LM et coll. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 266-74

SOUTHWICK S, MORGAN C, CHARNEY D, HIGH J. Yohimbine use in a natural setting : effets on postraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 442-444

SPIVAK B, VERED Y, GRAFF E, BLUM I, MESTER R, WEIZMAN A. Low platelet poor plasma concentrations of serotonin in patients with combat related postraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 840-845

STABLER B, CLOPPER RR, SIEGLE PT, NICHOLAS LM, SILVA SG et coll. Links between growth hormone deficiency adaptation and social phobia. *Horm Res* 1996, **45** : 30-33

STANLEY M, VIRGILO J, GERSHON S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science* 1982, **216** : 1337-1339

STECKLER T, HOLSBOER F. Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 1480-1508

STEFANIS NC, BRESNICK JN, KERWIN RW, SCHOFIELD WN, MC ALLISTER G. Elevation of D4 dopamine receptor M RNA in postmortem schizophrenic brain. *Mol Brain Res* 1998, **53** : 112-119

STEIN MB, DELANEY SM, CHARTIER MJ, KROFT CD, HAZEN AL. [3H]paroxetine binding to platelets of patients with social phobia : comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Psychiatry* 1995, **37** : 224-8

STEIN MB, HAUGER RL, DHALLA KS, CHARTIER MJ, ASMUNDSON GJ. Plasma neuropeptide Y in anxiety disorders : findings in panic disorder and social phobia. *Psychiatry Res* 1996, **59** : 183-188

STEIN MB, KOVEROLA C, HANNA C, TORCHIA MG, MCCLARTY B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 1997, **27** : 951-9

SWEDO SE, LEONARD HL, KRUESI MJ, RETTEW DC, LISTWAK SJ et coll. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 29-36

SWEDO SE, LEONARD HL, KIESSLING LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 1994, **93** : 323-326

SWEDO SE, LEONARD HL, MITTLEMAN BB, ALLEN AJ, RAPOPORT JL et coll. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fedver. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 110

SWEDO S, LEONARD H, GARVEY M, MITTELMAN B, ALLEN A et coll. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated disorders associated with streptococcal infections : clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998, **155**

TAKAHASHI M, SHIRAKAWA O, TOYOOKA K, KITAMURA N, HASHIMOTO T et coll. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 293-300

TALAIRACH J, BANCARD J, GEIER S. The cingulate gyrus and human behavior. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1973, **34** : 45-52

TANAKA KF, SHINTANI F, FUJII Y, YAGI G, ASAI M. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000, **96** : 75-80

TANCER ME, STEIN MB, GELENTER CS, UHDE TW. The hypothalamic pituitary thyroid axis in social phobia. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 929-933

TANCER ME. Neurobiology of social phobia. *J Clin Psychiatry* 1993, **54** : 26-30

TANCER ME, MAILMAN RB, STEIN MB, MASON GA, CARSON SW et coll. Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety* 1994, **1** : 216-223

TARGUM SD, MARSHALL LE. Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 1989, **28** : 295-306

TAYLOR B, MILLER E, FARRINGTON CP, PETROPOULOS MC, FAVOT-MAYAUD et coll. Autism and measles, mumps and rubella vaccine : no epidemiological evidence for a causa association. *Lancet* 1999, **353** : 2026-2029

THOREN P, ASBERG M, BERTILSSON L, MELLSTROM B, SJOQVIST F, TRASKMAN L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980, **37** : 1289-1294

TORU M, WATANABE S, SHIBUYA H, NISHIKAWA T, NODA K et coll. Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in post-mortem brains of chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **78** : 121-137

TRAN KD, SMUTZER GS, DOTY RL, ARNOLD SE. Reduced Purkinje cell size in the cerebellar vermis of elderly patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1288-1290

TSAI G, PASSANI LA, SLUSHER BS, CARTER R, BAER L et coll. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry*. 1995, **52** : 829-36

UHDE TW, TANCER ME, GELERNTER CS, VITTONE BJ. Normal urinary free cortisol and postdexamethasone cortisol in social phobia : comparison to normal volunteers. *J Affect Disord* 1994, **30** : 155-61

VAWTER MP, HOWARD AL, HYDE TM, KLEINMAN JE, FREED WJ. Alterations of hippocampal secreted N-CAM in bipolar disorder and synaptophysin in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 467-475

VIETA E, GASTO C, MARTINEZ DE OSABA MJ, NIETO E, CANTO TJ et coll. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. *Acta Psychiatr Scand* 1997, **95** : 205-11

VIETA E, MARTINEZ-DE-OSABA MJ, COLOM F, MARTINEZ-ARAN A, BENABARRE A et coll. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med* 1999, **29** : 971-8

VILLEMAIN F, CHATENOUD L, GALINOWSKI A, HOMO-DELARCHE F, GINESTET D et coll. Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients : deficient interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989, **146** : 609-16

VITIELLO B, SHIMON H, BEHAR D, STOFF D, BRIDGER WH, FRIEDMAN E. Platelet imipramine binding and serotonin uptake in obsessive- compulsive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991, **84** : 29-32

VOLK DW, AUSTIN MC, PIERRI JN, SAMPSON AR, LEWIS DA. GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia : decreased expression in a subset of neurons. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 256-265

WAKEFIELD AJ, MURCH SH, ANTHONY A, LINNELL J, CASSON DM et coll. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998, **351** : 637-641

WALDROP MF, GOERING JD. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthopsychiatry* 1971, **41** : 602-7

WALKER E, DIFORIO D, BAUM K. Developmental neuropathology and the precursors of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999, **395** : 12-19

WALLACH MB. Proceedings : Drug-induced stereotyped behavior : similarities and differences. *Psychopharmacol Bull* 1974, **10** : 12-13

WANG S, MASON J. Elevation of serum T3 levels and their association with symptoms in World War II veterans with combat related postraumatic stress disorder : replication of findings in Vietnam combat veterans. *Psychosom Med* 1999, **61** : 131-138

WEIZMAN R, WEIZMAN A, TYANO S, SZEKELY G, WEISSMAN BA et coll. Humoral-endorphin blood levels in autistic, schizophrenic and healthy subjects. *Psychopharmacology* 1984, **82** : 368-70

WEIZMAN A, CARMI M, HERMESH H, SHAHAR A, APTER A et coll. High-affinity imipramine binding and serotonin uptake in platelets of eight adolescent and ten adult obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 335-339

WEIZMAN R, GIL-AD I, DICK J, TYANO S, SZEKELY GA et coll. Low plasma immunoreactive beta-endorphin levels in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 430-3

WEIZMAN R, HERMESH H, KARP L, DAR DE, MUNITZ H, GAVISH M. The platelet benzodiazepine receptor is unaltered in obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol* 1993, **16** : 211-215

WEIZMAN R, LAOR N, PODLISZEWSKI E, NOTTI I, DJALDETTI M, BESSLER H. Cytokin production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biol Psychiatry* 1994, **35** : 42-47

WIDERLÖV E, BISETTE G, NEMEROFF CB. Monoamine metabolites, corticotropi-releasing factor and somatostatin as CSF markers in depressed patients. *J Affec Disord* 1988, **14** : 99-107

WIEDEMANN K, JAHN H, YASSOURIDIS A, KELLNER M. Anxiolyticlike effects of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks : preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 371-377

WILLEMSEN-SWINKELS SH, BUITELAAR JK, VAN ENGELAND H. The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children : a double-blind placebo-controlled crossover study. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 1023-1031

WILLEMSEN-SWINKELS SH, BUITELAAR JK, VAN BERCKELAER-ONNES IA, VAN ENGELAND H. Brief report : six months continuation treatment in naltrexone-responsive children with autism : an open-label case-control design. *J Autism Dev Disord* 1999, **29** : 167-169

WILLIAMS RS, HAUSER SL, PURPURA DP, DELONG FR, SWISHER CN. Autism and mental retardation. Neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980, **37** : 749-753

WOO TU, MILLER JL, LEWIS DA. Schizophrenia and the parvalbumin-containing class of cortical local circuit neurons. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1013-5

WOODHOUSE W, BAILEY A, RUTTER M, BOLTON P, BAIRD G, LE COUTEUR A. Head circumference in autism and other pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37** : 665-671

WRIGHT P, DONALDSON PT, UNDERHILL JA, CHOUDHURI K, DOHERTY DG et coll. Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1530-3

YANAI K, SON L, ENDOU M, SAKURAI E, NAKAGAWASAI O et coll. Behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H1 receptors. *Neuroscience* 1998, **87** : 479-487

YATHAM LN. Buspirone induced prolactin release in mania. *Biol Psychiatry* 1994, **35** : 553-6

YEHUDA R, TEICHER MH, THRESTMAN RL, LEVENGOOD RA, SIEVER LJ. Cortisol regulation in post traumatic stress disorder and major depression a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 79-88

YEHUDA R. Sensitization of the hypothalamic pituitary adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 1997, **821** : 57-75

YOUNG LT, LI PP, KISH SJ, SIU KP, WARSH JJ. Postmortem cerebral cortex Gs-submit levels are elevated in bipolar affective disorder. *Brain Res* 1991, **553** : 323-326

ZAMETKIN AJ, KAROUM F, LINNOILA M, RAPOPORT JL, BROWN GL et coll. Stimulants, urinary catecholamines, and indoleamines in hyperactivity. A comparison of methylphenidate and dextroamphetamine. *Arch Gen Psychiatry* 1985, **42** : 251-5

ZOHAR J, INSEL TR. Obsessive-compulsive disorder : psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry* 1987, **22** : 667-687

8

Approches cognitives du développement cérébral

Les neurosciences cognitives recouvrent un domaine qui va de la biologie moléculaire à la psychologie expérimentale cognitive ; elles visent à fournir une description des mécanismes par lesquels le cerveau produit de la pensée, du langage, des concepts, des objets, des tempéraments et des personnalités, des croyances, des affects, des émotions et des désirs en les reconnaissant siens et en les percevant chez autrui... Aujourd'hui un corps de connaissances se développe à l'interface entre psychologie expérimentale et sciences du cerveau. Cette interface concerne aussi bien le fonctionnement mental du cerveau adulte que le développement de ses fonctions. Dans ce qui suit seront exposés brièvement quelques faits et concepts qui en psychologie expérimentale cognitive, en neurophysiologie et neuro-anatomie fonctionnelle du cerveau sont apparus dans les trente dernières années et qui ont permis de concevoir les troubles mentaux et leur développement sous un jour nouveau.

De façon générale, au lieu d'étudier les caractéristiques de l'environnement humain susceptibles d'engendrer soit une trajectoire normale de développement du cerveau, soit des troubles mentaux, l'intérêt des équipes de recherche s'est tout d'abord porté sur les propriétés du cerveau et de son développement. En effet, ces deux aspects de l'étude du cerveau permettent de mieux comprendre ce qui autorise et guide les interactions cérébrales avec divers aspects de l'environnement physique et humain et rend possible un développement mental selon une trajectoire normale ou non. Les processus de développement cérébraux requièrent des interactions avec l'environnement. Cette notion d'environnement est complexe et joue pourtant un rôle fondamental dans la compréhension du développement cérébral et mental. Chaque unité biologique a un environnement spécifique avec lequel elle interagit : la molécule n'interagit pas avec le même environnement que la cellule, qui n'interagit pas avec le même environnement que les systèmes de cellules, qui à leur tour ont un environnement différent de l'organisme. Au fur et à mesure du développement cérébral, des interactions d'un niveau donné permettent l'émergence de niveaux d'organisation différents qui vont engendrer à leur tour des interactions avec un environnement différent. Les interactions entre molécules rendent possible l'apparition d'interactions entre cellules qui s'ajoutent et contraignent celles entre molécules ; ces dernières rendent alors possibles et

contraignent les interactions entre systèmes de cellules, dont celles entre réseaux de neurones, entre réseaux de neurones et événements de l'environnement physique de l'organisme (gravité, sons, vibrations mécaniques, lumière, chaleur...), entre d'autres réseaux de neurones et événements sociaux et cognitifs (des congénères sonores, visuels, tactiles, odorants, des voix, du langage, de la musique, des objets...). Ainsi, à partir d'un certain stade du développement cérébral qui se situe, selon les fonctions cérébrales que l'on considère, un peu avant la naissance et pendant toute la vie de l'individu, les interactions nécessaires à la poursuite de l'organisation et du fonctionnement cérébral se font avec un environnement qui est couramment nommé « affectivo-socio-cognitif » plutôt que « biologique ». La frontière entre ces deux mondes de connaissance, biologie et sciences humaines, change avec l'évolution des connaissances sur le cerveau (voir par exemple les changements des conceptions de maladies comme l'épilepsie). Ainsi, le cerveau pendant l'enfance et l'adolescence poursuit son organisation et son adaptation neurobiologiques au monde environnant, guidé et contraint par des facteurs endogènes et exogènes. La question cruciale est évidemment de découvrir les facteurs endogènes et exogènes nécessaires à un développement mental normal. Les propriétés et événements de l'environnement dont on commence à connaître à l'heure actuelle le rôle dans cette organisation sont présents universellement et facilement repérables. Les mécanismes d'action de ces propriétés et événements sur le cerveau sont en revanche plus difficiles à étudier. Il ne sert à rien de dire que le nourrisson imite le langage environnant, ou les conduites de sa mère, pour comprendre les mécanismes de développement normal ou pathologique du langage ou de toute autre fonction. Il faut comprendre les mécanismes neuronaux de l'imitation elle-même. Par ailleurs, il existe des propriétés et événements non universellement présents et parfois même spécifiques de la vie de quelques individus. Les effets sur l'organisation cérébrale de ces propriétés ou événements de l'environnement sont plus difficiles à étudier dans la mesure où l'on en a souvent une connaissance seulement anecdotique. L'étude des mécanismes par lesquels les catastrophes naturelles, les guerres ou les mauvais traitements peuvent affecter le développement cérébral du jeune enfant est un exemple des études récemment développées de facteurs environnementaux « rares ».

Une première partie de ce chapitre est consacrée à un résumé des connaissances sur le développement de l'activité neuronale cérébrale et de ses interactions avec l'environnement. Une deuxième partie résume les connaissances actuelles sur les mécanismes neuropsychologiques perturbés dans diverses pathologies du développement mental.

Activité mentale et activité neuronale : signification de l'activité d'un réseau de neurones

On parle du « calcul effectué » par les réseaux de neurones pour désigner l'ensemble des modifications imposées par les neurones à des signaux engendrés au niveau des organes sensoriels par l'environnement de l'individu ou engendrés par d'autres réseaux du cerveau lui-même. Ces signaux sont transformés, dissociés, associés et organisés en *patterns* d'activité donnant lieu à un état mental (conscient ou non). Ces *patterns* d'activité neuronale ont des caractéristiques imposées par les propriétés endogènes du cerveau (architecture des neurones et des réseaux, type de neurotransmetteurs, neuromodulateurs...) et par les interactions entre le cerveau et l'environnement de l'individu.

On ne dispose que d'hypothèses, et non de certitudes, sur la manière dont l'information est codée dans les réseaux de neurones du cerveau (Singer, 1995 ; Oram et coll., 1998). On ne connaît par ailleurs que peu de chose sur la manière dont les divers neurotransmetteurs et neuromodulateurs ainsi que les cellules gliales modulent les *patterns* d'activité des réseaux de neurones. Néanmoins, on admet désormais : tout d'abord que la connaissance des propriétés structurales du cerveau est cruciale pour comprendre comment les signaux engendrés par des stimuli provenant de l'environnement et ceux engendrés par le tissu neural lui-même, sont transformés et associés ; ensuite, que les états mentaux et comportementaux correspondent à des états cérébraux ; et que l'activité mentale, les perceptions et l'action sont des *patterns* d'activité de populations de neurones ; enfin, que la plasticité cérébrale est une propriété de la synapse, du neurone et des populations de neurones.

À l'heure actuelle, on ne sait interpréter l'activité d'un neurone cortical qu'en termes d'aspects signifiants de l'environnement de l'individu (c'est-à-dire en termes de stimuli de l'environnement). Par exemple, chez le singe adulte et chez le bébé singe, il existe des neurones, dans une zone corticale associative, qui ne déchargent de façon importante que lorsque des visages et non d'autres objets sont présentés au singe (Rodman et coll., 1993). Certains neurones chez l'adulte ne répondent que pour des visages présentés sous un point de vue donné. Parmi ces neurones, certains sont sensibles à une seule direction du regard et non à d'autres (Perrett et coll., 1985). On interprète l'activité de ces neurones par le stimulus qui déclenche leur activité. Mais, entre le *pattern* de stimulations engendré par le stimulus « visage » sur la rétine et la décharge des neurones dans les zones corticales associatives, il y a un ensemble de réseaux actifs qui transforment les signaux et en associent d'autres. Ces réseaux participent à d'autres activités que celles de représenter un visage. Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne sait interpréter en fait que l'activité de réseaux par rapport aux stimuli exogènes. On dit que l'activité de ces réseaux « traite » ou « représente » telle ou telle classe de stimuli.

Chez l'homme, les études par imagerie cérébrale ou encore les enregistrements corticaux extra-cellulaires faits au cours des repérages corticaux en vue d'une chirurgie de l'épilepsie, montrent également des activations de certains réseaux lors de la présentation de visages et l'activation de réseaux différents pour d'autres objets. Lorsque nous reconnaissons le visage d'une personne, cette impression correspond à un *pattern* particulier de l'activité de réseaux de neurones allant de la rétine à plusieurs zones du néocortex dont le cortex ventro-temporal. On trouve par ailleurs dans le cortex hippocampique chez l'humain des neurones qui répondent spécifiquement à une catégorie d'objets et pas à une autre (visages ou maisons, célébrités ou animaux). On a pu corréler la fréquence de décharge et le *pattern* temporel avec les différentes catégories d'objets (Kreiman et coll., 2000).

Un neurone donné peut appartenir à plusieurs réseaux, son activité peut donc participer à la « représentation » de plusieurs événements. La question est de savoir dans quelle mesure un réseau cortical est exclusivement spécifique d'un traitement dès le développement de son fonctionnement et s'il le reste toute la vie une fois qu'il est devenu spécifique.

L'exploration des associations régulières entre l'activité d'un réseau neuronal et les événements de l'environnement nous renseigne sur l'organisation des mécanismes mentaux. Le niveau de connaissance actuel est élémentaire, mais les progrès sont rapides. Ainsi, dans une région corticale associative très proche de celle mentionnée ci-dessus, on trouve des neurones qui déchargent sélectivement à la vue d'un individu prenant un objet, mais seulement lorsque cet individu regarde l'objet cible pendant la saisie (Jellema et coll., 2000). Ainsi, la perception d'un même mouvement n'active pas le même réseau selon que le regard de son auteur est dirigé ou non sur l'objet. Ceci suggère que l'activité de ces réseaux est une partie des activités neuronales impliquées dans la détection de l'intention du mouvement.

Dans une autre région corticale on observe des neurones dits « neurones miroirs » qui déchargent dans deux circonstances : quand le singe fait une action donnée sur un objet ; quand il observe la même action spécifique réalisée par quelqu'un d'autre (Rizzolatti et coll., 1999). De même, on observe (par imagerie cérébrale) chez l'homme une activation dans l'aire prémotrice lorsque l'individu regarde un geste réalisé par autrui ou par lui-même avec la main (avec ou sans un objet), le pied ou la bouche. La cartographie des activations corticales montre l'implication d'une région ressemblant à celle de l'homonculus moteur du cortex moteur (Buccino et coll., 2001). Lorsque l'action observée par un individu porte sur un objet, on observe en plus une activation, organisée elle aussi de façon somatotopique, dans le lobe pariétal postérieur de cet individu (ce dernier type d'activation se trouve également lors de la manipulation réelle de l'objet par l'individu lui-même). Ainsi, lorsqu'un individu observe une action, une réplique interne de cette action est automatiquement engendrée dans les régions du cortex qui, par ailleurs, participent à la réalisation de cette action par l'individu. On nomme ce

phénomène « résonance » ou « simulation interne » car il met en œuvre l'activité des réseaux impliqués dans l'action, avec une correspondance entre une action réalisée par soi-même et la même action réalisée par autrui. Ce phénomène de résonance est considéré comme pouvant être à la base de la compréhension des actions d'autrui (Rizzolati et coll., 1999 ; Jeannerod, 2001). À l'heure actuelle, on cherche le mécanisme qui assure une discrimination claire entre l'action faite par soi-même et l'action réalisée par autrui (discrimination entre moi et non-moi).

On pourrait multiplier les exemples de ce type dans divers domaines de compétences et d'états mentaux conscients ou non conscients. Il deviendra probablement bientôt possible d'interpréter l'activité des neurones non plus seulement en fonction des aspects signifiants de l'environnement extérieur, mais en fonction de l'activité de leur environnement neuronal. Cette étape sera un progrès considérable. Par exemple, on sait que, lorsqu'on imagine une scène ou un lieu, cette image mentale visuelle correspond à une activité de réseaux des cortex associatifs, mais aussi de réseaux du cortex visuel primaire. La décision d'imaginer aboutit à une activation du cortex primaire. La vivacité des hallucinations visuelles (ou auditives) s'explique en partie par l'activation de réseaux du cortex visuel primaire (ou auditif) au cours des hallucinations. On comprendra mieux le mécanisme des hallucinations lorsqu'on sera capable d'analyser l'activité d'un réseau de neurones du cortex primaire en fonction de l'activité des neurones des cortex associatifs et inversement.

Développement neuronal et effets de l'environnement

Les exemples donnés ci-dessus sont empruntés au fonctionnement du cerveau adulte. Une des questions centrales est de comprendre comment les propriétés de l'organisation cérébrale à divers moments de sa maturation interagissent avec certaines propriétés ou événements de l'environnement biochimique, physique, cognitif, affectif, social de l'enfant pour assurer une trajectoire de développement adaptée. On s'interrogera dans ce chapitre sur les facteurs de l'organisation cérébrale au cours du développement postnatal. Dans quelle mesure les facteurs liés aux propriétés et aux événements cognitifs (incluant les aspects sociaux et affectifs) de l'environnement sont-ils des facteurs d'organisation cérébrale, quelles sont les limites de leurs effets ? De façon plus générale, quels aspects de l'environnement sculptent quels aspects du développement neuronal ?

Croissance dendritique et synaptique

Deux sortes d'événements de la maturation corticale qui sont déterminants pour l'organisation cérébrale se prolongent au-delà de la naissance : la croissance dendritique et l'augmentation puis la diminution de la densité synaptique. Ces deux classes d'événements ne sont pas les seules à se produire dans le

système nerveux en période postnatale, mais ces événements sont cruciaux car il est démontré qu'ils sont globalement sensibles aux stimulations venant de l'environnement de l'individu.

Chez l'adulte, on observe des différences dans la complexité des arborisations dendritiques et le nombre d'épines dendritiques entre les régions corticales primaires et les régions d'associations plurimodales ou amodales qui sont bien supérieures à la variabilité interindividuelle (Jacobs et coll., 2001). Les différences fonctionnelles entre cortex primaires et associatifs sont donc corrélées à des différences dans l'architecture des réseaux.

Il existe des périodes de croissance dendritique et synaptique où se constituent les architectures plus ou moins spécifiques sous-tendant des activités différentes selon les régions cérébrales. La croissance dendritique et la synaptogenèse semblent avoir les mêmes horaires (Hayden et Drapeau, 1995). Ces phénomènes de croissance n'ont pas le même décours dans toutes les régions du cortex. Par exemple, la croissance des arborisations dendritiques est plus lente dans la région de Broca de l'hémisphère gauche (mais non dans une région motrice proche) par rapport à son homologue de l'hémisphère droit jusque vers la fin de la première année de vie humaine. À la fin de la deuxième année, on observe une croissance dendritique plus rapide à gauche qu'à droite (Scheibel, 1993). La plus grande partie de la croissance dendritique des cellules pyramidales du cortex préfrontal (le gyrus frontal moyen ou MFG) a lieu entre la naissance et l'âge de 2 ans (Koenderinck et coll., 1994). Une étude de Schade et Van Groenigen (1961) suggère que la longueur des dendrites croît encore entre 24 mois et l'âge adulte alors que Koenderink et coll. (1994) n'observent plus de changement après 2 ans. Dans le cortex préfrontal, la densité synaptique atteint son maximum entre 24 et 36 mois et diminue à partir de l'âge de 7 ans. Au début de l'adolescence le taux adulte est atteint (60 % du maximum). Les arborisations dendritiques des cellules pyramidales de la couche 3 du cortex de la calcarine (cortex visuel) croissent plus précocement que celles du préfrontal. Amorcée avant la naissance, la croissance des dendrites du cortex visuel atteint son maximum à 24 mois et décline entre 2 et 7 ans. La densité synaptique dans le cortex visuel à la naissance est inférieure à 10 % du maximum, elle atteint son maximum vers l'âge de 6 mois et décroît jusqu'à 50 % entre les âges de 1 et 5 ans. Dans le gyrus angulaire et dans la région de Broca, la courbe d'augmentation et diminution de la densité synaptique se situe dans une zone d'âge intermédiaire entre le cortex préfrontal et le cortex visuel (Chugani et coll., 1987 ; Huttenlocher, 1992 ; Huttenlocher et Dabolkar, 1997).

Chez le singe rhésus où les échantillons de cortex sont recueillis dans des conditions plus contrôlées que chez les humains (Rakic, 1995 ; Rakic et coll., 1986), on assiste aussi à une augmentation de la densité synaptique commençant un peu avant la naissance, puis à une diminution vers l'âge de 2 mois ; mais on n'observe pas ou peu de décalage temporel entre régions. Cette différence entre les deux espèces peut être due à un artefact technique ou au

fait que les rythmes de maturation cérébrale sont plus rapides chez le singe rhésus, les différences d'horaires plus difficiles à repérer.

Les études par imagerie cérébrale sur l'enfant humain (tomographie par émission de positons à l'aide de fluorodésoxyglucose ou TEP avec FdG, Chugani et coll., 1987) montrent une maturation métabolique s'étalant sur quinze ans avec, dans l'ordre, une maturation des cortex visuel occipital et sensorimoteur, puis des cortex associatifs pariétal et temporal, les cortex préfrontaux maturant en dernier. Le développement de la gestion par les réseaux préfrontaux des *patterns* d'activités produits par les cortex postérieurs semble s'étaler sur toute l'enfance. Malgré la lenteur de ce développement, on observe que des réseaux de neurones corticaux sont très précocement actifs. Par exemple, malgré le caractère lent de la maturation postnatale des cortex associatifs et en particulier du cortex préfrontal dont l'ampleur du développement caractérise l'espèce humaine, on a observé que des réseaux du cortex associatif temporal et du cortex préfrontal sont impliqués dans des activités cognitives à un âge postnatal très précoce (par exemple, au cours de l'observation de *patterns* visuels complexes par le nourrisson de 2 mois (Tzourio-Mazoyer et coll., 2002). Ce fait suggère que la maturation fonctionnelle corticale se fait selon des règles plus complexes que région par région. C'est probablement la raison pour laquelle on peut observer dès l'âge de 6 mois un déficit dans certaines tâches attentionnelles précises chez des enfants qui ont subi une lésion cérébrale frontale périnatale (Johnson et coll., 1998).

Les différences de vitesse de maturation et d'organisation jouent probablement un rôle important dans la spécialisation fonctionnelle des cortex. On peut s'attendre à ce qu'un facteur toxique ou autre ait, selon la période de développement où il survient, des effets régionalement et fonctionnellement spécifiques.

Préorganisation neuronale et sensibilité à l'environnement

Une grande partie de l'organisation de base du système nerveux se déploie sans aucune influence de l'activité des cellules nerveuses. Une autre partie se déploie sous l'influence d'une activité spontanée engendrée par le système nerveux lui-même. Enfin, une autre partie est déclenchée ou modulée par l'interaction entre l'activité spontanée et les effets des *inputs* provenant de l'environnement de l'individu.

Par exemple, la forme et la fonction des neurones dans telle ou telle couche du cortex ou dans telle ou telle région cérébrale sont largement déterminées au début de leur migration (Rakic, 1995) ; la direction dans laquelle les axones et les dendrites poussent est déterminée avant l'activité des neurones. L'organisation corticale en unités fonctionnelles (tonneau, colonne) faites de plusieurs sortes de neurones ayant des fonctions différentes est largement préparée avant l'apparition d'une activité neuronale. Mais une partie importante de l'organisation de la connectivité des réseaux est dépendante de l'activité même des cellules nerveuses. Cette activité peut être engendrée et pilotée de

façon endogène et/ou par les *inputs* de l'environnement. Sans être un facteur suffisant de déclenchement de la croissance dendritique et de la synaptogenèse, certains événements de l'environnement interviennent dans la régulation de cette croissance, puis dans la stabilisation du fonctionnement synaptique.

On considère classiquement que les effets de l'environnement se distribuent entre deux pôles extrêmes selon qu'ils sont plus ou moins spécifiquement « attendus », « anticipés » par des propriétés spécifiques de l'organisation neuronale (Greenough, 1986). Cependant, ce qui est anticipé ou non par l'organisation neuronale dépend de l'âge et de l'expérience du cerveau considéré. Le cortex n'étant pas complètement mature à la naissance, un certain nombre de ses capacités neuronales ne peuvent apparaître que bien après la naissance. Par ailleurs, l'interaction avec l'environnement déterminant partiellement les compétences du cerveau, certaines formes d'organisation neuronale ne peuvent apparaître que tardivement. Ainsi, on peut distinguer les effets qui sont « attendus » (ou « anticipés ») par l'organisation même de certains aspects du système cérébral, qui sont nécessaires au développement normal du cerveau et dont la source est disponible sous une forme ou sous une autre dans tous les environnements, et les effets qui sont liés à des variations aléatoires des environnements et des histoires individuelles. Parmi les effets qui sont « attendus », il y a ceux qui le sont après aucune ou très peu d'interaction avec l'environnement : la saccade oculaire vers un stimulus présenté en périphérie requiert très peu d'exposition à la lumière et aux formes et on la voit apparaître dans les minutes suivant la naissance chez l'humain. Mais il existe beaucoup d'effets « attendus » ou « anticipés » par l'organisation neuronale qui sont le résultat d'autres effets antérieurs (voir par exemple le développement du langage). Les exemples ci-dessous sont empruntés au développement de la vision car c'est un domaine très étudié qui fournit les cadres conceptuels pour aborder des questions plus complexes du développement des réseaux des cortex associatifs et du développement mental.

Un premier exemple d'effets « anticipés » par le système nerveux est fourni par l'effet de la lumière sur la rétine lors de l'ouverture des paupières (à la naissance chez le nourrisson humain ou quelques jours plus tard pour d'autres espèces). La lumière déclenche une série d'activités neuronales et de mécanismes qui sans elle ne se déclencheraient pas. On peut aussi donner comme exemple, l'effet crucial des différentes orientations des contrastes lumineux dans le champ visuel sur les cellules du cortex visuel primaire au début du développement postnatal chez le primate. D'un côté, la stimulation par de la lumière ou par l'orientation des contrastes lumineux est nécessaire à la mise en route et à la modulation d'un certain type de fonctionnement des neurones du système visuel. D'un autre côté, la circuiterie qui relie la rétine aux corps genouillés et au cortex visuel anticipe les effets des stimulations dans la mesure où elle permet une organisation, stable d'un moment à l'autre et d'un individu à l'autre, des effets de l'environnement. Le développement de l'organisation

même du cortex visuel repose à la fois sur ses connections avec des réseaux sous-corticaux qui lui transmettent certains types de signaux, sur ses connexions avec les cortex voisins et sur l'occurrence de ces stimulations spécifiques et leurs effets.

Un autre exemple du premier type est celui de la spécialisation des cellules du cortex visuel dans leur prise en charge des signaux provenant des deux rétines. Les afférences géniculo-corticales en provenance des deux yeux font synapses sur les mêmes neurones de la couche 4 du cortex visuel. Au cours du développement, les axones géniculés provenant d'un œil disparaissent laissant la place aux projections venant de l'autre œil. Ainsi, se constitue dans le cortex une alternance de colonnes de cellules dominées par un œil et par l'autre œil. Ce modelage fin de l'architecture des réseaux par disparition de certaines connexions dépend de l'activité des neurones. On peut en effet bloquer la formation de colonnes en réduisant l'activité neuronale (Stryker et Harris, 1986). Ou encore, on peut engendrer une dominance oculaire anormale en obturant complètement un œil après la naissance (Wiesel et Hubel, 1965) ; l'œil préservé conserve alors plus de projections corticales que normalement. Ce type de modification de l'organisation du cortex visuel par obturation d'un œil n'est possible que pendant une période donnée du développement. L'activité spontanée et l'activité déclenchée par la lumière ont ainsi un effet sur l'organisation corticale.

Cependant, on peut d'une certaine manière remplacer la partie non spécifique de l'effet de l'*input* sensoriel par un facteur qui est lié à l'effet de cet *input*. Ainsi, en injectant du NGf *(Nerve growth factor*, un facteur trophique) dans le cortex visuel des petits rats dont la paupière est maintenue fermée, on empêche l'effet désorganisateur de l'*input* unilatéral et on maintient le cortex visuel dans un état plastique alors que l'effet de la fermeture des paupières est irréversible chez des ratons non traités avec du NGf (Fagiolini et coll., 1997). Les périodes de plasticité corticale en l'absence de stimulation périphérique diffèrent selon les compétences et les systèmes concernés : elles peuvent être plus ou moins longues (différentes fonctions visuelles élémentaires ont des périodes de plasticité différentes). Même dans ce domaine où le recours à l'expérimentation animale est relativement facile, tout n'est pas encore clair.

La spécialisation fonctionnelle d'un réseau peut être modifiée par certaines manipulations, même chez l'adulte. Dans le cortex visuel primaire (aire 17), certains neurones répondent préférentiellement à une orientation donnée d'une barre lumineuse ; les orientations possibles d'une barre lumineuse dans le champ visuel sont ainsi détectées par des neurones corticaux différents. On peut modifier chez l'animal adulte *in vivo*, la préférence d'un neurone cortical en amenant par iontophorèse ce neurone à répondre à une orientation d'une barre lumineuse à laquelle il ne répondait pas auparavant. Cette modification a des effets durables. Inversement, on peut supprimer la réponse préférentielle d'un neurone de façon durable (Frégnac et coll., 1992). Cet exemple de

modification de la sensibilité à l'orientation des neurones de l'aire 17 constitue une sorte d'équivalent de ce qui se passe pendant l'épigenèse du cortex visuel quand l'environnement offre aux cellules du cortex des stimuli orientés auxquels elles vont répondre préférentiellement. D'une part, les afférences et les connexions de ces cellules sont préorganisées pour recevoir et traiter l'information sur l'orientation qui leur vient des réseaux de neurones de la rétine et des corps genouillés ; d'autre part, elles sont préorganisées pour envoyer leurs propres signaux ailleurs vers des réseaux qui intègrent l'ensemble des signaux ainsi engendrés et qui peuvent les associer en en faisant des « contours » et des formes. Des mécanismes adaptés permettent que l'ensemble des cellules assurent une sensibilité à l'ensemble des orientations et l'organisation générale sera à peu près la même d'un individu à l'autre et entre espèces primates. Mais elles ne sont rigidement asservies à répondre à une orientation spécifique que par l'organisation de leur connexions et le poids synaptique. Elles peuvent « apprendre » à répondre à d'autres orientations si on modifie artificiellement le poids des synapses. Ceci veut dire qu'elles peuvent « en droit » traiter des signaux provenant d'autres orientations, mais que l'agencement des connexions les contraint à se spécialiser.

La privation d'une entrée sensorielle a un effet sur l'organisation corticale. De façon générale, l'absence de stimulation afférente à un cortex primaire entraîne des différences de connectivité par rapport à la normale. Par exemple, chez les adultes sourds de naissance, le cortex auditif répond à une stimulation visuelle périphérique alors qu'on n'observe pas de trace d'activité chez l'entendant dans ce cas (Neville, 1990 ; Neville et coll., 1998). Chez les aveugles de naissance, la simple stimulation des doigts ne provoque pas d'augmentation d'activité dans le cortex visuel. Mais une tâche de discrimination tactile augmente l'activité dans le cortex visuel chez l'aveugle de naissance alors que cette activité diminue chez les voyants effectuant cette même tâche. De même la lecture du braille augmente l'activité visuelle dans le cortex visuel des aveugles de naissance (Sadato et coll., 1996). Cette organisation du cortex visuel différente de celle du voyant semble être due à des rétroprojections venant des cortex associatifs polymodaux voisins plutôt qu'à des projections thalamo-corticales.

Quoi qu'il en soit, on pense que les stimulations reçues par le non-voyant ou le malentendant de naissance ne créent pas de nouvelles voies ou connexions neurales, mais préservent ou activent des connexions qui normalement disparaissent ou sont inhibées au cours du développement. Comme dans le cas de la spécialisation des cellules du cortex visuel cité ci-dessus, une partie des modifications qui surviennent au début de la vie et à différentes périodes plus tardives constituent des caractères fondamentaux de l'organisation corticale que l'*input* provenant d'un environnement « normal » est amené à confirmer ou sélectionner et qu'il ne peut modifier que très partiellement. Ainsi, un très grand nombre d'études ont révélé le jeu complexe des contraintes endogènes au cortex qui préorganisent cette spécialisation progressive, ainsi que des

contraintes exogènes nécessaires au déclenchement et à la mise en place de cette spécialisation fonctionnelle.

La possibilité de réorganisation corticale à la suite d'une modification de l'*input* ou de sa disparition n'est pas l'apanage de l'enfance. Malgré l'existence de « périodes sensibles » pour certains effets au cours du développement, les cortex primaires et secondaires demeurent plastiques pour certaines modifications même à l'âge adulte. La modification des *inputs* corticaux consécutive, par exemple, à la suppression d'un membre modifie l'organisation de l'activité neuronale dans la région corticale où parvenait l'*input* avant sa disparition (Kaas, 2000). L'activité des réseaux voisins envahit les réseaux privés de leur *input* originel. Cependant le *pattern* originel d'activation n'est probablement pas totalement aboli. En effet, plusieurs années après une section complète de la moelle (entre D6 et L1), on constate chez un adulte humain que les régions corticales motrices primaires correspondant aux mouvements d'un gros orteil peuvent être activées lorsque le patient imagine qu'il bouge cet orteil (Sabbah et coll., 2002).

Un exemple de programme de développement de l'organisation neurale « anticipant » une autre classe de variations environnementales est fourni par l'effet de la langue environnante sur le système cérébral impliqué dans l'utilisation des sons de cette langue et le développement du langage. L'organisation de certaines régions du cortex auditif et de ses afférences permet aux réseaux corticaux de réagir spécifiquement et différentiellement aux différents sons de toutes les langues. Mais seule la langue ou les langues présentes dans l'environnement du nourrisson seront apprises par celui-ci. Il n'existe certainement pas de préorganisations cérébrales pour chacune des langues en particulier, mais il existe une série de préorganisations cérébrales qui favorisent l'acquisition de n'importe quelle langue pourvu quelle soit présente dans l'environnement. Cette acquisition se fait à travers des réorganisations successives liées aux interactions avec l'offre de l'environnement rendues successivement possibles par les interactions antérieures. L'*input* sonore de la langue environnante laisse des traces qui peuvent être indélébiles et influencer à long terme la capacité à discriminer et à reproduire des sons étrangers (Werker et Tees, 1984). Notons cependant que le caractère indélébile de ces traces d'interactions précoces requiert que les stimuli ne disparaissent pas complètement de l'environnement de l'enfant : les enfants adoptés à différents âges dans un environnement langagier et culturel étranger par rapport à leur environnement d'enfance ne conservent pas nécessairement de traces auditives de leurs interactions langagières précoces.

Existe-t-il une préorganisation du cortex qui anticipe d'une certaine manière le principe commun aux organisations syntaxico-sémantiques de toutes les langues possibles tout en permettant l'acquisition de la langue présente dans l'environnement ? La réponse actuelle à cette question consiste à dire qu'il n'existe probablement pas un générateur cortical de syntaxe et de sémantique commun à toutes les langues, mais qu'il doit exister des contraintes fortes dans

l'organisation corticale au cours du développement du cerveau qui guident l'activité corticale dans la sélection et l'acquisition des événements pertinents dans le flux langagier environnant quelle que soit la langue (Neville, 1995 ; Mehler et Christophe, 1995 ; Mills et coll., 1997). Les contraintes de l'organisation cérébrale qui permettent le langage consistent probablement plus en un processus dynamique, une succession d'événements neuronaux qui interagissent successivement au cours du développement avec des aspects différents de l'environnement. Mais on ignore en quoi consistent ces contraintes. On sait néanmoins que l'interaction avec les sons d'une langue environnante n'est pas une phase nécessaire au développement du langage.

En effet, chez les sourds de naissance qui ont appris la langue des signes, on observe, au cours de la compréhension des phrases signées ou écrites, des activations des cortex impliqués dans le langage très semblables à celles qu'on observe chez les entendants avec des phrases orales ou écrites (Neville et Bavelier, 1998). De même, une lésion corticale dans une région, qui provoque une aphasie chez un entendant, provoque une aphasie de même type chez le sourd de naissance qui a appris la langue des signes (Hickok et coll., 1997 ; Hickok et coll., 1999). Le développement du langage requiert l'existence d'un *input* : la parole environnante. Mais l'organisation neuronale corticale générale impliquée dans le développement du langage est indépendante des caractéristiques physiques de cet *input* (auditif ou visuel).

Les réseaux corticaux susceptibles d'anticiper des propriétés d'organisation de certains événements de l'environnement (comme la langue) sont-ils situés dans une région unique du cortex, celle où on les observe normalement ? La réponse est négative. Les mêmes propriétés existent probablement dans diverses régions ou dans divers réseaux corticaux, bien qu'elles n'apparaissent pas nécessairement exactement au même moment dans toutes les régions. Ainsi l'imagerie cérébrale réalisée en TEP sur des adultes ayant présenté une très longue période de surdité totale montre qu'à la suite d'une implantation cochléaire des régions nouvelles en plus des régions normalement impliquées dans la perception des mots par l'entendant peuvent être recrutées (Giraud et coll., 2001). De même, en cas de lésions cérébrales précoces de régions normalement impliquées dans le langage, le langage peut se développer dans des régions habituellement non recrutées pour cette fonction dans l'hémisphère gauche ou dans l'hémisphère droit.

L'exemple suivant concerne l'autre extrémité du spectre des effets de l'environnement ; l'extrémité où il y a le moins d'anticipation possible de la part de l'organisation neuronale. Il s'agit des souvenirs personnels, tel celui d'une maison précise fréquentée pendant l'enfance. Le contenu de ce souvenir ne peut en rien être « anticipé » par l'organisation cérébrale. Cependant, l'évocation elle-même d'un souvenir d'enfance (qui peut aussi bien être un faux souvenir, vivace d'ailleurs) est rendue possible par un ensemble de mécanismes préorganisés (Markowitsch, 1995 ; Schacter, 1995 ; Tulving, 1995). La capacité qu'a le cerveau de conserver des traces très différentes d'un même

événement correspond à des mécanismes préorganisés. À partir d'un même événement, le cerveau fabrique d'une part un souvenir spécifique, et d'autre part il modifie la représentation catégorielle et prototypique de la classe d'événements concernés. Or cette représentation catégorielle ou prototypique joue un rôle crucial dans la formation même du souvenir. Ainsi, la rencontre d'un visage laisse le souvenir de ce visage, de cette rencontre et de ce en quoi ce visage diffère des autres déjà mémorisés et du prototype déjà constitué, mais elle modifie aussi le prototype représentatif des visages. Les représentations catégorielles ou prototypiques sont fabriquées par les cortex au cours des interactions avec l'environnement. Le cortex fabrique à la fois des représentations génériques et prototypiques d'un côté et des représentations d'exemplaires uniques (les souvenirs) de l'autre. Il marque des relations de différence et de ressemblance entre différents exemplaires et il n'efface pas le souvenir d'un exemplaire d'objet ou de situation au fur et à mesure qu'il crée une catégorisation ou un prototype englobant cet exemplaire (Warrington, 1985 ; Biederman, 1990 ; Farah, 1990). Par ailleurs, il faut que les réseaux neuronaux impliqués dans la représentation de soi-même soient connectés à ceux dont l'activité constitue le souvenir. Le caractère spécifique des souvenirs, l'existence d'une tonalité émotionnelle possible, ce sentiment évident (à tort ou à raison) de soi-même comme spectateur ou acteur d'un souvenir, supposent l'existence de mécanismes complexes de traitement et de conservation de l'information sous plusieurs formes. Ces mécanismes ne sont pas « appris », leur organisation n'est pas imposée par l'environnement au début de leur fonctionnement, mais largement préexistante. Ces mécanismes ne sont que très partiellement élucidés.

La vision d'expressions émotionnelles faciales est associée, chez les enfants et les adultes, à des corrélats élecrophysiologiques (potentiels évoqués de surface) dont certains ne diffèrent que selon le type d'expression et non selon le visage qui exprime l'expression (si les visages sont des visages d'inconnus). Chez les enfants maltraités, l'amplitude d'une onde positive particulière qui apparaît chez tous les enfants pour les expressions de colère est plus grande que chez les enfants non maltraités. Les expressions de peur et les expressions de bonheur ne donnent pas lieu à des différences entre enfants maltraités et non maltraités (Pollak et coll., 2001). Ceci montre que c'est la présentation d'exemplaires inconnus d'une catégorie de signaux familiers (ici les signes expressifs de colère), et non la présentation d'un souvenir spécifique, qui modifie l'activité électrophysiologique liée à l'histoire des interactions de l'enfant. Les corrélats neuronaux de la catégorisation des événements dépendent des capacités générales du cortex à catégoriser, mais on voit ici que ces corrélats sont aussi modulés par l'histoire individuelle de cette catégorisation.

Les activités corticales ne sont pas exclusivement déclenchées par des stimuli venant de l'environnement de l'individu. Elles sont aussi engendrées de façon endogène ; les cortex s'envoient des signaux et les transforment. La manière dont le signal est transformé par les réseaux de neurones est déterminée par la

nature des neurotransmetteurs et des neuro-modulateurs agissant sur les neurones, par l'architecture du neurone et l'architecture de ses connexions synaptiques, la source des signaux pour un ensemble donné de neurones (les afférences des réseaux) et la cible (les efférences des réseaux). Certaines de ces caractéristiques sont en partie préorganisées, d'autres en partie dépendantes de l'environnement.

Modifications de l'architecture neuronale par l'environnement

Les conséquences des privations sensorielles sur l'organisation corticale mentionnées ci-dessus démontrent l'effet de l'environnement sur l'architecture neuronale du cortex. On a recherché directement les sites neuronaux affectés par des modifications de l'environnement.

On observe des effets de l'environnement de l'individu au cours du développement au niveau dendritique (dans la structure de l'arbre, la longueur totale des dendrites, Volkmar et Greennough, 1972), sur le nombre de synapses par neurone (Turner et Greenough, 1983) et même, dans certains cas, la taille des neurones, ainsi que dans des éléments non neuronaux tels que les astrocytes ou les vaisseaux capillaires (Sirevaag et Greenough, 1987) (pour revue voir Juraska, 1990 ; Kolb, 1995). On sait qu'un environnement comportant des caractères plus stimulants qu'un autre environnement a des effets sur les caractéristiques des neurones corticaux. Par exemple, chez le raton, on note des modifications de la longueur totale des dendrites, de l'architecture de l'arborisation des dendrites, du nombre de synapses par neurone et même de la taille du neurone chez les ratons élevés dans un environnement enrichi en objets par rapport à ceux élevés dans des cages dépourvues d'objets (Juraska, 1990). Des éléments non neuraux sont également modifiés : augmentation des vaisseaux capillaires et de la taille des astrocytes.

Ces changements peuvent apparaître rapidement, par exemple, après quatre jours d'expérience dans un environnement enrichi (Wallace et coll., 1992). La modification de l'environnement affecte des régions du cortex concernées par les caractères modifiés ou par l'apprentissage induit. Ainsi, des rats entraînés à atteindre de la nourriture dans un tube présentent une augmentation des ramifications dendritiques des neurones pyramidaux de la couche V du cortex moteur contrôlant le mouvement du membre qui était mis en jeu. Ces modifications ne sont observées que dans l'hémisphère correspondant au membre entraîné et sont absentes dans l'hémisphère controlatéral (Greenough et coll., 1985 ; Kolb, 1995). Il faut noter que les apprentissages modifient beaucoup plus les réseaux des aires non primaires. Par exemple, dans la zone TE (une zone visuelle d'intégration) chez le singe, la spécialisation des réponses des neurones est une spécialisation en grande partie acquise au cours des apprentissages bien que cet apprentissage soit guidé et contraint par l'organisation de l'architecture neuronale des réseaux des cortex primaires et associatifs (Tanaka, 1993).

Ces données concernent le cerveau sain sans lésion. En cas de lésion cérébrale unilatérale du cortex correspondant à un membre, la surutilisation du membre ipsilatéral à la lésion ne semble pas toujours s'accompagner d'une croissance dendritique dans le cortex sain correspondant à cette surutilisation du membre (Jones et Schallert, 1994 ; Forgie et coll., 1996). Par ailleurs, on verra plus loin que la question de la plasticité fonctionnelle postlésionnelle est complexe.

On peut étendre ces résultats à l'humain. Par stimulation magnétique transcrânienne de l'aire corticale motrice des doigts, on peut repérer l'étendue de la représentation des doigts sur le cortex moteur. On a ainsi comparé la représentation des doigts sur le cortex moteur de personnes aveugles ayant appris le braille dans l'enfance et lisant 5 à 10 heures par jour avec la représentation des doigts sur le cortex moteur de personnes aveugles ayant appris le braille à l'âge adulte et l'utilisant moins d'une heure par jour. Chez ces dernières, on n'observe pas de différence entre les cartes des doigts des deux mains sur les deux hémisphères. Chez les aveugles grands lecteurs depuis l'enfance, on observe une représentation plus étendue des doigts de la main gauche sur le cortex de l'hémisphère droit que des doigts de la main droite sur l'hémisphère gauche. Cette même représentation est également plus étendue chez ces grands lecteurs que sur les cortex droit et gauche des personnes aveugles lisant peu le braille et depuis l'âge adulte seulement (en écriture braille, la main gauche joue un rôle critique) (Pascual-Leone et coll., 1993). Les mêmes résultats ont été obtenus pour la représentation des doigts de la main gauche (mais pas du pouce gauche) sur le cortex somesthésique chez les violonistes. La taille de la représentation de la main gauche est d'autant plus grande que le début de l'apprentissage a été précoce (Elbert et coll., 1995). On constate ainsi une augmentation des connexions actives avec l'exercice. On ignore si le plus grand nombre de neurones affectés à la commande motrice des doigts résulte d'une création de synapses avec l'exercice au cours du développement chez l'enfant entraîné, ou bien d'une mise en œuvre de synapses restées silencieuses ou encore de la désaffectation de synapses avec le non-exercice chez l'enfant peu entraîné.

D'autres aspects du développement neuronal peuvent être liés à des stimulations de l'environnement plus ou moins spécifiques. Par exemple, chez les nourrissons rats qui sont fréquemment léchés, *groomés* et nursés par leur mère, on observe une augmentation de l'expression du récepteur NMDA (N-méthyl D-aspartate) et du BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*), une augmentation de l'innervation cholinergique de l'hippocampe et de meilleures performances d'apprentissage et de mémoire spatiale (activités cognitives qui impliquent l'hippocampe chez le rat) par rapport aux ratons moins nursés (Liu et coll., 2000). Il faut noter cependant un point important : tous les ratons nouveau-nés ne sont pas sensibles aux variations de nursing (Liu et coll., 2000).

A l'heure actuelle, on ignore l'origine d'un certain nombre de caractéristiques de l'architecture neuronale qui caractérisent les différences entre diverses

zones corticales. Par exemple, on ignore dans quelle mesure la plus grande complexité des arborisations dendritiques dans les régions associatives par rapport aux régions primaires est liée ou non aux interactions avec l'environnement (Jacobs et coll., 2001).

En résumé, tout facteur susceptible, *in utero* ou en période postnatale, de ralentir, accélérer ou modifier la croissance dendritique et synaptique et la stabilisation synaptique, sélectivement dans un ensemble de réseaux, ou de façon globale, pourra avoir des effets sur tel ou tel mécanisme spécifique de traitement du signal selon le moment où survient ce facteur, ou bien des effets plus ou moins spécifiques, plus ou moins localisés sur des mécanismes de traitement. Il peut en résulter un déficit ou un don, une anomalie de conduite, ou bien une particularité individuelle non handicapante (neutre) dans un ensemble de compétences ou au niveau cognitif général. On est loin d'être capable de détecter toutes les anomalies de maturation et d'organisation cérébrale corrélées aux troubles mentaux et des conduites. Une fois l'anomalie de fonctionnement mental repérée comportementalement, on sait souvent en détecter des corrélats cérébraux (voir plus bas). Mais on ne sait pas encore repérer *in utero*, ou au moins très précocement, les corrélats éventuellement annonciateurs de ces anomalies. C'est la raison pour laquelle on croit souvent que les anomalies mentales survenant après quelques mois ou années de vie sont liées aux interactions avec l'environnement postnatal. Si les mauvais traitements, comme les habitudes culturelles d'ailleurs, laissent des traces dans le cerveau de l'enfant et donc dans son comportement, traces repérables la vie durant, il existe aussi beaucoup d'anomalies mentales et comportementales qui ne proviennent pas des interactions postnatales, mais d'anomalies du développement cérébral *in utero*.

Signification spécifique d'un événement et effets non spécifiques

Un événement ou une série d'événements survenant dans l'environnement d'une mère peuvent avoir un effet spécifique sur le cerveau du fœtus sans que la signification de l'événement soit perceptible par l'enfant. Selon le moment où surviendront les effets d'un stress de la mère, selon la durée, certaines régions ou certains réseaux de neurones spécifiques du cerveau du fœtus pourront être affectés, parce que dans un état de maturation qui les rend sensibles à des facteurs biochimiques résultant du stress de la mère ; d'autres régions ne seront pas touchées soit parce qu'elles n'ont pas encore atteint un état de maturation les rendant sensibles, soit parce que n'étant déjà plus dans cet état. Bref, le stress maternel s'il a un effet sur le cerveau du fœtus (ce qui est loin d'être toujours le cas) peut avoir un effet cognitif ou émotionnel spécifique, non pas parce que la mère transmet au fœtus une information sur la signification des événements stressants, mais parce que l'effet du stress est survenu à une période donnée de la maturation de structures cérébrales susceptibles d'être modifiées par les mécanismes neuromodulateurs et biochimiques du stress maternel. Les effets de corticostéroïdes sur le cerveau de celui qui les produit

sont mieux connus que leurs effets sur le cerveau du fœtus d'une mère stressée (pour revue, voir Korte, 2001).

À la variabilité des effets du stress maternel liée à la période de développement du cerveau du fœtus, il faut ajouter d'autres facteurs endogènes de l'organisation cérébrale. Tous les cerveaux ne sont pas sensibles de façon identique aux hormones du stress. Chez les singes *Rhésus* par exemple, on observe une corrélation inverse entre le niveau de cortisol en période juvénile et la dominance de la main droite en période adulte. Autrement dit, il existe une relation entre la réactivité au stress et certains aspects de l'organisation cérébrale traduits par la spécialisation hémisphérique chez les primates (Westergaard et coll., 2001).

Les paroles adressées au jeune nourrisson ont aussi des effets non spécifiques. La parole adulte adressée aux jeunes nourrissons n'a pas d'effet par l'intermédiaire des significations lexicales qu'elle véhicule. Toutes les recherches sur le début de la compréhension du langage montrent que la segmentation des mots en compréhension commence à peine à 6 mois de vie (Jusczyk et coll., 1999). En revanche, l'effet calmant de la voix humaine (dont certaines composantes sont perçues déjà en fin de gestation), ou encore l'effet « contagieux » des cris des nourrissons voisins suggèrent fortement l'existence d'effets « positifs » ou « négatifs » non spécifiques de certaines catégories de stimulations auditives provenant des voix. On sait que certaines stimulations tactiles ont des effets analgésiques ou calmants chez le raton et chez le nourrisson humain par exemple, comme le sucrose ou certains composants du lait maternel (Blass et coll., 1996 ; Blass et coll., 1995). Certains aspects modulés de la voix humaine dans les fréquences hautes pourraient aussi avoir des effets positifs calmants ou euphorisants liés aux mécanismes biochimiques des récepteurs et à la période où débute cette sensibilité auditive.

On admet ainsi que les ensembles de neurones modifient certains aspects de leur architecture et de leur fonctionnement en fonction de l'*input* de l'environnement. Mais, ils ne peuvent pas être modifiés par n'importe quel *input* à n'importe quel moment du développement, ni transformer un *input*, ni associer ensemble deux *inputs* quelconques à n'importe quel moment. La succession des événements du développement du cerveau et de sa maturation impose des contraintes aux interactions avec l'environnement, effets plus ou moins locaux, plus ou moins généraux. La lecture des effets de l'environnement sur l'organisation cérébrale requiert des techniques d'étude et de preuve complexes.

Compétences précoces et effets de l'environnement

L'ensemble des modifications imposées par l'environnement ou par la manipulation par l'expérimentateur des facteurs de couplage activité neuronale/stimulus s'inscrit à l'intérieur de contraintes multiples liées à

d'autres aspects de l'organisation cérébrale. Il ne s'agit donc pas de savoir si une fonction mentale est acquise ou innée, mais de déterminer quels mécanismes cérébraux interagissent à quel moment du développement avec quels aspects de l'environnement.

Effets de l'environnement « cognitif » ou « affectif » sur l'organisation des cortex associatifs

On a principalement cité ci-dessus des modifications des connexions neuronales par l'environnement au niveau des cortex primaires ou secondaires dont le début du fonctionnement est relativement préorganisé au moment de la naissance. Cependant, le cerveau adulte n'interagit pas seulement avec des molécules ou des ondes lumineuses, il interagit aussi avec des événements « signifiants » sonores, visuels, plurimodaux, avec des objets, des paroles, des croyances, des sentiments, parce qu'il a développé des systèmes pour interagir avec ces objets ou événements. De plus, le cerveau peut augmenter ou diminuer sa sensibilité à tel secteur ou catégorie » de stimulations, pendant telle ou telle période de temps.

Il est techniquement plus difficile d'étudier les activités de réseaux de neurones dans les cortex associatifs en relation avec des situations complexes. Les cortex associatifs sont avant tout contraints essentiellement par l'organisation de leur connectivité interne, par les afférences qu'ils reçoivent d'autres cortex et les efférences qu'ils leurs envoient. On admet qu'ils sont l'outil d'adaptation par excellence à l'environnement, puisqu'ils en forgent les représentations. En ce sens, ces cortex seraient les plus sensibles, les plus modelables par les événements de l'environnement tels qu'ils sont filtrés et modifiés par les cortex primaire et secondaire. Cette plasticité serait d'autant plus importante que le développement postnatal est lent chez l'homme. Malgré tout, il faut accepter l'idée qu'il existe des contraintes qui font que le cerveau d'une espèce a des compétences différentes de celui d'autres espèces. Ainsi, le cerveau humain a des compétences différentes de celles du cerveau d'autres grands primates. Les cortex associatifs contribuent à ces différences.

Pendant des décades, on a décrit l'ensemble des compétences cognitives, sociales, affectives comme résultant exclusivement des effets de l'environnement (de l'éducation) sur les cortex associatifs. Le caractère « instructif » de l'environnement n'est évidemment pas à exclure, mais les recherches expérimentales montrent qu'on ne peut pas attribuer à l'environnement un rôle tout-puissant. Deux remarques sont essentielles.

Méthodologiquement les préorganisations neuronales faciles à mettre en évidence sont celles qui sont présentes dès la naissance et se traduisent par des compétences précoces suffisamment semblables à celles de l'adulte pour qu'on les identifie. Mais il existe aussi des préorganisations qui émergent plus tard, issues ou non des premières interactions entre le cerveau et des propriétés très généralement présentes dans l'environnement.

On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune notion sur l'organisation des réseaux du cortex associatif jouant un rôle dans une compétence donnée. Aujourd'hui, le seul moyen d'étudier les préorganisations des cortex associatifs (comment ils anticipent les propriétés des signaux qu'ils reçoivent, comment ils les transforment et les associent et comment les variations de l'environnement les affectent) consiste en l'analyse des comportements et des représentations mentales que l'on induit ou mobilise par des consignes et des tâches chez l'adulte d'abord, chez l'enfant ensuite.

Trois groupes de techniques apportent les informations principales dont on dispose à l'heure actuelle :

- la psychologie cognitive et la neuropsychologie, en étudiant systématiquement les effets des lésions corticales chez l'adulte et l'enfant à l'aide de situations expérimentales précisément contrôlées et reproductibles, ont permis de disséquer des activités mentales en sous-mécanismes différents susceptibles d'être altérés indépendamment les uns des autres ;
- l'imagerie cérébrale fonctionnelle réalisée pendant des tâches mentales sur des volontaires sains a permis d'abord de vérifier le bien-fondé des résultats obtenus par la neuropsychologie et la psychologie expérimentale et ensuite d'explorer les relations cerveau/activités mentales de façon plus systématique que ne le permettent les lésions cérébrales. Mais le niveau d'observation ne permet de révéler que la localisation des réseaux et non leur microstructure ;
- les enregistrements unitaires ou de l'activité de plusieurs neurones corticaux simultanément chez le singe pendant des tâches mises au point en psychologie cognitive ont permis de repérer des populations de neurones plus spécifiquement impliquées dans la détection ou l'identification de tel ou tel événement complexe de l'environnement (voir plus haut). Ces études donneront accès à une compréhension du codage neuronal. Les enregistrements corticaux réalisés chez l'homme au cours des explorations précédant une intervention chirurgicale pour l'épilepsie permettent également d'accéder à certaines données.

Les cortex associatifs postérieurs impliqués dans la représentation de l'environnement pourraient être ceux dont les activités sont le plus influencées et modulées par les propriétés du monde extérieur. Et pourtant la manière dont ces cortex traitent, représentent, catégorisent, comparent, hiérarchisent, cloisonnent ou composent les signaux de l'environnement est largement contrainte par l'organisation neuronale des cortex. L'exemple des anomalies corticales liées à la dyslexie, c'est-à-dire à un déficit dans une invention technique dont l'apparition est datable dans l'histoire de l'humanité, montre bien que la possibilité de l'écriture syllabique ne fait qu'exploiter une organisation neuronale qui la rend possible à un moment donné du développement cortical. Quand cette organisation est défectueuse dans le cerveau, l'individu présente un déficit dans l'apprentissage de la lecture (Georgiewa et coll., 1999 ; Seki et coll., 2001).

Le cortex préfrontal constitue un cortex associatif particulier en ce sens qu'il a le rôle de gestionnaire d'un certain nombre de caractéristiques temporelles des

traitements, de la variation possible des filtrages des *inputs* sensoriels et probablement des *inputs* d'un cortex vers l'autre, des *outputs*, du maintien dans une mémoire provisoire d'information qui vient d'être produite (ou reproduite) par d'autres cortex, d'activation sélective ou d'inhibition provisoire de l'activité des réseaux... Il est particulièrement difficile dans l'état actuel de nos connaissances d'imaginer le type d'événements ou de stimulations extérieures qui pourraient jouer un rôle dans son organisation postnatale. Comme tous les autres cortex associatifs, son organisation synaptique peut être en partie modelée par les activités provenant des autres cortex primaires et associatifs. On commence à connaître un peu les effets qu'il a sur les autres cortex une fois qu'il est fonctionnel, mais on ignore dans quelle mesure les autres cortex ont un effet organisateur sur lui au cours du développement bien que son développement soit plus lent que celui du reste des cortex. Quoi qu'il en soit, il apparaît peu probable que l'organisation des opérations et de la connectivité du cortex préfrontal soit dictée directement par l'environnement de l'individu. Il est plus plausible de penser qu'elle est largement dictée par des signaux endogènes à ce cortex et par les activités des cortex qui lui sont liées, dont il reçoit les signaux et sur lesquelles il peut agir.

Principales techniques d'étude des compétences mentales chez le très jeune enfant

Notre compréhension du développement mental du nourrisson et du jeune enfant a fait des progrès considérables à partir du moment où on a cessé de croire que les capacités motrices, et plus précisément manuelles, du nourrisson sont susceptibles de nous informer correctement sur sa vie mentale. Des techniques d'étude de ce que le nourrisson perçoit, comprend et ressent ne reposant pas sur les compétences motrices des mains, des bras et du tronc ont été développées à partir des années soixante.

Les techniques comportementales d'étude des compétences mentales du nourrisson et du très jeune enfant reposent pour la plupart sur des phénomènes d'habituation/déshabituation, préférence pour la nouveauté, préférence visuelle ou auditive, conditionnement opérant d'une réaction. Les mesures portent sur les durées de fixation visuelle ou la fréquence de succion non nutritive, des réponses d'orientation de la tête ou du regard, des réponses mettant en jeu des mouvements élémentaires des membres. Par ailleurs, des méthodes d'observation éthologique classiques permettent d'étudier les conduites d'échange et d'interactions sociales dans des situations bien contrôlées.

La détection de la nouveauté est une capacité mentale fondamentale de tous les mammifères. Chez l'adulte humain, les études par imagerie cérébrale ou potentiels évoqués révèlent que la détection de la nouveauté est réalisée par un réseau impliquant le cortex préfrontal, les cortex associatifs postérieurs et l'hippocampe (Knight et Nakada, 1998). On ignore dans quelle mesure les

 mêmes structures neuronales sont mises en jeu chez le nouveau-né et le

nourrisson au cours de l'habituation visuelle ou auditive suivie de déshabituation ou de préférence pour le stimulus nouveau. On a écarté l'idée que le phénomène d'habituation visuelle chez le nouveau-né se situerait au niveau de la rétine (Slater et coll., 1983). On sait que la durée d'habituation augmente avec la complexité des stimuli ce qui montre qu'elle est sensible à la complexité ; que les nourrissons atteints de trisomie 21, de microcéphalie ou d'anencéphalie ne présentent pas d'effet de préférence pour le stimulus nouveau (la question de l'existence de processus d'habituation/déshabituation chez ces enfants à la naissance est discutée). Enfin, les mesures d'habituation sont prédictives dans une certaine mesure de performances cognitives de 2 à 12 ans (pour une revue, Bornstein, 1998). La préférence pour la nouveauté chez les nouveau-nés humains existe même lorsqu'un délai de quelques minutes est interposé entre l'habituation et le test de préférence (Pascalis et de Schonen, 1994) ou des délais de 24 heures (Pascalis et coll. 1998). Chez l'adulte, la possibilité de reconnaître un événement après un délai de 2 minutes traduit la mise en jeu de structures de mémorisation à long terme (Knight et Nakazda, 1998) ; mais on ignore s'il en va de même chez le nourrisson humain. Les mécanismes du phénomène de préférence pour la nouveauté dès la naissance chez le nouveau-né humain restent à éclaircir. Mais, on considère dans l'ensemble qu'à partir de l'âge de 6-8 semaines, ou même avant la naissance, il existe suffisamment de réseaux corticaux fonctionnels pour qu'on admette une base corticale aux phénomènes d'apprentissage et d'interaction avec l'environnement. Néanmoins, au tout début du développement postnatal, on ignore dans quelle mesure les réactions à la nouveauté ne reflètent que la rémanence temporaire d'une activité corticale ou bien aussi l'intervention de systèmes limbiques mnésiques à plus long terme.

Les techniques d'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs sont utilisées couplées avec des tâches cognitives dès les premiers jours après la naissance et plus souvent à partir de 3 mois.

Ainsi, outre la compétence fondamentale à rechercher les règles qui relient ces activités aux événements de l'environnement, à apprendre et à repérer la nouveauté, des compétences plus spécifiques ont été mises en évidence qui semblent reposer sur des systèmes partiellement préorganisés parce qu'elles ne requièrent que très peu d'interactions avec l'environnement pour se manifester. Il s'agit de la discrimination des sons du langage, de la reconnaissance de la voix de la mère, de l'orientation préférentielle vers les visages ou vers un visage schématique (Goren et coll., 1975 ; Johnson et coll., 1991 ; Valenza et coll., 1996 ; Farroni et coll., 2002), des conduites d'imitation (Meltzoff et Moore, 1977, 1983 ; Fontaine, 1984). Cependant, en ce qui concerne ces dernières, elles sont contestées jusqu'à l'âge de 2 mois (Anisfeld et coll., 2001).

L'effet de l'environnement sur le cerveau du fœtus en fin de gestation est mis en évidence en période postnatale par l'existence de traces d'interactions prénatales avec quelques aspects de l'environnement mécanique et sonore.

Les nourrissons âgés de 2-3 jours préfèrent (tètent plus pour obtenir le stimulus) une version grave de la voix (voix filtrée, plus proche de la voix passant *in utero* (Moon et Fifer, 1990). L'exposition du fœtus à une stimulation auditive prolongée peut induire des préférences postnatales : les nourrissons préfèrent en période postnatale une suite de sons vocaux produits à haute voix par la mère tous les jours pendant les six dernières semaines de grossesse, à une suite nouvelle de sons vocaux lue par la mère. Il en va de même pour une berceuse (De Casper et Fifer, 1980 ; Lecanuet, 1998 ; Lecanuet et coll., 1999 ; Kisilevsky et Hains, 1999 ; Kisilevsky et Hains, 2000 ; pour revue voir Lecanuet 2000). Il faut noter qu'on ignore dans quelle mesure les stimulations auditives prénatales ont un effet pertinent et durable sur l'organisation du cortex auditif.

De même, les interactions postnatales laissent rapidement des effets dans le cerveau, effets dont la durée ne semble pas très longue si la stimulation n'est pas entretenue. Ainsi, quelques heures après la naissance, on observe une discrimination entre la voix de la mère et une voix féminine étrangère et, vers l'âge de 24 heures, une durée de fixation visuelle plus longue pour la tête-visage de la mère que pour la tête-visage d'une étrangère (Bushnell et coll., 1989 ; Pascalis et coll., 1995). De même, la durée de fixation visuelle s'allonge s'il s'agit d'une tête-visage totalement nouvelle par rapport à une autre tête-visage un peu plus familière (familiarisation d'environ une minute) (Pascalis et de Schonen, 1994).

La durée des traces laissées par les événements pendant les premières semaines de vie semble courte telle qu'elle est testée par des techniques de préférence visuelle ou de succion non nutritive. Mais cela ne signifie pas que les effets à long terme soient absents. Les stimuli ont un rôle activateur de certains réseaux et cet effet d'activation est probablement fonctionnel et organisateur même si le stimulus original ne donne pas lieu ensuite à une reconnaissance. On connaît mieux les performances de mémoire de reconnaissance proprement dite à partir de l'âge de 3 mois qu'avant cet âge (pour revue, Rovee-Collier et Gerhardstein, 1997 ; Pascalis et coll., 1998).

Les effets des traces laissées par les interactions ponctuelles (les événements) sont au moins de deux sortes.

Une partie des traces laissées par les interactions ponctuelles semble assez rapidement constituer des catégories perceptives ou des prototypes. Le cortex fabriquerait des prototypes servant d'outils de mesure par rapport auxquels les événements nouveaux seraient comparés. Un prototype serait modifié continuellement et progressivement par l'intégration de nouveaux exemplaires assez semblables. Les phénomènes de catégorisation perceptive et de prototypage sont bien documentés pour les sons de la langue (Kuhl, 1993), pour les visages et pour toutes sortes d'objets (Mareschal et Quinn, 2001). Il existe un débat sur l'importance du rôle de l'environnement et de l'apprentissage dans la formation des représentations « conceptuelles » élémentaires du monde (causalité, physique élémentaire, petits nombres). On sait mettre en évidence

l'existence d'une forme de connaissance du monde physique et arithmétique élémentaire chez le nourrisson entre 2 et 12 mois (Spelke, 2000). Mais la part des apprentissages précoces dans cette connaissance est en discussion. Il faut noter que, même si l'interaction avec les événements physiques est nécessaire au développement de ce savoir implicite, il est exclu qu'il soit imposé par la structure du seul environnement au fonctionnement neuronal sans contraintes neurales préalables. De même, on met en évidence chez le nourrisson des dispositions très précoces à certaines formes d'interactions avec les congénères (adultes ou non).

Dans le cas des visages et des sons du langage, il existe une période du développement où les prototypes fabriqués par le cerveau ne sont plus transformables, c'est-à-dire que l'occurrence de nouveaux exemplaires d'une catégorie n'est plus susceptible de modifier le modèle moyen de la catégorie (le prototype). Si les nouveaux exemplaires sont trop différents des exemplaires ayant servi à fabriquer le prototype, ils ne seront pas intégrés au prototype et seront mal discriminés entre eux : voir la disparition de la discrimination des sons étrangers à la langue environnante vers l'âge de 10-11 mois (Werker et Tees, 1984) ; voir l'effet dit de « l'autre ethnie » à l'âge de 5-7 ans (Chance et coll., 1982). Les catégorisation, et prototypages servent ainsi d'outils d'analyse, de filtres et de modèles. D'autres catégories d'événements pourraient être l'objet de catégorisations et de prototypages (par exemple, les échanges sociaux...).

Compétence adulte, forme précoce d'une compétence, modularité

Une question cruciale se pose concernant les relations entre les conduites précoces et la suite du développement. Dans quelle mesure les conduites précoces sont-elles les « ancêtres », les prémisses nécessaires de conduites leur ressemblant, mais plus modulées et d'apparition plus tardive ? Dans quelle mesure l'exercice des conduites précoces est-il nécessaire au développement normal de conduites ultérieures ? Cette question concernant les ancêtres précoces des conduites adultes est toujours très débattue. On lui consacrera les paragraphes suivants.

Forme précoce d'une compétence : la question de la filiation des compétences

Une des grosses difficultés dans les études sur les pathologies développementales vient du fait qu'on a peu de critères pour identifier les prémisses, les ancêtres comportementaux, d'une compétence ou d'un dysfonctionnement. Comment peut-on identifier un ancêtre comportemental ? La perception des sons du langage par un nouveau-né est-elle l'ancêtre de ses compétences de langage ? On sait par exemple que, dès les premiers jours de vie, des caractéristiques des potentiels évoqués cognitifs auditifs associés à des sons du langage peuvent signaler des difficultés dans le développement de la parole plusieurs années plus tard. Deux composantes des potentiels évoqués auditifs de surface

enregistrés à la naissance en réponse à des sons du langage sont relativement prédictives des niveaux de performances au *McCarthy verbal index* à l'âge de 3 ans et de 5 ans : une composante survient entre 80 et 240 msec, l'autre aux environs de 664 ms (Molfese et Molfese, 1997 ; Molfese et coll., 1999). Est-ce à dire que la perception des sons du langage dans les premiers mois de vie et l'activité neurale qui en est le substrat sont les ancêtres précoces du langage ? Cette phase précoce est-elle nécessaire au développement du langage ?

Les implants cochléaires posés vers l'âge de 2 ans chez des enfants sourds congénitaux permettent à ces enfants de développer une perception et une production du langage oral. Ceci montre que l'expérience auditive de la parole dans la première année (sinon plus) n'est pas une condition nécessaire du développement du langage. Cependant, il faut noter que l'efficacité de l'implant sera d'autant plus grande que l'enfant n'était pas totalement sourd. On ignore l'âge auquel un implant ne permet plus après surdité totale congénitale de développer du langage (Tyler et coll., 2000). Par ailleurs, si on peut considérer la perception des sons du langage dans les premiers mois de vie comme l'une des composantes ancêtres de la langue qui sera pratiquée, on sait aussi que l'utilisation précoce par l'enfant sourd de naissance d'une langue signée ne modifie pas la localisation corticale des réseaux impliqués dans le langage bien que dans ce cas leur *input* soit visuel et non pas auditif (voir plus haut, Hickok et coll., 1997 ; Hickok et coll., 1999). Le développement de la production et de la compréhension d'une langue maternelle n'exige pas une entrée auditive, il admet aussi une entrée visuelle. Ainsi, les entrées auditives et l'activité de traitement qui y est liée ne sont pas l'ancêtre nécessaire au développement du langage et la grande précocité de l'activité auditive des sons du langage n'est pas non plus nécessaire au bon développement ultérieur de ce traitement. Ceci signifie que les propriétés de l'organisation neuronale qui permettent le langage ne se situent pas, ou tout au moins pas seulement, dans la nature auditive de l'*input*, ni dans la plasticité corticale précoce. Cependant, une perturbation précoce du traitement des sons du langage sans surdité totale peut conduire à une anomalie de compréhension et de production du langage.

Une difficulté dans la recherche des ancêtres comportementaux vient du fait que les antécédents ou les ancêtres de compétences précoces ne sont pas toujours les formes élémentaires ou schématiques des compétences plus tardives. Par exemple, un schéma de visage fait d'un ovale blanc et de trois carrés noirs (2 yeux, 1 bouche) attire l'attention du nouveau-né dans les minutes suivant sa naissance un peu plus longtemps qu'un schéma différent, toutes choses étant égales par ailleurs (contraste, amplitude du signal, fréquence spatiale) (Goren et coll., 1975 ; Johnson et coll., 1990 ; Valenza et coll., 1996 ; Simion et coll., 1998). De plus, le nouveau-né semble pouvoir détecter dans une certaine mesure le contact œil/œil (Farroni et coll., 2002). Cette préférence peut être interprétée comme la forme précoce, le précurseur ou l'ancêtre de la reconnaissance des visages. Mais, au même âge, l'attention

visuelle du nouveau-né est attirée par des caractéristiques visuelles qui sont présentes à la fois dans les visages et dans de nombreuses autres configurations que les visages. Ainsi, le nouveau-né fixe visuellement plus longtemps les contrastes horizontaux que verticaux ; il est sensible à un gradient vertical où le maximum de contraste horizontal se trouve en haut du champ visuel plutôt qu'en bas (Simion et coll., 2000b). Ces « préférences » visuelles pourraient être dues à l'état de maturation de certaines cellules et réseaux du cortex visuel primaire. L'effet de préférence pour les visages serait alors un effet temporaire, résultant non pas de la reconnaissance du faciès, mais d'un état temporaire de fonctionnement sous-cortico-cortical visuel fondé sur la plus grande précocité de la réactivité de certaines cellules corticales. Du point de vue fonctionnel, cela ne change rien : ce système assure un biais statistique de l'attention visuelle sur les visages qui fait que le nourrisson est ainsi exposé à la configuration « visage » un peu plus souvent qu'à d'autres configurations ; ceci permettrait éventuellement que des réseaux apprennent cette forme générale. S'il fonctionne comme nous venons de le décrire, il ne faut pas prêter à ce phénomène de préférence pour les visages chez le nouveau-né plus que ce qu'il peut dire. La préférence précoce pour le schéma de visage ne traduirait pas une « reconnaissance » du faciès humain à la naissance. On sait en tout cas que l'exercice de cette préférence dans les six premiers mois de vie n'est pas nécessaire pour développer une capacité à reconnaître des visages. En effet, les enfants nés avec une cataracte opaque bilatérale développent une capacité performante de reconnaissance des visages après la pose de lentilles, que l'opération ait lieu à 6 ou à 12 mois.

Si l'expérience visuelle des visages pendant les premiers mois de vie n'a pas d'effet sur la capacité à reconnaître des visages ultérieurement chez les enfants opérés d'une cataracte bilatérale entre l'âge de 2 et 12 mois, on sait cependant que la privation d'expérience visuelle dans cette période modifie l'information visuelle qui est traitée sur les visages. En effet, chez ces enfants privés de vision pendant les 2 à 12 premiers mois de vie, le traitement des visages, vers l'âge de 6-7 ans et plus tard, diffère de celui des enfants normo-voyants par le type d'information visuelle traitée. Cette différence n'est pas due aux limitations de la vision liées à l'usage d'une lentille sans cristallin. Elle semble liée à l'absence d'expérience avec les visages durant les trois premiers mois de vie (Geldart et coll., 2002). De même, l'expérience auditive de la langue parlée dans l'environnement a un effet à long terme sur la perception des sons du langage. Un adulte n'entend plus la différence entre certains sons d'une langue qui sont très différents de la langue de son environnement. Ce phénomène apparaît dès l'âge de 9-11 mois (Werker et Tees, 1984). Mais on a montré récemment que, tout en perdant la capacité de discriminer explicitement entre deux sons non représentés dans sa langue d'origine, l'individu ne perd pas toute sensibilité à cette différence comme le montre l'enregistrement de potentiels évoqués au cours de l'audition de ces sons (Rivera-Gaxiola et coll., 2000). Ainsi, il n'y a pas de perte des capacités initiales de discrimination, mais réorganisation ou organisation différente de ces capacités vers la fin de la première année de vie.

De même, on ignore dans quelle mesure l'attention spontanée portée par le nourrisson au nombre d'éléments d'une collection d'objets et la perception du nombre d'une collection (petits nombres) entre 4 et 8 mois serviront ou non au développement de la numération ultérieurement (Spelke, 2000). La même interrogation est valable pour l'anticipation d'un certain type de phénomènes physiques chez l'enfant de 2 à 6 mois (Spelke et Dehaene, 1999). Dans l'ensemble, on ne connaît pas le lien de filiation entre les compétences précoces du nourrisson et les compétences ultérieures.

Cette question est particulièrement cruciale pour la compréhension des effets des états mentaux des parents sur l'enfant. Par exemple, normalement un nourrisson âgé de 2 mois s'attend à une certaine alternance entre l'activité de son vis-à-vis et la sienne propre au cours d'un « dialogue ». On peut expérimentalement vérifier la précision de cette attente en introduisant un décalage temporel (grâce à un subterfuge technique vidéo) entre l'intervention de la mère et celle de l'enfant au cours d'un « dialogue ». Lorsqu'on introduit un décalage temporel de quelques secondes, l'enfant normal de 2 mois se détourne du dialogue (Murray et Trevarthen, 1985 ; Nadel et coll., 1999). Or ce détournement ne s'observe pas chez l'enfant de mère dépressive à l'âge de 2 mois (Nadel, 2000). En admettant que cette anomalie de conduite soit le résultat de l'anomalie des conduites maternelles à l'égard de l'enfant (ce qui n'est pas démontré), on n'a, à l'heure actuelle, aucune indication que la conduite normale précoce est un ancêtre des conduites et attitudes mentales affectives et sociales plus tardives et que son anomalie peut avoir des conséquences à long terme. On sait cependant par des tests de développement très généraux du niveau atteint à 6 mois par des enfants de mères dépressives, que les scores de développement moteur sont plus faibles chez les enfants de mères modérément dépressives que chez les enfants de mères non dépressives, alors que d'autres facteurs n'ont pas d'effets directs comme par exemple l'allaitement au sein comparé au biberon (Galler et Harrison, 2000). Une analyse récente de la littérature (Martins et Gaffan, 2000) sur les réactions d'enfants âgés de 4 ans de mères déprimées à une situation test standardisée dite de l'» étranger » montre un effet de la dépression maternelle sur la conduite de l'enfant dans cette situation. Ceci suggère l'existence d'un effet du déficit d'interaction sociale de la mère dans un domaine de compétence sociale chez l'enfant. Si la question visée par cette étude (caractère *secure* ou non de l'attachement) est plus précise que celle abordée par des tests généraux de développement moteur, si le test est certainement plus opérationnel qu'un test général, il faudrait plus de recherches pour examiner les mécanismes en jeu. La durée de la dépression maternelle et la date du début de la dépression ne sont pas systématiquement prises en compte. Par ailleurs, on ne dispose encore d'aucune donnée et d'aucun outil clair pour évaluer les effets à plus long terme.

Formes précoces d'une compétence et modularité

Cette question des formes précoces d'une compétence soulève aussi la question de la modularité des compétences. Chez l'adulte, on décrit l'existence de

compétences spécifiques assurées par des réseaux neuronaux dédiés. Les arguments sont :

- qu'une compétence spécifique peut être abolie par une lésion focale (comme c'est le cas par exemple pour la prosopagnosie, ou certaines formes d'acalculie ou d'aphasie, ou encore des anomalies dans les conduites sociales) sans déficit dans une autre compétence proche, alors que cette autre compétence peut être abolie sans impact sur la première par une lésion différemment localisée ;
- que dans les études par imagerie cérébrale fonctionnelle chez des sujets sains on observe qu'une partie des réseaux corticaux activés est localisée différemment pour chacune des deux compétences considérées.

Un module fonctionnel au sens large du terme est un système dédié qui traite automatiquement (et rapidement) un certain type d'information seulement, à l'exclusion de tout autre. On parle par exemple du module dédié au traitement des « visages » pour désigner le système qui, chez l'adulte, traite les visages et non d'autres objets. La perturbation d'un module a donc des effets qui peuvent être cruciaux, mais laisser intactes d'autres fonctions très proches. Si on a des raisons de penser que chez l'adulte certains réseaux corticaux sont dédiés à certains types de traitement de l'information, on ignore comment ces systèmes se développent. Les interactions cerveau/environnement de l'individu ont-elles lieu dès les débuts du développement postnatal dans le cadre d'une modularité préorganisée ou bien la modularité est-elle le résultat des phénomènes de développement ? L'idée qu'il y a des préorganisations de l'architecture neuronale, de leurs neurotransmissions et des neuromodulateurs n'implique pas une organisation modulaire dédiée au traitement de diverses catégories d'objets ou d'événements au début du développement.

L'un des arguments utilisés à l'appui de l'existence de la modularité dès le début du développement cognitif vient de la pathologie du développement. Par exemple, de très nombreuses compétences mentales attentionnelles, mnésiques, de raisonnement logique et de représentation sont parfaitement préservées chez des enfants présentant des troubles obsessionnels-compulsifs (Beers et coll., 1999).

Un autre exemple plus étudié est fourni par l'indépendance entre le développement des compétences sociales et le développement du langage (Jones et coll., 2000 ; Bellugi et coll., 1999a). En effet, on observe chez les enfants atteints de syndrome de Williams une préservation relative du langage et une hypersociabilité alors qu'on observe chez certains autistes une préservation du langage et un développement social pauvres et perturbés.

De même, la reconnaissance des visages chez les enfants atteints de syndrome de Williams est relativement préservée tandis que l'ensemble des compétences figuro-spatiales est très déficitaire (Bellugi et coll., 1999b). Cette dissociation est en faveur de l'idée que le traitement des visages se développe de façon indépendante des autres compétences visuo-spatiales. L'examen des capacités de reconnaissance des visages par les enfant atteints de Williams révèlent

cependant qu'ils ne sont pas aussi performants que des enfants normaux et que de plus, l'information visuelle qui est traitée est différente de celle qui est majoritairement traitée normalement (Deruelle et coll., 1999 ; Donnai et Karmiloff-Smith, 2000). La localisation du traitement n'est pas non plus asymétrique avec un avantage du cortex temporal droit comme cela est observé normalement (Mills et coll., 2000). Ainsi, le traitement des visages se développe selon une trajectoire différente chez ces enfants sur la base d'une information différente de la normale. On pourrait imaginer que la reconnaissance des visages est un module préorganisé, mais que le détail de son fonctionnement est optionnel : il pourrait opérer sur l'information visuelle provenant d'un réseau visuel aussi bien que d'un autre, indifféremment. Ceci n'est pas exclu.

On dispose d'un autre exemple de ce type de trajectoire optionnelle. On a signalé plus haut le fait que, chez des sujets sourds-muets de naissance et ayant appris à parler en langage des signes, l'aphasie peut être liée à une lésion localisée au même endroit que celles observées chez des individus ayant développé le langage oral et présentant des signes d'aphasie de même type. Les réseaux impliqués peuvent donc se spécialiser de façon optionnelle, avec le langage oral ou le langage des signes. L'existence d'une indépendance dans le développement entre différentes compétences avec des trajectoires optionnelles est plausible. Mais, en raison de l'existence d'une certaine plasticité fonctionnelle (par exemple, le développement du langage par l'hémisphère droit en cas de lésion gauche ou le recrutement, au cours de la perception de la parole, de zones corticales partiellement différentes chez des adultes devenus sourds puis munis d'un appareil cochléaire (Giraud et coll., 2001), il faut aussi admettre qu'une même région corticale a des propriétés compatibles avec plusieurs fonctions différentes.

De façon générale, les recherches des dernières années ont montré que le nourrisson naît avec des outils mentaux/mécanismes cérébraux qui vont assurer, sélectionner et guider les interactions avec l'environnement, se modifier par là même et guider vers d'autres interactions. Que ces outils ne sont pas tous interdépendants dans leur développement. Qu'il n'y a pas à proprement parler d'ancêtre d'une compétence, mais des mécanismes distincts qui par leur convergence assurent l'émergence d'une compétence. Seules des recherches expérimentales systématiques peuvent déterminer quels mécanismes sont liés entre eux, quels mécanismes sont les ancêtres de quels autres... Ces outils ont une certaine spécificité fonctionnelle précoce. Mais ils ne constituent pas nécessairement au départ des modules préfigurant des modules fonctionnels adultes ; ils peuvent éventuellement ne constituer que des mécanismes élémentaires intervenant dans le développement d'un seul ou de plusieurs modules. Qu'une compétence au sens général du terme puisse émerger à la suite de différentes trajectoires de développement. Le résultat des deux trajectoires n'est pas exactement identique, mais globalement la fonction est à peu près la même. Ici encore, seule la recherche systématique peut préciser ces questions.

Il est plus facile d'étudier les effets à long terme de caractéristiques « cognitives » de l'environnement que de caractéristiques émotionnelles, affectives et relationnelles. Il est plus facile d'explorer les représentations corticales des propriétés physiques et mécaniques du monde environnant que le nourrisson connaît implicitement (on parle de « représentations » implicites du monde physique) que les représentations des propriétés sociales et affectives qu'il connaît (on dira ici plus volontiers « qu'il éprouve »). C'est la raison pour laquelle on ne sait pas encore caractériser les environnements qui auront des effets pertubateurs durables. L'existence d'effets précoces d'une culture donnée sur les conduites sociales de l'enfant et de l'expérience quotidienne démontre que les compétences sociales développées par l'enfant sont modulées par les conduites de l'adulte (on l'a vu pour le langage par exemple), mais encore une fois ceci n'est pas un argument suffisant pour affirmer que toutes les pathologies mentales de l'enfant sont engendrées par des conduites adultes inadéquates.

Lésions cérébrales et mécanismes mentaux

Dans les trente dernières années, les anomalies mentales consécutives à des lésions cérébrales ont été plus systématiquement étudiées que celles d'étiologie différente. Cette situation a eu des avantages et des inconvénients. Les études des effets de lésions cérébrales localisées sur le fonctionnement mental de l'adulte ont permis de disséquer des fonctions mentales (la perception, la mémoire, l'attention, la planification de l'action, la représentation de l'espace et des objets, la représentation de soi et des autres, le langage, le raisonnement, les émotions...) en mécanismes plus élémentaires et de repérer les régions corticales, les groupes de réseaux impliqués dans ces mécanismes (pour un résumé voir Gazzaniga et coll., 1998). Dans l'ensemble, les anomalies mentales qui ont été étudiées le plus en détail dans un premier temps sont les anomalies dans la compréhension et la production du langage, dans l'attention dirigée ouvertement ou non vers une source localisée dans l'environnement, la perception, la catégorisation d'objets, de sons, d'orientation spatiale, la mémoire... Autrement dit, mis à part les études sur le langage et ses troubles, ce sont les anomalies situées dans le traitement de l'information sur l'environnement physico-spatial qui ont été le plus étudiées. La raison tient au fait qu'il est plus facile d'étudier des activités cérébrales par rapport à des stimuli de l'environnement physique que par rapport à des stimuli porteurs de significations sociales ou affectives ou encore par rapport à la gestion interne des traitements et représentations fabriqués par le cerveau sans référence physique dans l'environnement. Pour la même raison, les anomalies et déficits d'activités motrices ou gestuelles ont été étudiés avant d'aborder la question de la planification et de l'organisation de ces activités et leur gestion. Dans l'ensemble, les activités des cortex postérieur et moteur ont été étudiées en premier.

En revanche, les anomalies qui touchent la production d'une séquence comportementale, son but, le maintien de son but, son organisation, sa signification, son évaluation, ses risques, sont demeurées plus longtemps un secteur non approché. De même, les émotions, leur contrôle et leurs interactions avec les compétences cognitives ne sont étudiées que depuis peu de temps. Les recherches en neurosciences cognitives ont abordé massivement les fonctions préfrontales et leurs relations avec les cortex postérieurs, fonctions dites « exécutives », pendant que simultanément tout un mouvement de recherche s'attachait à l'étude du contrôle émotionnel, reprenant les questions touchant les circuits limbiques, le cortex cingulaire, le noyau amygdalien. La raison du développement de ces deux courants de recherche est liée, d'une part, aux progrès faits par les méthodes d'études comportementales des activités mentales et, d'autre part, à l'association de ces méthodes à l'imagerie cérébrale fonctionnelle. Ces deux courants de recherche ont conduit les neurosciences cognitives (y compris la psychologie cognitive) à aborder les maladies psychiatriques en parallèle avec des études menées en biologie moléculaire. Les perturbations mentales chez l'enfant ont été abordées par les neurosciences cognitives beaucoup plus récemment que les pathologies apparaissant chez l'adulte.

En ce qui concerne le développement normal, l'accent a été mis, dans les vingt dernières années, sur le développement des fonctions mentales identifiées chez l'adulte et leurs relations avec les événements de la maturation cérébrale. Les corrélations très générales entre études de la maturation cérébrale par imagerie fonctionnelle par TEP avec FdG, (Chugani et coll., 1987) ou par EEG (électroencéphalogramme, Thatcher, 1992) et le développement cognitif ont permis plus de précision que l'étude du degré de myélinisation qui est resté longtemps le seul indicateur de maturation cérébrale. Le couplage entre paradigme expérimental précis et enregistrement de potentiels évoqués cognitifs permet de donner quelques points de repère à l'heure actuelle sur les relations entre développement cognitif et maturation corticale (Neville, 1995 ; Nelson, 1997 ; Pascalis et coll., 1998 ; Molfese et coll., 1999 ; Dehaene-Lambertz 2000). Une étude couplant TEP (avec $^{15}H_2O$) et présentations contrôlées de stimuli visuels chez le nourrisson a montré l'existence, malgré le très bas niveau d'activité métabolique général dans les cortex associatifs temporaux chez le nourrisson de 2 mois, d'une activation neuronale associée à la présentation de visages, mais non à la présentation de *patterns* visuels plus simples (Tzourio-Mazoyer et coll., 2002). À l'âge de 2 mois, les capacités de reconnaissance des visages sont très élémentaires. Il est plausible que les réseaux de la région ventro-temporale droite qui sont mis en jeu par des visages le sont aussi par d'autres formes complexes et qu'ils ne soient pas encore spécialisés comme ils le seront chez l'adulte. L'existence précoce de cette activation neuronale atteste que, malgré le faible niveau métabolique des cortex associatifs, ceux-ci comportent une organisation qui annonce celle observée chez l'adulte. Une question se pose alors, celle de la capacité des cortex associatifs à se réorganiser en cas de lésion.

Les études des effets à long terme des lésions cérébrales chez l'enfant en fonction de l'âge à la lésion et de sa localisation ont permis de montrer que la prise en charge d'une fonction par une région cérébrale épargnée par la lésion n'est pas toujours la règle, que la plasticité fonctionnelle postlésionnelle varie beaucoup selon les domaines fonctionnels considérés et probablement selon l'état de maturation des régions lors de la lésion, (Stiles et Thal 1999 ; Bates, 1997 ; Mancini et coll., 1994).

Les syndromes sans étiologie lésionnelle cérébrale sont plus difficile à étudier. En effet, une modification dans la cinétique du développement, dans la densité neuronale, dans la synaptogenèse ou la croissance dendritique, dans les seuils de décharge, dans les neurotransmetteurs et neuromodulateurs peut avoir des conséquences importantes sur la suite des événements de la maturation et du développement cognitif. Certaines des conséquences de ces anomalies sont repérables, d'autres ne le sont pas à l'heure actuelle dans le cerveau *in vivo* (des anomalies éventuelles de l'architecture des connexions synaptiques dans le cortex ne sont pas repérables *in vivo*). Les dysfonctionnements mentaux qui résultent d'anomalies du développement précoce (prénatal et périnatal) du cerveau peuvent être plus ou moins généraux. Leurs conséquences peuvent se limiter à empêcher le développement normal d'un sous-ensemble de mécanismes impliqués dans une compétence (cela semble être le cas de certaines dyslexies ou encore de celui de la prosopagnosie congénitale). Mais le cas le plus général est celui où les troubles vont affecter plus ou moins le développement de plusieurs fonctions cognitives cérébrales. Une anomalie à un moment donné du développement cérébral peut entraîner des réorganisations à d'autres moments de telle sorte que le tableau final est complexe. Il ne faut probablement pas essayer de décrire par une même entité mentale l'ensemble des dysfonctionnements mentaux observés dans un syndrome psychiatrique en développement. La situation n'est pas la même que celle offerte par les effets d'une lésion cérébrale localisée chez l'adulte ou l'enfant (on retrouvera cette question à propos des différentes analyses possibles des symptômes autistiques).

Éléments sur les fonctions attentionnelles et mnésiques

Dans ce qui suit on exposera les données principales nécessaires à la compréhension des questions et des travaux récents en neuropsychologie cognitive sur l'autisme infantile, les troubles de l'attention, sur les troubles obsessionnels compulsifs, la schizophrénie. On fera ainsi un bref résumé sur les fonctions attentionnelles, les fonctions mnésiques, les fonctions exécutives chez l'adulte et leur développement en s'appuyant en particulier sur l'effet de lésions corticales sur ces fonctions. Bien que les dysfonctionnements mentaux analysés dans cet ouvrage soient pour la plupart du temps liés à des dysfonctionnements cérébraux qui ne sont pas des « lésions » localisées, une revue rapide des

effets des lésions permettra de comprendre l'état de nos connaissances sur les relations entre l'organisation cérébrale et l'organisation mentale. On ne s'attend pas à trouver des anomalies localisées dans le cas des maladies et troubles mentaux du développement, mais à trouver des anomalies de fonctionnement de certaines régions et réseaux désignés par une comparaison avec les troubles observés en cas de lésion localisée. Le caractère plus localisé ou plus dispersé dans le cerveau (par exemple, affectant la production globale d'un neurotransmetteur ou d'un neuromodulateur) dépend du moment auquel intervient l'anomalie dans la série des événements de construction du cerveau.

Attention sélective et attention spatiale

Une partie des fonctions attentionnelles consiste à sélectionner dans l'environnement les propriétés pertinentes pour une tâche donnée (automatique ou explicite) tout en négligeant les propriétés non pertinentes. De façon générale, cette sélection s'opère grâce à la sélection par et dans le cerveau des réseaux impliqués dans un traitement plutôt qu'un autre, dans des représentations corticales ou des voies précorticales plutôt que d'autres. Le mécanisme général de cette fonction de sélection consiste en un jeu d'amplification et de diminution ou inhibition des activités neuronales correspondant aux propriétés des stimuli sélectionnés comme pertinents. Ainsi, une fois définies les propriétés pertinentes de l'environnement pour réaliser une tâche, un processus » *top-down* » va régler l'activité des réseaux de neurones sensibles aux propriétés pertinentes et non pertinentes. Les réseaux de neurones des cortex de haut niveau d'intégration qui ont défini les propriétés pertinentes et non pertinentes pour une tâche envoient des signaux pour modifier l'excitabilité des réseaux de neurones dans les cortex sensoriels de plus bas niveau d'intégration (cortex primaire ou secondaire) qui détectent les propriétés pertinentes et non pertinentes. Quand un stimulus visuel, par exemple, active des neurones d'une région corticale sensorielle spécifique, l'activité de ces neurones peut être modulée, si la tâche le requiert, par un réseau qui inclut le pulvinar du thalamus, le cortex pariétal postérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral. Dans le cas d'une lésion préfrontale dorsolatérale unilatérale chez un adulte, on peut ainsi voir les performances de mémoire de travail pour des stimuli visuels à mémoriser pendant 2 secondes se réduire exclusivement lorsque le stimulus visuel est présenté dans le champ visuel controlatéral à la lésion alors que le patient n'a pas de troubles perceptifs (Nielsen-Bohlman et Knight, 1999).

Il semble que la modulation de l'activité neuronale (c'est-à-dire la sélection opérée par l'attention) s'exerce sur des cortex primaires ou secondaires, mais non directement au niveau sous-cortical, bien que des structures sous-corticales interviennent dans la mise en œuvre et la réalisation des comportements d'orientation spatiale. Par ailleurs, la sélection peut porter sur une représentation corticale d'une catégorie d'objets et non sur la forme exacte d'un objet. C'est ce qui est mis en jeu dans les images-devinettes où il faut

rechercher le « gendarme » qui y est caché sans savoir à l'avance comment ou par quel symbole il est représenté.

Le cortex pariétal joue par ailleurs un rôle capital dans l'attention spatiale dans la mesure probablement où l'activité de certains réseaux pariétaux représente l'espace environnant le corps (de façon plus générale, de nombreuses populations de neurones du cortex pariétal sont impliquées dans les activités de représentations spatiales de localisation, la voie du « où », par opposition au cortex temporal impliqué de façon importante dans le traitement du « quoi »). On trouve chez des patients atteints d'une lésion pariétale postérieure unilatérale (en général de l'hémisphère droit), un syndrome d'héminégligence de l'espace (gauche). Le patient ne voit, ni ne se représente mentalement, ni ne dessine la partie gauche d'un objet ou d'un paysage, alors qu'il n'est pas hémianopsique. Ce phénomène d'héminégligence perceptive et mentale peut n'apparaître que lorsque les deux hémichamps visuels sont stimulés simultnanément. Ce n'est pas le nombre d'objets ou d'événements à prendre en considération qui compte, mais leur disposition spatiale (effective ou mentale) par rapport à la ligne médiane du corps. Un patient héminégligent qui se représente mentalement un lieu célèbre peut ainsi négliger la partie gauche de ce lieu par rapport à la position d'observateur qu'il s'est donnée. L'attention spatiale est indépendante des autres mécanismes de sélection attentionnelle spécifique et relativement indépendante des fonctions exécutives décrites pour le cortex préfrontal.

Outre sa fonction de rassembler l'ensemble de l'espace environnant en une représentation continue, la fonction attentionnelle spatiale consiste à prendre en compte l'ensemble des objets coprésents. Les patients atteints du syndrome de Balint ne parviennent pas à « prendre en compte » deux objets présents en même temps, même s'ils sont proches l'un de l'autre ou même s'ils se recouvrent partiellement. Par exemple, un patient atteint de syndrome de Balint dira ne voir que des taches rouges sur un tableau comportant des taches rouges et des taches vertes. En revanche, si un trait relie par paires une tache rouge et une tache verte, le patient dit voir un seul objet rouge et vert (Humphrey et Riddoch, 1992). Les lésions associées au syndrome de Balint sont des lésions postérieures pariéto-occipitales bilatérales (contrairement à celles de l'héminégligence qui sont unilatérales).

Les fonction attentionnelles spatiales commencent à se développer très précocement dans les premiers mois de vie. Elles font partie des compétences d'action et de représentation de l'espace. On peut observer des déficits de représentation spatiale avec héminégligence après une lésion pariétale droite (Thompson et coll., 1991 ; Temple, 1997), mais aussi gauche, chez des enfants très jeunes (Johnston et Shapiro, 1986).

Fonctions exécutives et cortex préfrontal

Le cortex préfrontal représente environ un tiers du cortex du cerveau humain. Il est de taille plus importante chez l'homme que chez les autres primates. C'est la raison pour laquelle il est l'objet de nombreuses études de neurosciences cognitives sur l'humain. On a précisé dans les dernières années un grand nombre de mécanismes cognitifs complexes dans lesquels il est impliqué de façon cruciale (Bechara et coll., 1994 ; Fuster, 1989 ; Goldman-Rakic, 1995 ; Owen et coll., 1998 ; Fan et coll., 2001). Récemment l'analyse des tâches pour lesquelles des adultes porteurs d'une lésion d'origine vasculaire localisée dans le cortex préfrontal et/ou dans ses connexions sous-corticales échouent a conduit à décrire les opérations mentales effectuées par le cortex préfrontal comme constituant un ensemble de fonctions exécutives réalisées par différents réseaux opérant sur les activités de réseaux des cortex plus postérieurs. Le cortex préfrontal reçoit et envoie des afférences et efférences de et à pratiquement tous les cortex. Il assure en partie l'organisation temporelle d'opérations mentales, le maintien provisoire d'informations en mémoire sur lesquelles il faut opérer (mémoire de travail), le filtrage par activation et inhibition des informations pertinentes et non pertinentes (certaines formes d'attention) (Knight et Grabowecy, 2000)... Les fonctions de filtrage, d'activation et d'inhibition sont centrales dans la gestion de l'attention automatique ou volontaire. À ce titre, le cortex préfrontal intervient dans la planification des actions (motrices ou mentales) en fonction des buts et des circonstances physiques ou sociales, la prise de décision, la sélection des buts intermédiaires, le choix des moyens de réaliser des désirs et aspirations, le contrôle *on line* des conduites vers un but, le maintien, la poursuite et la règle d'arrêt d'une action ou d'un ensemble d'actions non automatisées en fonction d'un but, l'inhibition des conduites non pertinentes, routinières ou dominantes qui risqueraient d'interférer avec la réalisation de l'action, l'ajustement de l'attention au contexte de réalisation et le maintien temporaire des informations nécessaires.

Les représentations sur lesquelles et en fonction desquelles le cortex préfrontal opère sont produites et activées par les activités des réseaux de neurones des cortex plus postérieurs et par des réseaux impliqués dans d'autres formes de mémoire que la mémoire de travail. Le cortex cingulaire antérieur contribue au filtrage et à la focalisation de l'attention. Différentes régions du cortex cingulaire interviennent dans les divers aspects du contrôle attentionnel (Badgayian et Posner, 1998).

Il faut noter que l'opération de détection de la présence ou absence d'un stimulus particulier et simple n'implique pas la participation dans une première phase du cortex cingulaire et n'implique la participation que de très peu de réseaux du cortex préfrontal. Si le stimulus est un stimulus visuel très simple, l'accumulation des indices informatifs prélevés sur l'environnement et qui permettent aux réseaux d'atteindre le seuil de détection de la cible est essentiellement assurée chez l'humain par des réseaux des cortex visuels V1 et

V2, du cortex temporal moyen, du cortex gauche intrapariétal et du cortex préfrontal du champ des mouvements oculaires. Les cortex préfrontal dorsal et le cortex cingulaire semblent n'intervenir qu'assez tardivement (au delà de 100 ms) dans le processus d'évaluation de la « décision » prise par les cortex plus postérieurs sur la présence ou l'absence de la cible à détecter (Shulman et coll., 2001). Le rôle du champ frontal de mouvements oculaires dans ce type de tâche n'est pas directement lié aux mouvements oculaires effectifs : chez le singe, on peut améliorer les performances de l'attention spatiale pour la présence d'une cible visuelle quand on microstimule sous-liminairement le champ frontal oculaire (donc sans déclencher de mouvements des yeux), mais à la condition que la cible à détecter soit située dans l'espace représenté par la microrégion corticale stimulée (Moore et Fallah, 2001). Ceci montre que la simple planification ou préparation d'un mouvement oculaire vers une région donnée, sans réalisation de ce mouvement, modifie la sensibilité attentionnelle dans la partie de la carte spatiale représentée corticalement dans le cortex pariétal. En d'autres termes, il existe une représentation corticale de l'espace à surveiller et des mouvements oculaires possibles (mais non effectifs) dans cet espace. Les réglages de programmation des mouvements oculaires et de sensibilité pour la détection sont opérés à l'intérieur de cette représentation corticale de l'espace extérieur et à l'intérieur de l'espace des mouvements oculaires potentiels, avant la détection et l'effectuation des mouvements oculaires réels. Ainsi, même dans le cas d'activité simple sur l'environnement, cette activité est gérée d'après une représentation des relations entre certains aspects de la réalité extérieure et certains aspects des activités à réaliser ou réalisables.

Les divers contrôles exercés par le cortex préfrontal peuvent être explicitement déclenchés et gérés (« volontaires ») ou bien automatiques. Par exemple, chez des patients porteurs d'une lésion préfrontale, on observe la dissociation suivante : ces patients devaient tracer une ligne et le tracé apparaissait au fur et à mesure sur un écran d'ordinateur ; mais, dans certaines sessions, le tracé affiché était biaisé par rapport à celui réellement produit par le patient. Les patients adaptaient leur geste à l'introduction de ce biais sans pourtant être conscients de l'anomalie, alors que les sujets contrôles sains s'adaptaient aussi, mais étaient de plus conscients de l'anomalie. Ceci suggère que le cortex préfrontal est nécessaire dans le contrôle conscient des actions mises en jeu, mais qu'il n'est pas nécessaire au niveau de l'intégration sensori-motrice (Slachevsky et coll., 2001).

Le cortex préfrontal n'agit pas comme un processeur unique sur les diverses informations provenant des traitements corticaux plus postérieurs. Il comporte plusieurs réseaux opérant différentes sortes d'opérations sur des signaux d'origines diverses. Ainsi, certains patients porteurs d'une lésion préfrontale peuvent présenter des perturbations de la mémoire de travail dans leurs

occupations alors que d'autres patients dont la lésion est située un peu différemment dans le cortex préfrontal peuvent présenter des troubles de l'inhibition des conduites. Le cortex préfrontal ventromédian et le cortex cingulaire interviennent dans la régulation des comportements (effectifs ou mentaux) orientés vers un but. Le cortex cingulaire antérieur semble jouer un rôle de coordination *on line* entre divers canaux attentionnels (Corbetta et coll., 1991).

L'ensemble des études neuropsychologiques et par imagerie cérébrale montre que le cortex préfrontal latéral joue un rôle déterminant dans la fonction de « mémoire de travail ». De plus, chez l'adulte, les connexions entre le cortex préfrontal et les autres cortex associatifs plus postérieurs respectent dans une certaine mesure les différences entre propriétés des informations. Par exemple, la mémoire de travail opérant sur les objets ne repose pas sur les mêmes réseaux que la mémoire de travail opérant sur les positions des objets dans l'espace (Goldman-Rakic 1992, 1995 ; Wilson et coll., 1993) ; ni l'une ni l'autre ne reposent sur les mêmes réseaux que la mémoire de travail pour les sons de la langue (Baddeley, 1995)... Un patient porteur d'une lésion préfrontale peut ainsi présenter un trouble de la mémoire de travail affectant plus un aspect des informations qu'un autre selon la localisation et la taille de la lésion.

Cortex préfrontal, fonctions exécutives et émotions

Les relations du cortex préfrontal ventromédian avec les structures limbiques impliquées dans les émotions sont probablement le substrat neuronal des relations entre les fonctions exécutives et le registre émotionnel (LeDoux, 2000). Le cortex préfrontal ne semble pas former lui-même de représentation des objets ou scènes ; cette représentation d'objets et de scènes et leur catégorisation perceptive sont des fonctions assurées en grande partie par le cortex temporal latéral et ventral et le cortex pariétal postérieur qui transforment et associent des éléments fournis par des cortex traitant des signaux de plus bas niveau d'intégration. On a enregistré des neurones répondant avec une très courte latence (120-160 ms) sélectivement à des stimuli visuels aversifs dans le cortex préfrontal ventral humain (Kawasaki et coll., 2001). Le cortex préfrontal médian et l'hypothalamus sont impliqués dans les réactions d'anxiété banales. Ainsi, au début d'une tâche verbale difficile, les sujets adultes manifestent des signes d'anxiété qui disparaissent lorsque la tâche est maîtrisée et réapparaissent lors d'une nouvelle tâche. On observe en TEP, associées à ces périodes d'anxiété, des modifications de l'activité du cortex préfrontal médian et de l'hypothalamus, avec un retour à l'état initial quand la tâche est maîtrisée ou si la tâche est très simple (Simpson et coll., 2001a). On observe le même type de modifications dans les périodes d'anticipation d'un choc électrique douloureux sur un doigt : l'amplitude des modifications des mêmes régions est corrélée avec l'évaluation que donnent ensuite les sujets de leur niveau d'anxiété en attendant les chocs (Simpson et coll., 2001b).

Le système d'acquisition, de stockage, de production et de compréhension d'expressions faciales émotionnelles ou de réactions sociales comporte, entre autres, certaines régions du cortex frontal, le noyaux amygdalien, le système limbique et une partie du cortex fusiforme (LeDoux, 2000). De plus, l'intégrité du noyau amygdalien est nécessaire pour l'évaluation de la signification sociale des expressions d'un visage (Adolphs et coll., 1998). Cependant, l'analyse des déficits de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles chez des patients porteurs de lésions du cortex somesthésique, montre que l'intégrité du réseau du cortex somesthésique droit est également nécessaire pour cette reconnaissance (Adolphs et coll., 2000). Cette implication du cortex somesthésique est interprétée comme signifiant que la communication par les expressions faciales émotionnelles repose sur une simulation interne par l'observateur des effets faciaux émotionnels présentés par celui qui produit l'expression faciale.

Cortex préfrontal et contrôle des automatismes

Les comportements des adultes porteurs d'une lésion préfrontale importante sont guidés bien plus par les caractères de stimuli présents dans leur environnement que par leurs propres buts ou par le contexte. Les comportements dits d'» utilisation » déjà décrits (Lhermitte, 1983 ; Lhermitte et coll., 1986) sont des comportements déclenchés par la seule présence d'un objet sans qu'il y ait nécessité à les utiliser. Une patiente adulte saisit et utilise un objet placé devant elle alors que rien ne l'incite à le faire. Par exemple, en voyant un cadre, un marteau et un clou sur une table, un patient enfonce le clou dans le mur sans que personne ne lui ait rien demandé ; au cours d'une conversation avec le médecin dans son bureau, un patient utilisait correctement, sans se préoccuper du contexte social, un urinoir en plastique placé à proximité ; dans un autre cas, un patient chaussait les unes par-dessus les autres les lunettes au fur et à mesure qu'elles étaient mises sur la table à sa portée. Les comportements d'imitation immédiate automatique des actions de leurs vis-à-vis, le manque de flexibilité mentale, les conduites répétitives sont également caractéristiques chez les porteurs de lésion préfrontale (voir plus bas le rôle du cortex préfrontal dans l'autisme). On a identifié un réseau pré-frontal intervenant dans l'inhibition de l'imitation spontanée chez des sujets normaux (Brass et coll., 2001).

Une lésion importante du cortex préfrontal donne ainsi lieu chez l'adulte à un ensemble de comportements globalement inadaptés à l'ensemble du contexte psychosocial où il se trouve. Un adulte opéré d'une tumeur orbito-frontale bilatérale restait capable de remarquables performances dans un certain nombre de tâches de résolution de problèmes, mais sa vie professionnelle et sa vie quotidienne se désorganisaient. Il fallait le prévenir de se lever le matin, il s'absorbait au travail pendant des heures dans une tâche futile. Après avoir perdu son poste, il fit des opérations financières qui échouèrent lamentablement. Il racontait par le détail ses erreurs comme s'il en était totalement détaché (Damasio et coll., 1994). On peut reproduire ce type de conduite

inorganisée par lésion du cortex préfrontal chez des primates dont l'organisation et les mœurs sociales sont bien étudiées (Myers, 1973). Après lésion, ces animaux se comportent de façon anormale dans la troupe : ils sont agités, agissent sans but, présentent des comportements d'agression, ne se *grooment* plus. Ils sont rejetés, agressés par la troupe et s'isolent.

Cortex préfrontal et représentation des états mentaux d'autrui

Le cortex préfrontal antéromédian intervient avec la région temporo-polaire gauche lors de tâches où un adulte doit évaluer le point de vue d'autrui (activité mettant en jeu une représentation mentale des états mentaux d'autrui selon Fletcher et coll. (1995). Mais la représentation mentale de ses propres états mentaux semble ne pas utiliser exactement les mêmes réseaux. En revanche, l'intégration des deux points de vue, leur comparaison et leur discrimination met en jeu le cortex préfrontal (Vogeley et coll., 2000). Ces données encore balbutiantes ouvrent des perspectives intéressantes pour l'étude des troubles de la personnalité chez l'adulte, comme au cours du développement.

Pour résumer l'ensemble des troubles connus associés à une lésion du cortex préfrontal chez l'adulte, Knight et Grabowecky (2000) suggèrent que deux classes très générales d'opérations mentales sont détériorées après lésion du cortex frontal dorso-latéral. Les opérations de simulation et celles de vérification de la réalité. La simulation désigne l'opération par laquelle le cerveau engendre des modèles internes de la réalité externe (effective ou possible). Ces modèles internes représentent soit fidèlement des événements passés, soit des événements alternatifs (possibles). La vérification de la réalité désigne les opérations de contrôle des sources d'information. Ces processus sont cruciaux pour discriminer entre les simulations des possibles et la simulation d'états véridiques du monde extérieur. Un patient à qui il manque la possibilité de simuler des situations alternatives se retrouve étroitement piloté par les événements et objets de l'environnement (voir plus haut l'exemple du patient qui baisse son pantalon devant une seringue ou qui utilise sans incitation les outils situés devant lui). Un patient sans système de vérification de la réalité est incapable de discriminer entre une simulation du véridique et une simulation du possible non réalisé (voir Knight et Grabowecki, 2000).

Il ne faut pas interpréter ces descriptions comme montrant l'existence d'un « centre » localisé où se situerait toute opération de comparaison à la réalité, de décision, d'évaluation... Les activités préfrontales interviennent de façon cruciale sur les signaux circulant dans des réseaux comportant des réseaux antérieurs et postérieurs pour comparer les représentations corticales formées. Les mécanismes exacts de ces comparaisons restent à découvrir.

Pathologies d'origine non lésionnelle et cortex préfrontal

Dans un très grand nombre de troubles psychiatriques de l'adulte on observe des « symptômes négatifs », c'est-à-dire une pathologie de la motivation et des

comportements dirigés vers un but. Plusieurs modèles de circuits sont possibles qui impliquent toutes les relations entre le cortex préfrontal, le système striato-thalamique et le système limbique dans la régulation de l'action (Alexander et coll., 1990 ; pour revue, voir Brown et Pluck, 2000). La question des relations entre symptômes non cognitifs (dont l'apathie) et symptômes cognitifs est ici englobée dans une même problématique. Une des difficultés cruciales provient du manque d'études sur le fonctionnement normal. On a défini en neurosciences cognitives le concept très général de « comportement dirigé vers un but » (*Goal directed behavior* ou GDB), qui recouvre un très large spectre d'actions avec leurs buts et leurs déterminants, allant d'un simple mouvement à des comportements complexes et distinguant les trajectoires d'action guidées par les stimulations extérieures des trajectoires d'actions engendrées sur la base exclusive de représentations mentales. Les recherches sont encore assez rudimentaires, naviguant entre biologie moléculaire et philosophie. Mais le niveau d'approche où sont étudiées les relations entre anatomie cérébrale fonctionnelle et exécution de tâches cognitivo-émotionnelles par des humains normaux ou atteints de pathologies de la « volition » (Norman et Shallice, 1986 ; Schulz, 1999 ; Spence et Frith, 1999) offre actuellement un point de départ solide. La question des modifications de la régulation de la volition avec le développement cognitif, des modifications d'implémentation neurale au cours du développement ne sont pratiquement pas abordées.

Chez les patients dépressifs, on observe un hypermétabolisme du cortex préfrontal particulièrement latéral et de l'amygdale. Cet hypermétabolisme est à mettre en relation avec le fait que ces patients maintiennent en mémoire de travail des représentations d'un événement et des états émotionnels associés pendant des durées plus longues que les individus non dépressifs et de façon plus intense ou vivace.

Chez les patients schizophrènes, on observe un hypométabolisme du cortex préfrontal, particulièrement dans les régions latérales. Cet hypométabolisme est à mettre en correspondance avec le fait que ces patients perdent la mémoire de travail et leurs capacités d'inhibition et que leurs actions sont plus pilotées par les activités des cortex plus postérieurs (incluant les hallucinations) échappant au contrôle et aux filtrages normalement opérés par le cortex préfrontal.

Ce type de résultats et interprétations indiquent qu'à l'heure actuelle on commence à pouvoir associer les dysfonctionnements des activités mentales à des dysfonctionnements de réseaux neuronaux spécialisés et localisés chez l'adulte.

Développement du cortex préfrontal et lésions préfrontales précoces

Le cortex préfrontal est considéré comme la région corticale se développant le plus lentement chez l'homme (Chugani et coll., 1987 ; Huttenlocher, 1992).

Les fonctions de mémoire de travail sont, chez l'adulte comme chez l'enfant, assurées par le cortex préfrontal. En particulier, la maturation du cortex préfrontal (chez le singe) contrôle la capacité à aller rechercher un objet disparu. Chez l'enfant humain, on a associé maturation du cortex préfrontal et recherche de l'objet disparu du champ visuel vers l'âge de 9-10 mois (Diamond et Goldman-Rakic, 1989). Mais certaines populations ou réseaux de neurones dans ce cortex préfrontal fonctionnent plus précocément que d'autres dès l'âge de 2 mois (Tzourio-Mazoyer et coll., 2002). Les fonctions de mémoire de travail du cortex préfrontal contrôlent probablement plusieurs sortes de comportements différents successivement. La capacité à maintenir en mémoire une information pour rechercher visuellement (et non pas manuellement) un objet disparu apparaît plus précocement (vers 6 mois) que celle de rechercher cet objet manuellement (vers 9 mois) (de Schonen, 1981 ; de Schonen et Bresson, 1984 ; von Hofsten et Spelke, 1995). La réduction des niveaux de dopamine dans le cortex préfrontal est considérée comme à l'origine de troubles spécifiques de la mémoire de travail chez les enfants présentant une phénylcétonurie traitée (Welsh et coll., 1990).

Les fonctions d'inhibition d'un comportement au profit d'un autre, fonctions qui sont abolies par une lésion préfrontale, se développeraient, elles aussi progressivement, chez le jeune enfant et non d'un seul coup pour l'ensemble des domaines comportementaux (pour revue Cowan et coll., 2000). Le caractère progressif de l'installation du contrôle préfrontal sur des conduites relevant de cortex plus postérieurs est confirmé par les résultats de Thatcher (1992). L'évaluation de la cohérence des rythmes EEG entre plusieurs points du scalp montre des modifications successives avec l'âge, entre 2 mois et 6 ans, des connexions à longue distance entre le cortex préfrontal et les autres cortex qui se modifient jusqu'à l'âge de 9 ans. Ainsi, les connexions entre le cortex préfrontal et les cortex postérieurs se font par vagues successives de maturation ou de réorganisation. Le cortex orbitofrontal se développe avec un peu d'avance par rapport au cortex dorsolatéral et on admet que la maturation se poursuit pour l'ensemble du cortex préfrontal jusqu'à 16 ans avec en fait encore des changements à l'âge adulte.

L'effet de lésions frontales chez l'enfant dès l'âge de 3 ans ressemble beaucoup à certains effets observés chez l'adulte. Par exemple, un enfant porteur d'une lésion préfrontale unilatérale accidentelle (blessure par flèche) a été étudié et suivi par Marlowe (1992). Il présentait des changements brusques d'humeur, agitation et volonté de détruire, agressivité, impulsivité. Même si le niveau intellectuel et le langage sont bons, on observe des déficits dans le traitement séquentiel de l'information. Avec l'âge, on vit apparaître des troubles de la planification plus importants, des difficultés à inhiber des comportements. Cet enfant pouvait annoncer son plan d'action, mais était incapable de le réaliser. Enfin, il ne présentait aucun regret ou gêne après des comportements violents. Ces signes perdurent à l'âge adulte. Par ailleurs, l'étude de deux adultes ayant subi une lésion préfrontale avant l'âge de 16 mois montre des troubles sévères

du comportement dans la sphère sociale, sans troubles du raisonnement. Ces deux patients présentent une insensibilité aux conséquences futures de leurs décisions, une absence de réponse adaptée aux interventions d'autrui. En revanche, contrairement aux patients dont la lésion est survenue à l'âge adulte, ces deux patients présentent un raisonnement moral et social déficitaire. Ce point suggère que l'acquisition des conventions socio-morales a été perturbée (Anderson et coll., 1999). Il est également intéressant de prendre en compte l'analyse du rôle du cortex ventromédian dans la prise de décision (Bechara et coll., 2000a) et celle portant sur le rôle du cortex orbitofrontal dans les relations entre la prise de décision, le traitement des informations émotionnelles et la mémoire de travail (Bechara et coll., 2000b). Il n'y a pas énormément de cas dans la littérature où des enfants porteurs d'une lésion préfrontale sont suivis sur plusieurs années, mais les descriptions sont concordantes avec celles de l'adulte (Temple, 1997).

Des enfants traités pour phénylcétonurie ont été étudiés en raison du fait qu'on trouve un déficit de myélinisation particulièrement prononcé dans les aires qui se myélinisent tardivement comme les lobes frontaux (Welsh et coll., 1990 ; Temple 1997). On trouve chez ces enfants une corrélation négative importante entre les niveaux de phénylalanine et les performances aux tests de fonctions exécutives (Welsh et coll., 1990). D'autres aspects de leur déficit attentionnel qui sont chez l'adulte liés au fonctionnement du corps calleux pourraient être dus à un déficit de myélinisation des fibres calleuses (Banic et coll., 2000).

Dès l'âge de 6 mois on peut mettre en évidence une anomalie dans une conduite oculaire visuo-attentionnelle consécutive à une lésion préfrontale néonatale analogue à un effet observé chez l'adulte (Johnson et coll., 1998). Ceci montre l'état fonctionnel des relations entre le cortex préfrontal et les régions oculaires visuelles impliquées dans l'attention visuelle. Mais cela ne veut pas dire que toutes les conduites attentionnelles adultes qui impliquent le cortex préfrontal sont fonctionnelles précocement.

Chez l'adulte, différentes régions du cortex cingulaire sont impliquées dans différentes fonctions attentionnelles focalisées : capacité à choisir entre plusieurs stimuli en compétition, à corriger une erreur et à contrôler ses émotions. Chez le jeune enfant, les marqueurs comportementaux de ces fonctions n'apparaissent pas simultanément. On observe l'apparition dans la première année d'une fonction attentionnelle exécutive qui contrôle la détresse (par exemple, arrêt des pleurs et orientation vers un stimulus intéressant). Ce n'est que plus tard dans l'enfance qu'on voit apparaître la capacité à contrôler le conflit entre plusieurs stimuli en compétition (Posner et Rothbart, 1998). Les marqueurs comportementaux utilisés dans les recherches corrèlent bien avec le rapport fait par les parents sur les capacités de leurs enfants à s'autocontrôler et à contrôler leurs émotions (Rothbart et coll., 2001).

Malgré la présence de certains signes cognitifs identiques à ceux des adultes chez des enfants porteurs de dysfonctionnements du cortex préfrontal, il ne

faut pas s'attendre cependant à ce que toute anomalie du développement du cortex préfrontal aboutisse à un tableau du type de celui observé chez l'adulte cérébrolésé dans cette région. Le rôle joué par le cortex préfrontal au cours même du développement cognitif fait qu'une anomalie de maturation ne va pas simplement créer un déficit dans un ensemble de mécanismes pilotés par le cortex préfrontal, mais va très probablement engendrer une autre organisation corticale et donc des comportements très différents de ceux de l'adulte. La mise en relation entre les signes comportementaux de l'enfant et les anomalies corticales et sous-corticales devient terriblement complexe dans ce système dont la trajectoire normale de transformation est déviée. De plus, on connaît mal le développement des relations entre les mécanismes réactifs et les mécanismes d'autorégulation que l'enfant développe en interaction avec les normes socio-affectives apportées par les parents, la fratrie (Posner et Rothbart, 2000 ; Posner et coll., 2001)... L'étude des composantes du tempérament, de leurs relations avec les systèmes affectifs et motivationnels et les systèmes attentionnels en est encore à ses débuts (Rothbart et coll., 2001).

Fonctions mnésiques

Une mémoire à court terme a été décrite plus haut comme « mémoire de travail ». La mémoire à court terme n'est pas une étape de transformation de l'information nécessaire au codage à long terme : la mémoire de travail peut être déficitaire sans déficit associé d'une mémoire sensorielle, ni de la mémoire à long terme. La mémoire de travail est un système à capacité limitée destiné à permettre d'autres opérations mentales sur un nombre limité de données. Cette fonction opère sur des informations mises en forme pour l'utilisation que lui fournissent les réseaux des cortex primaires, secondaires et associatifs postérieurs. Par exemple, dans le gyrus supramarginal gauche et le cortex prémoteur se situeraient des réseaux impliqués dans la mise en forme d'informations phonologiques pour l'utilisation par la mémoire de travail. D'autres régions préfrontales assureraient une mémoire de travail pour les objets. Dans les régions occipito-pariétales de l'hémisphère droit se situeraient des réseaux produisant une sorte de schéma de la situation visuelle pertinente tandis que dans la même région, mais à gauche se situeraient des réseaux contribuant à la mémoire immédiate visuo-verbale.

Il existe plusieurs systèmes de mémoire à long terme relativement indépendants les uns des autres. Les classifications de ces mémoires sont multiples. Aucune n'est vraiment satisfaisante. Mais toutes les données convergent pour mettre en évidence des dissociations cruciales. Les travaux menés sur l'animal et les études systématiques chez les humains cérébrolésés concordent. D'une part, les événements laissent plusieurs sortes de « traces ». Les traces qui sont transformées par le cortex pour fabriquer des catégories et des prototypes, des savoir-faire, qui constituent un « savoir » et servent d'outils d'évaluation pour les exemplaires qui se présentent ensuite. Les traces des apprentissages (langue...) sont assurées par des activités des réseaux corticaux (cortex spécialisés

et associatifs). D'autre part, la formation de ces prototypes n'efface pas la trace de l'événement spécifique qui comporte des informations spécifiques très variées et en particulier des informations sur la relation entre soi-même et les états mentaux (au moment de l'événement), entre le contexte et l'événement.

Les systèmes de mémoire ont été distingués sur la base des capacités mnésiques préservées et abolies à la suite de lésions cérébrales diversement localisées et à la suite d'études en imagerie cérébrale pratiquées chez des sujets sains au cours d'expériences de mémorisation, de reconnaissance et d'évocation très bien contrôlées. On distingue un système qui permet l'évocation ou la reconnaissance explicite d'événements ou d'épisodes de vie récents ou anciens. Ce système peut être gravement perturbé (amnésie antérograde et rétrograde partielle) sans que soit perturbée la capacité à apprendre implicitement de nouvelles habiletés sensorimotrices ou de nouvelles règles de grammaire ou de jeu (Tulving et coll., 1991) (voir la mémoire procédurale plus bas) ; et sans que soit perturbé le savoir sémantique ou technique que l'individu possède. Cette forme d'amnésie est associée à une lésion des structures limbiques dans le lobe temporal médian et du diencéphale. Une lésion plus antérieure dans le lobe temporal est associée à une amnésie rétrograde sévère sans amnésie antérograde. La mémoire explicite forme et consolide des souvenirs épisodiques. L'imagerie cérébrale fonctionnelle pratiquée chez le sujet sain a à la fois confirmé et précisé le rôle des structures temporales médianes (Fletcher et coll., 1997).

On distingue un autre système mnésique, préservé chez les amnésiques, le système de mémoire non déclarative ou implicite (qui comporte les habiletés sensorimotrices, et les habitudes automatisées qu'on nomme mémoire procédurale, les effets d'amorçage, le conditionnement). La mémoire procédurale est la mémoire des procédures automatisées ; on la connaît surtout dans ses formes motrices. Elle repose essentiellement sur un circuit cortico-sous-cortical différent de celui de la mémoire épisodique. On a observé l'existence de troubles de cette mémoire sans troubles de la mémoire explicite (Gabrieli et coll., 1995)

Le développement des différentes mémoires est encore assez mal connu. La mémoire procédurale se développerait dès la naissance. Une mémoire pré-épisodique se développe dès l'âge de 3 mois (Rovee-Collier, 1997 ; Pascalis et coll., 1998) et peut-être dès les premiers jours postnatals (Pascalis et de Schonen, 1995). Une forme de mémoire explicite et épisodique émergerait vers 14 mois (Barnat et coll., 1996). Lorsqu'un épisode semble oublié chez un nourrisson, le fait de fournir des indices contextuels (comme par exemple le tissu du berceau où a été présenté l'événement à mémoriser) permet de « réactiver » un souvenir. Il n'est pas impossible que l'importance du rôle du contexte dans la réactivation, en limitant les conditions favorables de remémoration, rende la reconnaissance ou le rappel des situations extrêmement peu probables chez le très jeune enfant. Lorsque les éléments contextuels sont

fournis, on observe des reconnaissances plusieurs mois après l'événement même pour un événement perçu vers l'âge de 6 mois (Butler et Rovee-Collier, 1989 ; Nelson et Ludemann, 1989). Dans la mesure où le processus de catégorisation et de prototypage serait à l'œuvre très précocement, la répétition d'un événement abolirait le souvenir précis de chacune de ses occurrences dans les tout premiers mois de vie (Nelson, 1995).

La dissociation entre mémoire « sémantique » et mémoire « épisodique » est confirmée par la mise en évidence de l'existence de troubles sévères de la mémoire explicite des épisodes avec préservation de la mémoire sémantique et de la mémoire procédurale et donc des capacités d'apprentissage scolaire, chez des enfants testés vers l'âge de 8 ans et dont l'atrophie bilatérale du système hippocampique remontait à un âge précoce (Mishkin et coll., 1998 ; Gadian et coll., 2000).

Enfin, on observe chez l'enfant comme chez l'adulte des troubles mnésiques spécifiques visuels sans troubles mnésiques verbaux et *vice versa* (Temple, 1997).

En résumé, on observe très précocement dans le développement des dissociations entre différentes sortes de mémoires qui recouvrent celles observées chez l'adulte. Il faut cependant remarquer que l'organisation des mémoires dépend aussi de l'organisation des cortex associatifs et de leurs relations avec les structures hippocampiques. Or on sait que chez l'enfant singe il existe des voies temporaires connectant les structures hippocampiques et les cortex visuels associatifs. Ceci suggère une organisation neuronale en partie différente de celle de l'adulte (Webster et coll., 1995). Par ailleurs, comme chez l'adulte, certains troubles de mémoire, même précoces ne handicapent pas sévèrement les capacités d'apprentissage et de développement du langage, de conduites sociales et d'autres fonctions mentales dites « intelligentes ».

Dans l'ensemble, les exemples donnés ci-dessus sur les fonctions cognitives chez l'adulte comme au cours de son développement montrent que ces fonctions ne correspondent à des entités que pour un niveau d'observation très grossier. Leur dissection par l'expérimentation ou par la pathologie les fait apparaître comme composées de mécanismes sous-tendus par des organisations neuronales distinctes. On ne connait les caractéristiques des connexions, des neurones, des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs impliqués que pour quelques-unes de ces organisations. Une grande partie de ces mécanismes ne sont pas solidaires les uns des autres au cours de leur développement. Un facteur peut agir sur le développement d'un mécanisme et non sur un autre, de telle sorte que la cohérence qui résulte du développement normal peut être détruite localement si les horaires de maturation cérébrale ne sont pas respectés à un moment donné. Ces mécanismes n'ont pas nécessairement besoin les uns des autres pour se développer (comme le montrent les dissociations possibles entre déficits variés), mais, d'une part, leur collaboration est assurée par un plan d'ensemble de développement et, d'autre part, une

anomalie quelconque au niveau moléculaire ou cellulaire peut, selon le moment de son occurrence, perturber simultanément le développement de plusieurs de ces mécanismes avant ou au cours de leur mise en place. Les signes et symptômes pathologiques que l'on recueille au niveau des performances et des comportements sont le résultat d'un enchaînement d'événements en cascade. La compréhension de la « logique » de cet enchaînement repose sur les progrès à venir dans les études sur des relations entre compétences mentales et mécanismes neurobiologiques. Il serait dangereux de croire que la logique de l'enchaînement pourrait être décodée sans un effort méthodologique et technique continu.

Pathologies du développement mental d'origine non lésionnelle

Lorsqu'on observe des comportements anormaux chez un enfant, dans l'état actuel de nos connaissances, la première difficulté consiste à déterminer dans la cascade de mécanismes de développement à quel moment de cette cascade se situe l'origine du dysfonctionnement. Lorsqu'il s'agit d'une anomalie génétique ou d'une atteinte survenant très précocement dans le développement fœtal, le modèle d'analyse des relations entre maturation cérébrale et développement cognitif dérivé de nos connaissances sur les effets des lésions cérébrales adultes devient inadéquat puisqu'il repose sur les effets d'une atteinte de l'état de fonctionnement adulte du cerveau. Pourtant, dans les travaux récents, les troubles du développement mental sont souvent implicitement décrits et interprétés par référence à ce modèle et c'est probablement dans l'état actuel la meilleure voie d'approche. Dans une certaine mesure ce modèle de référence indique effectivement (en l'absence de signes structuraux classiques) les régions corticales ou les réseaux de neurones dont le développement a été perturbé et suggère des pistes de recherche. Des tâches perceptives et cognitives peuvent révéler une anomalie de fonctionnement d'un réseau de neurones lorsqu'on peut montrer qu'un déficit à cette tâche, associé à une absence de déficit dans d'autres tâches, est un « marqueur » fiable d'une lésion localisée chez l'adulte humain ou non humain, ou d'une immaturité de telle région chez le singe enfant et lorsqu'on peut montrer par imagerie cérébrale fonctionnelle qu'au cours de la réalisation de cette tâche par un individu sain, les mêmes réseaux de neurones sont activés.

Les tâches marqueurs ne font pas partie des tests classiques destinés à évaluer grossièrement les déficits d'un individu. Une tâche marqueur pour pouvoir révéler un déficit dans un mécanisme le plus spécifique possible doit être suffisamment précise pour ne pas pouvoir être réalisée par plusieurs mécanismes différents. C'est l'une des raisons pour lesquelles une tâche marqueur spécifique est généralement utilisée par comparaison avec d'autres tâches marqueurs pour éliminer d'autres hypothèses de déficit. Les tâches marqueurs

jouent dans le domaine de la psychologie du développement, le rôle des examens biologiques. Mais elles sont plus lourdes à manipuler et n'ont pas encore atteint la fiabilité de bon nombre de ces examens.

Autisme infantile

L'autisme est parmi les troubles mentaux de l'enfant, l'un des syndromes les plus récemment étudiés par une approche neurocognitive visant à identifier les anomalies du fonctionnement mental et de son développement postnatal, leurs corrélats cérébraux postnatals et leurs origines pré-natales. Plusieurs pistes différentes ont été explorées pour caractériser l'autisme par des anomalies cognitives en des termes qui soient reliables à ce que l'on sait des mécanismes neuronaux impliqués dans la cognition. Certaines de ces pistes se rejoignent à l'heure actuelle. Une anomalie du développement de certaines fonctions préfrontales est souvent invoquée, mais aussi de certaines fonctions des cortex temporaux. Les anomalies du cervelet ont conduit à proposer des fonctions cognitives pour le cervelet. Dans l'état actuel de nos connaissances, les relations entre le cervelet et des fonctions cognitives du type de celles qui sont mises en cause dans l'autisme sont encore peu documentées. De nombreuses études ont défini des déficits dans le secteur du développement des compétences sociales (Baron-Cohen et coll., 1985 ; Hobson, 1986, 1989, 1993 ; Kasari et coll., 1990 ; Rogers et Pennington, 1991 ; Baron-Cohen et coll., 1992 ; Frith et Happé, 1994 ; Happé, 1994). Parmi ces études, celles qui ont défini un déficit en théorie de l'esprit ont eu un impact important (Baron-Cohen et coll., 1985 ; Leslie, 1987 ; Frith et Happé, 1994 ; Happé, 1994 ; Hughes et coll., 1999).

Déficit dans le développement de la « théorie de l'esprit » ?

Les personnes autistes présentent un déficit dans la représentation qu'elles se font de l'état mental et des croyances d'autrui ou un retard important dans le développement de cette compétence. Les toutes premières phases de ce développement se feraient normalement au cours de la première année (par exemple l'enfant, vers la fin de la première année, regarde dans la direction indiquée par un index pointé et non l'index lui-même). Les phases ultérieures se déroulent généralement vers l'âge de 2-3 ans. La représentation des états mentaux d'autrui (possible grâce à une « théorie » que l'enfant se ferait de la pensée d'autrui sur le modèle de la sienne propre) correspondrait à un « opérateur » (la « théorie de l'esprit ») dont le fonctionnement ne serait observable normalement que vers l'âge de 3 ans et ne pourrait pas être mise en évidence avant cet âge chez l'enfant normal (Baron-Cohen et coll., 1985, 1995 ; Frith et Happé, 1994 ; Happé, 1994). C'est la raison pour laquelle le diagnostic d'un déficit de cette compétence chez l'enfant autiste ne pourrait être fait que vers cet âge. Ce déficit dans un « module » central pourrait être à l'origine des traits caractéristiques définissant l'autisme.

Cependant, ce déficit en théorie de l'esprit n'est pas présent chez tous les enfants ou adolescents autistes, bien qu'il existe toujours un retard dans son apparition quand ce système de représentation apparaît. Par ailleurs, dans de nombreux cas, on observe un déficit dans les compétences sociales simples ne requérant pas de représentation de l'esprit d'autrui (Klin et coll., 1992). Ces constatations ont conduit à s'interroger sur l'existence de précurseurs de la théorie de l'esprit et à reposer la question cruciale de l'existence d'un développement continu par adjonction, modification des précurseurs et/ou restructuration. Le déficit ou le retard de développement en théorie de l'esprit pourrait n'être que le résultat de déficits plus élémentaires dans la sphère du développement des compétences sociales. L'hypothèse a été proposée que des compétences comme la lecture de la direction du regard d'autrui, l'attention conjointe, l'imitation sont des ingrédients qui seraient des prémisses ou des précurseurs de la théorie de l'esprit et dont les déficits pourraient ainsi fournir des signes précoces pour repérer l'autisme.

Enfin, la dernière difficulté rencontrée par la notion d'un déficit central de la théorie de l'esprit vient du fait qu'on n'observe pas de corrélation entre la présence de ce déficit et la présence d'automatismes de répétition. Des enfants autistes peuvent présenter des comportements répétitifs tout en ne présentant pas de déficit en théorie de l'esprit. Le fait que les enfants autistes de haut niveau ne présentent pas de déficit dans les tâches d'attribution de croyances ou d'états mentaux pourrait être dû à l'utilisation d'une procédure de solution différente de la normale (ce qui serait lié à l'apparition tardive de cette compétence chez l'autiste). Un argument en faveur de cette hypothèse vient d'une étude par TEP avec $^{15}H_2O$ comme marqueur. Les activations corticales chez des personnes atteintes du syndrome d'Asperger pendant la réalisation de ces tâches ne sont pas localisées (aires 9 et 10 gauches) dans les mêmes régions que chez les personnes témoins (aire 8 gauche). De plus, chez les personnes Asperger, on observe beaucoup moins de différences que chez les sujets normaux selon que les tâches comportent ou non une interprétation de l'état mental d'autrui (voir pour revue Happé et Frith, 1996a).

L'examen de ce déficit dans d'autres troubles mentaux a révélé par ailleurs une absence de déficit chez des psychopathes adultes (Blair, 1996). Enfin, ce déficit n'est pas strictement spécifique de l'autisme. On trouve quelques anomalies de la théorie de l'esprit chez des enfants présentant des troubles des conduites (Happé et Frith, 1996b).

Même s'il ne peut être considéré comme le symptôme central autour duquel se construit l'autisme, le déficit en théorie de l'esprit reste une caractéristique du fonctionnement mental importante dont il vaut la peine de poursuivre l'étude. On trouve effectivement chez les enfants autistes une réduction anormale du flux sanguin dans les aires frontales (George et coll., 1992 ; Zilbovicius et coll., 1995). Or le cortex préfrontal médian est impliqué dans la capacité à se représenter et inférer les états mentaux d'autrui chez l'adulte sain (Happe, 2001). Des adultes porteurs de lésions bilatérales orbitofrontales ont

des performances très semblables à celles des personnes avec un syndrome d'Asperger (bonnes performances pour les tâches simples de théorie de l'esprit, mais échecs dans les items plus subtils tels que la détection des « faux pas »). En revanche, on ne trouve aucun déficit chez les porteurs de lésions préfrontales unilatérales dorsolatérales. Ces derniers ne présentent de déficit que lorsqu'il y a une charge importante de la mémoire de travail (Stone et coll., 1998).

Par ailleurs, dans la capacité à détecter l'état mental d'autrui d'après son expression faciale, il semble que la « simulation » neuronale (voir plus haut) par l'observateur soit un élément déterminant. Dans une étude par IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle), de jeunes adultes sains devaient évaluer dans une tâche les émotions d'une personne d'après une photographie de ses yeux et dans une autre tâche dire le sexe de la personne d'après le même type de photographies. Dans la première tâche, les sujets témoins présentent une activation du gyrus temporal supérieur et une activation de l'amygdale, alors que de jeunes adultes autistes ne présentent qu'une activation du gyrus temporal sans activation de l'amygdale (Baron-Cohen et coll., 1999 ; Davidson et coll., 1999 ; Davidson et Irwin, 1999 ; pour revue voir Davidson et Slagter, 2000). Les auteurs de ces recherches interprètent l'activation de l'amygdale dans une tâche de jugement d'expressions émotionnelles comme le signe d'une simulation de l'état émotionnel par l'observateur. Cette procédure par simulation (automatique) n'existerait pas chez l'autiste et rendrait difficile la compréhension des états mentaux d'autrui.

Les signes de dysfonctionnement des compétences sociales sont à mettre aussi en relation avec les anomalies temporales. On observe au repos une hypoperfusion bilatérale des régions temporales associatives auditives et multimodales chez des enfants autistes âgés de 5 à 13 ans (Zilbovicius et coll., 2000). Il semble exister chez l'enfant épileptique un lien entre un dysfonctionnement bitemporal précoce (hypométabolisme bitemporal) et l'apparition d'une régression autistique (Chugani et coll., 1996).

Une étude par IRMf sur des sujets Asperger et autistes dans une tâche de jugement des expressions émotionnelles faciales montre une activation de la jonction amygdalo-hippocampique droite et du gyrus fusiforme droit plus importante qu'à gauche comme chez les sujets témoins. Cependant, l'activation du gyrus fusiforme droit était plus importante chez les sujets témoins que chez les patients tandis que l'activation du gyrus temporal gauche, gyrus fusiforme gauche et lingual gauche était plus importante chez les patients que chez les sujets sains (Critchley et coll., 2000). L'hypoperfusion bitemporale de repos s'accompagne donc de *patterns* d'activation au cours d'une tâche cognitive très différents entre sujets sains et patients.

On remarquera que chez l'adulte un certain nombre de compétences socio-émotives (identification et compréhension des expressions émotionnelles faciales ou dans la voix, production des expressions faciales émotionnelles, capacité d'empathie) sont contrôlées plus par le cortex temporal droit que

gauche (voir par exemple le cas d'adultes présentant une démence fronto-temporale avec atrophie unilatérale, Perry et coll., 2001). Mais, chez l'enfant épileptique, il est possible que la préservation de l'un des hémisphères suffise pour assurer un développement à peu près normal.

Autisme infantile : un déficit dans le développement des fonctions exécutives ?

Avec ou sans déficit dans la représentation des états mentaux d'autrui, on observe de nombreux troubles des fonctions exécutives chez les enfants autistes. Les comportements répétitifs, les persévérations et le manque de flexibilité observés chez ces enfants, ainsi que leur difficulté à se représenter l'état mental d'autrui sont mis en relation avec les troubles observés chez des patients porteurs de lésions préfrontales. Ces troubles autistiques pourraient dépendre d'un déficit dans les activités du cortex préfrontal (Prior et Hoffman, 1990 ; Ozonoff et coll., 1991 ; Ozonoff et Miller, 1996 ; Pennington et Ozonoff, 1996). Une anomalie du cortex mésolimbique de la partie mésiale des lobes frontaux a été suggérée par Damasio et Maurer dès 1978, sur la base de la ressemblance des déficits d'habiletés motrices, de langage et dans les activités dirigées observées chez les humains et chez les singes porteurs de lésion mésolimbique (Damasio et Maurer, 1978). Une hypoperfusion du cortex préfrontal a été observée entre 2 et 4 ans chez les enfants autistes suivie ensuite d'une normalisation. On observe en SPECT (*single-photon computed tomography*) une hypoperfusion frontale chez des autistes de 3-4 ans, mais non chez des autistes de 6-7 ans (Damasio et Maurer, 1978 ; Garreau et coll., 1994 ; Zilbovicius et coll., 1995). Chez l'enfant sain, l'hypoperfusion frontale normalement disparaît à l'âge de 1 an (Chugani et coll., 1991 ; Chiron et coll. 1992), donc deux ans plus tôt que chez l'enfant autiste. La disparition tardive de l'hypoperfusion frontale chez l'enfant autiste est un signe pathologique d'un phénomène qui pourrait ne pas constituer un simple retard. En effet, un décalage de maturation dans une région corticale donnée (ici le cortex frontal) peut conduire à des anomalies importantes dans l'organisation neuronale parce que les connexions avec d'autres réseaux corticaux ne peuvent se faire normalement. Ce n'est pas un retard global, mais une tout autre trajectoire de développement mental qui en résulte.

Selon le modèle des fonctions préfrontales de Wright et coll. (2000), on pourrait décrire les symptômes autistiques comme un trouble de la simulation. Une partie des recherches actuelles s'oriente vers l'analyse, chez la personne autiste, des fonctions préfrontales décrites plus haut sous le nom de « simulation » et de « vérification de la réalité » opérant sur les traitements réalisés par les cortex postérieurs (Knight et Grabowecky, 2000). Les conduites de persévération, la résistance au changement, comme l'existence de perturbations dans la gestion des représentations des intentions d'autrui sont attribuables à des dysfonctionnements dans le développement des réseaux impliqués dans les fonctions préfrontales. Par ailleurs, les jeunes enfants autistes présentent des anomalies dans ces régions connues comme des marqueurs du fonctionnement

de certaines régions préfrontales (Adrien et coll., 1993). On observe chez les personnes autistes des anomalies dans des tâches d'attention à des sons ou des stimuli visuels nouveaux ou à des tâches d'attention partagée visuo-auditive. Dans les potentiels évoqués cognitifs, une composante positive postérieure liée à l'attention spatiale serait soit normale, soit légèrement atténuée, alors que la composante négative lente (SNW) d'origine frontale serait très atténuée par rapport aux personnes normales (Novick et coll., 1980 ; Dawson et coll., 1986). Le caractère anormal de l'onde négative frontale ne s'accompagne pas nécessairement de performances déficitaires dans les tâches d'attention sélective qui la mettent en œuvre : le niveau de performance dépend de la tâche utilisée suggérant que certaines tâches peuvent être réalisées par des procédures précocement automatisées dans l'enfance, mais non utilisables dans des tâches plus complexes. Quoi qu'il en soit, l'anormalité des ondes lentes négatives d'origine frontale dans les tâches d'attention divisées et sélectives, visuelles et auditivo-visuelles, montre chez la personne autiste, même de haut niveau, l'existence d'une anomalie dans l'organisation du système attentionnel de sélection de l'information, de son inhibition ou de son activation (Ciesielski et coll., 1995). Par ailleurs, on observe des anomalies dans la possibilité de désengager l'attention visuelle une fois focalisée (Wainwright et Bryson, 1996) ce qui peut suggérer l'existence d'une anomalie des réseaux pariétaux impliqués dans l'attention visuo-spatiale et/ou de leur relation avec le cortex préfrontal.

Par ailleurs, Courchesne et son équipe attribuent certains déficits d'attention visuo-spatiale (grande lenteur des réactions d'orientation visuo-spatiale) normalement observés chez des sujets porteurs de lésions pariétales à un dysfonctionnement cérébelleux chez certains sujets autistes et non à un dysfonctionnement pariétal. Les résultats de l'équipe de Courchesne suggèrent en outre l'existence d'une certaine variabilité des troubles attentionnels chez les personnes autistes, en fonction de la variabilité de localisation d'anomalies corticales (Townsend et coll., 1996). Les anomalies cérébelleuses signalées par Courchesnes et coll. (1992) ne sont pas incompatibles avec les dysfonctionnements exécutifs, dans la mesure où certaines régions du cervelet apparaissent comme des chefs d'orchestre participant à l'agencement temporel d'activités excitatrices et inhibitrices coordonnant des groupes de réseaux de neurones même dans le cas d'activités non motrices (Leaton et Supple, 1971 ; Reis et coll., 1973 ; Huang et Liu, 1991 ; Ivry, 1993). En résumé, un déficit de certaines fonctions exécutives pourrait être une caractéristique assez générale de l'autisme.

D'autres syndromes (l'ADHD ou *Attention deficit hyperactivity disorder*, la phénylcétonurie, le syndrome de Tourette, et un certain nombre de troubles des conduites) présentent un déficit des fonctions exécutives sans troubles autistiques (Pennington et Ozonoff, 1996). Cependant, des déficits chez les personnes autistes sont trouvés dans 96 % des tâches marqueurs de fonctions exécutives et un peu moins pour les tâches marqueurs de la théorie de l'esprit

(Ozonoff et coll., 1991). Le déficit des fonctions exécutives semble donc plus caractéristique des personnes autistes que le déficit en théorie de l'esprit. En fait, il existe un lien entre les déficits liés au cortex préfrontal et les déficits dans la théorie de l'esprit. Les adultes porteurs d'une lésion bilatérale orbitofrontale (mais non ceux porteurs d'une lésion dorsolaterale unilatérale) échouent aux items complexes du test de théorie de l'esprit. Comme les sujets Asperger, ils réussissent les premiers items seulement (Stone et coll., 1998). Une étude comparant des enfants autistes à des enfants ADHD, des enfants dyslexiques, des enfants présentant des troubles développementaux complexes multiples et des enfants sains dans une tâche attentionnelle simple ont montré des différences entre ces groupes dans l'onde P3 (ou P300) sous 4 électrodes et dans l'onde frontale Nc (Kemner et coll., 1999). En particulier, les enfants autistes diffèrent des enfants porteurs de troubles complexes multiples du développement. L'onde P3 (ou P300) est une onde qui apparaît en réponse à un événement peu fréquent ou bien en réponse à l'occurrence d'un événement désigné comme cible d'une tâche de surveillance. Dans le cas d'un événement rare, l'amplitude de l'onde P3 augmente dans la région frontale médiane du scalp au début de la zone temporelle de l'onde P3. Cette onde en réponse à l'événement nouveau est appelée P3a. La composante plus tardive est appelée P3b. Il semble qu'il existe des différences topographiques en fonction de la modalité sensorielle de l'événement nouveau (visuel ou auditif).

Il faut noter que la nature et la variété des fonctions du cortex préfrontal n'ont commencé à être comprises que récemment. Les différences entre les dysfonctionnements caractéristiques de divers syndromes sont encore mal connues.

Autisme et trouble central de la « cohésion »

D'autres types de troubles sont observés dans le fonctionnement mental des personnes autistes. Les enfants atteints d'autisme présentent un déficit dans le développement des mécanismes de production de « cohésion » (Frith et Happé, 1994). Il s'agit de l'ensemble des mécanismes qui permettent de lier, d'agglutiner et de mettre en cohésion ensemble des éléments d'une situation, d'une configuration, d'une phrase... pour en faire un tout. Il s'agit ici de fonctions de cohésion de bas niveau qui font partie des capacités de perception normale. Dans le domaine visuel, les autistes montrent une capacité remarquable à dissocier une configuration en sous-éléments (traitement local), mais un déficit net à percevoir la configuration elle-même constituée par ces éléments, alors que les sujets sains ont des difficultés à percevoir les éléments de la configuration du fait de la prégnance de la configuration globale. Les personnes autistes sont moins sensibles aux illusions optico-géométriques qui résultent d'effets perceptifs des éléments les uns sur les autres. De même, contrairement aux enfants normaux et aux déficients mentaux sans autisme, les personnes autistes sont peu sensibles au contexte, mémorisent aussi bien des phrases signifiantes que des séquences de mots (Tager-Flusberg, 1991). Il faut noter cependant que les enfants autistes ne

présentent pas de déficit du traitement global dans toutes les tâches (Mottron et coll., 1999). Le privilège du traitement local dans l'autisme pourrait être interprété comme un signe de dysfonctionnement fronto-striatal de l'hémisphère droit (Rinehart et coll., 2000).

La capacité remarquable des personnes autistes à analyser des configurations en éléments a été considérée parfois comme un don exceptionnel. Il se pourrait que ce don soit le résultat direct de l'absence du mécanisme antagoniste de traitement configural (Shah et Frith, 1993). On observe cependant un niveau très élevé de performances dans l'analyse locale dans la musique sans déficit du traitement global. L'hyperdéveloppement du traitement local ne serait pas nécessairement lié, au moins dans le domaine auditif, à l'absence d'un mécanisme antagoniste (Mottron et coll., 2000). Quoi qu'il en soit, ce don, avec ou sans déficit corollaire, s'est révélé être un trait partagé par plusieurs membres de la famille des personnes autistes étudiées (Smalley et Asarnow 1990 ; Landa et coll., 1991).

Le privilège du traitement local sur le traitement global ou configural ou l'absence anormale de privilège du traitement global et configural, observés chez les autistes, pourraient permettre de remonter à une anomalie dans l'architecture neuronale corticale. En effet, à tous les niveaux d'intégration corticale, l'architecture des connexions neuronales associe entre eux les *patterns* d'activité neuronale représentant des éléments. Le déficit en cohésion décrit chez les autistes correspondrait à un déficit dans cette architecture à un ou plusieurs niveaux d'intégration. Mais il est aussi possible que le trouble de la cohésion provienne de dysfonctionnements des fonctions attentionnelles préfrontales pendant une période donnée du développement, des routines perceptives de cohésion pourraient ne pas s'établir normalement. Cependant, les troubles qui viennent d'être décrits pourraient également être la conséquence de troubles du développement visuo-perceptif décrits ci-dessous.

Autisme et troubles du développement perceptif

Contrairement à ce qui a été soutenu assez longtemps, il existe des troubles sensori-perceptifs chez l'enfant autiste (Rapin et Katzman ; 1998). Plusieurs études ont montré l'existence d'anomalies dans les mécanismes de traitement des *inputs* sensoriels (Ornitz et coll., 1985). L'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs a permis de détecter au niveau du cortex frontal des anomalies dans le couplage simultané de deux stimulations sensorielles (Martineau et coll., 1980).

Or une perturbation dans l'*input* sensoriel ou dans l'intégration à un niveau plus ou moins élaboré des *inputs* sensoriels peut avoir comme conséquence, au cours du développement pré- et postnatal, des anomalies importantes dans l'utilisation de ces signaux par des systèmes neuronaux chargés de représenter le monde en un système cohérent et signifiant.

Une piste consiste à identifier des déficits dans des mécanismes de bas niveau qui sont impliqués dans des fonctions plus intégrées. L'identification de ces

déficits susceptibles d'engendrer des dysfonctionnements plus complexes permettrait en tout cas plus facilement de remonter à des anomalies neurobiologiques du développement cérébral. Les premières études sur les capacités perceptives de bas niveau des enfants autistes ont été menées à une époque où on ignorait tout du fonctionnement normal des capacités perceptives et ces études n'ont rien révélé de particulier. En revanche, depuis les années soixante-dix, la connaissance des mécanismes perceptifs a progressé. Par exemple, on connaît mieux l'anatomie fonctionnelle de la vision du mouvement rapide et des couleurs, de la vision des formes et du mouvement lent, de la vision de l'organisation spatiale, ou des traitements locaux, globaux, configuraux. De plus, dans la dynamique de ces traitements, on a décrit des connexions *feedforward* et des connexions en *feedback* entre voies parallèles d'une part et des systèmes conscients et non conscients d'autre part. La rapidité de fonctionnement des connexions *feedforward* ne serait pas le support des processus conscients dans la vision. Tandis que les connexions en *feedback* permettant une propagation récurrente du signal pourraient être nécessaires pour que les traits d'un objet soient regroupés temporellement et qu'on en devienne conscient.

La plus grande fréquence de clignement aussi bien lors de la fixation d'un objet qu'en l'absence d'objet chez les enfants autistes (Kemner et coll., 1998a), la plus grande fréquence de saccades oculaires au cours de tâches simples d'attention à des stimuli visuels aussi bien que somesthésiques ou auditifs (Kemner et coll., 1998a) traduisent une anomalie du contrôle du regard, anomalie qui pourrait mettre en cause le fonctionnement du colliculus supérieur. Ces déficits et la lenteur des réactions d'orientation visuo-spatiale montrée par Townsend et coll. (1996) peuvent être considérés comme des perturbations des fonctions exécutives. Mais à côté de ces anomalies de contrôle exécutif et attentionnel, il existe un déficit dans les mécanismes visuels de bas niveau intervenant à la fois dans la vision du mouvement (Gepner et coll., 1995 ; Spencer et coll., 2000 ; Milne, Swettenham et coll., 2002) et des configurations (Mottron et Belleville, 1998 ; voir ci-dessus le déficit en fonction de cohésion), et susceptibles de perturber l'organisation des interactions, d'induire des représentations précoces et des segmentations erronées des événements. Ce type de déficits suggère une anomalie de développement des voies magnocellulaires. Un anomalie de développement et un dysfonctionnement (et non une absence) dans certaines voies visuelles entraîneraient des conséquences graves dans l'organisation du monde chez des enfants par ailleurs non aveugles. Cette anomalie d'organisation des substrats neuronaux visuels pourrait expliquer les mauvaises capacités des enfants autistes dans le traitement des visages (Gepner et coll., 1996) ou des expressions faciales émotionnelles alors qu'ils n'ont aucun déficit dans le traitement des voix (Boucher et coll., 2000). Enfin, Mottron et Belleville (1993) ont décrit un cas de syndrome d'Asperger remarquablement doué pour le dessin, mais présentant un déficit clair dans la perception des relations entre formes globales et locales d'une image.

Le traitement des objets n'est pas assuré par les mêmes procédures de traitement que les visages chez les individus sains. Le traitement d'indices locaux domine dans le traitement des objets. La préservation du traitement perceptif des objets chez les personnes autistes est confirmée par l'existence des effets de « *priming* » (facilitation) sémantique entre images d'objets et noms d'objets plus forts qu'entre noms d'objets et nom d'images ce qui montre que l'accès sémantique est plus efficace chez la personne autiste par l'intermédiaire des représentations d'origine visuelle que par les noms d'objets (Kamio et Toichi, 2000). On ne connaît pas d'anomalies de reconnaissance des objets chez l'enfant autiste. Cependant, quelques cas d'association d'une agnosie visuelle et d'un syndrome autiste ont été décrits chez des enfants porteurs d'une lésion postérieure droite dans un cas et bilatérale dans l'autre (Mottron et coll., 1997 ; Jambaqué et coll., 1998).

L'anomalie de développement dans un traitement visuel de bas niveau est prise ici comme un signe de développement précoce anormal du cerveau d'une part, comme potentiellement susceptible de conduire à des intégrations aberrantes de signaux et d'interférer avec des apprentissages d'autre part. Les troubles qui s'ensuivent peuvent être plus graves ou complexes que ceux liés à une pure privation de tout un secteur sensoriel.

L'existence d'hypoperfusion du cortex temporal et du cortex occipito-temporal (étude menée par SPECT) mentionnée ci-dessus chez des enfants autistes est un argument allant dans le même sens (George et coll., 1992 ; Gillberg et coll., 1993). Il en va de même de l'étude par TEP avec de l'$^{15}H_2O$ comme marqueur qui montre une hypoperfusion bilatérale des régions temporales associatives auditives et multimodales chez des enfants autistes âgés de 5 à 13 ans (Zilbovicius et coll., 2000). Des anomalies des potentiels évoqués cognitifs dans les régions temporo-occipitales ont également été décrites (Verbaten et coll., 1991 ; Martineau et coll., 1992). Au cours d'une activité impliquant le décompte de certains stimuli auditifs parmi d'autres, on observe que malgré l'amplitude plus faible de P3 chez les enfants autistes, l'amplitude de cette onde est particulièrement importante en occipital dans la condition active par opposition à la condition passive (sans décompte des stimuli). Ces deux particularités ne se retrouvent pas chez les enfants ADHD, ni chez les dyslexiques. Ceci suggère le recrutement de réseaux occipitaux dans une tâche d'attention auditive (Kemner et coll., 1995). Or une étude réalisée sur des aveugles précoces a observé une onde N2b à des stimuli auditifs provenant d'une région plus postérieure chez les aveugles que chez les voyants comme si l'absence précoce de stimulations visuelles amenait le cortex pariétal ou occipito-pariétal a être impliqué dans le traitement auditif (Kujala et coll., 1992). Les effets auditifs sur la région occipitale chez les autistes pourraient être interprétés comme le signe d'une stimulation occipitale insuffisante par les stimuli visuels.

Enfin, un sous-ensemble de cas de sclérose tubéreuse de Bourneville présentant des signes d'autisme (la comorbidité avec l'autisme est reconnue) présente aussi des tubers temporaux (Bolton et Griffiths, 1997 ; pour revue voir Mottron et Belleville, 1998).

Le déficit dans le traitement des visages mentionné plus haut (Gepner et coll., 1996) est cohérent avec la notion d'un déficit du traitement configural. Le traitement configural des visages est un calcul opéré par des réseaux du cortex temporal ventral droit sur des signaux visuels de hautes et basses fréquences spatiales provenant des cortex visuels. Lors d'une épreuve de discrimination entre visages et entre objets, on observe chez des personnes autistes de haut niveau et des personnes atteintes de syndromes d'Asperger, que la région du gyrus fusiforme droit normalement activée dans le traitement des visages l'est très peu chez l'autiste, alors que le gyrus temporal inférieur l'est beaucoup plus comme il l'est normalement pour les objets. Le traitement des objets ne présente pas de corrélats corticaux anormaux chez ces personnes autistes (Schultz et coll., 2000). Le déficit dans le traitement configural des visages comme dans le traitement configural de formes géométriques est cohérent avec le déficit dans le traitement du mouvement visuel et suggère une anomalie de développement des réseaux impliqués dans le traitement de ces signaux.

Ces déficits perceptifs n'abolissent pas les autres capacités visuo-perceptives qui ne reposent pas sur ces traitements spécifiques.

Dans la mesure où les déficits visuels peuvent priver le cerveau d'interactions avec l'environnement nécessaires à certaines organisations neuronales et à certains apprentissages, on s'est demandé dans quelle mesure des enfants aveugles de naissance, sans pathologie cérébrale identifiable, développent des caractéristiques autistiques. Les résultats de plusieurs études montrent l'existence de traits autistiques (DSM-III) chez une partie des enfants aveugles de naissance. Les échantillons sont en général petits. Mais les résultats montrent aussi que les relations entre la privation d'expérience visuelle et la présence de traits autistiques ne sont pas simples (Brown et coll., 1997). Un certain nombre d'enfants aveugles trouvent des voies autres que visuelles pour développer des formes spécifiques de communication interpersonnelle et de co-orientation psychologique avec les autres qui constitueraient la base nécessaire pour le développement de la compréhension des états mentaux des autres, pour développer du jeu symbolique et pour utiliser du langage contexte-sensitif, bien que ces coréférences se présentent souvent dans le monde visuel. Il s'ensuit que, pour qu'un enfant aveugle présente des conduites autistes, il faut qu'existe un handicap supplémentaire soit dans son milieu, soit dans son développement mental.

En ce sens, il n'y a pas d'opposition entre l'idée que l'autisme comporte des troubles de la « cohésion », des troubles perceptifs de bas niveau, ou des troubles des activités préfrontales. La perception de la « cohésion » d'un ensemble d'éléments suppose qu'un mécanisme inhibe l'effet des éléments au profit de l'ensemble et maintienne cette barrière pendant une durée donnée.

Une partie de ces mécanismes est assurée au niveau des cortex postérieurs, mais la coordination avec les fonctions attentionnelles préfrontales intervient aussi au moins dans la réalisation de tâches sur commande.

Les modèles animaux ont permis de reproduire certains traits autistes par une lésion cérébrale précoce (Eslinger et Damasio, 1985 ; Delong, 1992 ; Kling et Brothers, 1992 ; Bachevalier et Merjanian, 1994), ou par une modification du fonctionnement cérébral (en modifiant le système dopaminergique par exemple, Ridley et Baker, 1983 ; ou en bloquant les récepteurs opiacés, Panksepp et Herman 1980). Ce type de démarche a conduit à observer une réduction notable d'un certain nombre de signes sociaux et attentionnels chez certains types d'autistes lors du blocage des récepteurs opiacés (pour revue voir Chabane et coll., 1998).

Notons que les anomalies de fonctionnement cortical peuvent résulter d'anomalies dont l'origine est sous-corticale. Les relations sous-cortico-corticales jouent un rôle crucial dans le développement cortical et son organisation. Les anomalies de haut niveau de fonctionnement peuvent très bien être la conséquence d'une anomalie de développement sous-cortical qui n'affecterait pas le fonctionnement sous-cortical, mais essentiellement le développement de certains aspects du cortex.

Cortex préfrontal et troubles obsessionnels compulsifs

Les conduites compulsives font *a priori* penser à un déficit d'inhibition d'origine préfrontale. Chez l'adulte on a effectivement observé une implication des ganglions de la base et du cortex ventral préfrontal (Luxenberg et coll., 1988), un métabolisme anormal du glucose des régions orbitofrontales (Swedo et coll., 1989).

On ne trouve pas de déficit dans des tâches considérées comme de bons marqueurs des activités préfrontales chez des enfants récemment diagnostiqués comme TOC et qui n'ont encore jamais été traités par psychotropes (Beers et coll., 1999), quand ces tâches ne permettent pas d'analyser la séquence temporelle fine des activités d'attention sélective. En revanche, dans une tâche d'attention à des sons soit sélective, soit flottante, où l'on enregistre les potentiels évoqués afin de repérer temporellement à l'échelle de la milliseconde le traitement du signal et localiser ces repères, Oades et coll. (1996) ont observé des anomalies des activités corticales préfrontales et postérieures de jeunes adultes atteints de TOC (non traités par psychotropes). Les ondes P1 et N2P3, qui ont normalement des latences différentes, en fonction des sites de recueil et qui sont liées à des processus attentionnels (Kropotov et coll., 1995), présentent anormalement peu de différences de latence en fonction des régions alors que leur amplitude au pic est normale à tous les sites chez ces patients. Cette anomalie de la séquence d'activation préfrontale et postérieure traduit une anomalie de l'activité préfrontale dans la

phase de sélectivité de l'attention sans anomalie du niveau d'activation. On n'observe pas les mêmes anomalies chez les jeunes schizophrènes.

Cortex préfrontal et schizophrénie de l'enfant et de l'adolescent

Les travaux récents sur les patients schizophrènes montrent l'existence de troubles du filtrage et de l'inhibition de l'information ainsi que des troubles de l'activation opérée par le cortex préfrontal sur les traitements effectués par les zones postérieures. Ces troubles du filtrage ont des conséquences sur la gestion de l'attention et de la mémoire, c'est-à-dire sur des interactions significatives entre l'individu et son environnement physique et socio-affectif. Le dysfonctionnement attentionnel qui rend compte des symptômes négatifs n'est pas le seul résultat du dysfonctionnement préfrontal. Plusieurs études suggèrent que les symptômes positifs de la schizophrénie tels que le « contrôle par autrui » ou les hallucinations relèvent aussi d'un dysfonctionnement des fonctions exécutives (Early et coll., 1989 ; Frith, 1992 ; Laruelle 1993 ; DiGirolamo et Posner, 1996) associé à des dysfonctionnements du cortex préfrontal dorsolatéral chez les personnes dont le premier épisode a eu lieu à l'âge adulte comme chez celles dont le premier épisode a eu lieu dans l'enfance (Weinberger et coll., 1986 ; Weinberger et coll., 1992 ; Jacobsen et coll.,1997 ; voir aussi les anomalies structurales révélées en *postmortem*, Akbarian et coll., 1996a et b ; Litman et coll., 1997).

Plusieurs études ont essayé d'identifier les composantes des mécanismes attentionnels qui sont anomaux chez les schizophrènes. Les tests classiques globaux destinés à évaluer les troubles d'origine frontale (*Wisconsin card sort, trail making, fluence verbale*, champ attentionnel pour les chiffres) montrent une différence nette entre les groupes de patients et les sujets sains, mais peu de différences entre les scores des patients unipolaires non psychotiques avec une dépression majeure et ceux des patients schizophrènes (Franke et coll., 1993) ou entre patients porteurs de lésion préfrontale et individus sains.

Deux marqueurs d'un dysfonctionnement préfrontal dans les mécanismes de l'attention visuelle ou auditive ont été particulièrement étudiés comme caractéristiques des schizophrènes.

Il s'agit du PPI (*prepulse inhibition*) : Lorsque deux stimuli brefs sont présentés successivement avec une centaine de millisecondes d'écart (par exemple, 100 ms), le second est perçu comme plus faible et l'amplitude de l'onde P50 recueillie en potentiels évoqués qui lui est associée est plus faible que lorsque l'intervalle temporel est plus grand (par exemple, 500 ms). Autrement dit, le traitement d'un stimulus est modulé (dans le sens d'une atténuation) par le traitement de celui qui le précède de près. Ce mécanisme de filtrage automatique de l'entrée de nouveaux signaux (d'inhibition automatique) est normal, mais n'apparaît pas chez les personnes porteuses d'une lésion préfrontale dorsolatérale. Dans le cas de stimuli auditifs et si la lésion est unilatérale,

l'inhibition du second stimulus ne se produit que dans le cas d'une présentation des sons à l'oreille ipsilatérale à la lésion (vers l'hémisphère intact) (Swick et Knight, 1998). Un déficit dans ce phénomène de filtrage sensoriel a des répercussions sur d'autres mécanismes de l'attention. En raison de la suspicion de déficit des fonctions contrôlées par le cortex préfrontal, le phénomène a été étudié dans plusieurs sortes de troubles mentaux avec l'espoir de fournir une épreuve simple de diagnostic différentiel. Les résultats montrent que l'inhibition n'apparaît pas ou est plus faible chez les personnes schizophrènes (Freedman et coll., 1983 ; Schall et coll., 1996). La présence de ce déficit a également été observée chez les parents non psychotiques de personnes schizophrènes. On a proposé d'isoler un gène probablement lié à ce trait comportemental localisé sur le chromosone 15q13-14 qui contrôle l'expression du récepteur nicotinique alpha 7 (Freedman et coll., 1997). Le déficit en inhibition manifesté par l'onde P50 s'observe chez les enfants dont la schizophrénie a eu un début précoce (Ross, et coll., 1999).

Cependant, s'il s'agissait d'une anomalie générale des premiers traitements perceptifs et en particulier des mécanismes d'inhibition dans les premières étapes corticales du traitement des signaux, on devrait observer chez les schizophrènes une absence de « cécité à la répétition ». Ce phénomène, classiquement observé chez les sujets normaux, consiste en une cécité temporaire, lorsqu'un individu doit détecter la répétition d'un mot dans une série de mots présentés visuellement moins de 150 ms chacun. La deuxième occurrence d'un mot n'est pas perçue, même lorsque la deuxième occurrence est séparée de la première par la présentation d'un ou deux autres mots. On a proposé que l'avantage de cette cécité est d'éviter la confusion entre la persistance d'un stimulus et sa réapparition. Or ce phénomène est observé également chez les schizophrènes ce qui exclut l'idée d'une perturbation très générale des premiers traitements perceptifs chez ces patients (Kammer et coll., 1998).

Le second marqueur qui a fait l'objet de plusieurs études concerne la poursuite oculaire qui présente des caractères anormaux chez le schizophrène (Mather, 1985 ; Clementz et coll., 1990 ; Abel et coll., 1991 ; Hommer et coll., 1991 ; Iacono et coll., 1992 ; Sweeney et coll., 1994 ; Friedman et coll., 1995). Plusieurs travaux révèlent chez les personnes schizophrènes un gain inférieur à la normale lors de la poursuite lente (gain : rapport entre la vitesse de l'œil et la vitesse de déplacement de la cible), une anomalie de la taille des saccades oculaires vers une cible périphérique se traduisant par une hypométrie avec des saccades de rattrapage petites pour des cibles situées au-delà de 40 degrés d'excentricité. Ces anomalies métriques qui n'apparaissent que lors de saccades réflexes sont présentes dès le premier épisode schizophrénique avant toute médication et peuvent s'atténuer avec les médications (Jacobsen et coll., 1996 ; Hutton et coll., 1998). On a observé ces anomalies dans des échantillons d'enfants de 12 ans au début de l'apparition de la schizophrénie, alors

qu'on ne les observe pas chez des enfants ADHD, ni chez les sujets sains contrôles (Jacobsen et coll., 1996).

L'importance des anomalies de poursuite oculaire lente (calculée sur des enregistrements oculographiques) chez des patients schizophrènes au début de l'apparition de la maladie, puis 9 et 18 mois plus tard, corrèle positivement et fortement avec les difficultés de fonctionnement dans la vie de tous les jours chez ces patients. Cette corrélation ne se trouve pas dans des échantillons de patients atteints de troubles de type schizophrénique ou de troubles affectifs. Il est possible que les patients schizophrènes qui ont une poursuite oculaire lente dégradée soient aussi ceux qui sont atteints de façon plus sévère et ont plus de difficultés dans la vie de tous les jours (Katsanis et coll., 1996).

Cependant, on trouve également un certain nombre de ces anomalies chez les personnes dépressives. L'un des traits anormaux de la poursuite oculaire chez les personnes schizophrènes, et qui distingue ce groupe de malades des groupes dépressifs unipolaires et bipolaires, concernerait la fréquence des saccades oculaires anticipatrices de la position de la cible lors d'une tâche de poursuite visuelle. Le fait que ces saccades anticipatrices diminuent lorsqu'on facilite l'attention à la cible suggère que ces saccades sont liées à des difficultés d'attention visuelle soutenue (Sweeney et coll., 1994). L'intrusion de ces saccades peut être interprétée comme un dysfonctionnement du cortex préfrontal dans sa gestion d'une représentation mentale du parcours de la cible. Cette représentation mentale comporte comme information la position ultérieure de la cible ; elle prendrait le dessus par rapport à l'information sensorielle sur la position de la cible et les réponses fournies seraient conformes à la représentation mentale plus qu'à la réalité immédiate (Hommer et coll., 1991). Les saccades anticipatrices pourraient résulter de l'échec de l'inhibition, échec observé dans d'autres tâches telle l'inhibition dans la suppression volontaire d'une saccade vers des stimuli visuels imprévisibles ou dans la réalisation d'une saccade dans la direction opposée à la cible (antisaccade) (Fukushima et coll., 1990 ; Clementz et coll., 1994). Ce type d'anomalie pourrait être attribué à un dysfontionnement des circuits fronto-striataux (Guitton et coll., 1985 ; Funahashi et coll., 1993 ; Sweeney et coll., 1996).

Le caractère anormal de la poursuite oculaire et le caractère hypométrique des saccades oculaires vers une cible excentrée sont retrouvés dans des groupes d'adolescents enfants de parents schizophrènes (Clements et Sweeney, 1990 ; Abel et coll., 1992 ; Levy et coll., 1994 ; Schreiber et coll., 1997). De plus, la fréquence plus importante que chez les individus sains de saccades anticipatrices dans la poursuite oculaire d'une cible avec diminution de cette fréquence dans des conditions facilitatrices de l'attention sur la cible est observée chez les descendants de schizophrènes et non chez ceux de dépressifs unipolaires et bipolaires (Rosenberg et coll., 1997). Cependant, l'anomalie du gain de la poursuite oculaire n'est pas retrouvée dans un échantillon de parents non psychotiques de schizophrènes, alors que d'autres anomalies de la poursuite sont présentes ; par ailleurs, les déficits en poursuite oculaire ne corrèlent pas

dans cet échantillon avec les symptômes de type schizophrène (DSM-III-R) (voir plus haut), ni avec les scores au test classique de CPT (*Continuous performance test*). Ces résultats pourraient suggérer que les déficits en poursuite visuelle et les déficits « attentionnels » constituent deux composantes séparées d'un même phénotype (Keefe et coll., 1997). Il est cependant aussi possible que le test de poursuite visuelle ne soit pas capable d'imposer la mise en jeu des mêmes mécanismes chez tous les individus et que le test CPT soit encore moins spécifique pour la mise en œuvre des mécanismes attentionnels.

Un autre caractère anormal des conduites attentionnelles chez les patients schizophrènes consiste en une asymétrie de l'orientation implicite de l'attention (*covert attention*, Posner et Petersen, 1990). On observe un ralentissement anormal des réponses aux stimuli visuels survenant dans le champ visuel droit (hémisphère gauche) seulement lorsque l'information préalable, délivrée 150 ms avant la cible, sur la localisation de la cible est fausse ou non-informative. Ce déficit apparaît chez des schizophrènes non traités, ou traités depuis deux ou trois semaines par neuroleptiques et présentant une forte réduction des symptômes positifs. Il n'apparaît pas chez des patients psychotiques non traités avec un autre diagnostic que la schizophrénie, ni chez les patients schizophrènes chroniquement traités (pour revue voir Maruff et coll., 1995). Il reste un doute sur le fait que le déficit concerne toujours l'hémisphère gauche (Maruff et coll., 1995). Ceci signifierait que l'attention spatiale implicite serait normale dans un champ visuel (le gauche le plus souvent) et non dans l'autre champ visuel (le champs visuel droit en général). Ce type de déficit dans l'attention spatiale implicite est bien connu comme correspondant à une lésion pariétale unilatérale. Cependant, on sait aussi que le cortex cingulaire est impliqué dans ce type de tâche ainsi que dans l'attention sélective au langage. Or le cortex cingulaire a des relations importantes avec le cortex préfrontal et le cortex pariétal. Maruff et coll. (1995) suggèrent que les réseaux de neurones impliqués dans le déficit attentionnel dans leurs autres troubles chez les schizophrènes appartiennent au cortex cingulaire antérieur gauche.

Cependant, dans des tâches classiques d'attention visuelle soutenue explicite avec saccade oculaire vers une cible apparaissant à droite ou à gauche de la fixation visuelle, on a observé une asymétrie dans la latence des saccades oculaires en réponse aux stimuli apparaissant dans le champ visuel gauche (et non droit) quand le point de fixation central ne disparaît qu'après la disparition du stimulus latéral (chez le sujet normal les latences sont plus courtes vers une cible dans le champ visuel gauche que droite) (Evans et Schwartz, 1997). Cette asymétrie observée chez un échantillon de schizophrènes suggère un déficit dans les projections du cortex préfrontal visuel sur le colliculus droit.

Ces données sur les troubles de l'attention visuelle et auditive chez les schizophrènes montrent que les troubles concernent deux ensembles de mécanismes et de réseaux de neurones : les réseaux du cortex cingulaire antérieur gauche (impliqués dans l'attention spatiale implicite orientée vers le champ

visuel droit) et les réseaux fronto-striataux et fronto-tectaux (impliqués dans la gestion des mouvements oculaires au cours des tâches d'attention visuelle).

L'enregistrement de potentiels évoqués pendant l'effectuation d'une tâche simple, où le sujet doit signaler l'occurrence d'un son donné parmi d'autres de deux sortes, permet de situer temporellement les anomalies de traitement attentionnel du signal dans l'ensemble des traitements corticaux qui se déroulent sur quelques centaines de millisecondes et d'en repérer la localisation corticale. Des différences apparaissent non seulement entre schizophrènes et personnes atteintes de troubles obsessionnels compulsifs, mais aussi entre schizophrènes avec et sans hallucinations. L'étude montre que certaines anomalies sont latéralisées et que la latéralisation n'est pas la même selon l'onde considérée. Par ailleurs, les asymétries diffèrent entre schizophrènes avec et sans hallucinations. Les résultats suggèrent que les traitements des signaux en région temporo-pariétale sont plus perturbés dans l'hémisphère droit chez les schizophrènes sans hallucinations et dans l'hémisphère gauche chez les patients avec hallucinations (Oades et coll., 1996). Ceci reflète une différence entre les deux groupes de patients dans le fonctionnement des réseaux liant les activités frontales et temporales dans le traitement des traits de l'environnement importants et non importants.

D'autres aspects des troubles schizophrènes ont été plus étudiés chez les adultes, en particulier la question du contrôle par autrui qui a été attribuée à un déficit dans la représentation anticipée des actions propres. On a montré par exemple que les patients schizophrènes ont plus de difficultés à corriger des erreurs de mouvements en l'absence de *feedback* visuel que les sujets témoins. Mais il pourrait s'agir en fait d'un dysfonctionnement des systèmes neuronaux impliqués dans l'attribution des actions à soi-même. Lorsque ce type de patients sont amenés à faire un geste de la main qu'ils ne peuvent contrôler visuellement que sur un écran vidéo et que, par un artifice technique, on modifie *on line* l'image de ce mouvement, les patients schizophrènes ne perçoivent pas fréquemment la substitution et pensent avoir vu sur l'écran leur propre mouvement ; certains types de modifications sont particulièrement omis par les patients qui présentent par ailleurs des symptômes d'influence par autrui (Franck et coll., 2001). Les illusions d'influence pourraient ainsi être liées à une anomalie des réseaux de neurones intervenant dans l'attribution des actions à soi-même. Cependant, ce système d'attribution reste difficile à cerner (Fourneret et coll., 2001).

Les mécanismes d'apparition et d'évolution de la maladie ont été très peu étudiés. Une hypothèse récente propose un scénario qui part d'anomalies corticales frontales et fronto-temporales, qui engendreraient par un mécanisme en boule de neige des représentations corticales aberrantes par l'intermédiaire d'un fonctionnement anormal de la neuroplasticité (Hemmingsen et coll., 1999).

Déficit attentionnel et hyperactivité

Associé ou non à l'hyperactivité, les mécanismes en jeu dans le déficit attentionnel chez l'enfant (et chez l'adulte) sont particulièrement difficiles à étudier. Les mécanismes attentionnels reposent sur des coordinations entre cortex préfrontaux et cortex postérieurs extrêmement rapides et précises, activatrices et inhibitrices. L'ajustement temporel de ces activations et inhibitions est crucial. Un ralentissement ou un manque de précision à une étape quelconque de ces mécanismes est source de désorganisation. Plusieurs études ont montré des dysfonctionnements de réseaux préfrontaux et de leur relations avec d'autres cortex sans anomalies de ces derniers. *A priori*, les anomalies attentionnelles peuvent provenir de n'importe quelle étape du processus attentionnel (alerte, orientation et localisation implicites de la cible, inhibition et désengagement de l'attention préalable, engagement vers la nouvelle cible). Des études en potentiels évoqués au cours de tâches de détection continue d'une ou plusieurs cibles (tâches du type TPC, test de performance continue) montrent des composantes normales dans le début du traitement de l'information, mais une onde plus tardive P3 est d'amplitude réduite et de latence plus longue que chez les sujets normaux. L'onde P3 correspond au stade de sélection de la réponse (Strandburg et coll., 1996). Les anormalités de cette onde P3 pourraient caractériser les enfants avec déficit attentionnel et hyperactivité par rapport aux enfants autistes et dyslexiques (Kemner et coll., 1996 ; Jonkman et coll., 1997). En effet, chez l'enfant hyperactif avec déficit attentionnel, l'onde P3 obtenue en réponse au caractère rare d'un stimulus et non suite au caractère pertinent du stimulus surveillé dans une tâche *oddball* est d'amplitude plus faible que chez les enfants autistes et dyslexiques. Ces anomalies sont présentes lorsque les stimuli sont auditifs, mais non lorsqu'ils sont visuels ; elles ne sont pas corrélées aux performances dans la tâche utilisée qui sont normales chez ces enfants (Kemner et coll., 1998b). Dans cette même étude une anomalie de la MMN (*Mismatch negativity*) a également été observée en parallèle avec l'anomalie de l'onde P3. Or les réseaux de neurones du cortex temporal responsables de la MMN associée à la discrimination automatique d'un son rare ne sont pas les mêmes que ceux responsables de la N2/P3 associée à la discrimination entre deux sons qui doivent être explicitement discriminés (Kropotov et coll., 1995). L'existence d'une anomalie de la P3 et de la MMN chez les enfants ADHD suggère une perturbation sur un segment important des mécanismes d'attention.

Des anomalies apparaissent également chez les enfants ADHD comme ADD (*attention deficit disorder*) à un stade plus précoce du processus attentionnel (altérations de N1 et P1 dans différentes tâches attentionnelles) suggérant une perturbation dès l'orientation de l'attention, qui pourrait entraîner des anomalies dans les processus du contrôle de l'inhibition (Brandeis et coll., 1998 ; Kemner et coll., 1998b).

Une autre étude montre que le déficit attentionnel n'est pas attribuable à une réduction des ressources attentionnelles disponibles chez l'enfant hyperactif

avec déficit attentionnel, mais à un problème dans la direction (allocation) de l'attention (Jonkman et coll., 2000). Certains résultats suggèrent l'existence d'une différence entre garçons et filles dans les réponses d'origine préfrontale (Silberstein et coll., 1998). Il faut noter que la restriction des anomalies de l'onde P3 chez l'enfant ADHD aux stimuli auditifs et non aux stimuli visuels n'avait pas été observée par une étude comparant des enfants présentant des troubles complexes multiples du développement et des enfants ADHD. Dans cette étude, les enfants ADHD, contrairement aux enfants avec troubles multiples, présentaient une réduction d'amplitude de P3 aux stimuli visuels et aux stimuli auditifs. Les auteurs (Lincoln et coll., 1998) concluaient que la restriction de l'anomalie aux stimuli auditifs est caractéristique des enfants ayant des troubles complexes multiples du développement.

On s'est demandé dans quelle mesure la lenteur des temps de réaction observée chez les enfants atteints d'ADD et d'ADHD peut provenir des comportements de détournement du regard fréquemment observés chez ces enfants. On constate que le détournement du regard a un effet détériorant sur les performances quand les modifications des stimuli visuels surviennent avec un tempo irrégulier non prévisible par l'enfant ; lorsque le tempo des modifications est régulier, le tempo du détournement du regard s'adapte correctement à ce tempo. Il n'y a pas de corrélation entre ce type de performances et la lenteur des temps de réactions de ces enfants. La lenteur de réponse observée chez les enfants ADD et ADHD ne peut donc pas être expliquée par le comportement du détournement du regard (Börger et Van der Meer, 2000).

L'existence d'une anomalie, mentionnée plus haut, au niveau du choix de la réponse est cohérente avec des anomalies dans l'inhibition de la réponse. Dans une tâche où l'enfant doit inhiber une réponse préparée et dans une tâche d'asservissement temporel de la réponse motrice à un stimulus sensoriel, les enfants avec déficit attentionnel et hyperactivité présentent une activation du cortex préfrontal médian droit dans les deux tâches plus faibles que les enfants témoins sains (études en IRMf). Dans la tâche d'inhibition d'une réponse motrice préparée, ils présentent une activation plus faible que les sujets témoins du cortex préfrontal inférieur droit et du noyau caudé gauche (Rubia et coll., 1999). Des anomalies de l'activité du gyrus antérieur cingulaire ont été observées au cours de tâches attentionnelles impliquant d'inhiber la sélection très automatique et habituelle d'une caractéristique donnée d'un stimulus pour se centrer sur une caractéristique généralement négligée de ce stimulus. Dans une tâche qui met en conflit un automatisme solide et une consigne nouvelle, tâche de Stroop qui consiste à compter le nombre de mots dans une liste comportant des noms d'animaux (chat, chien...) et des noms de nombres (un, deux...), la tâche inhabituelle conflictuelle (le décompte des noms de nombres) provoque normalement des interférences avec l'automatisme (le nom des nombres désignés qui doit être inhibé). Dans cette tâche, les sujets témoins normaux présentent une activation de réseaux du gyrus antérieur cingulaire qui est connu comme impliqué dans le contrôle de l'inhibition

(Badgaiyan et Posner, 1998), alors que les sujets hyperactifs avec déficit attentionnel ne présentent pas d'activité de cette région (étude en IRMf, Bush et coll., 1999). Les études anatomiques, les mesures métaboliques, de perfusion cérébrale et d'activité électrique EEG au repos, de même que les études par imagerie fonctionnelle et potentiels évoqués des activités neurales liées à des mécanismes cognitifs précis, montrent que les réseaux préfrontaux et fronto-striataux impliqués dans les mécanismes rapides et précis de l'attention-orientation, la sélection et l'inhibition de réponses, qu'elles soient motrices ou mentales, présentent un dysfonctionnement chez l'enfant et l'adulte hyperactif avec déficit attentionnel (pour revue voir Hale et coll., 2000).

En conclusion, les recherches de neurosciences cognitives sur la pathologie mentale de l'enfant ne font que commencer. De façon générale, la psychiatrie adulte a progressé plus rapidement. Les progrès des études de neurosciences cognitives sur les troubles mentaux de l'adulte on été réalisés principalement grâce à deux facteurs : d'une part, le développement de l'imagerie fonctionnelle cérébrale et, d'autre part, la mise au point de paradigmes précis d'études de psychologie cognitive utilisables en imagerie fonctionnelle cérébrale et permettant de procéder à une anatomie fonctionnelle des fonctions mentales. Un des handicaps qui ralentit la recherche en santé mentale de l'enfant est la rareté des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle sur l'enfant sain et le caractère récent et encore trop rare des études de psychologie cognitive dans ces domaines. Les neurosciences cognitives ne sont pas enseignées dans le cursus médical, ni en psychiatrie, ni en neuropédiatrie. De plus, en France la recherche en neurosciences cognitives s'est développée d'abord au CNRS qui traditionnellement n'est pas tourné vers la clinique alors que l'Inserm est l'organisme le mieux placé pour la coopération avec la recherche clinique. L'accent à l'Inserm a été mis sur la biologie moléculaire. Entre cette dernière approche et l'approche psychanalytique, le développement du cerveau et de ses outils de traitement de l'information et d'adaptation comportementale était absent. Enfin, au cours de leur formation, les personnels de l'éducation nationale reçoivent des cours sur les relations entre sciences cognitives et sciences de l'éducation, mais non sur la réalité du fonctionnement du cerveau et sur ses anomalies développementales. Deux secteurs de recherche ont joué un rôle précurseur : celui des recherches sur la dyslexie qui ont permis de faire prendre conscience de l'existence de troubles plus ou moins spécifiques indépendant de la « bonne volonté » des enfants ; et celui de la recherche sur l'autisme qui a permis de commencer à concevoir des anomalies dans les mécanismes de développement du cerveau qui aboutissent à des tableaux psychologiques aussi tragiques. Par ailleurs, les recherches sur l'ADHD ont bénéficié largement des études sur les mécanismes fins de l'attention chez l'adulte, mais pâtissent encore du manque d'études sur le développement de ces mécanismes chez le jeune enfant.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL LA, FRIEDMAN L, JESBERGER JA, MALKI A, MELTZER HY. Quantitative assessment of smooth pursuit gain and catch-up saccades in schizophrenia and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1991, **29** : 1063-1072

ABEL LA, LEVIN S, HOLZMAN PS. Abnormalities of smooth pursuit and saccadic control in schizophrenia and affective disorders. *Vision Res* 1992, **32** : 1009-1014

ADOLPHS R, TRANEL D, DAMASIO AR. The human amygdala in social judgment. *Nature* 1998, **393** : 470-474

ADOLPHS R, DAMASIO H, TRANEL D, COOPER G, DAMASIO AR. A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three dimensional lesion mapping, *J Neuroscience* 2000, **20** : 2683-2690

ADRIEN JL, TANGUAY P, SAUVAGE D, BARTHELEMY C, HAMEURY L et coll. Autistic children and the object permanence task. *Acta Poedopsychatrica* 1993, **56** : 25-29

AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, HETRICK WP, BUNNEY WE, JONES EG. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996a, **53** : 425-436

AKBARIAN S, SUCHER NJ, BRADLEY D, TAFAZZOLI A, TRINH D et coll. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci* 1996b, **16** : 19-30

ALEXANDER GE, CRUTCHER MD. Basal ganglia-thalamocortical circuits : parallele substrates for motor, oculomotor, « prefrontal » and « limbic » functions. *Prog Brain Res* 1990, **85** : 119-146

ANDERSON SW, BECHARA A, DAMASIO H, TRANBEL D, DAMASIO AR. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neurosci* 1999, **2** : 1032 1037

ANISFELD M, TURKEWITZ G, ROSE SA, ROSENBERG FR, SHEIBER FJ et coll. No compelling evidence that newborns imitate oral gestures. *Infancy* 2001, **2** : 111-122

BACHEVALIER J, MERJANIAN PM. The contribution of medial temporal lobe structures in infantile autism : a neurobehavioral study in primates. *In* : The Neurobiology of autism. BAUMAN ML, KEMPER TL, eds. Baltimore, John Hopkins University press, 1994 : 146-169

BADDELEY A. Working memory. *In* : The Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA MS, eds. Cambridge MA, MIT Press, 1995 : 755-764

BADGAIYAN RD, POSNER MI. Mapping the cingulate cortex in response selection and monitoring. *Neuroimage* 1998, **7** : 255-260

BANIC MT, PASSAROTTI AM, WHITE DA, NORTZ MJ, STEINER RD. Interhemipsheric interaction during childhood. II. Children with early-treated phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 2000, **18** : 53-72

BARNAT SB, KLEIN, PJ,MELTZOFF AN. Deferred imitation across changes in context and object : Memory and generalization in 14-month-old infants. *Infant Behav Develop* 1996, **19** : 241-251

BARON COHEN S, LESLIE AM, FRITH U. Does the autistic child have a theory of mind ? *Cognition* 1985, **21** : 37-46

BARON COHEN S, ALLEN J, GILLBERG C. Can autism de detected at 18 months : the needle, the haystock and the CHAT. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 839-843

BARON COHEN S. Mindblindness : an essay on autism and theory of mind. Cambridge MA, MIT Press, 1995

BARON COHEN S, RING HA, WHEELWRIGHT S, BULLMORE ET, BRAMMER MJ et coll. Social intelligence in the normal and autistic brain : an fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 1891-1898

BATES E,THAL D, TRAUNER D, FENSON J, ARAM D et coll. From first words to grammar in children with focal brain injury. *Dev Neuropsychology* 1997, **13** : 275-344

BECHARA A, DAMASIO AR, DAMASIO H, ANDERSON SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994, **50** : 7-15

BECHARA A, DAMASIO H, DAMASIO AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000b, **10** : 295-307

BECHARA A, TRANEL D, DAMASIO H. Characterization of decision-making deficit of patients with ventro-medial prefrontal cortex lesions. *Brain* 2000a, **123** : 2189-2202

BEERS SR, ROSENBERG DR, DICK EL, WILLIAMS T, O'HEARN KM et coll. Neuropsychological study of Frontal lobe function in psychotropic naive children with obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 777-779

BELLUGI U, ADOLPHS R, CASSADY C, CHILES M. Towards the neural basis for hypersociability in a genetic syndrome. *Neuroreport* 1999a, **10** : 1653-1657

BELLUGI U, LICHTENBERGER L, MILLS D, GALABURDA A, KORENBERG JR. Bridging cognition, the brain and molecular genetics : evidence from Williams syndrome. *Trends Neurosci* 1999b, **22** : 197-207

BIEDERMAN I. Higher-level vision. *In* : Visual cognition and action : an invitation to cognitive science. OSHERSON DN, KOSSLYN SM, HOLLERBACH JM eds, MA : MIT Press, Cambridge 1990 vol2

BLAIR RJR. Theory of mind in the psychopath. *Am J Forensic Psychiatry* 1996, **17** : 150-170

BLASS EM, SHIDE DJ, ZAW-MON C, SORRENTINO J. Mother as shield : differential effects of contact and nursing on pain responsivity in infant rats-evidence for nonopioid mediation. *Behav Neurosci* 1995, **109** : 342-53

BLASS EM, BLOM J. Beta-Casomorphin causes hypoalgesia in 10-day-old rats : evidence for central mediation. *Pediatr Res* 1996, **39** : 199-203

BOLTON PF, GRIFFITHS PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997, **349** : 392-395

BÖRGER N, VAN DER MEER J. Visual behavior of ADHD children during an attention test : an almost forgotten variable. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 525-532

BORNSTEIN MH. Stability in mental development form early life : methods, measures, models, meanings and myths. *In* : The Development of Sensory, Motor and Cognitive Capacities in Early Infancy : From Sensation to Cognition. BUTTERWORTH G, SIMION F, eds. Hove, Suss, Psychology Press, 1998 : 301-332

BOUCHER J, LEWIS V, COLLIS GM. Voice processing abilities in children with autism, children with specific language impairments and young typically developping children. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 847-857

BRANDEIS D, VAN LEEUWEN TH, RUBIA K, VITACCO D, STEGER J et coll. Neuroelectric mapping reveals precursor of stop failures in children with attention deficits. *Behav Brain Res* 1998, **94** : 111-125

BRASS M, ZYSSET S, VON CRAMON DY. The inhibition of imitative response tendencies. *Neuroimage* 2001, **14** : 1416-23

BROWN R, HOBSON RP, LEE A, STEVENSON J. Are there autistic-like features in congenitally blind children ? *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 693-703

BROWN RG, PLUCK G. Negative symptoms : the pathology of motivation and goal-directed behaviour. *TINS* 2000, **23** : 412-417

BUCCINO G, BINKOFSKI F, FINK GR, FADIGA L, FOGASSI L et coll. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner : an fMRI study. *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 400-404

BUSH G, FRAZIER JA, RAUCH SL et coll. Anterior cingular cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 1542-1552

BUSHNELL IWR, SAI F, MULLIN JT. Neonatal recognition of the mother's face. *Br J Dev Psychology* 1989, **7** : 3-15

BUTLER J, ROVEE-COLLIER C. Contextual gating of memory retrieval. *Dev Psychobiol* 1989, **22** : 533-52

CHABANE N, TARDIF C, BOUVARD MP, LEBOYER M, MOUREN-SIMEONI MC. Autisme et psychopharmacologie : l'hypothèse opiacée. *Psychologie Française* 1998, **43** : 177-184

CHANCE JE, TURNER AL, GOLDSTEIN AG. Development of differential recogntion of own and other-race faces. *J Psychol* 1982, **112** : 29-37

CHIRON C, RAYNAUD C, MAZIERE B, ZILBOVICIUS M, LAFLAME L et coll. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 1992, **33** : 696-711

CHUGANI H, PHELPS M, MAZIOTTA JC. PET study of human brain function and development. *Ann Neurol* 1987, **22** : 487-497

CHUGANI HT, HOVDA DA, VILLABLANCA JR, PHELPS ME, XU WF. Metabolic maturation of the brain : A study of local cerebral glucose utilisation in the developing cat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991, **11** : 35-49

CHUGANI HT, DA SILVA E, CHUGANI DC. Infantile Spasms : III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996, **39** : 643-649

CIESIELSKI KT, KNIGHT JE, PRINCE RJ, HARRIS RJ, HANDMAKER SD. Event-related potenetials in cross-modal divided attention in autism. *Neuropsychologia* 1995, **33** : 225-246

CLEMENTZ BA, SWEENEY JA. Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrnia ? A methodological review. *Psychol Bull* 1990, **108** : 77-92

CLEMENTZ BA, MCDOWELL JE, ZISOOK S. Saccadic system functioning among schizophrenia patients and the first-degree biological relatives. *J Abnorm Psychol* 1994, **103** : 277-287

CORBETTA M, MIEZIN FM, DOBMEYER S, SHULMAN GL, PETERSEN SE. Selective and divided attetnion during visual discriminations of shape, color, speed : Functional anatomy by Positron emission tomography. *J Neurosci* 1991, **11** : 2383-2402

COURCHESNE E, AKSHOOMOFF NA, TOWNSEND JP. Recent advances in autism. *In* : Neurobiology of autism. NARUSE H, ORNITZ EM, eds. New York, Elsevier Science Publishers, 1992

COWAN WM, HARTER DH, KANDEL ER. The emergence of modern neuroscience : some implications for neurology and psychiatry. *Annu Rev Neurosci* 2000, **23** : 343-391

CRITCHLEY HD, DALY EM, BULLMORE ET, WILLIAMS SC, VAN AMELSVOORT T et coll. The functionnal neuroanatomy of social behaviours. Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000, **123** : 2203-2212

DAMASIO AR, MAURER RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978, **35** : 777-786

DAMASIO H, GRABOWSKI T, FRANK R, GALABURDA AM, DAMASIO AR. The return of Phineas Gage : clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994, **264** : 1102-5

DAVIDSON RJ, ABERCROMBIE HC, NITSCHKE JB, PUTNAM K. Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Curr Opin Neurobiol* 1999, **9** : 228-234

DAVIDSON RJ, IRWIN WW. The functional neuroanatomy of emotion and affective stule. *TICS* 1999, **3** : 11-21

DAVIDSON RJ, SLAGTER HA. Probing emotion in the developping brain : Functional neuroimaging in the assessment of the neural substrates of emotion in normal and disordered children and adolescents. Mental Retardation and developmental disabilities research reviews. *Pediatric Neuroimaging* 2000, **6** : 166-170

DAWSON G, FINLAY C, PHILIPS S, GALPERT L. Hemipsheric specialization and the language abilities of autistic children. *Child Dev* 1986, **57** : 1440

DECASPER WP, FIFER WP. Of human bonding : Newborns prefer their mothers' voices. *Science*, 1980, **208** : 1174-1176

DEHAENE-LAMBERTZ G. Cerebral specialization for speech and non-speech stimuli in infants. *J Cogn Neurosci* 2000, **12** : 449-460

DELONG GR. Autism, amnesia, hippocampus and learning. *Neurosci Biobehav Rev* 1992, **16** : 63-70

DERUELLE C, LIVET MO, MANCINI J, CASSE-PERROT C, DE SCHONEN S. Configural and local processing of faces in children with Williams syndrome. *Brain Cogn* 1999, **41** : 276-298

DIAMOND A, GOLDMAN-RAKIC PS. Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task : evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 1989, **74** : 24-40

DIGIROLAMO GJ, POSNER MI. Attention and scizophrneia : A view from cogntive neuroscience. *Cogn Neuropsychiatry* 1996, **1** : 95-102

DONNAI D, KARMILOFF-SMITH A. Williams syndrome : From genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Genet* 2000, **97** : 164-71

EARLY TS, POSNER MI, REIMAN EM, RAICHLE ME. Hypercativity of the left striato-pallidal projection ? *Psychiatr Devel* 1989, **2** : 85-121

ELBERT T, PANTEV C, WIENBRUCH C, ROCKSTROH B, TAUB E. Increased cortical representation of the fingers of the left-hand in string players. *Science* 1995, **270** : 305-307

ESLINGER PJ, DAMASIO AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation : patient EVR. *Neurology* 1985, **35** : 1731-1741

EVANS WJ, SCHWARTZ BD. Attentional mechanisms of saccadic eye movements in schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997, **10** : 17-24

FAGIOLINI M, PIZZORUSSO T, PORCIATTI V, CENNI MC, MAFFEI L. Transplant of Schwann cells allows normal development of the visual cortex of dark-reared Rats. *Eur J Neurosci* 1997, **9** : 102-112

FAN J, WU Y, FOSSELLA JA, POSNER MI. Assessing heritability of attentional networks. *BMC Neuroscience* 2001, **2** : 14

FARAH, M. Visual agnosia : Disorders of object recognition and what they tell usabout normal vision. Cambridge, MA :MIT Press 1990

FARRONI T, CSIBRA G, SIMION F, JOHNSON MH. Eye contact detection in humans from birth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 9602-9605

FLETCHER RC, HAPPE F, FRITH U, BAKER SC, DOLAN RJ et coll. Other minds in the brain : a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition* 1995, **57** : 109-128

FLETCHER RC, FRITH CD, RUGG MD. The functional neuroanatomy of episodic memory. *TINS* 1997, **209** : 213-218

FONTAINE R. Imitative skill between birth and six months. *Infant Behav Dev* 1984, **7** : 323-333

FORGIE ML, GIBB R, KOLB B. Unilateral lesions of the forelimb area of rat motor cortex : lack of evidence for use-dependent neural growth in the undamaged hemisphere. *Brain Res* 1996, **710** : 249-259

FOURNERET P, FRANCK N, SLACHEVSKY A, JEANNEROD M. Self monitoring in schizophrenia revisited. *Neuroreport* 2001, **12** : 1203-1208

FRANCK N, FARRER C, GEORGIEFF N, MARIE-CARDINE M, DALERY J et coll. Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 454-459

FRANKE P, MATER W, HARDT J, FRIEBOES R, LICHTERMANN D, HAIN C. Assesment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology* 1993, **26** : 76-84

FREEDMAN R, ADLER LE, WALDO MC, PACHTMAN E, FRANKS RD. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia : Comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psych* 1983, **18** : 537-551

FREEDMAN R, COON H, MYLES-WORSLEY M, ORR-URTREGER A, OLINCY A et coll. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 587-592

FREGNAC Y, SHULZ D, THORPE S, BIENENSTOCK E. Cellular analogs of visual cortical epigenesis. I. Plasticity of orientation selectivity. *J Neurosci* 1992, **124** : 1280-1300

FRIEDMAN L, JESBERGER JA, SIEVER LJ, THOMPSON P, MOHS R. MELTZER HY. Smooth pursuit performance in patients with schizophrenia and normal controls : Analysis with specific oculomotor measures, RMS error and qualitative ratings. *Psychol Med* 1995, **25** : 387-403

FRITH CD. The Cognitive neuropsychology of schizophrenia. Londres, Lawrence Erlbaum Associates, 1992

FRITH U, HAPPE F. Autism : beyond « theory of mind ». *Cognition* 1994, **50** : 115-132

FUKUSHIMA J, FUKUSHIMA K, MORITA N, YAMASHITA I. Further nalysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1990, **28** : 943-958

FUNAHASHI S, BRUCE CJ, GOLDMAN-RAKIC PS. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance : Evidence for mnemonic " scotomas ". *J Neurosci* 1993, **13** : 1479-1497

FUSTER JM. The Prefrontal cortex. Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. 2nd ed. New York, Raven press, 1989

GABRIELI J, FLEISCHMAN D, KEANE M, REMINGER S, MORELL E. Double dissociation between memory systems underlying explicit and implicit memory in the human brain. *Psychol Sci* 1995, **6** : 76-82

GADIAN DG, AICARDI J, WATKINS KE, PORTER DA, MISHKIN M et coll. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain* 2000, **123** : 499-507

GALLER JR, HARRISON RH. Maternal Depressive symptoms affect infant cognitive development in Barbados, *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 747-757

GARREAU B, ZILBOVICIUS M, GUERIN P, SAMSON Y, SYROTA A, LELORD G. Effects of auditory stimulation on regional cerebral blood flow in autistic children. *Dev Brain Dysfunction* 1994, **7** : 119-128

GAZZANIGA MS, IVRY RB, MANGUN GR. Cognitive Neuroscience. *In* : The Biology of mind. Norton and compagny, NewYork, 1998

GEORGE MS, COSTA DC, KOURIS K, RING HA, ELL PJ. Cerebral blood flow abnormalities in adults with infantile autism. *J Nerv Ment Dis* 1992, **180** : 413-417

GEORGIEWA P, RZANNY R, HOPF JM, KNAB R, GLAUCHE V et coll. fMRI during word processing in dyslexic and normal reading children. *Neuroreport* 1999 **10** : 3459-65

GEPNER B, MESTRE D, MASSON G, DE SCHONEN S. Postural effects of motions vision in young autistic children. *Neuroreport* 1995, **6** : 1211-1214

GEPNER B, DE GELDER B, DE SCHONEN S. Face processing in autistic children : a generalised deficit ? *Child Neuropsychol* 1996, **2** : 1-17

GILLBERG C, BJURE J, UVEBRANT P, VESTERGREN E, GILLBERG C. SPECT in 31 children and adolescents with autism and autistic-like conditions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993, **2** : 50-59

GIRAUD AL, PRICE CJ, GRAHAM JM, FRACKOWIAK RS. Functional Plasticity of language related brain areas after cochlear implantation. *Brain* 2001, **124** : 1307-1316

GOLDMAN-RAKIC PS. Working memory and the mind. *Sci Am* 1992, **267** : 111-117

GOLDMAN-RAKIC PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *In* : Structure and functions of the human prefrontal Cortex. GRAFMAN J, HOLYOAK KJ, BOLLER F, eds. New York, *NY Acad Sciences* 1995 : 71-83

GOREN CC, SARTY M, WU PYK. Visual following and pattern discrimination of face-like stimuli by newborn infants. *Pediatrics* 1975, **56** : 544-549

GREENOUGH WT, LARSON JR, WITHERS GS. Effects of unilateral and bilateral training in a reaching task on dendritic branching of neurons in the rat motor-sensory forelimb cortex. *Behav Neural Biol* 1985, **44** : 301-314

GREENOUGH WT. What's special about development ? Thoughts on the bases of experience-sensitive synaptic plasticity. *In* : Developmental Neuropsychobiology. GREENOUGH WT, JURASKA JM, eds. Academic Press, New York, 1986 : 387-408

GUITTON D, BUCHTEL HA, DOUGLAS RM. Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal directed saccades. *Exp Brain Res* 1985, **58** : 455-472

HALE TS, HARIRI AR, MCCRACKEN JT. Attention-deficit/Hyperactivity disorder : perspectives from neuroimaging. Mental Retardation and Developmental disabilities. *Research Reviews* 2000, **6** : 214-219

HAPPE F. Autism : an introduction to psychological theory. London, UCL Press, 1994

HAPPE F. Studying central coherence at low levels : children with autism do not succumb to visual illusions. A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1996

HAPPE F, FRITH U. The Neuropsychology of autism. *Brain* 1996a, **119** : 1377-1400

HAPPE F, FRITH U. Theory of mind and social impairment in children with conduct disorder. *Br J Dev Psychol* 1996b

HAPPE F, MALHI GS, CHECKLEY S Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery ? A single case study of impaired 'theory of mind' in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy *Neuropsychologia* 2001, **39** : 183-90

HAYDEN GP, DRAPEAU P. From contact to connection : Early events during synaptogenesis. *Trends Neurosci* 1995, **18** : 196-210

HEMMINGSEN R, MADSEN A, GLENTHOJ B, RUBIN P. Cortical brain dysfunction in early schizophrenia : secondary pahtogenic hierarchy of neuropslasticity, psychopathology and social impairment. *Acta Psychiatr Scand* 1999, **99** : 80-88

HICKOK G, BELLUGI U, KLIMA ES. The basis of the neural organization for language : evidence from sign langauge aphasia. *Rev Neurosci* 1997, **8** : 205-222

HICKOK G, WILSON M, CLARK K, KLIMA ES, KRITCHEVSKY M, BELLUGI U. Discourse deficits following right hemisphere damage in deaf signers. *Brain Lang* 1999, **66** : 233-248

HOBSON RP. The autistic child's appraisal of expressions of emotion : A firther study. *J Child Psychol Psychiatry* 1986, **27** : 671-680

HOBSON RP. Beyond cognition : Theory of autism. *In* : Autism : New perspectives on diagnosis, nature and treatment. DAWSON G, ed. New York, Guilford, 1989 : 22-48

HOBSON RP. Autism and the development of mind. NJ : Lawrence Erlbaum Associates Inc., Hillsdale, 1993

HOMMER DW, CLEM T, LITMAN R, PCKAR D. Maladaptive anticipatory saccades in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991, **30** : 779-794

HUANG CM, LIU GL. Auditory responses in the posterior vermis of the cat : The buried cerebellar cortex. *Brain Res* 1991, **553** : 201-205

HUGHES C, PLUMET MH, LEBOYER M. Towards a cognitive phenotype for autism : increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40** : 705-718

HUMPHREYS GW, RIDDOCH MJ. Interactions between object and space-vision revealed through neuropsychology. *In* : Attention and Performance XIV. DE MEYERS, KORNBLUM S, eds. Hillsdale, NJ : Lawrence Erlbaum Associates, 1992 : 143-162

HUTTENLOCHER PR. Dendritic ans synaptic pathology in mental retardation *Pediatr Neurol* 1992, **7** : 79-85

HUTTENLOCHER PR, DABOLKAR AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997, **387** : 167-178

HUTTON SB, CRAWFORD TJ, PURI BK, DUNCAN LJ, CHAPMAN M et coll. Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first episode schizophrenia. *Psychol Med* 1998, **28** : 685-692

IACONO WG, MOREAU M, BEISER M, FLEMING JAE, LIN T. Smooth pursuit eye tracking in first episode psychotic patients and their relatives. *J Abnorm Psychol* 1992, **101** : 104-116

IVRY R. Cerebellar involvement in explicit representation of temporal information. *Ann NY Acad Sci* 1993, **682** : 214-230

JACOBS B, SCHALL M, PRATHER M, KAPLER E, DRISCOLLE L et coll. Regional dendritic and spine variation in human cerebral cortex : a quantitative golgi study. *Cerebral Cortex* 2001, **11** : 558-571

JACOBSEN LK, HONG WL, HOMMER DW, HAMBURGER SD, CASTELLANOS FX et coll. Smooth pursuit eye movements in childhood-onset schizophrenia : comparison with attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 1144-1154

JACOBSEN LK, HAMBURGER SD, VAN HORN JD, VAITUZIS AC, MCKENNA K et coll. Cerebral glucose metabolism in childhood onset schizophrenia, *Psychiatr Res* 1997, **75** : 131-144

JAMBAQUÉ I, MOTTRON L, PONSOT G, CHIRON C. Autism and visual agnosia in a child with right occipital lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, **65** : 555-560

JEANNEROD M. Neural simulation of action : a unifying mechanism for motor cognition. *Neuroimage* 2001, **14** : 103-9

JELLEMA T, BAKER CI, WICKER B, PERRETT DI. Neural representation for the perception of the intentionality of actions. *Brain Cogn* 2000, **44** : 280-302

JOHNSTON CW, SHAPIRO E. Hemi-inattention resulting from left hemisphere brain damage during infancy. *Cortex* 1986, **22** : 279-287

JOHNSON MH, DZIURAWIEC S, ELLIS HD, MORTON J. Newborns, preferential tracking of face-like stimuli and its subsequent decline. *Cognition* 1991, **40** : 1-19

JOHNSON MH, TUCKER LA, STILES J, TRAUNER D. Visual attention in infants with perinatal brain damage : Evidence of the importance of anterior lesions. *Dev Sci* 1998, **1** : 53-58

JONES TA, SCHALLERT T. Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage. *J Neurosci* 1994, **14** : 2140-2152

JONES W, BELLUGI U, LAI Z, CHILES M, REILLY J et coll. Hypersociability in Williams Syndrome. *J Cogn Neurosci* 2000, **12** : 30-46

JONKMAN LM, KEMNER C, VERBATEN MN, KOELEGA HS, CAMFFERMAN G et coll. Event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder : children and normal controls in auditory and visual selective attention tasks. *Biological Psychiatry* 1997, **41** : 595-611

JONKMAN LM, KEMNER C, VERBATEN MN, VAN ENGELAND H, CAMFFERMAN G et coll. Attentional capacity, a probeERP study : differences between children with attention-deficit hyperactivity disorder and normal control children and effects of methylphenidate. *Psychophysiology* 2000, **37** : 334-346

JURASKA JM. The structure of the cerebral cortex : Effects of gender and the environmen. *In* : The cerebral cortex of the rat. KOLB B, TEES R, eds. Cambridge, MA, MIT Press, 1990 : 483-506

JUSCZYK P, HOUSTON W, DEREK M, NEWSOME M. The beginnings of word segmentation in English-learning infants. *Cognitive Psychology* 1999, **39** : 159-207

KAAS JH. The reorganization of sensory and motor maps in adult mammals *In* : The New Cognitive Neurosciences. M. GAZZANIGA ed, Cambridge, Mass, MIT Press, 2000 : 223-236

KAMIO Y, TOICHI M. Dual access to semantics in Autism : Is pictorial access superior to verbal access ? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2000, **41** : 859-867

KAMMER T, SALEH F, OEPEN G, MANSCHRECK T, SEYYEDI S et coll. Repetition blindness in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998, **248** : 136-140

KASARI C, SIGMAN M, MUNDY P, YIRMIYA N. Affective sharing in the context of joint attention interactions of normal, autistic, and mentally retarded children. *J Autism Dev Disord* 1990, **20** : 87-100

KATSANIS J, IACONO WG, BEISER M. Eye-tracking performance and adaptive functioning over the short term course of first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 1996, **64** : 19-26

KAWASAKI H, HAUFMAN O, DAMASIO H, DAMASIO AR, GRANNER M et coll. Single-neuron responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001, **4** : 15-16

KEEFE RSE, SILVERMAN JM, MOHS RC, SIEVER LJ, HARVEY PD et coll. Eye tracking attention and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 169-176

KEMNER C, VERBATEN MN, CUPERUS JM, CAMFFERMAN G, VAN ENGELAND H. Visual and somatosensory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995, **92** : 225-237

KEMNER C, VERBATEN MN, KOELEGA HS, BUITELAAR JK, VAN DER GAAG RJ et coll. Event-related brain potentials in children with attention-deficit and hyperactivity disorder : effects of stimulus deviancy and task relevance in the visual and auditory modality. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 522-534

KEMNER C, VERBATEN MN, CUPERUS JM, CAMFFERMAN G, VAN ENGELAND H. Abnormal saccadic eye movements in autistic children. *J Autism Dev Disord* 1998a, **28** : 61-67

KEMNER C, VERBATEN MN, KOELEGA HS, CAMFFERMAN G, VAN ENGELAND H. Are abnormal event-related potentials specific to children with ADHD ? A comparison with two clinical groups. *Percept Mot Skills* 1998b, **87** : 1083-1090

KEMNER C, VAN DER GAAG RJ, VERBATEN M, VAN ENGELAND H. ERP differences among subtypes of pervasive developmental disorders. *Biol Psychiatry*. 1999, **46** : 781-9

KISILEVSKY BS, HAINS SMJ, LOW JA. Differential maturation of fetal responses to vibroacoustic stimulation in a high risk population. *Dev Sci* 1999, **2** : 234-243

KISILEVSKY BS, HAINS SMJ. Maturation of human fetal response to airborne sound in low- and high risk fetuses. *Early Hum Dev* 2000, **58** : 179-195

KLIN A, VOLKMAR FR, SPARROW SS. Autistic social dysfunction : some limitations of the theory of mind hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 1992, **33** : 861-876

KLING AS, BROTHERS LA. The amygdala and social behavior. *In* : The Amygdala : Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction. JOHN P. ed, Aggleton, US : Wiley-Liss, New York 1992 : 353-377

KNIGHT RT, NAKADA T. Cortico-limbic circuits and novelty : a review of EEG and blood flow data. *Rev Neuroscience* 1998, **9** : 57-70

KNIGHT RT, GRABOWECKY M. Prefrontal cortex, time and consciousness. *In* : The New Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA M, ed. Cambridge, Mass, MIT Press, 2000 : 1319-1339

KOENDERINCK MJT, UJLINGS HB, MRZLJAK L. Postnatal maturation of the layer III pyramidal neurons in the human prefrontal cortex : A quantitative Golgi analysis. *Brain Res* 1994, **653** : 173-182

KOLB B. Brain plasticity and behavior. ERLBAUM L ed, New Jersey, 1995

KORTE SM. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2001, **25** : 117-142

KREIMAN G, KOCH C, FRIED I. Category specific visual reponses of single neurons in the human medial temporal lobe. *Nat Neurosci* 2000, **3** : 946-953

KROPOTOV JD, NÄÄTÄNEN AV, SESOSTIANOV AV, ALHO K, REINIKAINEN K, KROPOTOVA OV. Mismatch negativity to auditory stimulus change recorded directly from the human temporal cortex. *Psychophysiol* 1995, **32** : 418-422

KUHL P. Innate predispositions and the effects of experience in speech perception : the native language magnet theory. *In* : Developmental neurocognition : Speech and face processing in the first year of life. DE BOYSSON-BARDIES B, DE SCHONEN S, JUSCZYK P, MACNEILAGE P, MORTON J eds. Dordrecht, Kluwer Academin Pub., Boston 1993 : 259-274

KUJALA T, ALHO K, PAAVILAINEN P, SUMMALA H, NÄÄTÄNEN R. Neural plasticity in processing of sound locution by the early blind : an event related potential study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992, **84** : 469-472

LANDA R, FOLSTEIN SE, ISAACS C. Spontaneous narrative-discourse performance of parents of autistic individuals. *J Speech Hear Res* 1991, **34** : 1339-1345

LARUELLE M, ABI-DARGHAM A, CASANOVA MF, TOTI R, WEINBERGER DR, KLEINMAN JE. Selective abnormalities of prefrontal serotoninergic receptors in schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 810-818

LEATON RN, SUPPLE WF. Medial cerebellum and long term habituation of acoustic startle in rats. *Behav Neurosci* 1971, **105** : 804-816

LECANUET JP. Fetal Responses to Auditory and Speech Stimuli. *In* : Perceptual development : visual, auditory and speech perception in infancy. SLATER AM, ed. UCL Press, 1998

LECANUET JP, GAUTHERON B, LOCATELLI, SCHAAL B, JACQUET AY, BUSNEL MC. What sounds reach fetuses : biological and non-biological modeling of the transmission of pure tones, *Dev Psychobiol* 1999, **33** : 203-219

LECANUET JP. L'audition fœtale. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2000, **13** : 349-358

LEDOUX JE. Emotion circuits in the brain. *Ann Rev Neurosci* 2000, **23** : 155-184

LESLIE AM.. Pretence and representatin : The origins of " theory of mind ". *Psychol Rev* 1987, **94** : 412-426

LEVY DL, HOLZMAN PS, MATTHYSE S, MENDELL NR. Eye tracking and schizophrenia - a selective review. *Schizophr Bull* 1994, **20** : 47-62

LHERMITTE F. Utilization behaviour and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain* 1983, **106** : 237-55

LHERMITTE F, PILLON B, SERDARU M. Human autonomy and the frontal lobes. Part I : Imitation and utilization behavior : a neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol* 1986, **19** : 326-34

LINCOLN AJ, BLOOM D, KATZ M, BOKSENBAUM N. Neuropscychological and neurophysiological indices of auditory processing impairement in children with multiple complex development disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 100-112

LITMAN RE, TORREY EF, HOMMER DW, RADANT AR, PICKAR D, WEINBERGER DR. A quantitative analysis of smooth pursuit eye tracking in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 417-426

LIU D, DIORIO J, DAY JC, FRANCIS DD, MEANEY MJ. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci* 2000, **3** : 799-806

LUXENBERG JS, SWEDO SE, FLAMENT MF, FRIEDLAND RP, RAPOPORT J, RAPOPORT SI. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-complulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 1089-1093

MANCINI J, DE SCHONEN S, DERUELLE C, MASSOULIER A. Face recognition in children with early right or left brain lesion. *Dev Med Child Neurol* 1994, **36** : 156-166

MARESCHAL D, QUINN PC. Categorization in infancy. *Trends Cogn Sci.* 2001, **5** : 443-450

MARKOWITSCH HJ. Anatomical basis of memory disorders. *In* : The Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA M ed. Cambridge, MA, MIT Press, 1995 : 765-780

MARLOWE WB. The impact of a right pre-frontal lesion on the developing brain. *Brain Cogn* 1992, **20** : 205-213

MARTIN SJ, GRIMWOOD PD, MORRIS RG. Synaptic plasticity and mepmory : an evaluation of the hypothesis. *Ann Rev Neurosci* 2000, **23** : 649-711

MARTINEAU J, LAFFONT F, BRUNEAU N, ROUX S, LELORD G. Event-related potentials evoked by sensory stimulation in normal, mentally retarded and autistic children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980, **48** : 140-153

MARTINEAU J, ROUX S, ADRIEN JL, GARREAU B, BARTHELEMY C, LELORD G. Electrophysiological evidences of different abilities to form cross-moda associaitons in children with autistic behavior. *J Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992, **82** : 60-62

MARTINS C, GAFFAN EA. Effects of early maternal depression on paterns of infant-mother attachment : A meta-analytic investigation. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 737-746

MARUFF P, HAY D, MALONE V, CURRIE J. Asymmetry in the covert orienting of visual spatial attention in schizophrenia. *Neuropsychologia* 1995, **33** : 1205-1223

MATHER JA. Eye-movements of teenage children of schizophrenics - a possible inherited marker of susceptibility to the disease. *J Psychiatr Res* 1985, **19** : 523-532

MEHLER J, CHRISTOPHE A. Maturation and the learning of language in the first year of life. *In* : The Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA M, ed. Cambridge, MA, MIT Press,1995 : 943-956

MELTZOFF A, MOORE MK. Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science* 1977, **198** : 75-78

MELTZOFF A, MOORE MK. Newborn infants imitate adult facial gestures. *Child Dev* 1983, **54** : 702-709

MILLS DL, COFFREY-CORINA S, NEVILLE HJ. Language comprehension and cerebral specialization from 13 to 20 months. *Dev neuropsychol* 1997, **13** : 397-445

MILLS DL, ALVAREZ TD, ST GEORGE M, APPELBAUM LG, BELLUGI U, NEVILLE. Electrophysiological studies of face processing in Williams syndrome. *J Cogn Neurosci* 2000, **12** : 47-64

MILNE E, SWETTENHAM J, HANSEN P, CAMPBELL R, JEFFRIES H, PLAISTED K. High motion coherence thresholds in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2002 **43** : 255-263

MISHKIN M, VARGHA KHADEM F, GADIAN DG. Amnesia and the organization of the hippocampal system. *Hippocampus* 1998, **8** : 212-216

MOLFESE DL, MOLFESE VJ. Discrimination of language skills at five years of age using event-related potentials recorded at birth. *Dev Neuropsychol* 1997, **13** : 135-156

MOLFESE DL, MOLFESE VJ, ESPY KA. The predictive use of event-related potentials in language development and the treatment of language disorders. *Dev Neuropsychol* 1999, **16** : 373-377

MOON C, FIFER WP. Syllables as signals for 2-day-old infants. *Infant Behavior and Development*, 1990, **13** : 377-390

MOORE T, FALLAH M. Control of eye movements and spatial attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 1273-1276

MOTTRON L, BELLEVILLE S. A styudy of perceptual analysis in a high-level autistic subject with exceptional graphic abilities. *Brain and Cognition* 1993, **23** : 279-309

MOTTRON L, MINEAU S, DECARIE PC, JAMBAQUE I, LABRECQUE R et coll. Visual agnosia with bilateral temporo-occipital brain lesions in a child with autistic disorder : a case study. *Dev Med Child Neurolol* 1997, **39** : 699-705

MOTTRON L, BELLEVILLE S. L'hypothèse perceptive visuelle de l'autisme. *Psychologie Française* 1998, **43** : 135-145

MOTTRON L, BURACK JA, STAUDER JEA, ROBAEY P. Perceptual processing among high-functioning persons with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40** : 203-211

MOTTRON L, PERETZ I, MENARD E. Local and global processing of music in High-functioning persons with autism : Beyond central coherence ? *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 1057-1065

MURRAY L, TREVARTHEN C. Emotional regulation of interaction between two-month-olds and their mothers. *In* : Social Perception in infants. FIELD T, FOX N eds, NJ, Ablex, Norwood 1985 : 101-125

NADEL, J. Young infants' understanding of intentionality. *In* : International jubelee congress Rethinking Psychiatry, Paris 2000 : 130

NADEL J, CARCHON I, KERVELLA C, MARCELLI D, RESERBAT PLANTEY D. Expectancies for social contingency in 2-month-olds. *Developmental Science* 1999, **2** : 164-173

NELSON CA, LUDEMANN PM. Past, current, and future trends in infant face perception research. *Can J Psychol* 1989, **43** : 183-98

NELSON CA. The Ontogeny of human memory : a cognitive neuroscience perspective. *Developmental Psychology* 1995, **31** : 723-738

NELSON, CH. Electrophysiological correlates of memory development in the first year of life. *In* : Biological and neuropsychological mechanisms : Life-span developmental psychology. REESE H ed, NJ : Lawrence Erlbaum Associates Inc, Waring Hillsdale 1997 : 95-131

NEVILLE H. Intermodal competition and compensation in development. Evidence from studies of the visual system in congenitally deaf adults. *In* : The Development and neural bases of higher cognitive function. DIAMOND A ed. New York Academy of Science Press, *Ann NY Acad Sci*, New York 1990, **608** : 71-91

NEVILLE HJ. Developmental specificity in neurocognitive development in humans. *In* : The Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA M, ed. Cambridge, MA, MIT Press, 1995 : 219-234

NEVILLE HJ, BAVELIER D. Neural organization and plasticity of language. *Curr Opin Neurobiol* 1998, **8** : 254-258

NEVILLE HJ, BAVELIER D, CORINA D, RAUSCHECKER J, KARNI A et coll. Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects : biological constraints and effects of experience. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 922-929

NIELSEN-BOHLMAN L, KNIGHT RT. Prefrontal cortical involvment in visual working memory. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999, **25** : 299-310

NORMAN DA, SHALLICE T. Attention to action : willed and automatic control of behaviour. *In* : Consciousness and Self regulation. Advances in Research and Theory. DAVIDSON RJ et coll. eds. Plenum Press, 1986 : 1-18

NOVICK B, VAUGHAN HG JR, KURTZBERG DD, SIMSON R. An electrophysiological indication of auditory processing defects in infantile autism. *J Am Acad Child Psychiatry* 1980, **24** : 257-262

OADES RD, ZERBIN D, DITTMAN-BALCAR A, EGGERS C. Auditory event-related potential (ERP) and difference-wave topography in schizophrenic patients with/without active hallucinations ans delusions : a comparison with young obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy subjects. *Int J Psychophysiol* 1996, **22** : 185-214

ORAM MW, FÖLDIAK P, PERRETT DI, SENGPIEL F. The " Ideal homunculus " : decoding neural population signals. *TINS* 1998, **21** : 259-265

ORNITZ EM, ATWELL CW, KAPLAN AR, WESTLAKE JR. Brain-stem dysfunction in autism. Results of vestibular stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 1985, **42** : 1018-1025

OWEN AM, STERN CE, LOOK RB, TRACEY I, ROSEN BR, PETRIDES M. Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 7721-7726

OZONOFF S, PENNINGTON BF, ROGERS SJ. Executive function deficits in high functioning autistic individuals : Relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* 1991, **32** : 1081-1105

OZONOFF S, MILLER JN. An exploration of right-hemisphere contributions to the pragmatic impairments of autism. *Brain Lang* 1996, **52** : 411-434

PANKSEPP J, HERMAN B. Endogeneous opioids and social behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1980, **4** : 473-487

PASCALIS O, DE SCHONEN S. Recognition in 3- to 4-day-old human neonates. *Neuroreport* 1994, **5** : 1721-1724

PASCALIS O, DE SCHONEN S, MORTON J, FABRE-GRENET M, DERUELLE C. Mother's face recognition by neonates : a replication and an extension. *Infant Behavior and Development* 1995, **18** : 79-86

PASCALIS O, DE HAAN M, NELSON C, DE SCHONEN S. Long Term Recognition Memory assessed by Visual paired Comparison in 3- and 6-months-old Infants. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1998, **24** : 249-260

PASCUAL LEONE A, CAMMAROTA A, WASSERMANN EM, BRASIL-NETO JP, COHEN LG, HALLETT M. Modulations of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. *Ann Neurol* 1993, **34** : 33-37

PENNINGTON BF, OZONOFF S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37** : 51-87

PERRETT DI, SMITH PA, POTTER DD, MISTLIN AJ, HEAD AS et coll. Visual cells in the temporal cortex sensitive to face view and gaze direction. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1985, **223** : 293-331

PERRY RJ, ROSEN HR, KRAMER JH, BEER JS, LEVENSON RL et coll. Hemispheric dominance for emotions, empathy and social behaviour : evidence from right and left handers with frontotemporal dementia. *Neurocase* 2001, **7** : 145-160

POLLAK SD, KLORMAN R, THATCHER JE, CICCHETTI D. P3b reflects maltreated children's reactions to facial displays of emotion. *Psychophysiol* 2001, **38** : 267-274

POSNER MI, PETERSEN SE. The attention system of the huamn brain. *Ann Rev Neurosci* 1990, **13** : 25-42

POSNER MI, ROTHBART MK. Attention, self-regulation and consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998, **353** : 1915-27

POSNER MI, ROTHBART MK. Developing mechanisms of self-regulation. *Dev Psychopathol*. 2000, **12** : 427-41

POSNER MI, ROTHBART MK, GERARDI-CAULTON G. Exploring the biology of socialization. *Ann N Y Acad Sci* 2001, **935** : 208-216

PRIOR MR, HOFFMAN W. neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *J Autism Dev Disord* 1990, **20** : 581-590

RAKIC P, BOURGEOIS JP, ECKENDORF MF, ZECEVIC N, GOLDMAN-RAKIC PS. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science* 1986, **232** : 232-235

RAKIC P. Corticogenesis in Human and Nonhuman primates. *In* : The Cogntive Neurosciences. GAZZANIGA M ed. MIT press, Cambridge, Mass, 1995 : 127-146

RAPIN I, KATZMAN R. Neurobiology of autism. *Ann Rev Neurol* 1998, **3** : 7-14

REIS DJ, DOBA N, NATHAN MA. Predatory attack, grooming, and consummatory behaviors evoked by electrical stimulation of cat cerebellar nuclei. *Science* 1973, **182** : 845-847

RIDLEY RM, BAKER HF. Is there a relationship between social isolation, cognitive inflexibility, and behavioral stereotypy ? An analysis of the effects of amphetamine in the marmoset. *Prog Clin Biol Res* 1983, **131** : 101-135

RINEHART NJ, BRADSHAW JL, MOSS SA, BRERETON AV, TONGE BJ. Atypical interference of local detail on global processing in high-functioning and Asperger's disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 769-778

RIVERA-GAXIOLA M, CSIBRA G, JOHNSON MH, KARMILOFF-SMITH A. Electrophysiological correlates of cross-linguistic speech perception in native english speakers. *Behav Brain Res* 2000, **111** : 13-23

RIZZOLATTI G, FADIGA L, FOGASSI L, GALLESE V. Resonance behaviors and mirror neurons. *Arch Ital Biol* 1999 : 85-100

RODMAN HR, SCALAIDHE SP, GROSS CG. Response properties of neurons in temporal cortical visual areas of infant monkeys. *J Neurophysiol* 1993, **70** : 1115-1136

ROGERS S, PENNINGTON B. A theoretical approach to the deficits in infantile autism. *Dev Psychopathol* 1991, **3** : 137-162

ROSENBERG DR, SWEENEY JA, SQUIRES-WHEELER E, KESHAVAN MS, CORNBLATT BA et coll. Eye-tracking dysfunction in offspring from the New York High-Risk Project : diagnostic specificity and the role of attention. *Psychiatry Res* 1997, **66** : 121-130

ROSS RG, OLINCY A, HARRIS JG, RADANT A, HAWKINS M et coll. Evidence for bilineal inheritance of physiological indicators of risk in childhood-onset schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 188-199

ROTHBART MK, AHADI SA, HERSHEY KL, FISHER P. Investigations of temperament at three to seven years : the Children's Behavior Questionnaire. *Child Dev* 2001, **72** : 1394-408

ROVEE-COLLIER C, GERHARDSTEIN P. The development of infant memory. *In* : The Development of memory in childhood. N. COWAN ed, Hove, Psychology Press, East Sussex 1997 : 5-40

RUBIA K, OVERMEYER S, TAYLOR E, BRAMMER M, WILLIAMS SC et coll. Hypofrontality in attention deficit higher-order motor control : A study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999, **156** 891-896

SABBAH P, DE SCHONEN S, LEVEQUE C, GAY S, PFEFER F. Sensorimotor cortical activity in patients with complete spinal cord injury : a fMRI study. *J Neurotrauma* 2002, **19** : 53-60

SADATO N, PASCUAL-LEONE A, GRAFMAN J, IBANEZ V, DEIBER MP et coll. Activation of the primary visual cortex by Braiolle reading in blind subjects. *Nature* 1996, **380** : 526-528

SCHACTER DL. Implicit memory : A new frontier for cognitive Neuroscience. *In* : The Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA M ed. Cambridge, MA : MIT Press, 1995 : 815-824

SCHADE JP, VAN GROENIGEN WB. Structural organization of the human cerebral cortex. Maturation of the middle frontal gyrus. *Acta Anatomy* 1961, **47** : 74-111

SCHALL U, SCHON A, ZERBIN D, EGGERS C, OADES RD. Event-related potentials during an auditory discrimination with prepulse inhibition in patients with schizophrenia, obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Int J Neurosci* 1996, **84** : 15-33

SCHEIBEL A. Dendritic structure and language development. *In* : Developmental Neurocognition : Speech and face processing in the first year of life. DE BOYSSON-BARDIES B, DE SCHONEN S, JUSCZYK P, MACNEILAGE P, MORTON J, eds. Dordrecht : Kluwer, 1993 : 51-62

DE SCHONEN S. ET BRESSON F. Développement de l'atteinte manuelle d'un objet chez l'enfant. *In* : La Lecture sensori-motrice et cognitive de l'expérience spatiale. Directions et distances. PAILLARD J éd, CNRS, Paris. Comportements, 99-114, 1984

DE SCHONEN S. Données sur le développement du geste et de la représentation de l'espace. *Psychologie Française*, numéro spécial en l'honneur de J. Piaget, BONNET C éd., 1981, **20** : 273-281

SCHREIBER H, STOLZ-BORN G, BORN J, ROTHMEIER J, ROTHENBERGER A et coll. Visually-guided saccadic eye movements in adolescents at genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 1997, **25** : 97-109

SCHULTZ RT, GAUTHIER I, KLIN A, FULBRIGHT RK, ANDERSON AW et coll. Abnormal ventral temporal cortcial activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Genc Psychiatry* 2000, **57** : 331-340

SCHULZ W. The primate basal ganglia and the voluntary control of behaviour. *J Consciousness Studies* 1999, **6** : 31-45

SEKI A, KOEDA T, SUGIHARA S, KAMBA M, HIRATA Y et coll. A functional magnetic resonance imaging study during sentence reading in Japanese dyslexic children. *Brain Development* 2001, **23** : 312-6

SHAH A, FRITH U. Why do autistic individuals show superior performance on the block disgn task ? *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 1351-1364

SHULMAN GL, OLLINGER JM, LINENWEBER M, PETERSEN SE, CORBETTA M. Multiple neural correlates of detection in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 313-318

SIEVER LJ, FRIEDMAN L, MOSKOWITZ J, MITROPOULOU V, KEEFE R et coll. Eye movement impairment and schizotypal psychopathology. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1209-1215

SILBERSTEIN RB, FARROW M, LEVY F, PIPINGAS A, HAY DA et coll. Functional brain electrical activity mapping in boys with attention-deficit/hypercactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 1105-1112

SIMION F, VALENZA E, UMILTA C, DALLA BARBA B. Preferential orienting to faces in newborn : a temporal-nasal asymmetry.*J Exper Psychol* 1998, **24** : 1399-1405

SIMION F, VALENZA E, MACCHI CASSIA V, TURATI C, UMILTA C. Newborns' preference for structural properties. Euresco Conference on « Brain development and Cognition in human infants - II ». La Londe-Les Maures, France, 2000 : 15-20

SIMPSON JR JR, SNYDER AZ, GUSNARD DA, RAICHLE ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex : I. During cognitive task performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001a, **98** : 683-687

SIMPSON JR JR, DREVETS WC, SNYDER AZ, GUSNARD DA, RAICHLE ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex : II. During anticipatory anxiety. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001b, **98** : 688-693

SINGER W. Time as coding space in Neocortical processing : a hypothesis. *In* : The Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA MS ed. MIT Press, Cambridge, Mass. 1995 : 91-104

SIREVAAG AM, GREENOUGH WT. Differential rearing effects on rat visual cortex synapses.III. Neuronal and glial nuclei, boutons, dendrites and capillaries. *Brain Res* 1987, **424** : 320-332

SLACHEVSKY A, PILLON B, FOURNERET P, PRADAT-DIEHL P, JEANNEROD M, DUBOIS B. Preserved adjustment but impaired awareness in a sensory-motor conflict following prefrontal lesions. *J Cogn Neurosci* 2001, **13** : 332-340

SLATER A, MORISON V, ROSE D. Locus of habituation in the human newborn. *Perception* 1983, **12** : 593-598

SMALLEY SL, ASARNOW RF. Cognitive subclinical markers in autism. *J Autism Dev Disord* 1990, **20** : 271-278

SPELKE E, DEHAENE S. Biological foundations of numerical thinking. Response to T.J. Simon (1999). *Trends Cogn Sci* 1999, **3** : 365-366

SPELKE E. Core knowledge *American Psychologist* 2000, **55** : 1233-1243

SPENCE SA, FRITH CD. Towards a functional anatomy of volition. *J Consciousness Studies* 1999, **6** : 11-29

SPENCER J, O'BRIEN J, RIGGS K, BRADDICK O, ATKINSON J et coll. Motion processing in autism : evidence for a dorsal stream deficiency. *Neuroreport* 2000, **11** : 2765-7

STILES J, THAL D. Linguistic and spatial cognitive development following early focal brain injury : Patterns of deficit and recovery. *In* : Brain development and cognition : A reader. M. JOHNSON ed, : Blackwell, Oxford, England 1993 : 643-664

STONE VE, BARON-COHEN S, KNIGHT RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998, **10** : 640-656

STRANDBURG RJ, MARSH JT, BROWN WS, ASARNOW RF, HIGA J et coll. Continuous-processing-related event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 964-980

STRYKER MP, HARRIS W. Binocular impulse lockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J Neurosci* 1986, **6** : 2117-2133

SWEDO SE, SCHAPIRO MB, GRADY CL, CHASLOW DL, LEONARD HL, KUMAR A et coll. Cerebral glucose metabolism in child-onset obsessive-complusive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 518-523

SWEENEY JA, CLEMENTZ BA, HAAS GL, ESCOBAR MD, DRAKE K, FRANCES AJ. Eye tracking dysfunction in schizophrenia : Characterization of component eye movement abnormalities, diagnostic specificity and the role of attention. *J Abnorm Psychol* 1994, **103** : 222-230

SWEENEY JA, MINTUN MA, KWEE S, WISEMAN MB, BROWN DL et coll. A positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working meory. *J Neurophysiol* 1996, **75** : 454-468

SWICK D, KNIGHT RT. Lesions studies of prefrontal cortex and attention. *In* : The Attentive brain. PARASURAMAN R, ed. Cambridge, Mass : Bradford Books, MIT Press, 1998 : 43-162

TAGER-FLUSBERG H. Semantic processing in the free recall of autistic children : further evidence fo a cognitive deficit. *Br J Deve Psychol* 1991, **9** : 417-430

TANAKA K. Neuronal mechanisms of object recognition. *Science*, 1993, **262** : 685-688

TEMPLE C. Developmental cogntive Neuropsychology. Psychology Press : Hove, East Sussex. 1997

THATCHER RW. Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn* 1992, **20** : 24-50

THOMPSON NM, EWING-COBBS L, FLETCHER JM, MINER ME, LEVIN H. Left unilateral neglect in a preschool child. *Dev Med Child Neurol* 1991, **33** : 636-644

TOWNSEND J, SINGER HARRIS N, COURCHESNE E. Visual attention abnormlities in autism : Delyed orienting to location. *J Int Neuropsychol Soc* 1996, **2** : 541-550

TREISMAN A, SCHMIDT H. Illusory conjunctions in the perception of objects. *Cogn Psychol* 1982, **14** : 107-141

TULVING E, HAYMAN CA, MACDONALD CA. Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia : a case experiment. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1991, **17** : 595-617

TULVING E. Organization of memory : quo vadis. *In* : The Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA M, ed. Cambridge, MA : MIT Press,1995 : 839-848

TURNER AM, GREENOUGH WT. Synapses per neuron and synaptic dimansions in occipital cortex of rats reared in complex, social, or isolation housing. *Acta Sterologica* 1983, **2** : 239-244

TYLER RS, TEAGLE HF, KELSAY DM, GANTZ BJ, WOODWORTH GG, PARKINSON AJ. Speech perception by prelingually deaf children after six years of Cochlear implant. Use : effects of age at implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000, **185** : 82-84

TZOURIO-MAZOYER N, DE SCHONEN S, CRIVELLO F, REUTTER B, AUJARD Y, MAZOYER B. Neural correlates of woman face processing by 2-month-old infants. *Neuroimage* 2002, **15** : 454-461

VALENZA E, SIMION F, MACCHI CASSIA V, UMILTA C. Face preference at birth. *J Exp Psychol [Hum Perception and Performance]* 1996, **27** : 892-903

VERBATEN MN, ROELOFS JW, VAN ENGELAND H, KENEMANS JK, SLANGEN JL. Abnormal visual event-related potentials of autistic children. *J Autism Dev Disord* 1991, **21** : 449-470

VOGELEY K, BUSSFELD P, NEWEN A, HERRMAN S, HAPPE F et coll. Theory of mind and self perspective in the human brain. A FMRI study. *Neuroimage* 2000, **5** : S111

VOLKMAR RF, GREENOUGH WT. Rearing complexity affects branching of dendrites in visual cortex of the rat. *Science* 1972, **176** : 1445-1447

VON HOFSTEN C, SPELKE ES. Object perception and object-directed reaching in infancy. *J Exp Psychol Gen* 1985, **114** : 198-212

WAINWRIGHT JA, BRYSON SE. Visual-spatial orienting in autism. *J Autism Dev Disord* 1996, **26** : 423-438

WALLACE CS, KILMAN VL, WITHERS GS, GREENOUGH WT. Increases in dendritic length in occipital cortex after 4 days of differential housing in weanling rats. *Behav Neural Biology* 1992, **58** : 64-68

WARRINGTON EK. Agnosia : The impairment of objects recognition. *In* : Handbook of clinical. vonkin PJ, BRUYIN GW, KLAWANS HL eds. Neurology, New York, Elsevier, *Science* 1985

WEBSTER MJ, BACHEVALIER J, UNGERLEIDER LG. Transient subcortical connections of inferior temporal areas TE and TEO in infant macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1995, **352** : 213-26

WEINBERGER DR, BERMAN KF, ZEC RF. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I : Regional cerbral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiat* 1986, **43** : 114-124

WEINBERGER DR, BERMAN KF, SUDDATH R, TORREY EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal limbic network in schizophrenia : A magnetic resonance imaging and regional blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 890-897

WELSH MC, PENNINGTON BF, OZONOFF S, ROUSE B, MCCABE ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria : specific executive function deficits. *Child Dev* 1990, **61** : 1697-1713

WERKER JF, TEES RC. Cross-language speech perception : Evidence for perceptual reorganization during the first year of life. *Infant Behavior and Development* 1984, **7** : 49-63

WESTERGAARD GC, LUSSIER ID, SUOMI SJ, HIGLEY JD. Stress correlates of hand preference in Rhesus macques. *Dev Psychobiol* 2001, **38** : 110-115

WIESEL TN, HUBEL DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol* 1965, **28** : 1029-1040

WILSON FA, SCALHAIDE SP, GOLDMAN-RAKIC PS. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science* 1993, **260** : 1955-1958

WRIGHT JJ, BOURKE PD, CHAPMAN CL. Synchronous oscillation in the cerebral cortex and object coherence : simulation of basic electrophysiological findings. *Biol Cybern* 2000, **83** : 341-353

ZILBOVICIUS M, GARREAU B, SAMSON Y, REMY P, BARTHELEMY C et coll. Delayed frontal cortex maturation in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 248-259

ZILBOVICIUS M, BODDAERT N, BELIN P, POLINE JB, REMY P et coll. Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a PET study. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1988-1993

9

Approches cognitives des troubles des apprentissages

Certains troubles des apprentissages peuvent apparaître isolément sans être associés à des difficultés majeures de type neurologique (lésions cérébrales précoces, infirmité motrice cérébrale, épilepsie). D'autres peuvent aussi faire partie d'un tableau complexe de troubles (autisme infantile, psychoses, déficits attentionnels). Tous retentissent sur le devenir scolaire, social et affectif des enfants et des adolescents.

En abordant les troubles des apprentissages (langage oral et écrit, calcul, et troubles associés de l'attention) en termes de modèles cognitifs du traitement de l'information, les auteurs généralement postulent que les dysfonctionnements du développement cognitif sont provoqués par des facteurs génétiques et environnementaux qui perturbent le développement cérébral (Bates et Elman, 1996 ; Bishop, 1997 ; Locke, 1997 ; Karmiloff-Smith, 1998 ; Shaywitz et coll., 1998 ; Flint, 1999 ; Habib, 2000).

Les modèles cognitifs cherchent à comprendre les fonctions en développement et les représentations plus ou moins complexes qui les sous-tendent. Cette approche, dans la mesure où elle met en évidence des systèmes de traitement, peut contribuer à affiner les stratégies diagnostiques et pronostiques et à mettre en œuvre les actions de dépistage et d'intervention précoces de cette pathologie.

Troubles spécifiques du développement du langage

Avant d'aborder les nombreux travaux relatifs aux troubles spécifiques du développement du langage (TSDL) chez l'enfant, il est nécessaire de rappeler brièvement les données développementales sur les mécanismes cognitifs d'acquisition du langage oral.

Acquisition du langage oral

Les études cognitives sur les mécanismes d'acquisition au tout début du langage montrent que le langage se développe spontanément et très rapidement. Les compétences des nouveau-nés pour percevoir la parole sont remarquables. Dès la naissance, les bébés peuvent discriminer auditivement une grande variété de contrastes sonores utilisés dans la langue parlée (Eimas et coll., 1971) ou au contraire négliger certaines variations comme l'intonation[1] ou la voix du locuteur (De Casper et Fifer, 1980 ; Mehler et Fox, 1985). Ils peuvent aussi utiliser des informations dans le signal sonore, comme le contour intonatif, pour reconnaître la voix de leur propre mère (Mehler et coll., 1978). Selon ces auteurs, les bébés sont rapidement capables d'extraire de leur environnement sonore des informations pertinentes sur les régularités du langage ; à l'âge de 4-6 mois, l'enfant acquiert le répertoire vocalique de sa langue puis le répertoire consonantique vers la fin de la première année de vie. L'enfant s'appuie sur des capacités générales lui permettant d'organiser la perception des sons de toute langue naturelle pour développer les processus de traitement du langage en se conformant aux propriétés sonores, prosodiques et phonologiques[2] de la langue de l'environnement. Ainsi le babillage semble évoluer en intégrant les propriétés articulatoires de la langue (Oller, 1980, 1995). L'établissement des processus de segmentation de la parole et d'acquisition des mots de la langue entraîne l'effacement progressif du babillage.

La production des premiers mots débute généralement aux environs de 11-13 mois et s'accroît d'abord très lentement avant de s'accélérer vers la fin de la deuxième année. Les données les plus récentes sont fournies par l'étude transversale à grande échelle (Fenson et coll., 1993, 1994 ; Bates et coll., 1994, 1995 ; Kern, 1999 pour une adaptation en langue française). Il s'agit d'analyser l'évolution des compétences communicatives d'un très large échantillon d'enfants anglophones et francophones âgés de 8 à 30 mois (n = 1 800). La taille du vocabulaire des enfants est évaluée à partir d'un compte rendu parental qui consiste à cocher sur des listes préétablies des mots que les parents estiment compris et produits par leur enfant. Ainsi ont été établis des niveaux de compréhension et de production moyens. Il a été estimé par exemple, qu'en moyenne un enfant produit 10 mots à 12 mois, plus de 300 mots à 24 mois, plus de 530 mots à 30 mois, plus de 10 000 mots à 6 ans et 30 000 mots en moyenne pour l'adulte. Il s'agit d'un processus complexe et non linéaire, mais le fait le plus remarquable est surtout le développement explosif de la catégorie des mots grammaticaux qui présentent une expansion rapide à partir de 2 ans. Les jeunes enfants sont précocement attentifs et sensibles aux indices formels de la langue de leur environnement et utilisent à bon escient le contexte

1. L'intonation ou prosodie vocale de la langue est susceptible de modifier le sens littéral des mots et des phrases.

2. C'est le système linguistique commun au locuteur et à l'auditeur dans lequel les formes sous-jacentes sont décrites en termes d'oppositions et de contrastes sonores.

grammatical pour étayer leur acquisition lexicale (Bassano et coll., 1998 ; Le Normand, 1999 ; Bassano, 2000 ; Parisse et Le Normand, 2000).

Approche cognitive des troubles spécifiques du développement du langage

Les troubles spécifiques du développement du langage (TSDL) correspondent à des dysfonctionnements précoces, graves et durables du développement du langage. Les TSDL sont définis plus précisément par les critères suivants : retard de développement du langage sans relation avec un déficit auditif ni avec des troubles moteurs des organes de la parole, une déficience mentale, des troubles psychopathologiques, une déprivation socio-affective grave ou une lésion cérébrale évidente (Rapin, 1983, 1996). Leurs causes restent méconnues, toutefois la majorité des auteurs s'accordent à considérer qu'elles sont la conséquence d'une anomalie structurelle congénitale affectant le développement des bases cérébrales du langage (Trauner et coll., 2000).

Les caractéristiques cognitives des TSDL sont-elles le résultat d'un déficit unique ou bien de la combinaison de dysfonctionnements intervenant sur plusieurs niveaux d'analyse et de traitement par l'enfant ? Chez l'adulte avec trouble acquis, ces niveaux peuvent être différemment altérés, mais il n'est pas clair que chez l'enfant un des niveaux soit suffisamment développé pour savoir s'il s'agit d'un déficit du traitement temporel dans la perception auditivo-verbale ou de l'analyse des représentations phonologiques et/ou morphosyntaxiques.

Déficit du traitement temporel dans la perception auditivo-verbale

Plusieurs travaux de l'équipe de Tallal (Tallal et Piercy, 1973 ; Tallal et Stark, 1981 ; Tallal et coll., 1996) étayent l'hypothèse que le déficit de base des enfants avec TSDL relève d'une perturbation dans le traitement temporel auditif. Le trouble linguistique résulterait d'une limitation dans le traitement des stimuli successifs rapides : selon ces auteurs, les enfants avec TSDL ne perçoivent pas l'information phonétique de la même manière que les enfants témoins. L'équipe de Tallal a mis en évidence un déficit massif, chez ces enfants, dans la reconnaissance d'éléments phonétiques et de stimuli n'appartenant pas aux sons de la langue, lorsqu'ils sont présentés successivement avec une grande rapidité. Les enfants avec TSDL auraient donc besoin d'un temps de traitement supérieur à la majorité des enfants pour établir des distinctions pertinentes.

Déficit du traitement phonologique

Les déficits phonologiques intéressent la forme du mot dans son ensemble et non pas seulement l'émission de phonèmes isolés, avec omission de certaines consonnes ou syllabes, simplification de syllabes complexes, assimilations, dissimilations, inversions, interversions, métathèses, tous ces phénomènes

étant également constatés dans l'acquisition normale du langage. Certains auteurs interprètent ces signes comme étant des caractéristiques d'une certaine immaturité ; d'autres auteurs y voient un retard dans l'organisation articulatoire de séquences complexes et dans la capacité de l'enfant à reproduire correctement la forme du mot dans son ensemble alors qu'il se montre capable d'en reproduire les éléments constitutifs.

Des études récentes sur l'enfant atteint de troubles de développement du langage ont utilisé l'analyse phonologique pour examiner l'intégrité du système phonologique (Hodson, 1980 ; Grunwell, 1981 ; Hodson et Patten, 1981 ; Helwett, 1985, 1990). Crary (1984), par exemple, a analysé les corpus de 10 enfants avec TSDL de 3 ans et 9 mois à 13 ans et 11 mois. Douze processus phonologiques ont été identifiés : six d'entre eux reflètent des erreurs syntagmatiques parmi lesquelles la réduction séquentielle dépend de la position du phonème au sein du mot ; cinq processus sont dus à des erreurs paradigmatiques ; et enfin un processus est dû à la neutralisation de voyelles. Les erreurs les plus fréquentes sont les erreurs syntagmatiques. Les résultats indiquent un déficit sur les capacités séquentielles phonologiques et/ou sur le réglage moteur de la parole.

Déficit du traitement morphosyntaxique

De nombreuses études sur les atteintes spécifiques du langage oral se réfèrent aussi à un retard de développement du langage dans sa composante lexicale et surtout grammaticale. Ekelman et Aram (1983) ont étudié 50 corpus d'enfants avec TSDL en langage spontané et ont observé que tous les enfants avaient une longueur moyenne d'énoncé (LME) correspondant à leur classe d'âge linguistique (Miller et Chapman, 1981). Ces résultats ne prévoient pas l'utilisation des marques de grammaire comme devant être normalement attendue. Plusieurs marques grammaticales omises par les enfants comme les marques du nom et surtout les marques du verbe sont associées aux étapes de développement ultérieures.

L'ensemble de ces études indique que l'enfant avec TSDL développe son lexique et sa morphosyntaxe *a minima*. Il produit des phrases simples, des fragments de phrase, des énoncés tout faits, mais il peut quelquefois présenter une incapacité syntaxique spécifique comme l'omission des pronoms, des auxiliaires ou la non-conjugaison des verbes. Il est à noter cependant que ces enfants présentent de grandes variations individuelles dans leurs capacités lexicales et morphosyntaxiques (Adams, 1990). Certains vont même jusqu'à présenter des déviances de type dissociation lexico-grammaticale ou des hétérochronies de développement dans l'organisation de leur lexique (Le Normand et Chevrie-Muller, 1991b).

Interprétation du déficit du traitement morphosyntaxique

Actuellement, les revues de littérature oscillent entre deux grandes orientations pour interpréter ce déficit de la morphosyntaxe ; hypothèses selon lesquelles le désordre linguistique serait du à un déficit de compétence ; hypothèses selon lesquelles la perturbation relèverait d'un déficit plus général au niveau du traitement. Parmi les hypothèses de premier type, une distinction est faite entre celles qui considèrent que le déficit grammatical est presque total (Leonard, 1998) et celles pour qui le déficit grammatical est sélectif (Clahsen, 1989).

Le point commun de ces études est qu'elles s'orientent sur la concentration des cas familiaux des troubles du langage (Tallal et coll., 1989 ; Gopnik, 1990, 1994, 1997, 1999 ; Rice, 1996 ; Van der Lely et Stollwerk, 1996 ; Plante et Jackson, 1997 ; Fisher et coll., 1998 ; Rice et coll., 1998 ; Rose et Royle, 1999) ainsi que sur le degré de concordance chez des jumeaux monozygotes et dizygotes (Bishop, 1992).

Troubles du langage et troubles praxiques

D'autres travaux montrent aussi que les troubles du langage peuvent aussi être associés à des troubles praxiques (Le Normand et Chevrie-Muller, 1991a ; Le Normand, 1993 ; Dewey, 1995 ; Henderson et Barnett, 1998 ; Le Normand et coll., 2000). Le trouble praxique est une incapacité partielle à effectuer des mouvements coordonnés. Dans le comportement quotidien, les signes sont les suivants : maladresse, difficulté à écrire, lenteur extrême. Certains signes peuvent également s'y associer : des difficultés dans la marche, une mauvaise latéralisation et des difficultés d'articulation. Enfin, quelques signes neurologiques peuvent être présents, mais sont variables dans leur intensité (signes pyramidaux, extra-pyramidaux, cérébelleux).

Troubles du langage et troubles d'apprentissage

Les pathologies affectant l'acquisition du langage aboutissent très souvent, et de manière significative, à des perturbations importantes de l'apprentissage. Des études, maintenant classiques, réalisées sur de larges populations d'âge préscolaire, ont mis en évidence les relations existant entre retard d'acquisition du langage à 3 ans, déficience cognitive et difficultés d'apprentissage de la lecture estimés quatre ou cinq ans plus tard. Une corrélation a été également trouvée, quoique de façon moins nette, avec les troubles du comportement.

Sur un échantillon de 937 enfants de Dunedin en Nouvelle-Zélande, des mesures ont été effectuées à l'âge de 3 et 5 ans pour apprécier la nature, la fréquence, la stabilité et la signification des retards de langage chez les enfants de 3 ans. Ces mesures incluaient le niveau de langage, l'intelligence et la coordination fine et globale. Les résultats détaillés permettent de décrire trois types de retards de langage à l'âge de 3 ans : retard isolé de la compréhension

verbale, retard isolé de l'expression verbale et retard global. Une étude longitudinale à partir de l'âge de 5 ans a montré que les retards de langage spécifiques n'étaient pas stables en comparaison avec les retards globaux (Silva, 1980 ; Silva et coll., 1983, 1984, 1987).

Une autre étude assez exemplaire réalisée par Bishop a montré que sur un échantillon de 87 enfants, 40 % des enfants qui avaient un trouble du langage à 4 ans et demi avaient récupéré à 5 ans et demi et 25 % de ceux qui avaient des troubles du langage persistants à 5 ans et demi avaient des troubles d'apprentissage scolaire (Bishop et Edmundson, 1987a et b ; Bishop et Adams, 1990 ; Bishop, 1992). Certains des enfants atteints de TSDL suivis de 4 ans et demi à 8 ans et demi par Bishop et ses collaborateurs ont été revus à l'adolescence à 15-16 ans et comparés à un groupe témoin du même âge (Stothard et coll., 1998). Dans ce groupe témoin, 22 % des sujets avaient un niveau de lecture et d'orthographe inférieur à celui attendu à 12 ans. Ce pourcentage atteignait 52 % pour les enfants atteints de TSLD dont le niveau de langage s'était normalisé à 5 ans et demi et qui, dans la très grande majorité, avaient un niveau de lecture et d'orthographe normal à 8 ans et demi. Ainsi, on note de faibles performances en lecture à l'adolescence pour la moitié de l'échantillon. On évoque à ce propos la notion de « récupération illusoire » (Scarborough et Dobrich, 1985). Cette notion relative de récupération a été aussi confirmée par de nombreux autres auteurs (Rescorla et Schwartz, 1990 ; Rhea et coll., 1991 ; Rescorla et coll., 1993).

Nombreux sont les auteurs qui ont recherché les facteurs qui étaient susceptibles de prédire l'évolution favorable au terme du suivi. Ils ont pu montrer que les enfants qui avaient récupéré avaient soit un trouble phonologique isolé, soit un léger retard dans le traitement morphosyntaxique. En revanche, ceux qui avaient un trouble sévère et global présentaient aussi des troubles de la compréhension associés à des déficits moteurs.

Bien que les études longitudinales traçant le profil d'un retard de développement soient encore peu nombreuses, il est possible, en analysant de façon détaillée les données de langage sur les enfants en retard d'avoir une idée d'une courbe d'évolution. De plus, des différences de développement au sein de l'échantillon d'enfants en retard laissent supposer la présence de grandes variations entre individus. En effet, même si tous les enfants en retard progressent sur le plan langagier, certains semblent évoluer plus rapidement que d'autres (Bishop et Edmundson, 1987b ; Scarborough et Dobrich, 1990 ; Stothard et coll., 1998).

Approche cognitive des troubles de la lecture

Plusieurs déficits conduisant à des troubles plus ou moins sévères de la lecture existent chez l'enfant et l'adolescent. Pour mieux en comprendre la nature et

la sévérité, il est nécessaire de rappeler les différentes étapes de l'acquisition du langage écrit.

Acquisition du langage écrit

Les travaux cognitifs de la lecture chez l'enfant rapportent l'existence de phases ou stades d'acquisition (Frith, 1985 ; Morton, 1989 ; Ehri, 1990 ; Rack et coll., 1992 ; Metsala et Siegel, 1992). Dans le modèle de Frith, après la phase logographique qui permet une simple prise d'indices, visuels et globaux, l'enfant accède à la phase alphabétique, où il découvre les correspondances graphèmes-phonèmes, puis il maîtrise la phase orthographique où la signification est découverte *via* le système sémantique verbal. Selon Frith, la maîtrise d'une phase antérieure conditionne l'accès à la suivante. Cette théorie linéaire du développement de la lecture a été critiquée de plusieurs points de vue. La question se pose d'abord de savoir si la lecture dite logographique est vraiment une activité de lecture (Morais, 1994). D'autre part, il ne semble pas certain que la stratégie logographique et la stratégie alphabétique se succèdent : elles pourraient être contemporaines (Ehri et Wilce, 1985) ; il existerait des possibilités d'hétérochronie entre ces différentes phases de la lecture (Hoien, 1989). Enfin, se pose la question du passage pour l'enfant entre un traitement de petites unités comme les lettres au traitement d'unités plus larges comme les mots. Certains auteurs mettent l'accent sur la structure intrasyllabique en termes d'attaque et de rime (Treiman, 1992). Ces travaux permettent de concevoir l'apprentissage de la lecture en termes d'utilisation de stratégies qui peuvent alterner, se recouper, se superposer. Il semble que l'enfant abandonne rapidement la stratégie logographique pour adopter la stratégie alphabétique qui met en correspondance graphèmes et phonèmes. S'il utilise au début de son apprentissage la stratégie orthographique sur un mode mineur, stratégies alphabétique et orthographique sont néanmoins associées (Bradley, 1988). Comme le dit fort justement Morais, « au lieu de stades, on pourrait parler d'une hiérarchie de conditions minimales » (Morais, 1994).

L'approche cognitive des troubles de la lecture chez les enfants a montré qu'il existait plusieurs types de dyslexies, fondées sur des stratégies différentes de la lecture et impliquant des types spécifiques d'erreurs. Frith (1986) suppose qu'il existe deux types de dyslexies, correspondant à l'arrêt à un stade spécifique de la lecture. Elle distingue : la dyslexie de développement, liée à un arrêt à la phase logographique et donc à la non-maîtrise de la phase phonologique et la dysorthographie de développement, liée à la non-maîtrise de la phase orthographique. Cette classification recoupe très partiellement la distinction faite par Boder (1970, 1971, 1973), entre une dyslexie dysphonétique très fréquente (67 %) qui privilégie l'approche visuelle et sémantique du mot sur son analyse phono-graphique, une dyslexie dyséidétique moins fréquente (10 %) qui privilégie une stratégie séquentielle et phonologique du mot par rapport à la dimension sémantique et une dyslexie mixte (23 %) qui combine les deux déficits. À l'aide d'un matériel de mots isolés de difficulté croissante, cet auteur

tente un classement de la dyslexie selon la nature et l'importance relative des erreurs de lecture et d'orthographe.

La distinction que l'on peut établir entre ces formes de dyslexies est opérante non seulement pour la clinique (diagnostic et intervention), mais également dans la recherche. Lorsque les chercheurs définissent les groupes d'enfants dyslexiques en utilisant la notion générale de « retard de lecture », sans spécifier la stratégie de lecture utilisée par les enfants, ils regroupent des dysfonctionnements de fait très hétérogènes. Ces dernières années, un courant de recherche a défini la dyslexie comme étant une difficulté à lire les mots (par la non-automatisation des procédures de décodage du mot). C'est l'hypothèse du déficit du traitement phonologique où les difficultés prédominent pour l'assemblage et le décodage des mots.

Déficit du traitement phonologique

Les traitements phonologiques sont des traitements qui portent sur la forme sonore des mots et qui sont, de ce fait, impliqués dans la production orale du langage. Un trouble phonologique retentit sur la capacité de production du langage oral du sujet et se manifeste dans toutes les tâches qui requièrent la prononciation de mots, qu'il s'agisse de langage spontané, de répétition, de dénomination ou de lecture. Ces traitements phonologiques s'appliquent en outre sur des unités de production du langage oral que l'on appelle les phonèmes et qui correspondent à la forme abstraite des sons qui composent les mots. Un trouble phonologique se manifeste par des difficultés à manipuler volontairement les phonèmes. Cette capacité à manipuler les sons de la langue se teste à travers des tâches spécifiques qu'on appelle « épreuves métaphonologiques » ; elle correspond à une aptitude particulière de l'enfant qu'on désigne sous le nom de conscience phonémique (Stanovich, 1988a, b et c). Il s'agit d'un processus composite constitué de deux éléments qui, dans le cas de certaines dyslexies, pourraient être dissociés (conscience de la structure syllabique et de la structure phonémique).

Si l'hypothèse du déficit de l'acquisition du langage oral rend compte d'un type de dyslexie, particulièrement de la dyslexie phonologique et d'une partie de sa genèse, elle ne rend pas compte de toutes les dyslexies. Les modèles cognitifs intègrent aussi la rapidité de dénomination et d'accès au lexique mental et le maintien de l'information phonologique en mémoire de travail.

Déficit de l'accès et du traitement lexical

Les dysfonctionnements linguistiques constatés chez les enfants dyslexiques se concrétisent non seulement dans l'impossibilité à réaliser la segmentation phonémique, c'est-à-dire à manipuler les sons, mais aussi à accéder à un vocabulaire riche ainsi qu'à discriminer des différences morphologiques et syntaxiques dans les énoncés (Fischer et coll., 1978 ; Lundberg, 1984 ;

Liberman et Shankweiller, 1985 ; Vellutino et Scanlon, 1987). Pour explorer les liens entre dyslexie et langage oral, les chercheurs ont étudié le devenir lexique d'enfants avec TSDL (Haynes et Naidoo, 1991) ; ils ont également exploré la dimension métalinguistique à travers la dénomination (Wolf et coll., 1986), et la mémoire phonologique de travail (Baddeley, 1986).

Les anomalies de l'acquisition du langage écrit identifiées précocement pourraient être liées à des difficultés antérieures dans l'apprentissage de la langue orale. Les processus et mécanismes en jeu se situeraient non seulement sur le plan cognitif (perception et mémoire), mais aussi au niveau des différentes étapes de traitement linguistique (Vellutino, 1979 ; Siegel et Heaven, 1986 ; Siegel et Ryan, 1988, 1989 ; Siegel et Faux, 1989 ; Plaza, 1997 ; Plaza et Guitton, 1997).

Déficit de la poursuite visuelle et déficit visuo-spatial

Deux types de déficits visuels ont été explorés : les déficits visuo-spatiaux et les déficits de la poursuite visuelle. L'hypothèse d'un déficit visuo-spatial avait été émise très tôt, notamment par Orton en 1925. Fildes (1921) avait également postulé l'existence d'un déficit dans la discrimination des formes. Différentes études ont exploré les capacités visuo-spatiales des dyslexiques et ont montré que leurs performances étaient comparables à celles des enfants bons lecteurs (Vellutino, 1979 ; Gordon, 1980 ; Liberman, 1982 ; Bryant et Bradley, 1985). L'hypothèse d'un déficit visuo-spatial dans les dyslexies est donc devenue marginale. La motilité oculaire, quant à elle, a été explorée au niveau de la perception et de la motricité visuelle (Hirsch et Jansky, 1968), de la coordination binoculaire, du parcours de l'œil et du balayage directionnel (Pirozzolo, 1979 ; Pavlidis, 1981, 1986). Les résultats sont contradictoires : certains auteurs affirment que les enfants dyslexiques auraient un comportement oculaire spécifique (Pavlidis, 1986), d'autres, que seuls certains types de dyslexiques présenteraient une anomalie des mouvements oculaires (Pirozzolo, 1979), d'autres enfin, qu'il n'y a pas de différence significative entre les dyslexiques et les bons lecteurs (Stanley et coll., 1983).

L'hypothèse du « transfert transmodal » associe la dyslexie à une incapacité à établir une connexion solide entre des stimuli perçus par un système sensoriel et des stimuli perçus par un autre système. La capacité à transformer des segments d'audition temporalisée en segments de vision spatialisée est une fonction qui reste essentielle à la lecture. Une connexion faible entre les centres visuels et auditifs peut, par exemple, être la cause de difficultés d'apprentissage dans l'association des graphèmes aux phonèmes ou à celles des mots écrits avec leurs équivalents parlés (Birch et Belmont, 1964).

Déficit neuromoteur

Comme pour les TSDL, on a montré l'existence de certains signes neuromoteurs chez certains dyslexiques (Denckla, 1985 ; Wolff et coll., 1985 ; Deuel et

Robinson, 1987 ; Nichols, 1987 ; Yule et Taylor, 1987 ; Spreen, 1989 ; Blondis et coll., 1990). Ainsi, on a mis en évidence des troubles de la coordination bimanuelle, une faiblesse dans la dextérité graphomotrice, une perturbation des mouvements alternés des doigts, un déficit dans les tapotements rythmiques des doigts au niveau de la main gauche (Badian et Wolff, 1977 ; Wolff et coll. 1986), une lenteur des mouvements répétitifs surtout au niveau de la main gauche (Rudel, 1985), une dissociation entre les capacités motrices unimanuelles et bimanuelles (Leslie et coll., 1985). Gillberg et coll. (1989a et b) ont montré que la dyslexie pouvait s'accompagner de troubles de l'attention, de la coordination motrice et de la perception, chez des enfants d'intelligence normale ou subnormale sans signes de paralysie cérébrale. Denckla et coll. (1985) ont différencié deux groupes d'enfants, l'un présentant une dyslexie spécifique, l'autre présentant une dyslexie associée à des troubles de l'attention. Ils ont trouvé, chez les enfants hyperactifs avec des troubles de l'attention sans trouble de langage, des syncinésies et une lenteur dans l'exécution de certains mouvements des extrémités des membres inférieurs. Le déficit moteur chez certains enfants dyslexiques apparaît dans le rythme et la précision des mouvements à gauche comme à droite, et surtout dans l'existence de mouvements parasites associés aux mouvements des pieds.

Approche neurocognitive des dyslexies

Certains troubles de l'apprentissage de la lecture seraient dus à des dysfonctionnements centraux, c'est-à-dire à des perturbations du fonctionnement cérébral au niveau des circuits les plus élaborés dans la réception, l'intégration et l'association des sons du langage. Mais ce trouble qui met en jeu des fonctions multiples implique un grand nombre d'organes périphériques (la vision, ou l'association œil-main par exemple). Ainsi un mauvais balayage oculaire au cours de la lecture, une mauvaise dominance latérale de la main et de l'œil, un trouble de la mémoire immédiate peuvent être des éléments visibles accompagnant le trouble spécifique du langage écrit, mais ils ne représentent pas l'essentiel du trouble lui-même.

D'un point de vue neurocognitif, les études comparatives montrent une dominance normale hémisphérique gauche chez les dyslexiques bien que leurs scores de réussite soient plus faibles. Lorsque le matériel à traiter est de nature non verbale, les scores des dyslexiques sont aussi bons que ceux des témoins, parfois même supérieurs. En revanche, la latéralisation droite chez les témoins paraît davantage bihémisphérique chez les dyslexiques. Dans la dyslexie, il y aurait dès lors prédominance d'une stratégie visuo-spatiale dont la localisation se partagerait entre les deux hémisphères.

Dans la petite série de cas de sujets dyslexiques examinés *postmortem*, Galaburda et coll. (1985, 1991) montrent, d'une part, que la surface du « planum temporale » est moins asymétrique et, d'autre part, que, chez la majorité des témoins, des amas de neurones en positions anormales (ectopies) prédominent nettement dans la zone corticale du langage de l'hémisphère gauche.

L'implication de ces anomalies anatomiques dans les déficits du traitement visuel ou auditivo-verbal reste une question totalement ouverte. Cependant, l'hypothèse d'un déficit du traitement temporel de l'information auditivo-verbale (Tallal et coll., 1996 ; Merzenich et coll., 1996) comme caractéristique générale du cerveau des enfants présentant des troubles du langage oral et écrit reste encore à démontrer par les techniques d'imagerie fonctionnelle. Il y a encore trop peu d'études tentant de corréler les mesures calleuses et corticales avec des aptitudes cognitives spécifiques, en particulier phonologiques, qui pourraient éclairer quelque peu la signification fonctionnelle des différences de morphologie cérébrale observées chez les dyslexiques. Malgré la diversité des phénotypes de la dyslexie en fonction des langues, une étude comparative portant sur des adultes dyslexiques français, italiens et anglais a montré que tous les sujets, malgré leurs différences culturelles liées à la structure des langues, présentent quand ils lisent, une activité cérébrale réduite au TEP (tomographie par émission de positons) au sein d'une même région du cerveau située dans la partie inférieure du lobe temporal gauche (Paulesu et coll., 2001).

Approche cognitive des troubles du calcul

Pour comprendre les mathématiques, l'enfant doit savoir traiter les nombres avec une bonne représentation[3], maîtriser les principes de base des opérations de calcul et comprendre le système des nombres et les procédures de résolution des problèmes arithmétiques simples et complexes. Ce modèle repose sur trois composantes : un système de compréhension des nombres ; un système de production des nombres et un système de calcul. Se fondant sur ce schéma général proposé par McCloskey et coll., (1985), Temple (1989, 1991) distingue trois types de dyscalculies développementales : la dyscalculie des chiffres, la dyscalculie pour les faits numériques et la dyscalculie procédurale.

Dyscalculie des chiffres, déficit du traitement numérique

Il s'agit ici d'un trouble de l'utilisation du lexique numérique pour les chiffres et les non-chiffres. Quand les enfants apprennent les chiffres, ils les apprennent comme des mots nouveaux ainsi que leur ordre correct. Les enfants doivent aussi apprendre les quantités associées à ces mots nouveaux. Également important, les enfants doivent développer une compréhension de la structure des nombres, par exemple, que les nombres peuvent être décomposés en nombres plus petits ou combinés pour créer des plus grands nombres. La particularité la plus difficile du système des nombres est de comprendre la base

3. La question des capacités numériques des nourrissons a été examinée par Whynn (1995), Xu et Carey (1996) et Starkey, Spelke et Gelman (1990), mais il reste à savoir si cette sensibilité précoce au nombre reflète simplement la puissance des fonctions visuelles du bébé ou si elle traduit une représentation abstraite des nombres.

10, c'est-à-dire l'ordre de base de répétition des nombres en série de 10 (par exemple, 1, 2, 3, 4... 10 est répétée 10 + 1, 10 + 2, c'est-à-dire 11, 12).

Jarlegan et coll. (1996) ont étudié en détail trois opérations de transcodage chez 200 enfants francophones de 7 ans : code verbal écrit (par exemple, treize), code arabe (13), et code analogique utilisant de petits carrés 1 x 1 cm pour les unités, des réglettes de 10 x 1 cm pour les dizaines, des carrés de 10 x 10 cm pour les centaines, et ainsi de suite. Au total six tâches ont été présentées en croisant deux à deux tous les transcodages possibles : verbal-arabe et réciproquement, verbal-analogique et réciproquement, arabe-analogique et réciproquement. Chaque tâche concernait des structures élaborées avec des unités, des dizaines, des centaines et des milliers et leurs différentes combinaisons. Au total, chaque enfant traitait 192 items. Les résultats ont montré que les transcodages intervenant entre le code verbal et le code analogique étaient significativement moins bien réussis (64 % en moyenne) que les transcodages en codes arabe et analogique (82 % en moyenne) et que ceux entre code verbal et code arabe (80 %). Comme attendu d'après les premiers travaux de Seron et Fayol (1994), les irrégularités du code verbal français étaient à l'origine de la faiblesse des performances. Les résultats ont également mis en évidence que la composition des transcodages entre codes verbal et arabe n'était pas équivalente à celle des transcodages entre code verbal et analogique d'une part et entre code analogique et arabe d'autre part. Ce constat est intéressant car il suggère que les transcodages entre code verbal et code arabe ne transitent pas nécessairement par une représentation intermédiaire sémantique et amodale, ici opérationnalisée par du matériel analogique couramment utilisé dans les classes.

Dans une autre série de travaux, Fayol et coll. (1996) se sont plus spécifiquement attachés à étudier les difficultés dans des transcodages du code verbal au code arabe portant sur des nombres de 2 à 6 chiffres rencontrées par des adolescents. Les résultats ont montré que les problèmes provenaient essentiellement de la longueur phonologique des formes orales (évaluée en nombre de syllabes) et de la taille des nombres arabes en nombre de chiffres. Ces données suggèrent qu'il est possible de traiter le transcodage dans le cadre d'un modèle de mémoire de travail simultanément soumis à des contraintes de stockage et de traitement.

Dyscalculie pour les faits numériques, déficit de la mémoire

Il s'agit ici d'une difficulté à restituer les faits arithmétiques, c'est-à-dire les opérations simples. Des quatre opérations arithmétiques élémentaires, deux ont donné lieu à de très nombreuses recherches : l'addition et la multiplication. L'ensemble des études a mis en évidence l'impact des dimensions sémantiques et langagières sur la réussite. Les recherches relatives à la formulation des énoncés ont ensuite montré que la plupart des phénomènes mis en évidence étaient susceptibles de s'intégrer dans une conception simple reposant sur la notion de mémoire de travail ou sur celle de capacité globale de

traitement ayant à allouer des ressources au stockage et/ou au traitement des informations. Une telle conception a l'avantage de permettre d'aborder dans un même cadre théorique les questions de développement, celles de différences interindividuelles et celles enfin qui ont trait à l'instabilité relative des performances d'un même individu selon les moments et les caractéristiques concrètes des situations (Barouillet et coll., 1997).

Dyscalculie procédurale, déficit dans le raisonnement

Elle se caractérise par des difficultés à planifier et conduire la séquence ordonnée des opérations nécessaires à la réalisation des calculs complexes (calcul écrit notamment). Ainsi, pour résoudre l'opération 45 + 97, la première étape consiste à poser l'addition 5 + 7, la note 2 dans la colonne appropriée et ensuite à mettre la retenue à la colonne suivante. Bien que beaucoup d'enfants dyscalculiques puissent comprendre la tâche dans sa décomposition « les mettre ensemble dans le bon ordre » reste souvent un problème difficile.

La dyscalculie a été parfois considérée comme un déficit visuo-spatial par Geary (1992). Cette forme de dyscalculie s'appuie sur les données recueillies auprès d'adultes qui, à la suite d'une lésion postérieure de l'hémisphère droit, présentent de telles difficultés (McCarthy et Warrington, 1990). Elle a été observée chez des enfants en difficultés d'apprentissage scolaire et s'associerait à des difficultés visuo-spatiales, constructives et grapho-motrices. Elle se caractérise par des confusions de signes arithmétiques, des inversions de chiffres susceptibles d'apparaître dans l'écriture, et des difficultés à disposer dans l'espace graphique les opérations (erreurs d'alignement des chiffres en colonnes).

La dyscalculie peut aussi coexister avec d'autres troubles. À partir de l'étude de 20 enfants (5 dysphasiques, 5 dyspraxiques et 10 enfants normaux appariés), Bardi et coll. (1998) ont montré que le dénombrement de collections même de petite taille est une fonction complexe, la longueur de la comptine récitable est sensible au moins à l'âge de l'enfant, la dysphasie de développement peut perturber l'apprentissage du dénombrement, au moins à travers les difficultés d'acquisition du lexique des nombres, l'existence d'une dyspraxie peut gêner l'acquisition du dénombrement, faute d'un pointage de performance suffisant.

Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA)

Des approches cognitives et neurocognitives effectuées chez des enfants et adolescents présentant des déficits attentionnels associés à une hyperactivité apportent des renseignements intéressants concernant la mémorisation et les fonctions exécutives de ces patients.

Approche cognitive des troubles de l'attention avec hyperactivité (THADA)

Les enfants présentant des troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) ont des difficultés de mémoire à court terme notamment quand ce trouble est associé à la répétition de mots ou la conscience phonologique ainsi que les tâches impliquant la lecture. Cependant, on a l'habitude de penser que les difficultés de mémoire chez les enfants ayant un THADA sont plutôt le fait des conséquences de l'inattention qu'un problème dissocié. Chez les enfants atteints de THADA, il peut être difficile de déterminer si certaines difficultés d'apprentissage sont dues à l'inattention ou à des déficits spécifiques de mémoire ou aux deux. Johnson et coll. (1999) montrent que l'inattention entraînera des échecs aux épreuves d'évaluation de la mémoire et qu'il existe également chez ces enfants un problème de mémoire spécifique. Les tests de mémoire peuvent aider à révéler si un enfant a des troubles d'apprentissage à cause de problèmes d'attention auditive souvent augmentés avec l'hyperactivité, ou à cause d'une difficulté de mémoire de rappel. Cette étude aide à expliquer pourquoi les enfants hyperactifs qui reçoivent une médication pour leur hyperactivité peuvent malgré cela conserver des difficultés de mémoire. En effet, la médication peut améliorer l'attention chez les enfants hyperactifs, mais n'améliore pas les difficultés de mémoire ce qui a pour conséquences des troubles d'apprentissage. L'étude insiste sur le besoin de trouver si d'autres types de médications peuvent traiter l'hyperactivité et être efficaces sur la mémoire ou proposer aux enfants des programmes de rééducation ou d'entraînement de leur mémoire en plus de leur traitement par médication. Johnson et coll. (1999) mentionnent que l'étude en question est unique dans la mesure où elle a examiné différents types d'hyperactivité et de difficultés d'apprentissage. En effet, l'étude a porté sur 40 enfants âgés de 7 à 14 ans qui avaient une hyperactivité et sur un deuxième groupe de 40 enfants de la même tranche d'âge qui avaient de simples difficultés d'attention sans hyperactivité ou comportement d'impulsivité. Les chercheurs ont fait passer des épreuves psychométriques et ont constitué des groupes selon le niveau scolaire, le sexe et les scores aux épreuves de lecture. Les enfants des différents groupes ont ensuite réalisé un test de mémoire des couleurs pour évaluer la mémoire verbale et visuelle. Le test de mémoire des couleurs consiste à ce que le sujet retienne des séries de couleurs dont les noms sont énoncés par séries de plus en plus longues, le sujet répond en pointant les couleurs qu'il a retenues. Ainsi on a une évaluation de la mémoire verbale à court terme. On fait faire la même activité cette fois en présentant les couleurs sans les nommer, le sujet doit alors pointer dans l'ordre les couleurs adéquates dans le panel proposé. Cette examen donne une évaluation de la mémoire visuelle à court terme. Trois autres tests impliquaient une présentation des couleurs de manière visuelle, mais en demandant au sujet de nommer dans l'ordre les couleurs perçues, une présentation orale et une réponse orale (empan auditif classique) et une présentation pointée de séries de couleurs que le sujet doit nommer. Les résultats montrent que les enfants hyperactifs, qu'ils aient des difficultés

d'apprentissage associées ou non, ont des résultats significativement inférieurs aux épreuves de mémoire que les enfants qui ont de simples difficultés d'attention.

On admet facilement que l'attention sélective entretient une relation étroite avec la mémoire. Par exemple, Lee et coll. (1983) ont montré que, parmi des enfants de 1 an et demi à 2 ans, ceux qui se souvenaient le mieux des emplacements d'objets étaient ceux qui contrôlaient le plus longtemps leur impulsivité. Les travaux d'Hagen et d'Hale (1983) montrent qu'il existe dans toute tâche d'attention une information centrale ou relevante et une information incidente ou irrelevante. Au cours du développement entre 6 et 12 ans, un enfant normal va développer ses facultés d'attention vers la tâche centrale et diminuer sa prise d'information de la tâche incidente. Les enfants présentant des troubles de la qualité de l'attention ne vont pas développer cette faculté et vont rester pareillement attentifs à la fois à la tâche centrale (importante) ainsi qu'à la tâche incidente (moins importante). Ces enfants mémoriseront donc des informations utiles et non utiles au même moment, ce qui ne leur permettra pas de se focaliser sur les éléments importants à apprendre.

Les processus cognitifs utilisés par des enfants présentant des troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention ont été étudiés par Robitaille et coll. (1990). Dans cette étude, les enfants porteurs du diagnostic concerné présentaient des cotations au processus séquentiel inférieures à celles d'un groupe témoin. Cette différence s'avérait statistiquement significative. De plus, les enfants hyperactifs démontraient dans l'ensemble une nette différence entre les cotations de leurs processus cognitifs, au profit du processus simultané. Ces processus mentaux dont font état les auteurs sont issus de théories développées par Das et coll. (1975) et Beller (1970). Les deux processus dont il est question se présentent comme suit. Dans le processus simultané (Sim), il y a intégration des stimuli par groupes, de manière à ce que les éléments soient vus comme un tout. Les éléments sont alors tous interreliés et sont accessibles en même temps. Dans le processus séquentiel (Séq), les stimuli sont intégrés dans un ordre temporel, organisés en séries. Chaque élément est relié à l'élément qui le suit et seulement à lui, de sorte qu'ils forment une chaîne. Ces idées reprises par Das (1973) ont permis de confirmer l'hypothèse que la dichotomie séquentiel-simultané est une classification assez fidèle des capacités cognitives. Das avait mené ces travaux en réaction à la proposition de Jensen (1970) selon laquelle le traitement de l'information se faisait selon les modalités de raisonnement visuo-spatial.

En résumé, sur le plan cognitif, il y a une difficulté de mémoire séquentielle chez la plupart des enfants THADA, ce qui n'est pas sans conséquence sur la compréhension du langage, la conscience phonologique et syntaxique et sur l'apprentissage du calcul.

Approche neurocognitive du THADA

À côté des circuits cérébraux du langage oral, écrit et du calcul, les clés des désordres neurocognitifs à l'origine du THADA se situeraient au niveau des circuits beaucoup plus complexes, parce qu'organisés sous forme de réseaux intra- et interhémisphériques, qui sous-tendent les mécanismes de l'attention dans leur région frontale. Une étude en TEP a retrouvé un hypométabolisme dans les régions préfrontales chez des adultes souffrant de séquelles d'un THADA durant l'enfance (Zametkin et coll., 1990).

Le THADA affecte les fonctions exécutives (troubles de planification, inertie, inflexibilité mentale, jugement, anticipation, résistance à la distraction...) c'est-à-dire toutes les fonctions qui consistent à la gestion et à la planification du temps et du travail (Shue et Douglas, 1992 ; Barkley, 1997).

Troubles des apprentissages et facteurs psychiatriques

Un grand nombre d'études montrent que l'association des troubles d'apprentissage avec les facteurs psychiatriques est extrêmement fréquente (Baker et Cantwell, 1987 ; Noterdaeme et Amorosa, 1999). Parmi ces troubles psychiatriques associés, les syndromes les plus souvent signalés sont le THADA et le déficit de la mémoire de travail (Beitchman, 1989a et b ; Levy et coll., 1996 ; Cohen et coll., 1998). D'autres études signalent la fréquence élevée des déficits sévères du langage et de la communication parfois non diagnostiqués chez les enfants et les adolescents traités pour des troubles psychiatriques (Giddan et coll., 1996).

Le problème des limites entre troubles autistiques et troubles sévères du langage a été aussi beaucoup discuté dans la littérature. Dans l'étude de Mawhood et Howlin (2000), 19 enfants autistes et 20 enfants diagnostiqués vers 7-8 ans comme ayant des retards sévères de l'expression et de la compréhension du langage ont été réexaminés à l'âge de 24 ans. Les sujets avec le diagnostic d'autisme dans l'enfance avaient fait plus de progrès concernant le langage que les sujets avec le diagnostic de troubles de langage dans l'enfance. Dans ce dernier groupe, les progrès observés à l'âge adulte dans les mesures cognitives et le langage ne sont pas reliés à la sévérité des troubles à 7 ou 8 ans. Beaucoup de sujets du groupe langage présentaient des anomalies dans l'usage social du langage. Dans l'ensemble, les mesures cognitives et du langage discriminaient mal les deux groupes à l'âge adulte, alors que dans l'enfance les différences apparaissaient plus claires. Il en était de même pour les mesures sociales, comportementales et psychiatriques. À l'âge adulte, 2 sujets sur 20 du groupe langage ont développé une psychose paranoïde, 65 % avaient des difficultés sociales modérées et 25 % avaient un fonctionnement social normal (Howlin et Mawhood, 2000).

Prévention des troubles des apprentissages

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs pays ont instauré une politique de dépistage des facteurs de risque dès l'âge préscolaire (Cooper et coll., 1979 ; Aram et Nation, 1980 et 1982 ; Klackenberg, 1980 ; Drillien et Drummond, 1983 ; Van Kraayennoord, 1983 ; Aram et coll., 1984 ; Stevenson, 1984 ; Sturner et coll., 1985 ; Badian, 1990).

Le dépistage et l'évaluation des capacités d'apprentissage continuent à poser de nombreux problèmes : à quel âge doit-on dépister ? quelles méthodes utiliser pour le dépistage précoce et comment évaluer les retards et les déficits ?

A quel âge doit-on dépister ?

Le dépistage précoce des troubles d'apprentissage nécessite de définir quels sont les pré-requis de telle ou telle capacité, ce qui implique d'avoir une conception claire du développement des compétences. Cette question est très complexe et elle divise les chercheurs : pour certains, c'est seulement au début de l'apprentissage qu'il est possible de dépister les dysfonctionnements ; pour d'autres, il faut se situer en amont de l'apprentissage, et étudier des troubles précoces qui seront de fait prédictifs des défaillances ultérieures. Par exemple, Oller et coll. (1999) ont montré dans une étude longitudinale que le dépistage du babillage canonique à 10 mois sur une population de 3 400 bébés à risque est prédictif des retards de production du langage à 18, 24 et 30 mois.

Compte tenu des techniques de *screening* existantes, on ne peut raisonnablement dépister les difficultés d'apprentissage du langage oral avant l'âge de 3 ans (Chevrie-Muller et coll., 1993, 1997a et b) du langage écrit et des difficultés d'apprentissage avant l'âge de 5 ans (Willems et Evrard, 1999).

Outils de dépistage

La batterie de Satz et Sparrow (1970) contribue à relever des indices prédictifs et donc à permettre des pronostics (tableau 9.I). Les épreuves sont courtes, attrayantes, correspondent au niveau fonctionnel de l'enfant et n'impliquent pas de contraintes instrumentales trop lourdes. La batterie comporte un ensemble de cinq épreuves : une épreuve d'identification de mots ; une épreuve de coordination visuomotrice fine ; une épreuve de praxies constructives ; une épreuve de mémoire à court terme et une épreuve de gnosies digitales qui permet d'explorer la capacité de la mémoire séquentielle non verbale.

Tableau 9.I : Exemples de batteries de dépistage pour l'enfant en âge préscolaire et scolaire

Batterie de dépistage	Age	Référence
Batterie de dépistage de Floride	2-15 ans	Satz et Fletcher, 1982
Batterie factorielle prédictive	6 ans	Lavallée, 1994[1]
Dysfonctions neurologiques de l'enfant	3-10 ans	Kuhns, 1979[1]
Echelle Bayley de développement du nourrisson	0-2,8 ans	Bayley, 1993
Echelles Balthazar de comportements adaptatifs	5-57 ans, déficients mentaux	Balthazar, 1971[1]
Evaluation développementale des handicapés profonds		Dykes, 1980
Examen de dépistage de l'enfant d'âge scolaire	6-14 ans	Peters et coll., 1973[1]
Instrument clinique d'évaluation neuropsychologique	12-20 ans	Majovski et coll., 1979a et b
Inventaire de dépistage développemental	0-1 an 3 mois	Knobloch et Pasamnick, 1974
Profil développemental	0-12 ans	Alpern et Boll, 1972
Protocole développemental gesell-révisé	0-1 an 3 mois	Knobloch et coll., 1980
Test de dépistage développemental de Denver	1 mois-6 ans	Frankenburg, 1971
Test de dépistage neuropsychologique de l'enfant	8-13 ans	Lowe et coll., 1984
Test rapide de dépistage neurologique	5 ans-adulte	Mutti et coll., 1978[1]

[1] : Voir Braun (2000).

Questionnaire langage et comportement (Chevrie-Muller et Goujard, 1990 ; Chevrie-Muller et coll., 1993)

Un questionnaire comportant 29 items est proposé pour le dépistage, à 3 ans et demi, des retards d'acquisition du langage et des difficultés de comportement. La méthode du questionnaire langage et comportement (Chevrie-Muller et Goujard, 1990 ; Chevrie-Muller et coll., 1993) a comme objectif une observation des aptitudes langagières et psycho-motrices ainsi que du comportement de l'enfant en petite section de maternelle par son institutrice ou son instituteur. Elle est donnée comme un « guide » qui permet, avec une méthode validée, de réaliser l'observation avec des critères identiques pour chaque enfant. Cette observation est considérée comme un moyen de dépistage de difficultés pouvant avoir des conséquences sur les apprentissages ultérieurs. Le dépistage permettrait d'instituer une aide pédagogique et dans quelques cas une prise en charge d'ordre médical, psychologique ou orthophonique.

Le questionnaire a été rempli pour 2 060 enfants ; pour 480 d'entre eux une batterie de tests préalablement étalonnés a été appliquée. Cette batterie des tests a été l'instrument de référence utilisé pour la validation de la méthode d'observation et de dépistage. La première partie de l'analyse a consisté à sélectionner les items du questionnaire qui étaient les plus prédictifs, en référence aux tests pour le dépistage des difficultés de langage. Puis le modèle établi grâce à la régression logistique a permis de « résumer » en un score unique le questionnaire établi pour chaque enfant. Les enfants dont le score se

situait dans le dernier quartile ont été considérés comme « en difficulté ». Les classements obtenus par le questionnaire et par les tests ont été confrontés : la sensibilité et la spécificité du questionnaire sont satisfaisantes (79,5 % et 78 %). En pratique, l'examen individuel devrait donc être maintenu pour les enfants « positifs ».

Batterie rapide d'évaluation des fonctions cognitives

La batterie rapide d'évaluation des fonctions cognitives (BREV) est un test de dépistage rapide développé par Billard et coll. (2000). Selon les auteurs, la BREV n'est pas une échelle d'intelligence, mais un instrument clinique pour réaliser un examen des fonctions supérieures, qui est une partie essentielle de l'examen neurologique complet. La BREV a été conçue pour dépister les enfants avec des difficultés cognitives et pour définir le profil de leurs compétences et de leurs difficultés. Les enfants avec des scores inférieurs à deux écarts-types doivent avoir un examen par une batterie étalonnée et par le spécialiste adéquat pour confirmer ou non le déficit. La conception en a été multidisciplinaire et multicentrique, réunissant neuropédiatres, neuropsychologues et orthophonistes. Elle a été fondée sur deux critères : couvrir un large champ de fonctions supérieures (langage oral, mais aussi fonctions non verbales, attention, mémoire et acquisitions scolaires) ; inclure des tâches correspondant aux compétences d'un enfant du même âge. La validation de la BREV pour les enfants de 4 à 9 ans exclus a comporté deux phases. La première phase a consisté en une appréciation de la validité interne par la réalisation d'un test chez 500 enfants normalement scolarisés, sans pathologie neurologique. Cette étude a pour objectif de donner des valeurs normatives pour chaque score, dans 10 tranches d'âge de 6 mois entre 4 ans et 9 ans. La deuxième phase, en cours de réalisation, est une mesure de la sensibilité et de la spécificité en comparant les scores de la BREV avec les résultats d'une large batterie neuropsychologique conventionnelle (échelle de Weschler, examen du langage) chez 200 enfants épileptiques.

Outils d'évaluation diagnostique

De nombreux autres outils d'évaluation classique à visée diagnostique ont été mis au point (voire la liste de Kamphaus et coll., 2000 présentée dans le tableau 9.II). La plupart de ces tests sont des épreuves psychométriques classiques qui mesurent des indicateurs globaux de performance comme par exemple le QI. S'ils permettent de situer la performance d'un enfant par rapport à une population de référence, ils ne nous renseignent guère sur la nature de ses difficultés, ni sur les causes potentielles de dysfonctionnement. Or l'examen d'un enfant qui présente des troubles d'apprentissage doit explorer l'ensemble des processus cognitifs sous-jacents à ces comportements complexes et tenter d'identifier les composantes du système qui sont déficientes.

Les modèles cognitifs ouvrent de nouvelles perspectives aux cliniciens pour l'analyse des retards et des déficits du langage oral et écrit chez l'enfant.

Tableau 9.II : Exemples d'outils diagnostiques (Kamphaus, Petoskey et Rowe, 2000)

Outil diagnostique	Âge	Référence
Epreuves cognitives		
(CTONI) Comprehensive test of non verbal intelligence Hammill	6-18 ans 11 mois	Hammill et coll., 1996
(CAS) Das-Naglieri cognitive assessment system	5-17 ans 11 mois	Naglieri et Das, 1999
(DTLA-P :2) Detroit tests of learning aptitude — primary 2nd edition	3-9 ans	Hammill et Bryant, 1991
(DTLA) Detroit tests of learning aptitude — fourth edition	3-9 ans	Hammill, 1998
(DAS) Differential ability scales	2 ans 6 mois-17 ans	Elliott, 1990
(HAMIT) ; HammiI multiability intelligence test	6-17 ans	Hammill et coll., 1999
(KAIT) Kaufman adolescent and adult intelligence test	11-85 ans	Kaufman et Kaufman, 1999
(K-ABC) Kaufman assessment battery for children	2 ans 6 mois-12 ans 6 mois	Kaufman et Kaufman, 1983
(K-BIT) Kaufman brief intelligence test	4-90 ans	Kaufman et Kaufman, l990
(LEITER) Leiter international performance scale — revised	2-20 ans 11 mois	Roid et Miller, 1997
(MAT) Matrix analogies test — expanded form	5-17 ans	Naglieri, 1985
(S-FRIT) Slosson full-range intelligence test	5-21 ans	Algazzine et coll., 1993
(SBIT-4) Stanford-binet intelligence test	2 ans-adulte	Fourth Edition Thorndike, Hagen et Sattler, 1986
(TONI-3) Test of nonverbal intelligence	5-85 ans	Third Edition, Brown et coll., 1997
(UNIT) Universal nonverbal intelligence test	5-17 ans	Braken et MacCallum, 1998
(WASI) Wechsler abbreviated scale of intelligence	6-89 ans	Psychological Corporation, 1999
(WAIS-III) Wechsler adult intelligence scale	16-89 ans	Third Edition Wechsler, 1997
(WISC-III) Wechsler intelligence scale for children	6-16 ans 11 mois	Third Edition, Wechsler, 1991
(WRIT) Wide range intelligence test	4-80 ans	Glutting, Adams, Sheslow, 1999
(WJ-R) Woodcock-]ohnson psycho-educational battery — revised Woodcock	2-9 ans	Woodcock et coll., 1991

Tableau 9.II (suite)

Epreuves de langage		
(Beery-PVT) Beery Picture vocabulary test and beery picture vocabulary screening series	2 ans 6 mois-adultes	Beery et Taheri, 1992
(CELF-3) Clinical evaluation of language fundamentals, third edition	6-21 ans 11 mois	Semel et coll., 1995
(CELF-3) Clinical evaluation of language fundamentals, screening test screening test	6-21 ans 11 mois	Semel et coll., 1996
(CREVT) Comprehensive receptive and expressive vocabulary test	5-17 ans 11 mois	Wallace et Hammill, 1994
(EOWPVT-R) Expressive one-word picture vocabulary test — revised	2-16 ans	Gardner, 1990
(PPVT-IV) Peabody picture vocabulary test — fourth edition	2 ans 6 mois-90 ans	Dunn et Dunn, 1997
(K-FAST) Kaufman functional academic skills test	15-85 ans	Kaufman et Kaufman, 1994a
(KTEA/NU) Kaufman test of educational achievement normative update	6-22 ans	Kaufman et Kaufman, 1997
(Keymath/NU) Keymath — revised/normative update	5-22 ans	Connolb, 1997
(PIAT/R/NU) Peabody individual achievement test — revised normative update	5-22 ans	Markwarldt, 1991
(TOWL) Test of written language	7 ans et 5 mois -17 ans	Hammill et Larsen, 1996
(WIAT) Wechsler individual achievement test	5-19 ans	Psychological Corporation, Wechsler, 1992
(WRAT) Wide range achievement test — expanded	4-24 ans	Robertson, 1999
(WRAT) Wide range achievement test — 3	5-75 ans	Wilkinson, 1993
(WMBA) Woodcock-McGrew-Werder mini-battery of achievement	4-90 ans	Woodcock et coll., 1994
(WRMT-RINU) Woodcock reading mastery tests — revised normative update	5-75 ans	Woodcock, 1997
Epreuves neuropsychologiques		
(CVLT-C) California verbal learning test, children's version	5-16 ans	Delis et coll., 1994
(CCT) Childrent's category test	5-16 ans 11 mois	Boll, 1993
(CMS) Children's memory scale	5-16 ans	Coben, 1997
(EFA) Examining for aphasia, third edition	Adolescents	Eisenson, 1994

Tableau 9.II (suite)

(K-SNAP) Kaufman short neuropsychological assessment procedure	11-85 ans	Kaufman et Kaufman 1994b
(NEPSY) Comprehensive assessment of neuropsychological development in children	3-12 ans	Korman et coll., 1997
(TOMAL) Test of memory and learning	5-19 ans	Reynolds et Bigler, 1994
(TOVA) Test of variables of attention	4 ans	Greenberg et Dupuy, 1993
(WRAML) Wide range assessement of memory and learning	4-24 ans	Adams et Sheslow, I990
Epreuves de perception visuelle et épreuves visuo-motrices		
(BVMGT) Bender visual motor gestalt test	Enfants et adulte	Bender, 1938
(BVRT) Benton visual retention test, fifth edition	8 ans-adulte	Benton, 1992
(MVPT-R) Motor-free visual perception test—revised	4-12 ans	Colarusso et Hammill, 1996
(VMI-4) Visual-motor integation-fourth edition	2-18 ans	Beery, 1996
(VMA) Wide range assessment of visual-motor ability	3-17 ans	Adams et Sheslow, 1995

Évaluation des troubles du langage oral chez l'enfant d'âge préscolaire et scolaire

Les batteries d'évaluation du langage oral chez l'enfant cherchent à évaluer au moins quatre domaines de compétence en fonction de l'âge : les aptitudes à la perception phonétique avec des tâches de désignation ; les aptitudes à la compréhension du langage avec des tâches de vocabulaire (mots du lexique, prépositions, notion de couleur et oppositions syntaxiques) ; les aptitudes à la répétition (syllabes, mots, phrases de différentes longueurs, séquences de chiffres) et les aptitudes à la dénomination de mots (Chevrie-Muller et coll., 1997a et b ; Chevrie-Muller et Plaza, 2001).

Évaluation des troubles du langage écrit

Il est devenu nécessaire de disposer d'épreuves analytiques où le matériel à lire est soigneusement contrôlé, d'épreuves qui s'attachent à évaluer les stratégies de compréhension et qui examinent les comportements linguistiques et métalinguistiques, précurseurs de la lecture. Plusieurs de ces épreuves existent déjà en langue française.

La batterie d'évaluation du langage écrit (BELEC) de Mousty et coll. (1994) et de Mousty et Leybaert (1999) en est un bon exemple. Elle se compose d'une part d'épreuves de lecture et d'orthographe et d'autre part d'épreuves destinées à évaluer la conscience de la structure segmentale de la parole, la perception de la parole et la mémoire phonologique de travail. La réalisation complète de ces épreuves nécessite, en moyenne, trois séances d'environ 45 minutes et s'adresse à des enfants âgés de 7 à 12 ans.

Les épreuves de lecture et d'orthographe incluent une série de quatre épreuves : une épreuve de décodage du mot, comprenant des listes de mots, avec variation du temps de réaction ; une épreuve orthographique, comprenant une liste de mots homophones, représentant un accès « direct » au lexique (procédure d'adressage) qui se construit sur l'information orthographique lors de la reconnaissance du mot ; une épreuve phonologique, comprenant une liste de non-mots, qui représente un accès « indirect » au lexique (procédure d'assemblage) ; une épreuve d'assemblage phonologique comprenant des mesures de l'analyse visuelle, d'identification de lettres, de recodage phonologique. Des facteurs comme la fréquence d'usage du mot, la longueur, la régularité grapho-phonologique et le statut lexical des items à lire sont systématiquement contrôlés. Le principe de cette méthode d'évaluation consiste à examiner l'influence combinée d'un ou plusieurs facteurs supposés jouer un rôle dans les procédures d'accès à la phonologie. Supposons que le facteur longueur des items affecte essentiellement l'une des procédures d'accès à la phonologie (ici la procédure d'assemblage), un autre facteur (comme la fréquence) peut influencer l'autre procédure (l'accès direct à la phonologie lexicale, c'est-à-dire la procédure d'adressage). Une interaction entre ces deux facteurs (effets de longueur pour les mots fréquents et les mots rares) indiquerait une intervention plus marquée de la procédure d'assemblage dans l'obtention de la

prononciation des items à faible fréquence. Pour chaque épreuve, les mots et les énoncés sont présentés un à un sur un écran d'ordinateur, qui enregistre aussi le temps de réaction (délai qui sépare l'apparition du stimulus du début de la réponse de dénomination par le sujet). L'évolution récente des épreuves cognitives et l'informatisation des tests rendent l'évaluation plus dynamique et mieux contrôlée.

Évaluation des troubles du calcul

En ce qui concerne l'évaluation des troubles du calcul, il convient de mentionner la batterie EC301R-F standardisée d'évaluation du calcul et du traitement des nombres adaptée aux enfants de 7 à 9 ans mis au point par Deloche et coll. (1995). Cette batterie comprend treize épreuves parmi lesquelles on trouve une épreuve de dénombrement, une épreuve d'évocation de la suite numérique verbale, une épreuve de résolution mentale d'additions et de soustractions, ainsi que des épreuves de lecture de nombres, d'estimation des quantités.

L'évaluation des troubles arithmétiques chez l'enfant, en référence aux données développementales, est illustrée par Shalev et coll. (1993). Ces auteurs ont proposé un protocole normalisé chez des enfants de 9 à 13 ans qui comprend huit épreuves parmi lesquelles on note, en plus des épreuves de comptage, une épreuve de résolution d'additions simples qui permet de tester les connaissances des faits arithmétiques.

Évaluation des troubles de l'attention

Le test d'« appariement d'une figure familière » permet de mettre en évidence les problèmes d'attention sélective. On fait défiler plusieurs photos devant l'enfant, chaque photo contenant une image principale et une image secondaire. Il est en réalité demandé à l'enfant de mémoriser l'image principale. Les enfants normaux parviennent à focaliser leur attention sur l'image principale et mémorisent peu l'image accessoire tandis que les enfants à troubles de l'attention mémorisent les deux et vont se rappeler un plus grand nombre d'images accessoires que les enfants normaux.

Le contrôle attentionnel de la perception visuelle peut être aussi appréhendé par l'épreuve de Stroop (1935) pour laquelle on dispose actuellement de données développementales (Golden, 1978 ; Migliore et Albaret, 1997). Ce test se compose de trois tâches : une tâche de lecture rapide de mots ; une tâche de dénomination rapide des couleurs et une tâche de lecture en situation d'interférence mots-couleurs. Pour cette dernière tâche, une planche proposée au sujet est constituée de noms de couleurs (bleu) dont l'encre d'impression est différente (en vert). Cette planche définit la condition « interférence » : le sujet doit ignorer le nom écrit de la couleur (bleu) pour nommer sa couleur d'impression qui est différente (vert).

Prévalence des troubles des apprentissages

La liste des principales études sur la prévalence des troubles des apprentissages fait souvent référence aux critères du DSM-IV, 1994, rappelés dans les tableaux 9.III à 9.V.

Tableau 9.III : Critères diagnostiques du DSM-IV (1994) pour le trouble spécifique du langage

Trouble du langage de type expressif	
A.	La note obtenue sur des mesures standardisées du développement des capacités d'expression du langage sont nettement au-dessous des scores obtenus sur des mesures standardisées des capacités intellectuelles non verbales d'une part, de ceux obtenus sur des mesures standardisées du développement des capacités réceptives du langage d'autre part. La perturbation peut se manifester sur le plan clinique par des symptômes tels que : vocabulaire notablement restreint, erreurs de temps, difficultés d'évocation des mots, difficultés à construire des phrases d'une longueur ou d'une complexité appropriées au stade du développement.
B.	Les difficultés d'expression interfèrent avec la réussite scolaire ou professionnelle, ou avec la communication sociale.
C.	Le trouble ne répond pas aux critères du trouble de langage de type mixte réceptif-expressif ni à ceux d'un trouble envahissant du développement
D.	S'il existe un retard mental, un déficit moteur affectant la parole, déficit sensoriel ou une carence de l'environnement, les difficultés de langage dépassent habituellement celles associées à ces conditions.
Trouble du langage de type mixte réceptif-expressif	
A.	Les scores obtenus sur des mesures standardisées du développement des capacités expressives et réceptives du langage sont nettement au-dessous des scores obtenus sur des mesures standardisées des capacités intellectuelles non verbales. Les symptômes incluent ceux du trouble du langage de type expressif ainsi que des difficultés à comprendre certains mots, certaines phrases ou des catégories spécifiques de mots comme les termes concernant la position dans l'espace.
B.	Les difficultés d'expression et de compréhension du langage interfèrent avec la réussite scolaire ou professionnelle, ou avec la communication sociale.
C.	Le trouble ne répond pas aux critères d'un trouble envahissant du développement.
D.	S'il existe un retard mental, un déficit moteur affectant la parole, un déficit sensoriel ou une carence de l'environnement, les difficultés de langage dépassent habituellement celles associées à ces conditions.
Troubles phonologiques	
A.	Incapacité à utiliser les phonèmes normalement acquis à chaque stade du développement compte tenu de l'âge et de la langue du sujet. Il peut s'agir, par exemple, d'erreurs dans la production des phonèmes, dans leur utilisation, leur représentation ou leur organisation. Cela inclut, de manière non limitative, des substitutions d'un phonème par un autre, ou des omissions de certains phonèmes, comme ceux en position finale.
B.	Les difficultés dans la production des phonèmes interfèrent avec la réussite scolaire ou professionnelle, ou avec la communication sociale.
C.	S'il existe un retard mental, un déficit moteur affectant la parole, un déficit sensoriel ou une carence de l'environnement, les difficultés de langage dépassent habituellement celles associées à ces conditions.

Tableau 9.IV : Critères diagnostiques du DSM-IV (1994) pour le trouble spécifique de la lecture

A.	Absence de l'un des 2 points suivants : • La note obtenue à une épreuve d'exactitude ou de compréhension de la lecture se situe à au moins 2 écarts types en dessous du niveau escompté, compte tenu de l'âge chronologique et de l'intelligence générale de l'enfant. L'évaluation des performances en lecture et du QI doit se faire avec des tests administrés individuellement et standardisés en fonction de la culture et du système scolaire de l'enfant. • Antécédents de difficultés sévères en lecture, ou de résultats de tests ayant répondu au critère précédent. A un âge antérieur, en outre, le résultat obtenu à un test d'orthographe se situe à au moins 2 écarts types en dessous du niveau escompté, compte tenu de l'âge chronologique et du QI.
B.	La perturbation décrite en A interfère de façon significative avec les performances scolaires ou avec les activités de la vie courante qui font appel à la lecture.
C.	Le trouble ne résulte pas directement d'un déficit visuel ou auditif, ou d'un trouble neurologique.
D.	Scolarisation dans les normes habituelles (c'est-à-dire absence d'insuffisances majeures dans les conditions de la scolarité suivie par l'enfant).
Critère d'exclusion le plus couramment utilisé : Le QI non verbal, évalué par un test standardisé, est inférieur à 70.	
Critère supplémentaire, facultatif, d'inclusion : Pour certains travaux, les chercheurs pourront exiger la présence, pendant les années pré-scolaires, d'un certain degré d'altération de la parole, du langage, de la catégorisation des sons, de la coordination motrice, du traitement des informations visuelles, de l'attention, du contrôle ou de la modulation de l'activité.	

La classification américaine des troubles mentaux range ces troubles dans les troubles du développement qui peuvent être caractérisés selon deux types de critères : d'une part, l'existence d'une déviation quantitative des réalisations d'un sujet dans un domaine d'apprentissage par rapport à ce qui est attendu, compte tenu de la scolarisation, de l'âge réel et de l'âge mental et, d'autre part, l'absence de retard mental, de trouble global du développement, de déficit auditif ou de traumatisme. Selon cette classification, chaque aspect du développement se réfère à la fois à la maturation biologique, mais aussi à l'expérience du sujet. Les troubles des apprentissages existeraient dans toutes les classes socio-économiques, mais sont à l'origine d'un surhandicap dans les populations défavorisées (Van Yperen et Rispens, 1996).

Selon une récente revue systématique de la littérature (Law et coll., 1998), la prévalence médiane des retards de la parole et du langage chez l'enfant entre 2 et 7 ans serait de 5,95 %. Cette valeur est proche de celle proposée dans un récent rapport au gouvernement français (Ringard, 2000), selon lequel environ 5 % des enfants présenteraient une déficience de la parole et du langage, dont moins de 1 % une déficience sévère.

Plusieurs études estiment que la prévalence des retards et des troubles spécifiques de la lecture varierait entre 5 % et 10 % (Shaywitz et coll., 1990).

Le caractère spécifique de la dyscalculie est plus difficile à préciser dans la mesure où il s'associe souvent à un retard d'acquisition en langage écrit (Prior,

Tableau 9.V : Critères diagnostiques du DSM-IV (1994) pour le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA)

G1. Inattention Au moins 6 des symptômes suivants d'inattention ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant : 1) ne parvient souvent pas à prêter attention aux détails, ou fait des « fautes d'inattention », dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités ; 2) ne parvient souvent pas à soutenir son attention dans des tâches ou des activités de jeu ; 3) ne parvient souvent pas à écouter ce qu'on lui dit ; 4) ne parvient souvent pas à se conformer aux directives venant d'autrui ou de finir ses devoirs, ses routines ou ses obligations, sur le lieu de travail (non dû à un comportement oppositionnel ou à un manque de compréhension des instructions) ; 5) a souvent du mal à organiser des tâches ou des activités ; 6) évite souvent ou fait très à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu, telles que les devoirs à faire à la maison ; 7) perd souvent des objets nécessaires à son travail ou à certaines activités à l'école ou à la maison (par exemple, crayons, livres, jouets, outils) ; 8) est souvent facilement distrait par des stimuli externes ; 9) fait des oublis fréquents au cours des activités quotidiennes.
G2. Hyperactivité Au moins 3 des symptômes suivants d'hyperactivité ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant : 1) agite souvent ses mains ou ses pieds ou se tortille sur sa chaise ; 2) se lève en classe ou dans d'autres situations alors qu'il devrait rester assis ; 3) court partout ou grimpe souvent, de façon excessive, dans des situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'agitation) ; 4) est souvent exagérément bruyant dans les jeux ou a du mal à participer en silence à des activités de loisir ; 5) fait preuve d'une activité motrice excessive, non influencée par le contexte social ou les consignes.
G3. Impulsivité Au moins 1 des symptômes suivants d'impulsivité a persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant : 1) se précipite souvent pour répondre aux questions sans attendre qu'on ait terminé de les poser ; 2) ne parvient souvent pas à rester dans la queue ou à attendre son tour dans les jeux ou dans d'autres situations de groupe ; 3) interrompt souvent autrui ou impose sa présence (par exemple fait irruption dans les conversations ou les jeux des autres) ; 4) parie souvent trop sans tenir compte des conventions sociales.
G4. Le trouble survient avant l'âge de 7 ans.
G5. Caractère envahissant du trouble Les critères doivent être remplis dans plus d'une situation, par exemple l'association d'une inattention et d'une hyperactivité doit être présente à la fois à la maison et à l'école, ou à la fois à l'école et dans une autre situation où les enfants font l'objet d'une observation (par exemple, un centre de soins). Pour mettre en évidence la présence des critères dans plusieurs situations, on doit habituellement disposer d'informations provenant de plusieurs sources. Il est peu probable, par exemple, que les parents puissent fournir des renseignements suffisants sur le comportement de leur enfant à l'école.
G6. Les symptômes cités en GI-G3 sont à l'origine d'une souffrance ou d'une altération du fonctionnement social, scolaire ou professionnel, cliniquement significative.
G7. Ne répond pas aux critères d'un trouble envahissant du développement, d'un épisode maniaque, d'un épisode dépressif, d'un trouble anxieux.

1996). Sa prévalence est donc difficile à apprécier. Elle est estimée entre 3 % et 5 % (Shalev et coll., 2000).

Dans une analyse de 11 investigations du THADA, Szatmari et coll. (1989) ont relevé que le *sex ratio* (garçons/filles) variait entre 1,6/1 et 8,3/1, avec une moyenne de 2,7/1 sur 55 548 enfants : le THADA affecte environ 9 garçons pour 1 fille et représente 3 % à 5 % des enfants. Diverses études épidémiologiques placent sa prévalence entre 2,2 % et 12,6 % de la population des enfants (McCracken, 1998).

En conclusion, malgré leur importance, les troubles des apprentissages restent à ce jour encore très peu étudiés et les estimations de prévalence restent insuffisamment fondées. L'approche cognitive du développement du langage oral et écrit, du calcul et de l'attention peut permettre de mieux comprendre les phénomènes neuro-développementaux à l'origine de certains retards, voire même de certains troubles spécifiques de l'apprentissage. Par la suite, de nouvelles méthodes de dépistage et d'évaluation peuvent être mises en place et permettre au praticien de définir ainsi le contenu et les objectifs d'une évaluation diagnostique individualisée.

Les études longitudinales sont à promouvoir pour mettre au jour la nature des difficultés, les anomalies transitoires et les récupérations fonctionnelles. Ces études permettront une meilleure compréhension de la façon dont les développements cérébral et cognitif sont réellement liés de la naissance à l'enfance et de l'enfance à l'adolescence.

Bibliographie

ADAMS C. Syntactic comprehension in children with expressive language impairment. *Br J Disord Commun* 1990, **25** : 149-171

ADAMS W, SHESLOW D. Wide range assessment of memory and learning, Wilmington DE :Wide Range.1990

ADAMS W, SHESLOW D. Wide range assessment of visual motor ability, Wilmington DE : Wide Range.1995

ALGOZZINE B, EAVES R W, MANN L,VANCE H R, SLOSSON S. Slosson full-range intelligence test, East Aurora, Slosson Educational, NY, 1993

ALPERN GD, BOLL TJ. Developmental profile manual. Indianapolis, Psychological Developmental Publications, 1972

APA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV (1994) Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition, Washington DC. Traduction française par GUELFI JD et coll, Masson, Paris, 1996

ARAM DM, EKELMAN BL, NATION JE. Preschoolers with language disorders : 10 years later. *J Speech Hear Res* 1984, **27** : 232-244

ARAM DM, NATION JE. Child Language Disorders. Toronto, CV Mosby Company, 1982

ARAM DM, NATION JE. Preschool language disorders and subsequent language and academic difficulties. *J Commun Disord* 1980, **13** : 159-170

BADDELEY A. Working memory. Oxford University Press, Londres, 1986

BADIAN NA, WOLFF PH. Manual asymmetries of motor sequencing in boys with reading disability. *Cortex* 1977, **8** : 343-349

BADIAN NA. Background factors and preschool test scores as predictors of reading : a nine-year longitudinal study. *Reading Writing* 1990, **2** : 307-326

BAKER L, CANTWELL DP. A prospective psychiatric follow-up of children with speech/language disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987, **26** : 546-553

BARDI A, LAQUIERE C, FAYOL M, LACERT P. Pathology of counting : approach of a developmental dyscalculia. *Ann Readapt Médecine* 1998, **41** : 499-502

BARKLEY RA. Behavioral inhibition, sustained attention and executive function. *Psychol Bull* 1997, **121** : 65-94

BAROUILLET P, FAYOL M, LATHULIERE E. Selecting between competitors in multiplication tasks : An explanation of the errors produced by adolescents with learning difficulties. *Int J Behav Dev* 1997, **21** : 253-275

BASSANO D, MAILLOCHON I, EME E. Developmental changes and variability in early lexicon : a study of French children's naturalistic productions. *J Child Lang* 1998, **25** : 493-531

BASSANO D. Early development of nouns and verbs in French : exploring the interface between lexicon and grammar. *J Child Lang* 2000, **27** : 521-559

BATES E, DALE P, THAL D. Individual differences and their implications for theories of language development. *In* : The handbook of child language. FLETCHER P ET MAC WHINNEY B, eds. Oxford, UK, Basil Blackwell, 1995 : 96-151

BATES E, ELMAN J. Learning rediscovered. *Science* 1996, **274** : 1849-1850

BATES E, MARCHMAN V, THAL D, FENSON L, DALE P et coll. Developmental and stylistic variation in the composition of early vocabulary. *J Child Lang* 1994, **21** : 85-124

BAYLEY N. Manual for the Bayley Scales of Infant Development. New York, Psychological Corporation, 1969

BEERY KE. Beery visual-motor integration test, fourth edition. Parsipanny, Modern Curriculum Press, NY, 1996

BEERY KE, TAHERI CM. Beery picture vocabulary test and Beery picture vocabulary screening series. Odessa, PAR, FL, 1992

BEITCHMAN JH, HOOD J, ROCHON J, PETERSON M, MANTINI T, MAJUMDAR S. Empirical classification of speech/language impairment in children. I. Identification of speech/language categories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989a, **28** : 112-117

BEITCHMAN JH, HOOD J, ROCHON J, PETERSON M. Empirical classification of speech/language impairment in children. II. Behavioral characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989b, **28** : 118-123

BELLER HK. Parallel and serial stages in matching. *J Exp Psychol* 1970, **84** : 213-219

BENDER L. Bender visual motor gestalt test. San Antonio, Psychological Corporation, TX : 1938

BENTON AL. Benton visual retention test, Fifth Edition. San Antonio, Psychological Corporation, TX : 1992

BILLARD C, GILLET P, GALLOUX A, PILLER AG, LIVET MO et coll. Une batterie clinique d'évaluation des fonctions cognitives chez l'enfant de 4 à 9 ans exclus. Résultats chez 500 enfants normaux. *Arch Fr Pédiatr* 2000, **7** : 128S-130S

BIRCH HC, BELMONT L. Auditory-visual integration in normal and retarded readers. *Am J Orthopsychiatry* 1964, **34** : 852-861

BISHOP DVM, ADAMS C. A prospective study of the relationship between specific language impairment, phonological disorders ans reading retardation. *J Child Psychol Psychiatry* 1990, **31** : 1027-1050

BISHOP DVM, EDMUNDSON A. Language-impaired 4-year-olds : distinguishing transient from persistent impairment. *J Speech Hear Dis* 1987a, **52** : 156-173

BISHOP DVM, EDMUNDSON A. Specific language impairment as a maturational lag : evidence from longitudinal data on language and motor development. *Dev Med Child Neurol* 1987b, **29** : 442-459

BISHOP DVM. Cognitive Neuropsychology and developmental disorders : unconfortable bedfellows. *Q J Exper Psychol* 1997, **50** : 899-923

BISHOP DVM. The underlying nature of specific language impairment. *J Child Psychol Psychiatry* 1992, **33** : 3-66

BLONDIS TA, SNOW JH, ACCORD PJ. Integrations of soft signs in academically normal and academically at risk-children. *Pediatrics* 1990, **85** : 421-425

BODER E. Developmental dyslexia : a diagnostic approach based on three atypical reading-spelling patterns. *Dev Med Child Neurol* 1973, **15** : 663-687

BODER E. Developmental dyslexia : A diagnostic screening procedure based on three characteristic patterns of reading and spelling. *In* : Learning disorders. BATEMAN B, ed. Seattle : special children publication, 1971

BODER E. Developmental dyslexia : a new diagnostic approach based on the identification of three subtypes. *J School Health* 1970, **40** : 289-290

BOLL T. Children's category test. San Antonio, Psychological Corporation, TX, 1993

BRACKEN BA, MCCALLUM RS. Universal nonverbal intelligence test. Riverside, Chicago, 1998

BRADLEY L. Making connections in learning to read and to spell. *Appl Cogn Psychol* 1988, **2** : 3-18

BRAUN CMJ. Neuropsychologie du développement. Flammarion médecine-sciences, 2000, 491 p

BROWN L, SHERBENOU RJ, JOHNSEN SK. Test of nonverbal intelligence. Third edition. East Aurora, Slosson Educational, NY, 1997

BRYANT P, BRADLEY L. Children's reading problems. Blackwell. Oxford, 1985

CHEVRIE-MULLER C, GOUJARD J. Validation d'une méthode de dépistage précoce des troubles du langage. *ANAE* 1990, **2** : 30-39

CHEVRIE-MULLER C, PLAZA M. Nouvelles épreuves pour l'examen du langage. Editions du Centre de psychologie appliquée. Paris, 2001

CHEVRIE-MULLER C, SIMON AM, DUFOUIL C, GOUJARD J. Dépistage précoce des troubles de développement du langage à 3 ans et demi : validation de la méthode. *ANAE* 1993, **5** : 82-91

CHEVRIE-MULLER C, SIMON AM, FOURNIER S. Batterie « Langage oral, langage écrit, mémoire, attention » - L2MA. Editions du Centre de Psychologie Appliquée. Paris, 1997b

CHEVRIE-MULLER C, SIMON AM, LE NORMAND MT, FOURNIER S. Batterie d'évaluation psycholinguistique : I. BEPL A. II BEPL B : Editions du centre de psychologie appliquée. Paris, 1997a

CLAHSEN H. The grammatical characterization of developmental dysphasia. *Linguistics* 1989, **27** : 897-920

COHEN M. Children's memory scale. San Antonio, Psychological Corporation, TX, 1997

COHEN NJ, BARWICK MA, HORODEZKY NB, VALLANCE DD, IM N. Language, achievement and cognitive processing in psychiatrically disturbed children with previously identified and unsuspected language impairments. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 1998, **39** : 865-677

COLARUSSO RP, HAMMILL DD. Motor free visual perception test-revised. Novato, Academic therapy, CA, 1996

CONNOLLY AJ. Keymath-revised normative update : a diagnostic inventory of essentiel mathematics. Circle Pines, AGS, MN, 1997

COOPER J, MOODLEY M, REYNELL J. The developmental language program, results from a five year study. *Br J Disord Commun* 1979, **14** : 57-69

CRARY MA. A neurolinguistic perspective on developmental verbal dyspraxia. *Commun Dis* 1984, **9** : 33-49

DAS JP, KIRBY JR, JARMAN RF. Simultaneous and successive processing : an alternative model. *Psychol Bull* 1975, **82** : 87-103

DAS JP. Structure and cognitive abilities : evidence for simultaneous and sucessing processing. *J Educ Psychol* 1973, **65** : 103-108

DE CASPER AJ, FIFER WP. On human bonding : Newborns prefer their mother's voices. *Science* 1980, **208** : 1174-1176

DELIS DC, KRAMER JH, KAPLAN E, OBER B. A. California verbal learning test, children's version. San Antonio, Psychological Corporation, TX, 1994

DELOCHE G, VON ASTER M, DELLATOLAS G, GAILLARD F, TIECHE C, AZEMA D. Traitement des nombres et calcul en CE1 et CE2. *ANAE* 1995, Hors série apprentissage du calcul et dyscalculies : 42-55

DENCKLA MB. Revised neurological examination for subtle signs. *Psychopharmacology Bull* 1985, **21** : 773-779

DEUEL RK, ROBINSON DJ. Developmental motor signs. *In* : Soft Neurological Signs. TUPPER D, ed. Grune & Stratton, Orlando, FL, 1987 : 95-129

DEWEY D. What is developmental dyspraxia. *Brain Cogn* 1995, **29** : 254-274

DRILLIEN C, DRUMMOND M. Developmental screening and the child with special needs. Clinics in Developmental Medicine, 86, London, William Heinemann Medical Books, Ltd. 1983

DUNN LM, DUNN LM. Peabody picture vocabulary test. Fourth edition. Circle Pines, MN,1997

DYKES MK. Developmental assessment for the severely handicapped. Austin, Pro-ED, 1980

EHRI LC, WILCE LS. Movement into reading : is the first stage of printed word learning visual or phonetic ? *Reading Res Q* 1985, **20** : 163-179

EHRI LC. Development of the ability to read words. *In* : Handbook of Reading Research. BARR R, KAMIL ML, MOSENTHAL PB, PEARSON pd, eds. Longman, New-York, 1990, **II** : 383-417

EIMAS PD, SIQUELAND ER, JUSCZYK PW, VIGORETO J. Speech perception in infants. *Science* 1971, **171** : 303-306

EISENSON J. Examining for aphasia (3rd ed.). Austin, PRO-ED, TX,1994

EKELMAN BL, ARAM DM. Syntactic findings in developmental verbal apraxia. *J Commun Disord* 1983, **16** : 237-250

ELLIOTT CD. Differential ability scales : Introductory and technical handbook. San Antonio, Psychological Corporation, TX, 1990

FAYOL M, BARROUILLET P RENAUD A. Mais pourquoi l'écriture des grands nombres est-elle aussi difficile ? *Rev Psych Educ* 1996, **1** : 87-107

FENSON L, DALE P, REZNICK JS, BATES E, THAL D, PETHICK SJ. Variability in early communicative development. *Monogr Soc Res Child Dev* 1994, **59** : 1-173

FENSON L, DALE P, REZNICK JS, THAL D, BATES E et coll. MacArthur Communicative Development Inventories : user's guide and technical manual, Singular Publishing Group. San Diego, 1993

FILDES L. A psychological inquiry into the nature of the condition known as congenital wordblindness. *Brain* 1921, **44** : 286-307

FISCHER FW, LIBERMAN IY, SHANKWEILER D. Reading reversals and developmental dyslexia : A further study. *Cortex* 1978, **14** : 494-510

FISHER SE, VARGHA-KHADEM F, WATKINS KE, MONACO A, PEMBREY M. Localization of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nature Genetics* 1998, **18** : 168-170

FLINT J. The genetic basis of cognition. *Brain* 1999, **122** : 2015-2031

FRANKENBURG WK, CAMP BW. Pediatric screening tests.Springfield, IL, Charles C Thomas, 1975

FRITH U. A developmental framework for developmental dyslexia. *Ann Dyslexia* 1986, **36** : 69-81

FRITH U. Beneath the surface of developmental dyslexia. *In* : Surface Dyslexia. Neuropsychological and cognitive analyses of phonological reading. PATTERSON KE, MARSHALL JC, COLTHEART M, eds. Lawrence Erlbaum Associates. London, 1985 : 301-330

GALABURDA AM, ROSEN GD, SHERMAN G, HUMPHREYS P. Anatomie de la dyslexie : arguments contre la phrénologie. *Rev Neuropsy* 1991, **1** : 157-175

GALABURDA AM, SHERMAN G, ROSEN GD. Four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neur* 1985, **18** : 222-233

GARDNER MF. Expressive one-word picture vocabulary test, Revised. Novato, Academic Therapy, CA,1990

GEARY DC. Mathematical disabilities : Cognitive, neuropsychological and genetic components. *Psychol Bull* 1992, **114** : 345-362

GIDDAN JJ, MILLING L, CAMPBELL NB. Unrecognized language and speech deficits in preadolescent psychiatric inpatients. *Am J Orthopsychiatr* 1996, **66** : 85-92

GILLBERG IC, GILLBERG C, GROTH J. Children with preschool minor neurodevelopmental disorders. V : Neurodevelopmental profiles at age 13. *Dev Med Child Neurol* 1989b, **31** : 14-24

GILLBERG IC, GILLBERG C. Children with preschool minor neurodevelopmental disorders. IV : Behaviour and school achievement at age 13. *Dev Med Child Neurol* 1989a, **31** : 3-13

GLUTTING J, ADAMS W, SHESLOW D. Wide range intelligence test. Wahington, Wide Range, DE, 1999

GOLDEN C. Stroop color and word test. Odessa, FL : Psychological Assessment Resources. 1978

GOPNIK M. Familial language impairment : More english evidence. *Folia phoniatr Logop* 1999, **51** : 5-19

GOPNIK M. Feature-blind grammar and dysphasia. *Nature* 1990, **344** : 715

GOPNIK M. Impairments of tense in a familial language disorder. *J Neurolinguistics*, 1994, **8** : 109-133

GOPNIK M. The Inheritance and Innateness of Grammars. Oxford : Oxford University Press. 1997

GORDON H. Cognitive assymmetry in dyslexic families. *Neuropsychologia* 1980, **18** : 645-656

GREENBERG LM, DUPUY TR. Test of variables of attention. Los Alamitos, Universal Attention Disorders, CA, 1993

GRUNWELL P. The Nature of phonological disability in children. New York : Academic press, 1981

HABIB M. The neurological basis of developmental dyslexia : An overview and working hypothesis. *Brain* 2000, **123** : 2373-2399

HAGEN JW, HALE GA. The development of attention in children. *In* : Minnesota Symposia on Child Psychology. PICK AD, ed. University of Minnesota Press. Minneapolis, 1983, **7**

HAMMILL DD, BRYANT BR, PEARSON NA. Hammill multiability intelligence test. North Tonawanda, MHS, NY, 1999

HAMMILL DD, BRYANT BR. Detroit tests of learning aptitude-primary, Second Edition. Austin, PRO-ED, TX, 1991

HAMMILL DD, LARSEN SC. Test of written language-Third Edition. Austin, PRO-ED, TX, 1996

HAMMILL DD, PEARSON NA, WIEDERHOLT JL. Comprehensive test of nonverbal intelligence. Austin, PRO-ED, TX, 1996

HAMMILLDD. Detroit tests of learning aptitude Fourth Edition. Austin, PRO-ED, TX, 1998

HAYNES C, NAIDOO S. Children with speech and language impairment. Mac Keith Press, London, 1991

HELWETT N. Phonological versus phonetic disorders : some suggested modifications to the current use of the distinction. *Br J Dis Commun* 1985, **20** : 155-164

HELWETT N. Processes of development and production. *In* : Developmental Speech disorders. GRUNWELL P, ed. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1990

HENDERSON SE, BARNETT AL. The classification of specific motor coordination disorders in children : some problems to be solved. *Hum Mov Sci* 1998, **17** : 449-469

HIRSH IJ, JANSKY JJ. Early prediction of reading disability. *In* : Dyslexia. AZHKEENEY, ed. Mosby, Saint Louis, 1968

HODSON BW, PATTEN EP. Phonological processes with characterize unintelligible and intelligible speech in early childhood. *J Speech Hear Dis* 1981, **46** : 369-373

HODSON BW. The Assessment of phonological processes. Danville, Ill. Interstate Printers and publishers. 1980

HØIEN T, FEVEJLE-LEEGAARDO O. Diagnosing word decoding problems : A process-analytic approach. *Reading Writing* 1991, **3** : 75-89

HØIEN T. La dyslexie : approche développementale et processuelle. *Psychiatrie de l'enfant* 1989, **32** : 617-638

HOWLIN P, MAWHOOD L. Autism and developmental receptive language disorder - a comparative follow-up in early adult life. II Social, Behavioural and psychiatric outcomes. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 561-578

JARLEGAN A, FAYOL M, BARROUILLET P. De soixante-douze à 72 et inversement : une étude du transcodage chez les enfants de 7 ans. *Rev Psy Educ* 1996, **1** : 109-131

JENSEN AR. A theory of primary and secondary familial mental retardation. *In* : International Review of research in mental retardation. ELLIS N, ed. Academy Press. NY, 1970

JONHSON BD, ALTMAIER EM, RICHMANN LC. Attention deficits and reading disabilities : Are immediate memory defects additive ? *Dev Neuropsych* 1999, **15** : 213-226

KAMPHAUS RW, PETOSKEY M, ROWE EW. Current trends in psychological testing of children, Professional Psychology. *Research Practise* 2000, **31** : 155-164

KARMILOFF-SMITH A. Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends Cogn Sci* 1998, **2** : 389-398

KAUFMAN A S, KAUFMAN NL. Kaufman survey of early academic and language skills. Circle Pines, AGS, MN, 1993

KAUFMAN AS, KAUFMAN NL. Administration and scoring manual for the Kaufman assessment battery for children. Circle Pines, AGS, 1983

KAUFMAN AS, KAUFMAN NL. Kaufman brief intelligence test. Circle Pines, AGS, MN, 1990

KAUFMAN AS, KAUFMAN NL. Kaufman functional academic skills test. Circle Pines, AGS, MN, 1994a

KAUFMAN AS, KAUFMAN NL. Kaufman short neuropsychological assessment procedure. Circle Pines, AGS, MN, 1994b

KAUFMAN AS, KAUFMAN NL. Kaufman test of academic achievement normative update. Circle Pines, AGS, MN, 1997

KAUFMAN AS, KAUFMAN, NL. Kaufman adolescent and adult intelligence test. Circle Pines, AGS, MN,1999

KERN S. Inventaire français du développement communicatif chez le nourisson. I : mots et gestes. II : mots et phrases. Laboratoire Dynamique du langage, Lyon, 1999

KLACKENBERG G. What happens to children with retarded speech at 3 ? *Acta Paediatrica Scandinavia* 1980, **69** : 681-685

KNOBLOCH H, PASAMNICK B. Gesell and Amatruda's developmental diagnosis. New York, Harper and Row, 1974

KNOBLOCH H, STEVENS F, MALONE A. A manual of developmental diagnosis. New York, Harper and Row, 1980

KORMAN M, KIRK U, KEMP, S. NEPSY. Comprehensive assessment of neuropsychological development in children. San Antonio, Psychological Corporation, TX, 1997

LAW J, BOYLE J, HARRIS F, HARKNESS A, NYE C. Screening for primary speech and language delay : a systematic review of the literature. *Int J Lang Commun Disord* 1998, **33** : 21-23

LE NORMAND MT, CHEVRIE-MULLER C. A follow-up case study of Transitory Developmental Apraxia of Speech : « L'enfant à voyelles ». *Clin Ling Phon* 1991a, **5** : 99-118

LE NORMAND MT, CHEVRIE-MULLER C. Individual differences in the production of wordclasses in eight specific language impaired preschoolers. *J Commun Dis* 1991b, **24** : 331-351

LE NORMAND MT, LEONARD LB, MCGREGOR K. A cross-linguistic study of article use by children with specific language impairment. *Eur J Disord Commun* 1993, **28** : 153-163

LE NORMAND MT, VAIVRE-DOURET L, PAYAN C, COHEN H. Neuromotor and language processing in developmental dyspraxia : a follow-up case study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000, **22** : 408-417

LE NORMAND MT. La dyspraxie verbale de développement. *In* : Neuropsychologie expérimentale et théorique : Processus, spécialisation et dysfonctionnement. COHEN H, ed. Bourcheville, Québec, Gaëthan Morin, ed, 1993 : 307-328

LE NORMAND MT. Modèles psycholinguistiques du développement du langage. *In* : Le Langage de l'enfant, aspects normaux et pathologiques. CHEVRIE-MULLER C, NARBONA J, eds. Paris : Masson, 1999 : 27-42

LEE M, VAUGHN BE, KOPP CB. The role of self-control in the performances of very young children on a delayed-response memory-for-location task. *Dev Psychol* 1983, **19** : 40-44

LEONARD LB. Children with specific language impairment. Cambridge, MA : MIT Press. 1998

LESLIE SC, DAVIDSON RJ, BATEY OB. Purdue pegboard performance of disabled and normal readers : unimanual vs bimanual differences. *Brain Lang* 1985, **24** : 359-369

LEVY F, HAY D, MCLAUGHLIN M, WOOD C, WALDMAN I. Twin-sibling differences in parental reports of ADHD, speech, reading and behaviour problems. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 1996, **37** : 569-578

LIBERMAN IY, SCHANKWEILER D. Phonology and the problems of learning to read and write. *RASE* 1985, **6** : 8-17

LIBERMAN IY. A language oriented view of reading and its disabilities. Grune et Stratton. New York, 1982

LOCKE JL. A theory of neurolinguistic development. *Brain Lang* 1997, **58** : 265-326

LOWE J, KREHBIEL R, SWEENEY J, CRUMLY K, PETERSON G et coll. Asreening battery foridentifying children at risk for neuropsychological deficits : a pilot study. *Int J Clin Neuropsychol* 1984, **6** : 42-45

LUNDBERG I. Longitudinal studies of reading and and its difficulties in Sweden. *In* : Reading research. Advances in theory and practice. MAC KINNON GE, WALLER TG, eds. Academic Press, New York. 1984, **4** : 65-105

MAJOVSKI LV, TANGUAY P, RUSSELL A, SIGMAN M, CRUMLEY K, GOLDENBERG I. *Clinical Neuropsychology* 1979a, **1** : 3-8

MAJOVSKI LV, TANGUAY P, RUSSELL A, SIGMAN M, CRUMLEY K, GOLDENBERG I. *Clinical Neuropsychology* 1979b, **1** : 9-19

MARKWARDT FC. Peabody individual achievement test-revised. Circle Pines, AGS, MN, 1991

MAWHOOD L, HOWLIN P. Autism and developmental receptive language disorder - a comparative follow-up in early adult life. I Cognitive and language outcomes *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 547-559

MCCARTHY RA, WARRINGTON EK. Cognitive Neuropsychology : A clinical introduction. London : Academic Press. 1990

MCCLOSKEY M, CARAMAZZA A, BASILI A. Cognitive mechanisms in number processing and calculation : evidence from dyscalculia. *Brain Cogn* 1985, **4** : 171-196

MCCRACKEN JT. Attention-deficit/hyperactivity disorder II : Neuropsychiatric aspects. *In* : Textbook of pediatric neuropsychiatry. COFFEY CE, BRUMBACK RA, eds. Washington, American Psychiatry press. 1998

MEHLER J, BERTONCINI M, BARRIERE M, JASSIK-GERSHENFELD D. Infant recognition of mother's voice. *Perception* 1978, **7** : 491-497

MEHLER J, FOX R. Neonate cognition, Hillsdale, NJ : Erlbaum, 1985

MERZENICH MM, JENKINS WM, JOHNSTON P, SCHREINER C, MILLER SL, TALLAL P. Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science* 1996, **271** : 77-81

METSALA J, SIEGEL LS. Developmental dyslexia and hyperlexia : Attributes and underlying reading processes. *In* : Handbook of Neuropsychology. SEGALOWITZ S, RAPIN I, eds. Elsevier, Amsterdam, 1992, **7** : 187-210

MIGLIORE L, ALBARET M. Test de Stroop : Adaptation française. Editions du Centre de Psychologie. Paris, 1997

MILLER JF, CHAPMAN RS. The relation between age and mean length of utterance in morphemes. *J Speech Hearing Res* 1981, **24** : 154-161

MORAIS J. L'Art de lire. Odile Jacob, Paris. 1994

MORTON J. An information-processing account of reading acquisition. *In* : From reading to neurons. GALABURDA AM, ed. MIT press, Cambridge, Mass & London. 1989

MOUSTY P, LEYBAERT J, ALEGRIA J, CONTENT A, MORAIS L. BELEC : Une batterie d'évaluation du langage écrit et de ses troubles. *In* : Évaluer les troubles de la lecture. GREGOIRE J, PIERART B, eds. Bruxelles : DeBoeck Université, 1994 : 127-145

MOUSTY P, LEYBAERT J. Évaluation des habiletés de lecture et d'orthographe au moyen de la batterie d'évaluation du langage écrit (BELEC). *Rev Eur Psych Appl* 1999, **49** : 325-342

NAGLIERI JA, DAS JP. Das-Naglieri cognitive assessment System.Chicago, Riverside, 1999

NAGLIERI JA. Matrix analogies test-expanded form. San Antonio, Psychological Corporation, TX, 1985

NICHOLS PL. Minimal brain dysfunction and soft sign in the collaborative perinatal project. *In* : Soft neurological signs. TUPPER D, ed. Grune et Stratton, Orlando. 1987, **8** : 179-199

NOTERDAEME M, AMOROSA H. Evaluation of emotional and behavioral problems in language impaired children using the Child Behavior Checklist. *Eur Child Adolescent Psychiatr* 1999, **8** : 71-77

OLLER DK. Development of vocalizations in infancy. *In* : Human communication and its disorders : A review. WINITZ H, ed. Timonium : York press, 1995, **IV** : 1-30

OLLER DK. The emergence of the sounds of speech in infancy. *In* : Child Phonology, 1 : production. YENI-KOMSHIAN G, KAVANAGH J, FERGUSON C, eds. New York : Academic press, 1980 : 93-112

OLLER KD, EILERS RE, NEAL AR, SCHWARTZ HK. Precursors to speech in infancy : the prediction of speech and language disorders. *J Commun Dis* 1999, **32** : 223-245

ORTON ST. Word Blindness in school children. *Arch Neurol Psychiatry* 1925, **14** : 581-615

PARISSE C, LE NORMAND MT. How children build their morphosyntax : the case of French. *J Child Lang* 2000, **27** : 287-292

PAULESU E, DEMONET JF, FAZIO F, MCCRORY E, CHANOINE V et coll. Dyslexia-cultural diversity and biological unity. *Science* 2001, **291** : 2165-2167

PAVLIDIS GT. Sequencing eye movements and the early objective diagnosis of dyslexia. *In* : Dyslexia research and its application to education. PAVLIDIS G, ed. Chichester, Wiley. 1981

PAVLIDIS GT. The role of the eye movements in the diagnosis of dyslexia. *In* : Dyslexia : its neuropsychology and treatment. PAVLIDIS GT, FISHER DF, eds. Wiley, New York. 1986

PIROZZOLO F. The Neuropsychology of developmental reading disorder. Praeger, New York. 1979

PLANTE E, JACKSON T. Gyral morphology in posterior sylvian regions in families affected by language disorders. *Neuropsychol Review* 1997, **6** : 81-94

PLAZA M, GUITTON C. Working memory limitation, phonological deficit, sequential disorder and syntactic impairment in a child with a severe developmental dyslexia. *Dyslexia* 1997, **3** : 93-100

PLAZA M. Phonological impairment in dyslexic children with and without early speech-language disorder. *Eur J Disord Commun* 1997, **32** : 277-290

PRIOR M. Understanding specific learning difficulties. Hove : Psychology Press. 1996

PSYCHOLOGICAL CORPORATION. The Wechsler Individual Achievement Test. San Antonio, Author, TX,1992

RACK JP, SNOWLING M, OLSON R. The nonword reading deficit in developmental : A review. *Reading Res Q* 1992, **27** : 28-53

RAPIN I. Developmental language disorders : Nosologic considerations. *In* : Neuropsychology of language, reading spelling. KIRK U, ed. New York : Academic Press. 1983 : 155-181

RAPIN I. Practitioner review : Developmental language disorders : A clinical update. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37** : 643-655

RESCORLA L, HADICKE-WILEY M, ESCARCE E. Epidemiological investigation of expressive language delay at age two. *First Lang* 1993, 37 : 5-22

RESCORLA L, SCHWARTZ E. Outcome of toddlers with specific expressive language delay. *Applied Psycholinguistics* 1990, **11** : 393-407

REYNOLDS CR, BIGLER ED. Test of memory and learning. Austin PRO-ED, TX,1994

RHEA P, LOONEY SS, DAHM PS. Communication and socialization skills at ages 2 and 3 in late-talking young children. *J Speech Hear Res* 1991, **34** : 858-865

RICE ML, HANEY KR, WEXLER K. Family histories of children with SLI who show extended optional infinitives. *J Speech Lang Hear Res* 1998, **41** : 419-432

RICE ML. Toward a genetics of language. NJ : Erlbaum. 1996

RINGARD JC. À propos de l'enfant dysphasique et de l'enfant dyslexique. Paris : ministère de l'éducation nationale, 2000

ROBERTSON, GJ. Wide range achievement test-expanded. Wilmington, Wide Range, DE, 1999

ROBITAILLE A, EVERETT J, THOMAS J. Étude neuropsychologique d'enfants de 7 à 12 ans présentant des troubles de l'attention. Inhibition du processus séquentiel et hypothèse frontale. *ANAE* 1990, **2** : 60-64

ROID G, MILLER L. Leiter international performance scale-revised. Stoelting, Chicago, 1997

ROSE Y, ROYLE P. Uninflected structure in familial language impairment : evidence from French. *Folia Phoniatr Logop* 1999, **51** : 70-90

RUDEL RG. Definition of dyslexia : language and motor deficits. *In* : Dyslexia : a neuroscientific approach to clinical evaluation. DUFFY FH, GESCHWIND N, eds. Little Brown, Boston. 1985 : 33-53

SATZ P, FLETCHER PM. Manual for the Florida Kindergarden Screening Battery. Odessa. FL. Psychological Assessment Ressources, 1982

SATZ P, SPARROW S. Specific developmental dyslexia : A theoretical formulation. *In* : Specific Reading Disability. BAKKER D, SATZ P, eds. Rotterdam. 1970 : 17-40

SCARBOROUGH H, DOBRICH W. Development of children with early delay. *J Speech Hear Res* 1990, **33** : 70-83

SCARBOROUGH H, DOBRICH W. Illusory recovery from language delay. *Proc Wisc Symp Res Child Lang Disord* 1985, **6** : 90-99

SEMEL E, WIIG EH, SECORD, WA. Clinical evaluation of language fundamentals, Screening Test. San Antonio, Psychological Corporation, TX, 1996

SEMEL E, WIIG EH. SECORD, WA. Clinical evaluation of language fundamentals, third edition. San Antonio, Psychological Corporation, TX, 1995

SERON X, FAYOL M. Number transcoding in children : a functional analysis. *Br J Dev Psych* 1994, **12** : 281-300

SHALEV R, AUERBACH J, MANOR O, GROSS-TSUR V. Developmental dyscalculia : prevalence and prognosis, Disorders of number processing and calculation abilities : A multidimentional approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000, **9** : 58-65

SHALEV R, MANOR O, AMIR N, GROSS-TSUR V. The acquisition of arithmetic in normal children : Assessment by a cognitive model of dyscalculia. *Dev Med Child Neurol* 1993, **7** : 593-601

SHAYWITZ SE, SHAYWITZ BA, FLETCHER JM, ESCOBAR MD. Prevalence of reading disability in boys and girls : Results of the Connecticut Longitudinal study. *JAMA* 1990, **264** : 998-1002

SHAYWITZ SE, SHAYWITZ BA, PUGH KR, FULBRIGHT RK, CONSTABLE RT et coll. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci* 1998, **95** : 2636-2641

SHUE KL, DOUGLAS VI. Attention deficit hyperactivity disorder and the frontal lobe syndrome. *Brain Cogn* 1992, **20** : 104-124

SIEGEL LS, FAUX D. Acquisition of certain grapheme-phoneme correspondences in normally achieving and disabled readers. *Reading Writing* 1989, **1** : 37-52

SIEGEL LS, HEAVEN RK. Categorization of learning disabilities. *In* : Handbook of cognitive, social and neuropsychological aspects of learning disabilities. CECI SJ, ed. Hillsdale, NJ : Erlbaum. 1986, **1** : 95-121

SIEGEL LS, RYAN EB. Development of grammatical sensitivity, phonological, and short-term memory in normally achieving and learning disabled children. *Dev Psychol* 1988, **24** : 28-37

SIEGEL LS, RYAN EB. Subtypes of developmental dyslexia : The influence of definitional variables. *Reading et Writing* 1989, **1** : 257-287

SILVA PA, JUSTIN C, MCGEE RO, WILLIAMS S. Some developmental and behavioral characteristics of seven-year-old children with delayed speech development. *Br J Disord Commun* 1984, **19** : 147-154

SILVA PA, MCGEES RO, WILLIAMS S. Developmental language delay from three to seven years and its significance for low intelligence and reading difficulties at age seven. *Dev Med Child Neurol* 1983, **25** : 783-793

SILVA PA, WILLIAMS S, MCGEES RO. A longitudinal study of children with developmental language delay at age three : later intelligence, reading and behaviour problems. *Dev Med Child Neurol* 1987, **29** : 630-640

SILVA PA. A prevalence, stability and significance of developmental language delay in preschool children. *Dev Med Child Neurol* 1980, **22** : 768-777

SPREEN O. Learning disability, neurology and longterm out-come : some implications for the individual and for society. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989, **11** : 389-408

STANLEY G, SMITH G, HOWELL E. Eye movements and sequential tracking in dyslexic and control children. *Br J Psychol* 1983, **74** : 181-187

STANOVICH KE. Explaining the differences between the dyslexic and garden variety poor reader. The phonological – core variance – difference model. *J Learning Dis* 1988b, **21** : 590-604

STANOVICH KE. Speculations on the causes and consequences of individual differences in early reading acquisition. *In* : Reading acquisition. GOUGH P, ed. Erlbaum, Hillsdale, NJ. 1988a : 1-60

STANOVICH KE. The right and wrong places to look for the cognitive locus of reading disability. *Ann Dyslexia* 1988c, **38** : 154-177

STEVENSON J. Predictive value of speech and language screening. *Dev Med Child Neurol* 1984, **26** : 528-538

STOTHARD SE, SNOWLING MJ, BISHOP DV, CHIPCHASE BB, KAPLAN C. Language impaired preschoolers : A follow-up into adolescence. *J Speech Lang Hear Res* 1998, **41** : 407-418

STROOP JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935, **18** : 643-662

STURNER RA, GREEN JA, FUNK SG. Preschool Denver Developmental Screening Test as a predictor for later school problems. *J Pediatrics* 1985, **107** : 615-621

SZATMARI P, OFFORD DR, BOYLE MH. Ontario Child Health study : Prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol* 1989, **30** : 220-234

TALLAL P, MILLER S, BEDI G, BYMA G, WANG X et coll. Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science* 1996, **271** : 81-84

TALLAL P, PIERCY M. Developmental aphasia : Impaired rate of non verbal processing as a function of sensory modality. *Neuropsychologia* 1973, **11** : 389-398

TALLAL P, ROSS R, CURTISS S. Familial aggregation in specific language impairment. *J Speech Hear Disord* 1989, **54** : 167-173

TALLAL P, STARK RE. Speech acoustic-cue discrimination abilities of normally developing and language-impaired children. *J Acoustical Soc Am* 1981, **69** : 568-574

TEMPLE CM. Digit dyslexia : A category-specific disorder in developmental dyscalculia. *Cogn Neuropsychol* 1989, **6** : 93-116

TEMPLE CM. Procedural dyscalculia and number fact dyscalculia : Double dissociation in developmental dyscalculia. *Cogn Neuropsychol* 1991, **8** : 155-176

THORNDIKE RL, HAGEN EP SATTLER, JM. Technical Manual for the Stanford-Binet intelligence scale 4th ed., Riverside, Chicago, 1986

TRAUNER D, WULFECK B, TALLAL P, HESSELINK J. Neurological and MRI profiles of children with developmental language impairment. *Dev Med Child Neurol* 2000, **42** : 470-475

TREIMAN R. The role of intrasyllabic units in learning to read and spell. *In* : Reading acquisition. GOUGH P, EHRI LC, TREIMAN R, eds. Erlbaum, Hillsdale, NJ. 1992

VAN KRAAYENOORD C. Preschool screening for learning disabilities. Is it warranted ? *N Z J Educ Stud* 1983, **18** : 48-58

VAN YPEREN TA RISPENS J. Environmentally determined language disorders in ICD and DMS. *Eur J Psychiatry* 1996, **10** : 45-58

VAN-DER-LELY HK, STOLLWERCK L. A grammatical specific language impairment in children : an autosomal dominant inheritance ? *Brain Lang* 1996, **52** : 484-504

VELLUTINO F, SCANLON D. Phonological coding, phonological awarenessand reading ability : evidence from a longitudinal and experimental study. *Merrill-Palmer Q* 1987, **33** : 321-363

VELLUTINO FR. Dyslexia theory and research, MIT Press, Cambridge, Mass. 1979

WALLACE G, HAMMILL DD. Comprehensive receptive and expressive vocabulary Test. Austin, PRO-ED, TX,1994

WECHSLER D. Wechsler adult intelligence scale-third Edition. San Antonio, Psychological Corporation, IX, 1997

WECHSLER D. Wechsler intelligence scale for children-third edition : manual. Psychological Corporation, New York, 1991

WILKINSON GS. Wide range achievement test 3. Wilmington, Wide Range, DE, 1993

WILLEMS G, EVRARD P. Identification of specific learning disorder at the age of 5. *In* : A Neurodevelopmental approach to specific learning disorders. WHITMORE K, HART H, WILLEMS G, eds. Mac Keith Press et Cambridge University Press, 1999 : 227-246

WOLF M, BALLY H, MORRIS R. Automaticity, retrieval process and reading : a longitudinal study in average and impaired readers. *Child Dev* 1986, **57** : 988-1000

WOLFF P, GUNNOE CE, COHEN C. Neuromotor maturation and psychological performance : a developmental study. *Dev Med Child Neurol* 1985, **27** : 344-345

WOODCOCK RW, JOHNSON MB, MATHER N, MCGREW Z, WERDER JK. Woodcock-Johnson psycho-educational battery-revised. Allen, DLM Teaching Resources, TX, 1991

WOODCOCK RW, MCGREW KS, WERDER JE. Woodcock-McGrew-Werder mini-battery of achievement. Riverside, Chicago, 1994

WOODCOCK RW. Woodcock reading mastery test-revised normative update, Circle Pines, AGS, MN, 1997

WYNN K. Origins of numerical knowledge. *Mathematical Cognition* 1995, **1** : 35-60

XU F, CAREY S. Infants' metaphysics : the case of numerical identity. *Cognitive Psychology* 1996, **32** : 223-245

YULE W, TAYLOR E. Classification of soft signs. *In* : Soft Neurological Signs. TUPPER D, ed. Grune et Stratton, Orlando, FL. 1987 : 19-43

ZAMETKIN AJ, NORDAHL TE, GROSS M, KING AC, SEMPLE WE et coll. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990, **323** : 1361-1366

10

Imagerie cérébrale en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

Les troubles du développement décrits en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent renvoient vraisemblablement à des modifications de la maturation cérébrale, dont l'éclosion des méthodes d'imagerie n'autorise l'investigation que depuis seulement quelques années. Les techniques d'imagerie de la morphologie et du fonctionnement cérébral comportent un éventail de méthodes dont les applications dans le domaine de la neuropsychiatrie du développement sont amenées à se développer. Ces méthodes permettent parfois de confirmer un diagnostic, souvent d'éliminer d'autres hypothèses diagnostiques et de rechercher la manière dont certains troubles psychiatriques s'incarnent dans des modifications cérébrales.

Techniques d'imagerie

Il existe différentes techniques d'imagerie cérébrale permettant d'apporter des informations aussi bien sur la morphologie que sur le fonctionnement du cerveau.

Imagerie morphologique

Chez les sujets mineurs, elle repose essentiellement sur l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). Elle permet de rechercher des lésions, mais a surtout la potentialité de mettre en évidence des modifications morphologiques liées à des variations du développement cérébral. Son innocuité autorise la répétition des examens et donc le suivi longitudinal de patients conscients ou « sédatés » par une prémédication. L'IRM, apparue au début des années 1980, fournit les meilleures images de la morphologie cérébrale *in vivo* en termes de résolution spatiale et de contraste. En fonction des séquences d'impulsions choisies, elle donne un bon contraste entre la matière grise et la matière blanche, et des *scans* multiples du même sujet peuvent produire des vues orthogonales de tout le cerveau. De plus, les variations des séquences d'impulsions peuvent donner des images caractérisant des aspects différents du tissu cérébral. La résolution spatiale est de l'ordre du millimètre.

L'imagerie de diffusion par résonance magnétique permet de mesurer la direction des mouvements browniens des molécules d'eau. Au niveau des faisceaux de fibres axonales, ce mouvement est orienté par la direction des fibres. Le signal obtenu dépend donc de la direction des fibres, de leur nombre et de leur myélinisation. Cette technique permet donc d'évaluer ces variables dans la matière blanche.

La tomodensitométrie (*CT scanner*) a été développée plus de dix ans avant l'avènement de la résonance magnétique, et est encore utilisée en pratique clinique du fait de sa rapidité d'acquisition des images et de l'existence d'appareils dans de nombreux hôpitaux. Elle mesure les différences d'absorption des rayons X dans les tissus étudiés. Cependant, sa résolution spatiale et ses capacité d'imagerie des tissus mous sont inférieures à celles de l'IRM. Les os sont, quant à eux, bien objectivés par cette méthode.

Imagerie fonctionnelle

Il y a plusieurs approches pour mesurer les changements fonctionnels du cerveau. La résonance magnétique fonctionnelle est utilisée pour établir des cartes fonctionnelles des changements en concentration d'oxygène du sang veineux cérébral, qui sont corrélés à l'activité neuronale. Avec l'imagerie échoplanaire, des données peuvent être théoriquement acquises en 40 millisecondes, avec une résolution anatomique d'environ 1 millimètre. En pratique, le délai de réponse vasculaire et le faible rapport signal sur bruit nécessitent la détermination de voxels de plusieurs millimètres de côté, et la présentation de stimuli qui peuvent êtres brefs, mais doivent être répétés sur des périodes allant jusqu'à plusieurs minutes, les périodes entre les stimuli variant selon les protocoles. Cette technique a été appliquée depuis le début des années 1990 à la mesure des changements de signaux consécutifs aux changements de concentration en déoxyhémoglobine dans le sang veineux des régions cérébrales dont l'activité varie. Ainsi, des cartographies fonctionnelles du cerveau humain sont obtenues sans administration d'agents de contraste ou de ligands marqués. L'absence de toute injection ou prélèvement favorise son utilisation dans des études longitudinales et son application chez des sujets mineurs. Cependant, cette technique très sensible aux artéfacts de mouvements nécessite une entière collaboration des sujets, qui doivent demeurer immobiles et isolés dans le tunnel de l'IRM durant la passation de tâches cognitives. Or il est indispensable que les examens soient effectués au cours d'une activité mentale expérimentalement contrôlée et répétée afin d'augmenter le rapport signal/bruit, pour que les données soient interprétables. Pour cette raison, toute prémédication risque de biaiser les résultats.

La spectroscopie par résonance magnétique mesure la concentration de composés spécifiques qui peut changer au cours de certains comportements. La spectroscopie des protons est le plus souvent utilisée, mais d'autres isotopes génèrent des spectres de résonance magnétique, comme le carbone 13, le sodium 23, le fluor 18 ou le phosphore 31, avec un rapport signal sur bruit plus

bas, et nécessitent donc des appareils ayant un champ magnétique plus fort. Les études chez l'homme avec ces méthodes ont permis l'observation d'augmentations des concentrations cérébrales en acide lactique durant des tâches motrices ou des déterminations de la concentration en N-acétyl aspartate ou des phosphoesters chez des sujets schizophrènes, deux mesures reflétant l'intégrité ou la densité des cellules nerveuses. La résolution spatiale est cependant faible, n'autorisant les mesures qu'au niveau de voxels de plusieurs centimètres de côté, et la sensibilité ne permet des mesures que pour les composés présents en grande quantité dans le cerveau : la densité des neurotransmetteurs catécholaminergiques est par exemple trop faible pour cette technique.

Développées depuis le milieu des années soixante-dix, les applications de recherche de la tomographie par émission de positons (TEP) se sont dès l'origine orientées vers l'anatomie fonctionnelle du cerveau. Pour la tomographie à positons, des isotopes émetteurs de positons sont produits localement par un cyclotron car leur demi-vie est courte ; ils sont ensuite intégrés à des molécules dont le comportement biologique est connu. Les composés marqués avec l'oxygène 15, le carbone 11 ou le fluor 18, par exemple, sont ensuite injectés aux sujets. Cette technique est utilisée pour quantifier le métabolisme énergétique des régions cérébrales, les débits sanguins, le métabolisme de neurotransmetteurs ou certains neurorécepteurs. La résolution spatiale de la tomographie par émission de positons est de 3 à 4 millimètres. Les tomographes actuels peuvent acquérir des données sur l'ensemble du cerveau, et les études peuvent être répétées toutes les 10 minutes avec les isotopes à demi-vie courte comme l'oxygène 15. Les études d'activation cérébrale en tomographie à positons ont apporté des informations tout à fait cruciales sur des fonctions comme le langage, la mémoire, l'attention, les fonctions sensori-motrices, mais depuis la fin des années quatre-vingt-dix, ce type d'information est plutôt recherché par l'IRM fonctionnelle. De nombreux résultats ont été obtenus par cette technique dans le domaine des pathologies psychiatriques, parfois chez l'enfant. Moins impressionnante pour le sujet que l'IRM, la TEP est essentiellement limitée par la nécessité d'injecter un marqueur faiblement radioactif. Elle demeure le seul moyen de mesure *in vivo* de nombreux types de neurorécepteurs et de certains neurotransmetteurs catécholaminergiques, ainsi que d'étudier le comportement de psychotropes marqués. Dans ces études de paramètres biochimiques, si la coopération des sujets est toujours souhaitable, les examens ne nécessitent pas forcément une participation active, et une prémédication est possible dans la mesure où elle n'interfère pas avec la variable biochimique mesurée.

La tomographie d'émission monophotonique (tomoscintigraphie, SPECT) est apparue dans les années 1960 et a été immédiatement appliquée à l'étude des fonctions cérébrales. Comme en tomographie à positons, la tomographie d'émission monophotonique utilise des radioligands administrés par voie intraveineuse ou par inhalation. Ces radioligands comportent des isotopes ne s'intégrant pas à des molécules organiques, comme le xénon 133, l'iode 123 ou

le technetium 99. La demi-vie plus longue de ces isotopes ne nécessite pas leur production localement. La quantification est moins exacte qu'en tomographie à positons, mais la tomographie d'émission monophotonique fournit des estimations de la perfusion cérébrale ou de la distribution de neurorécepteurs. La résolution spatiale des appareils actuels est d'environ 9 millimètres.

La magnétoencéphalographie (MEG) mesure les champs magnétiques très faibles présents à la surface du cerveau ; l'électroencéphalographie (EEG) quantifiée mesure les variations électriques du cerveau. Ces deux techniques, dont la résolution temporelle est excellente, puisqu'elle est de l'ordre de la milliseconde, ont des résolutions spatiales bien moins bonnes que les précédentes méthodes, et ne seront donc pas abordées dans ce rapport. Elles sont néanmoins clairement complémentaires, et les études associant MEG ou EEG à l'une ou l'autre des précédentes techniques commencent chez les sujets sains, afin d'établir les premières « cartes spatio-temporelles » de fonctions simples.

Aspect éthique et faisabilité de l'imagerie cérébrale chez le sujet mineur

Mis à part la situation de dépistage d'une lésion cérébrale organique de type neurologique, les applications de ces techniques d'imagerie cérébrale dans le domaine de la pédopsychiatrie relèvent toutes du domaine de la recherche. Elle doivent donc être réalisées dans le cadre de protocoles dont les aspects éthiques ont été définis par la loi Huriet. Chez les mineurs, l'accord écrit après information des parents ou du tuteur légal est toujours requis ; l'accord écrit des sujets adolescents peut être demandé.

La faisabilité de ces investigations chez les mineurs est évidemment dépendante des aspects techniques et de l'âge des sujets. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire a l'avantage sur le CT scanner et sur les techniques de tomographie par émission de ne pas requérir d'agents de contraste ni d'utiliser de produits ionisants.

Le risque d'artéfact de mouvement est d'autant plus important que la résolution spatiale de la technique est bonne. Si les techniques d'examen de la morphologie cérébrale (IRM) sont théoriquement plus facilement réalisables que les examens fonctionnels, puisque les variables mesurées ne dépendent pas de l'activité mentale du sujet au moment de l'examen, chez le petit enfant, l'immobilité ne peut en général être obtenue qu'après prémédication. Cependant, celle-ci n'est pas la garantie d'une sédation suffisante, et des réactions d'excitation paradoxale peuvent apparaître. Par ailleurs, les centres où des enfants souffrant d'affections psychiatriques peuvent être examinés par IRM sous anesthésie générale sont peu nombreux. Pour les mêmes raisons, la faisabilité des examens du fonctionnement cérébral est réduite chez le petit enfant, avec la limite supplémentaire du risque de biaiser les mesures du

fonctionnement cérébral par la prémédication. Cependant, l'absence de prémédication expose aux risques d'artéfacts de mouvement ou au retentissement de l'anxiété sur les variables fonctionnelles mesurées. Par ailleurs, les recherches sont également limitées par la difficulté de constitution des banques de données obtenues chez l'enfant normal. Or les données d'imagerie cérébrale de l'enfant, variant avec les stades du développement, ne peuvent être comparées directement à celles de l'adulte.

La faisabilité des examens d'imagerie cérébrale est bien meilleure lors du passage de l'enfance à l'âge adulte, chez l'adolescent ou le grand adolescent. Dans les protocoles de recherche, l'adhésion des sujets peut être obtenue plus facilement. La plus faible différence d'âge avec des sujets majeurs permet parfois la comparaison des données obtenues avec celles de jeunes majeurs, et l'étude d'adolescents normaux est plus facilement réalisable pour les techniques totalement non invasives. Or les modifications de la morphologie et du fonctionnement des régions cérébrales sous-tendant le passage de l'adolescence à l'âge adulte demeurent quasi inconnues.

Dépistage des affections cérébrales organiques révélées par des symptômes psychiatriques

L'imagerie par résonance magnétique et la tomodensitométrie sont utilisées quotidiennement pour le diagnostic d'affections cérébrales organiques se révélant par un trouble psychiatrique.

L'apport de l'imagerie structurale dans le dépistage de pathologies organiques se manifestant initialement par une symptomatologie psychiatrique est démontré par une étude rétrospective (Wahlund et coll., 1992) qui a considéré la fréquence de dépistage de lésions organiques après la demande d'une IRM par le psychiatre chez des patients adultes admis en hospitalisation psychiatrique. Bien qu'il n'y eût pas de signes neurologiques de localisation, le clinicien avait suffisamment de doutes pour demander cet examen. Dans ce type d'indication (qui n'est pas la prescription systématique d'une IRM pour tout entrant), la proportion d'anomalies organiques (liées à des pathologies cérébrales neurologiques) dépistées n'est pas négligeable puisque, parmi 731 patients, une organicité existait chez 121 patients (17 %). Les troubles psychiatriques les plus souvent associés aux lésions étaient des troubles anxieux (25 %), des états de confusion (26 %) et de dépression (24 %), alors que les symptômes psychotiques étaient les troubles les moins fréquemment rencontrés. Quant à la localisation des lésions, dans ce groupe de patients, elle était le plus souvent fronto-temporale quelle que soit la symptomatologie psychiatrique, à l'exception des troubles psychotiques, plutôt révélateurs de lésions sous-corticales.

Ces résultats confirment partiellement les propositions d'indication du CT scanner en psychiatrie qui avaient été faites par Weinberger (1984).

Maturation cérébrale et imagerie

Sans doute du fait de la nouveauté des méthodes d'imagerie, les informations sur la maturation cérébrale obtenues grâce à ces techniques sont encore extrêmement rares et éparses. Mais deux exemples illustrant leur intérêt peuvent être donnés.

La maturation métabolique cérébrale (figure 10.1) a été appréciée par des études du métabolisme énergétique régional en TEP avec le (18F)-fluorodéoxyglucose (Chugani et coll., 1987a).

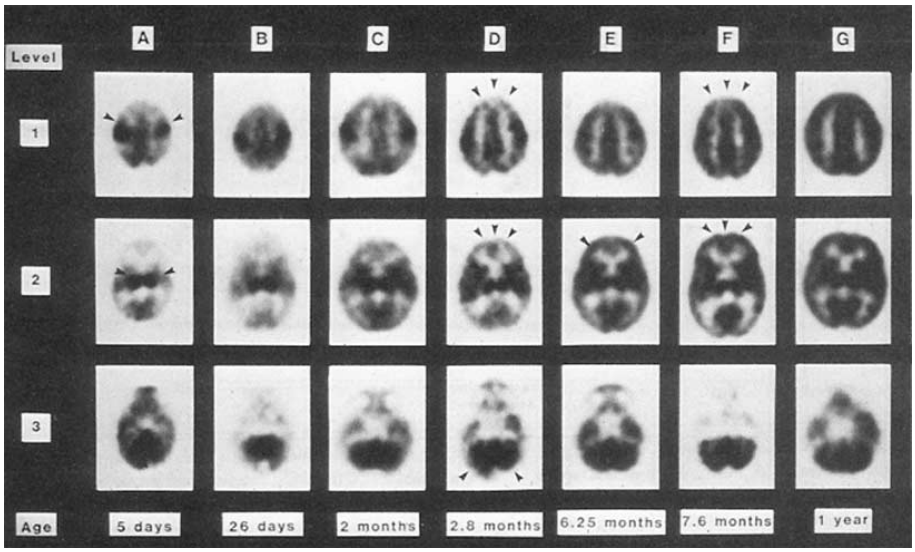


Figure 10.1 : Maturation cérébrale régionale appréciée par la mesure du métabolisme du glucose : coupes horizontales de cerveau obtenues en tomographie à positons (d'après Chugani et coll., 1987a)
Les flèches indiquent la prééminence de l'activité des régions sensorimotrices (A1) et des noyaux gris centraux (A2) en postnatal, et l'accroissement de l'activité du cortex frontal entre 3 et 8 mois.

Quelques enfants ayant un trouble neurologique transitoire dont le suivi longitudinal a montré un développement psychomoteur ultérieurement normal ont été étudiés. Chez les enfants de moins de 5 semaines la consommation de glucose était plus élevée au niveau du cortex sensori-moteur, du thalamus, du tronc cérébral et du cervelet. À cet âge, les taux de consommation de glucose étaient très bas dans les noyaux centraux et dans les autres régions corticales. À l'âge de 3 mois, une augmentation relative de la consommation du glucose a été observée dans la plupart des régions corticales. Cependant, cette augmentation ne concernait pas encore les lobes frontaux et les régions associatives. Le *pattern* métabolique de l'adulte, caractérisé par une activité élevée au niveau du lobe frontal et des cortex associatifs, n'apparaissait que

chez les enfants de plus de 7 mois et demi comme le montre la figure 10.1. Dans une deuxième publication, ces auteurs ont étudié un nombre plus important d'enfants (n = 29), âgés de 5 jours à 15 ans (Chugani et coll., 1987b). Dans ce groupe, la consommation régionale du glucose (CMRglu) était très basse à la naissance, similaire à celle de l'adulte vers l'âge de 2 ans, et deux fois plus élevée à l'âge de 3-4 ans. La CMRglu restait stable en plateau jusqu'à l'âge de 9 ans, puis diminuait progressivement pour atteindre les valeurs adultes à la fin de l'adolescence. Dans cette étude comme dans la précédente, la distribution régionale du métabolisme de la naissance à l'âge de 2 ans était très différente de celle de l'adulte. Ceci indique que l'augmentation postnatale rapide du métabolisme se déclenche dans les différentes régions selon un calendrier précis. Ce calendrier a été rapproché de celui de l'évolution phylogénétique, car la maturation métabolique des structures phylogénétiquement les plus anciennes précède celle des plus récentes. Au niveau du cortex, il est parallèle à celui de la myélinisation. Enfin, fait essentiel, il reflète les principales étapes du développement du jeune enfant. Ainsi, la phase initiale de la maturation métabolique des différentes aires corticales correspond à leur émergence fonctionnelle dans le comportement. En revanche, après l'âge de 2 ans, la distribution régionale du métabolisme est semblable à celle de l'adulte. Ce qui indiquerait que les phénomènes de maturation postnatale, qui se poursuivent jusqu'à la fin de l'adolescence, sont dès lors synchrones dans les différentes régions cérébrales.

Aussi bien chez l'animal que chez l'homme, la phase initiale d'augmentation rapide du métabolisme correspond à une phase d'expansion dendritique et de synaptogenèse rapide, et la phase plus lente de décroissance du métabolisme coïncide avec une phase de sélection et d'élimination synaptique, qui se poursuit jusqu'à la fin de l'adolescence. Il a été montré que les mêmes phénomènes pouvaient être mis en évidence par des mesures du débit sanguin cérébral régional en tomoscintigraphie (Chiron et coll., 1992).

Ainsi, les mesures au repos du métabolisme cérébral montrent que la maturation cérébrale se poursuit jusqu'à l'âge adulte. L'ampleur des variations observées (le métabolisme est deux fois plus élevé que chez l'adulte) confirme que les phénomènes postnatals ont une importance considérable. L'expérimentation animale suggère que, par le biais de l'activité neuronale, l'environnement sensoriel joue un rôle important dans la maturation postnatale. Mais il ne faut pas négliger l'importance des facteurs intrinsèques, dont témoigne l'existence de calendriers précis. Le calendrier de la maturation régionale est rapide puisqu'il s'achève par la maturation du cortex frontal au cours de la deuxième année de vie. Celui des variations globales est beaucoup plus long puisqu'il se poursuit par une phase d'élimination et de sélection synaptiques qui se prolonge jusqu'à la fin de l'adolescence.

Le deuxième exemple illustrant l'apport de l'imagerie dans la connaissance du développement est celui de la morphologie cérébrale.

Si des changements métaboliques ont été clairement documentés dans les périodes de l'enfance et lors du passage de l'enfance à l'adolescence, qu'en est-il de la morphologie du cerveau lors du passage de l'adolescence à l'âge adulte ?

Des mesures de la matière grise ont été effectuées en IRM par une équipe californienne (Sowell et coll., 1999). La maturation du cerveau dans la postadolescence a été évaluée en comparant un groupe de garçons adolescents âgés de 12 à 16 ans à un groupe de jeunes hommes adultes âgés de 23 à 30 ans. L'analyse des images anatomiques a été effectuée selon une méthode de comparaison statistique voxel par voxel, après réalignement des images des différents sujets dans le référentiel spatial commun stéréotaxique de Talairach. Des réductions statistiques de la matière grise entre la postadolescence et l'âge adulte ont été détectées dans les noyaux gris centraux : les striata (putamen et pallidum) ; les réductions de matière grise concernaient également les régions dorsales, médianes et latérales du cortex frontal, tandis que les réductions étaient peu marquées dans les cortex temporaux, pariétaux et occipitaux.

Ces changements des régions cérébrales antérieures reflètent probablement une augmentation de la myélinisation frontale au cours de la postadolescence, et correspondent sur le plan temporel à l'acquisition de capacités cognitives relevant classiquement des lobes frontaux comme l'inhibition de comportements, la régulation émotionnelle, la planification et l'organisation des conduites. Les changements observés dans le striatum, une structure impliquée dans les fonctions motrices, mais également dans certains aspects de l'apprentissage, apparaissent temporellement liés aux modifications frontales.

Ainsi, il est intéressant de constater que les régions cérébrales où des modifications anatomiques ont pu être objectivées correspondent à la mise en place de fonctions dont les dérèglements sont souvent retrouvés dans plusieurs troubles psychiatriques débutant à l'adolescence. La mise en évidence récente de tels changements morphologiques, hors d'atteinte il y a moins d'une décennie, est rendue possible par l'évolution de l'analyse informatisée des images, et laisse présager l'existence de modifications fonctionnelles du cerveau considérables au cours de cette période de la vie. Mais nous ne savons encore pratiquement rien des changements fonctionnels des régions cérébrales au cours l'adolescence et de la postadolescence, étant donné la nouveauté de ce type d'études.

Troubles neurodéveloppementaux : retards mentaux, troubles des apprentissages scolaires

Ces troubles, habituellement diagnostiqués durant l'enfance et l'adolescence, comportent, selon la classification internationale du DSM-IV, les retards mentaux, les troubles spécifiques des apprentissages scolaires, les troubles du

développement des fonctions motrices et les troubles globaux du développement comme l'autisme infantile, le syndrome de Rett, ou le syndrome d'Asperger. Sans prétendre à l'exhaustivité, quelques exemples de l'apport des méthodes d'imagerie cérébrale dans l'approche de ces troubles sont présentés dans ce chapitre. Les aspects qui méritent d'être développés sont également soulignés.

Retard mental

La difficulté majeure est qu'il s'agit d'une condition pathologique particulièrement non spécifique puisque plus de 500 troubles génétiques sont associés avec un retard mental. Environ 25 % de ces troubles ont un effet sur le développement cérébral. Mais les interactions avec les facteurs environnementaux pré- péri- ou postnatals sont fréquents.

Actuellement, les chercheurs dans le domaine du retard mental distinguent les retards mentaux avec et sans altération cérébrale organique. En ce sens, l'imagerie anatomique semble indiquée devant tout cas de retard mental nouvellement diagnostiqué. Cependant, il n'y a pas actuellement de banque de données d'imagerie suffisamment développée pour permettre une interprétation des images autrement que dans le cadre de recherches. De plus, l'hétérogénéité reconnue des étiologies des retards mentaux doit renvoyer la recherche et l'interprétation des données d'imagerie cérébrale vers le cadre des études de chaque étiologie spécifique (en particulier dans le cas des troubles métaboliques génétiques : syndrome de Down, syndrome de Williams, X fragile...).

Troubles de l'apprentissage

Les troubles des apprentissages constituent différentes conditions définies par un retard ou des anomalies des acquisitions réalisées à l'âge scolaire.

Parmi ces conditions, considérons l'exemple des troubles de la lecture, ou dyslexie, pour laquelle des anomalies de l'assymétrie d'une région temporale supérieure, le planum temporale, ont été démontrées en IRM anatomique. Il pourrait s'agir d'un marqueur du trouble. Normalement, le planum temporale de l'hémisphère gauche est plus grand que le droit dès la vingt-neuvième semaine de gestation. Une symétrie anormale a été remarquée plus souvent chez les enfants dyslexiques que chez des enfants du même âge ou que chez des enfants ayant un trouble attentionnel (Hynd et coll., 1990). De plus, la symétrie du planum temporale était associée avec des difficultés dans la perception phonologique. Parmi des étudiants ayant une dyslexie sévère, ceux qui avaient aussi des déficits phonologiques avaient une symétrie du planum dans 100 % des cas (Larsen et coll., 1990).

Mais l'imagerie fonctionnelle a également apporté des informations : des évaluations en TEP ont montré des anomalies des débits sanguins cérébraux

dans la région temporo-pariétale gauche, une région classiquement impliquée dans le décodage du langage, chez des hommes ayant une dyslexie sévère (Rumsey et coll., 1992). L'IRM fonctionnelle a montré que la performance au cours d'une tâche d'appariement phonologique est plus latéralisée dans l'hémisphère gauche chez les hommes que chez les femmes (Shaywitz et coll., 1995), indiquant que la différence sexuelle est importante à prendre en compte dans la dyslexie.

Enfin, récemment, l'IRM du tenseur de diffusion a révélé des altérations de la microstructure de la matière blanche au niveau des faisceaux de fibres axonales reliant les régions temporales et pariétales (Klingberg et coll., 2000). L'imagerie du tenseur de diffusion permet de mesurer l'anisotropie qui est un reflet de la microstructure des fibres de matière blanche. Les variations de l'anisotropie traduisent des modifications du nombre, de la cohérence, ou de la direction des faisceaux de matière blanche. Ces altérations ont été spécifiquement retrouvées chez des adultes ayant des troubles de la lecture. L'anisotropie dans les régions temporo-pariétales de l'hémisphère gauche était corrélée au score de lecture des sujets, qu'ils soient normaux ou dyslexiques. Ces faisceaux de matière blanche temporo-pariétaux gauches peuvent contribuer à la lecture puisqu'ils relient }les régions corticales impliquées dans le traitement visuel et auditif du langage.

Ainsi, les aspects diagnostiques, mais surtout la compréhension de ce trouble spécifique de l'apprentissage ont été radicalement transformés par les informations acquises au cours de la dernière décennie. Il est probable que dans d'autres domaines, comme ceux du calcul ou des troubles spécifiques du langage, l'apport de l'imagerie pourrait être notable. Cependant, nous ne disposons pas de données d'imagerie suffisantes dans ces autres troubles instrumentaux, et d'une façon générale pratiquement aucune étude n'a été réalisée chez des enfants ou des adolescents.

Troubles envahissants du développement : autisme infantile

L'autisme infantile est un des premiers troubles à avoir été étudié à l'aide des techniques de l'imagerie cérébrale. Les études morphométriques ont bénéficié de l'apport de l'IRM à partir de la fin des années 1980. Quand à l'application des études d'activation dans la recherche sur l'autisme infantile, elle est encore au commencement.

Données de l'imagerie morphologique

Concernant l'autisme, la plupart des études morphologiques ont été consacrées au cervelet. Courchesne et coll. ont mis en évidence une hypoplasie des lobules VI et VII du vermis chez les sujets autistes (Courchesne et coll., 1988). Ces résultats ont eu un impact important et ont amené d'autres équipes à

étudier cette question. Cependant, cette hypoplasie n'a pas été confirmée dans beaucoup d'études (Gaffney et coll., 1987 ; Garber et Ritvo, 1992 ; Kleiman et coll., 1992 ; Piven et coll., 1997 ; Manes et coll., 1999). Par ailleurs, le lien entre le syndrome autistique et l'anomalie cérébelleuse reste à établir, d'autant que cette dernière n'est pas spécifique de l'autisme. En effet, des anomalies cérébelleuses ont été décrites dans d'autres pathologies du développement de l'enfant également associées à un retard mental, telles que le syndrome de Rett (Murakami et coll., 1992) et le syndrome de Down (Coyle et coll., 1986). De plus, rappelons que certains ont trouvé au cours des retards mentaux non spécifiques le même type d'anomalies IRM du cervelet que dans l'autisme (Piven et coll., 1992 ; Zilbovicius et coll., 1995).

La possibilité de réaliser une morphométrie voxel par voxel après une segmentation automatique entre la substance grise et la substance blanche par SPM (*statistic parametric mapping*) a ouvert une nouvelle voie dans la recherche des anomalies structurales subtiles. Ainsi, Abell et coll. ont récemment montré chez 15 jeunes adultes autistes une augmentation de la substance grise au niveau de l'amygdale gauche, du cervelet et du gyrus temporal inférieur et une diminution au niveau de régions cingulaires antérieures droites et du gyrus frontal inférieur gauche (Abell et coll., 1999). Dans l'avenir ces méthodes doivent être appliquées à l'étude des enfants autistes dans une perspective développementale et en rapport avec les différents aspects de la symptomatologie autistique.

Données de l'imagerie fonctionnelle au repos

En mesurant le débit sanguin cérébral relatif (DSC) avec une caméra TEP à haute résolution spatiale et en utilisant une méthode de traitement des images dite voxel par voxel (SPM), une anomalie bitemporale a été décrite très récemment chez l'enfant autiste au repos (Zilbovicius et coll., 2000). L'étude initiale, réalisée chez 21 enfants autistes comparés à 10 enfants non autistes présentant un retard mental non spécifique, montrait une diminution significative du DSC dans le groupe de 21 enfants autistes. Cette diminution était localisée au niveau des deux lobes temporaux, plus précisément au niveau du gyrus temporal supérieur et du sillon temporal supérieur. L'étude de réplication, dans un autre groupe de 12 enfants autistes retrouve une diminution significative du DSC dans ces mêmes régions. La localisation de ces régions est quasiment superposable à celle de la première étude. De plus, cette diminution significative du DSC au niveau des régions temporales a pu être détectée de façon individuelle chez 25 enfants autistes sur 33 (soit 76 %). Ces résultats (figure 10.2) ont été confirmés par une étude très récente en imagerie SPECT haute résolution qui a mis en évidence dans un groupe d'enfants autistes des anomalies très similaires, localisées presque exactement dans les mêmes régions cérébrales (Ohnishi et coll., 2000).

Notons que le sillon temporal supérieur est une région cérébrale qui a été très récemment impliquée dans ce qu'on appelle la « perception sociale » (Allison

et coll., 2000). La perception sociale se réfère aux traitements des informations sensorielles nécessaires à une analyse précise des dispositions et des intentions des autres individus, comme par exemple le regard et l'expression faciale. Ainsi, une anomalie de cette région serait pertinente avec les difficultés relationnelles observées chez l'enfant autiste. De plus, plusieurs travaux récents suggèrent que des anomalies bitemporales seraient associées à l'apparition de symptômes autistiques (autisme secondaire) au cours de maladies neurologiques connues, telles que l'épilepsie et l'encéphalopathie herpétique (Gillberg, 1986 ; Ghaziuddin et coll., 1992 ; Chugani et coll., 1996 ; Bolton et Griffiths, 1997).

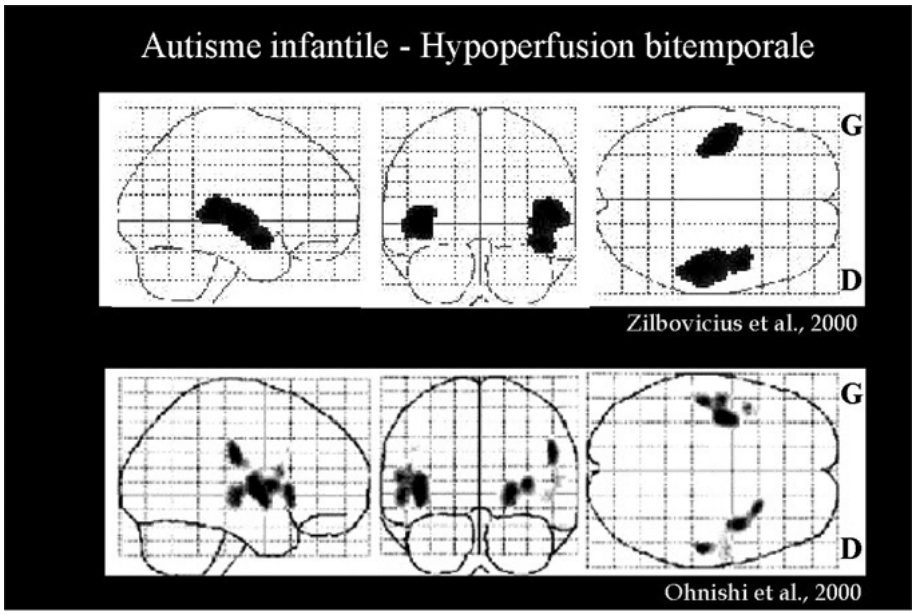


Figure 10.2 : Hypoperfusion bitemporale chez des enfants autistes (d'après Zilbovicius et coll., 2000, en haut, et Ohnishi et coll., 2000, en bas)
Mise en évidence par tomographie par émission de positons dans la région du gyrus temporal supérieur

Études fonctionnelles en activation

L'objectif d'une première étude (Garreau et coll., 1992) était de mettre en évidence un *pattern* anormal d'activation corticale chez les enfants autistes en réponse à des stimuli auditifs très simples. Ceci afin de comprendre le caractère bizarre et inhabituel des réactions des enfants autistes aux stimuli sensoriels, en particulier dans la sphère auditive. Le DSC a été mesuré au repos et au cours d'une stimulation auditive simple non verbale. Chez les enfants non autistes, cette stimulation auditive simple a entraîné une augmentation significative du DSC dans la région temporo-occipitale postérieure gauche. En

revanche, les enfants autistes n'activaient pas cette région, mais activaient une région symétrique dans l'hémisphère droit. La comparaison statistique directe des activations des enfants non-autistes et des enfants autistes a montré une différence significative dans la région temporo-occipitale gauche. Il est important de noter que la zone activée chez les enfants non autistes incluait le carrefour temporo-pariéto-occipital, qui dans l'hémisphère dominant est une région essentiellement impliquée dans l'organisation corticale du langage. Cette activation n'est pas observée chez l'enfant autiste.

Récemment, quatre études d'activation en IRM fonctionnelle réalisées chez des sujets autistes adultes ont été publiées (Ring et coll., 1999 ; Baron-Cohen et coll., 1999 ; Schultz et coll., 2000, Critchley et coll., 2000). Baron-Cohen et coll. ont réalisé une étude sur la reconnaissance de l'état mental d'autrui (« théorie de l'esprit »). Ainsi, l'activation cérébrale de 6 jeunes adultes autistes et de 12 sujets normaux a été comparée lorsqu'ils réalisaient une tâche de reconnaissance de sexe (homme/femme) lors de la présentation des photographies des yeux et lors de la présentation de mêmes photographies, les sujets devaient inférer sur l'état mental de la personne prise en photo (sympathique, consternée...). Chez les sujets témoins, la tâche de reconnaissance de l'état mental d'autrui entraînait une activation de deux réseaux : un réseau fronto-temporal, incluant le cortex frontal dorso-latéral à gauche, le cortex frontal mésial gauche, l'aire motrice supplémentaire et les gyrus temporaux supérieur et moyen ; un réseau non cortical, incluant l'amygdale gauche, l'hippocampe gauche, l'insula bilatérale et le striatum gauche. Les sujets autistes présentaient une moindre activation des régions frontales et pas d'activation de l'amygdale. Ces résultats suggèrent un dysfonctionnement de l'amygdale dans l'autisme. Dans une perspective similaire, Critchley et coll. (2000) ont étudié les réponses cérébrales des jeunes adultes autistes lors de la discrimination explicite (conscient) et implicite (inconscient) des expressions émotionnelles des visages. Les sujets autistes présentaient des réponses cérébrales différentes de celles des individus témoins, aussi bien lors des discriminations implicites qu'explicites. Particulièrement, une moindre activation de la région fusiforme, spécialisée dans la reconnaissance des visages, a été observée chez les autistes lors de la réalisation de la tâche explicite. Une moindre activation de l'amygdale gauche et du cervelet gauche a été observée lors de la réalisation de la tâche implicite. Toujours dans le domaine de la reconnaissance des visages, mais cette fois-ci sans connotation émotionnelle, Schultz et coll. (2000) ont observé une moindre activation du gyrus fusiforme chez 14 autistes adultes comparés à des volontaires sains.

Deux résultats principaux peuvent ressortir des données obtenues à l'heure actuelle dans la recherche de l'autisme avec les techniques d'imagerie fonctionnelle. Une diminution bilatérale du DSC a été observée au niveau des lobes temporaux chez des enfants autistes en âge scolaire. Cette anomalie témoigne d'un dysfonctionnement localisé de ces régions dans l'autisme. Elle a été retrouvée dans trois groupes différents d'enfants autistes. La localisation

précise de l'anomalie était d'ailleurs remarquablement similaire dans les trois groupes. Elle est centrée sur le cortex associatif auditif du gyrus temporal supérieur et le cortex associatif multimodal du sillon temporal supérieur. Enfin, l'analyse individuelle est suffisamment sensible pour détecter un dysfonctionnement temporal chez près de 8 autistes sur 10 (Zilbovicius et coll., 2000 ; Oshini et coll., 2000)

Les études en activation on permis de détecter des *patterns* anormaux d'activation corticale chez les sujets autistes soit en réponse à des stimuli auditifs (Garreau et coll., 1994, Zilbovicius et coll., 2000), soit en réalisant des tâches cognitives plus complexes (Happé et coll., 1996, Ring et coll., 1999 ; Baron-Cohen et coll., 1999 ; Schultz et coll., 2000, Critchley et coll., 2000).

En somme, les anomalies localisées du DSC ainsi que les anomalies de la réactivité corticale corroborent certaines observations cliniques, neurophysiologiques et cognitives essentielles de l'autisme de l'enfant. Ceci suggère qu'il existe dans cette affection une perturbation sévère du fonctionnement du cortex cérébral, probablement liée à une anomalie de certaines étapes clefs du développement postnatal de ce cortex cérébral et de celui de ses systèmes activateurs. Enfin, une meilleure caractérisation de ces anomalies fonctionnelles devra permettre d'intégrer les données de l'imagerie dans les recherches cliniques, génétiques et thérapeutiques concernant l'autisme infantile.

Psychoses schizophréniques

Au cours des deux dernières décennies, les techniques d'imagerie de l'anatomie et du fonctionnement du cerveau ont démontré et précisé les modifications cérébrales accompagnant les psychoses schizophréniques débutant le plus souvent chez l'adolescent ou le jeune adulte.

Imagerie de la structure cérébrale dans la schizophrénie

Les études en CT scanner ont objectivé des élargissements ventriculaires qui peuvent être conséquents (jusqu'à 40 %) chez certains schizophrènes, et l'incidence de ces élargissements concernerait au maximum 25 % des patients. De tels élargissements sont signalés dès le premier épisode psychotique et même avant (Weinberger, 1988b). Ils ne semblent pas progresser avec l'évolution des troubles, ce qui irait à l'encontre d'un processus dégénératif. À titre comparatif, l'augmentation du volume ventriculaire dans la maladie d'Alzheimer est de plus de 10 % par an (Luxenberg et coll., 1988). Bien qu'il ne soit pas exclu que des facteurs liés à l'hydratation et à la nutrition interviennent chez certains patients, ceux-ci ne peuvent expliquer l'ensemble des résultats. En particulier, ils ne rendent probablement pas compte des anomalies observées en IRM par des études récentes plus précises et mieux contrôlées ; ainsi, on note sur la figure 10.3 une répartition préférentielle des réductions de signal dans les cortex d'association antérieurs et postérieurs, et

médio-frontaux. Des réductions statistiques du volume des régions temporales supérieures et surtout des régions temporales internes (hippocampiques et para-hipoccampiques) notamment à gauche (hémisphère dominant), de l'insula, des régions frontales médianes ou cingulaires antérieures ont également été décrites par d'autres auteurs (Paillère et coll., 2001 ; Wright et coll., 2000).

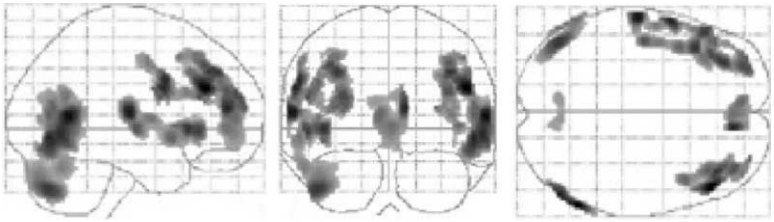


Figure 10.3 : Morphométrie de la matière grise chez des patients souffrant de schizophrénie (copyright ERM 0205, Inserm-CEA — Imagerie en psychiatrie, Service hospitalier Frédéric Joliot, Orsay)
Quarante hommes ayant une schizophrénie à début précoce ont été comparés à 50 hommes témoins. Les parties grisées montrent les régions où une réduction du signal IRM de matière grise a été détectée voxel par voxel chez les patients : à gauche, vue de profil (les régions frontales sont à droite de l'image) ; au centre, vue coronale ; à droite, vue axiale.

Ces résultats doivent être nuancés par leur absence de portée diagnostique, les mesures effectuées montrant toutes un chevauchement important entre les patients et les témoins. C'est pourquoi dans la plupart des cas (à l'exception d'une étude réalisée chez des jumeaux dont un seul était schizophrène), la simple inspection visuelle des images ne permet pas d'affirmer l'existence d'une anomalie cérébrale structurale. Cependant une méta-analyse récente de cette littérature signale un lien entre l'existence de ces modifications structurales et une évolution moins favorable des patients (Galderisi et coll., 2000).

L'étude de la substance blanche, qui contient les axones des cellules nerveuses dont les corps cellulaires sont localisés dans la matière grise est également en cours. La figure 10.4 présente un exemple de résultats obtenus chez des hommes témoins et chez des hommes ayant une schizophrénie à début précoce. Des différences significatives ont été isolées pour la matière blanche frontale. La comparaison voxel par voxel d'images IRM segmentées isolant la matière blanche permet une localisation statistique des régions où les patients ont un signal IRM moins important que les témoins. La figure présente également les régions où une relation négative a été trouvée entre le signal de matière blanche et l'intensité des symptômes schizophréniques déficitaires. Cette méthode autorise les analyses et comparaisons de groupes de plusieurs dizaines de sujets. Les images peuvent être acquises dans des services différents puis transférées *via* Internet dans une base de données

Sur le plan physiopathologique, les interprétations actuelles de l'ensemble des travaux en imagerie morphologique s'accordent pour éliminer les explications

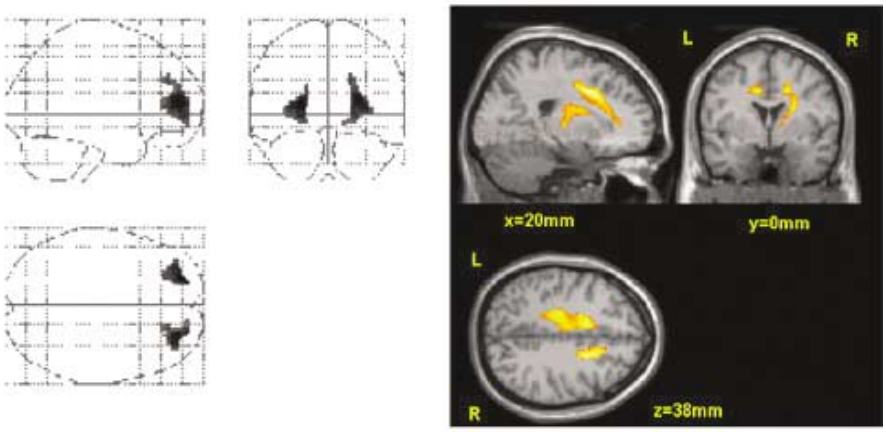


Figure 10.4 : Morphométrie statistique de la matière blanche (d'après Paillère et coll., 2001)
À gauche : comparaison voxel par voxel d'images IRM segmentées isolant la matière blanche chez 20 hommes témoins et 20 hommes ayant une schizophrénie à début précoce ; différences significatives pour la matière blanche frontale. À droite : substance blanche : régions où il existe une relation entre le signal de matière blanche et l'intensité des symptômes schizophréniques déficitaires

neurodégénératives de ces anomalies et pour favoriser les hypothèses neurodéveloppementales, puisque les modifications structurales, observées dès le début des troubles, précèdent vraisemblablement ceux-ci. Ainsi, la schizophrénie apparaît comme un trouble multifactoriel associé à une perturbation du développement cérébral.

Cette perturbation du développement est objectivée au mieux dans les études longitudinales de l'anatomie, réalisées au long de l'adolescence, de jeunes patients ayant une schizophrénie débutant précocement, dans l'enfance ou dans l'adolescence. L'équipe de Rapoport a ainsi pu examiner 15 patients dont les troubles avaient débuté vers l'âge de 12 ans. L'examen IRM a été effectué alors qu'ils avaient en moyenne 13 ans, puis 4 ans plus tard ; 34 adolescents témoins ont été étudiés de la même manière, à deux reprises, avec le même intervalle de temps. Les résultats présentés sur la figure 10.5 montrent clairement chez les patients une plus grande augmentation des volumes ventriculaires (Rapoport et coll., 1999).

Cette étude suggère que le processus pathologique est plus « agressif » durant l'adolescence chez les sujets débutant précocement les troubles. Par extension, cette étude suggère également que ces sujets pourraient être plus vulnérables durant la phase prépsychotique, mais il n'y a pas d'informations sur ce dernier point.

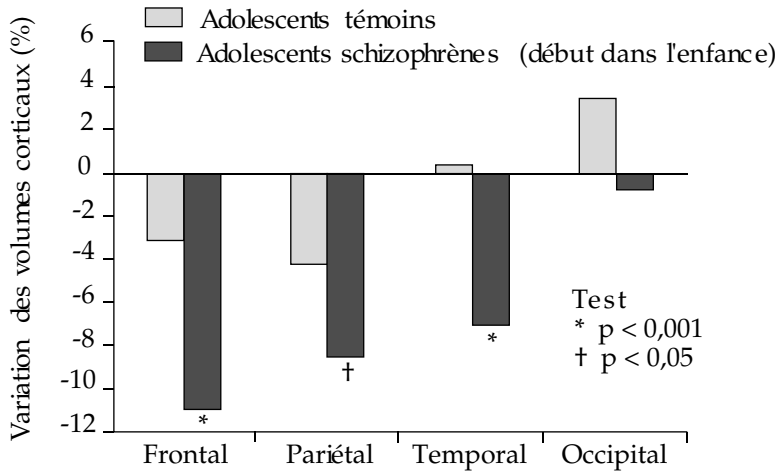


Figure 10.5 : Étude longitudinale par IRM des volumes de matière grise au niveau du cortex cérébral chez des adolescents schizophrènes à début précoce (d'après Rapoport et coll., 1999)

IRM morphologique et dépistage de la vulnérabilité

Les méthodes actuelles d'analyse des images IRM de la morphologie du cerveau permettent de localiser rapidement les modifications régionales de volume associées à un groupe pathologique et d'isoler les sujets les plus déviants par rapport à la moyenne, données qui pourront ensuite être rapprochées des autres informations cliniques, évolutives, paracliniques et génétiques.

Cette méthode pourrait clairement avoir un intérêt pour le dépistage de facteurs de risque ou de vulnérabilité à l'apparition de troubles schizophréniques. Une étude anglo-saxonne (Lawrie et coll., 1999) a mis en évidence une diminution du volume amygdalo-hippocampique gauche et du thalamus chez les sujets à risque de schizophrénie pour des raisons génétiques (apparentés de premier ou de second degré aux patients schizophrènes). Des résultats analogues ont été signalés chez des descendants de parents atteints de schizophrénie : réduction du volume de la région amygdalienne gauche et élargissement ventriculaire (Keshavan et coll., 1997).

Mais seules les études longitudinales par IRM permettront d'étudier les liens entre l'évolution des troubles et les structures corticales qui ont une spécialisation fonctionnelle mieux décrite. Ces études longitudinales des structures corticales ne sont pas encore disponibles, mais pourraient être assez aisément mises en œuvre dans notre pays. En effet, cette méthode est disponible, faisable, et autorise les analyses et comparaisons de groupes de plusieurs dizaines de sujets (jusqu'à 80 individus par groupe dans une étude récente). Les images pourraient être acquises dans des services différents et alimenter une banque de données centralisée accessible aux chercheurs sur Internet.

Spectroscopie par résonance magnétique

De faisabilité plus réduite du fait de la rareté des appareils et des équipes maîtrisant cette méthode, la recherche d'anomalies régionales par résonance magnétique spectroscopique pourrait cependant apporter à l'avenir des informations intéressantes. Par exemple, deux études anglo-saxonnes ont signalé des diminutions du rapport NAA/Cr (N-acétyl-aspartate sur créatine) dans les régions frontales médianes chez des adolescents schizophrènes ou chez des descendants de parents schizophrènes (Thomas et coll., 1998 ; Keshavan et coll., 1997). Le NAA est considéré comme un reflet de la densité neuronale, aussi ces résultats préliminaires pourraient traduire des altérations structurales des régions frontales médianes.

Imagerie du fonctionnement cérébral régional dans la schizophrénie

La possibilité de rechercher des covariations entre les symptômes et les activités mesurées a démontré que les différentes dimensions cliniques des psychoses schizophréniques correspondaient aux activités mesurées dans des ensembles différents de régions cérébrales (Liddle et coll., 1992).

La recherche en imagerie sur la schizophrénie a souvent eu recours aux techniques d'activation cérébrale, en étudiant les patients au cours d'activités mentales expérimentalement contrôlées.

Lors de l'étude des capacités d'augmentation des débits cérébraux frontaux chez des sujets effectuant le test (frontal) de Wisconsin, une équipe a comparé des schizophrènes à leur jumeau homozygote sain. Sur la figure 10.6, on observe que tous les schizophrènes avaient une augmentation des débits dans la région frontale inférieure à celle de leur jumeau (Berman et coll., 1992). Pour les auteurs, l'hypofrontalité peut être démontrée chez la plupart des schizophrènes au cours d'une activité mentale sollicitant les aires frontales, pourvu que les patients soient comparés à des témoins génétiquement identiques. Ces résultats suggèrent également que des facteurs non génétiques contribuent à l'hypofrontalité.

Des études récentes ont précisé les sous-régions frontales dont l'activation est altérée au cours de tâches, leurs liens avec l'effort intentionnel requis par l'exécution des tâches, ainsi que les sous-régions intervenant dans leur supervision. Par exemple, au cours d'une tâche de fluence verbale, Artiges et coll. (2000a) ont observé que les régions frontales gauches impliquées dans la production de langage étaient bien hypoactives chez des schizophrènes déficitaires, mais que des sous-régions frontales et pariétales de l'hémisphère droit impliquées dans l'effort intentionnel de recherche en mémoire étaient d'autant plus actives chez ces patients que leurs performances étaient dégradées. Dans cette étude, tout se passait comme si les patients ne parvenaient pas à focaliser les activations régionales vers les régions gauches classiquement sollicitées par la tâche linguistique, mais qu'ils utilisaient d'autres régions, comme pour compenser le déficit d'activation dans l'hémisphère dominant.

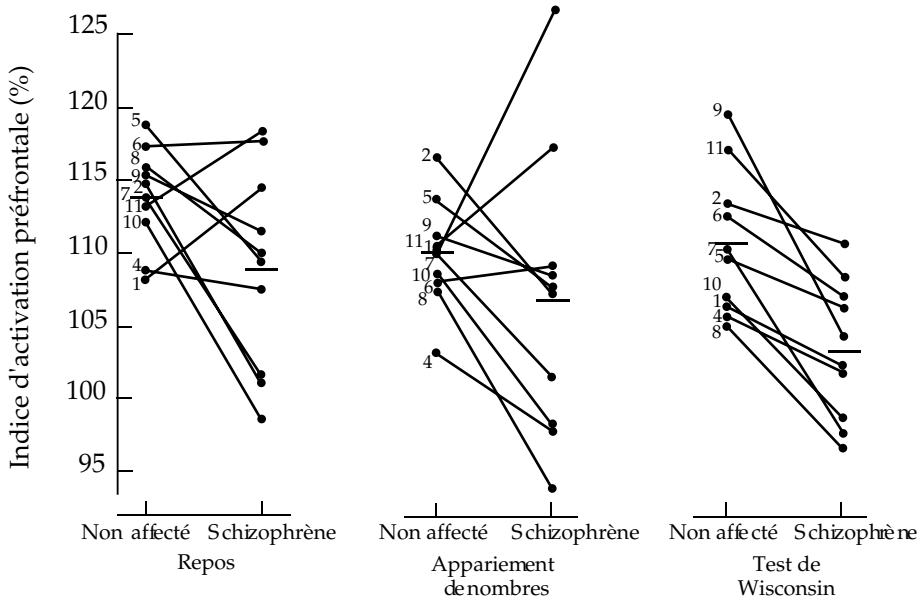


Figure 10.6 : Indices d'activation préfrontale observés chez des paires de jumeaux discordants pour le diagnostic de schizophrénie, au cours de trois tâches différentes : repos, appariement de nombres, test de Wisconsin (courtoisie K. Berman, NIHM, Washington)

Au cours du test de Wisconsin, qui sollicite particulièrement les régions frontales, l'indice d'activation préfrontale du sujet schizophrène est toujours inférieur à celui de son jumeau

Ces résultats suggéraient l'hypothèse plus générale d'altérations des systèmes cérébraux régulant l'exécution normale de tâches cognitives.

Pour plusieurs équipes s'intéressant à la schizophrénie, les recherches utilisant des tâches cognitives et l'imagerie fonctionnelle se sont donc orientées vers les fonctions intervenant dans la supervision d'activités mentales, telles l'attention sélective ou la mémoire de travail.

Ainsi ont été démontrées des anomalies d'activation des régions cérébrales intervenant dans les procédures de contrôle exécutif en mémoire de travail, c'est-à-dire sur le système cognitif de capacité limitée supervisant le maintien temporaire et la manipulation de l'information au cours de tâches, notamment la région cingulaire antérieure, qui était dysfonctionnelle dans plusieurs études. L'une de ces études (figure 10.7, Artiges et coll., 2000b) portait sur la réalisation par différents sujets d'une tâche évaluant le contrôle exécutif en mémoire de travail. Il s'agissait de dire au hasard des chiffres compris entre un et dix, selon des rythmes de réponse de plus en plus rapides. Lorsque le rythme augmente, les sujets tendent à répéter les mêmes chiffres, car les capacités de supervision sont dépassées, et leurs réponses sont moins équiprobables. Le taux d'équiprobabilité des réponses mesure donc le contrôle exécutif. Les

activités du cingulum antérieur et du pariétal supérieur covariaient avec l'efficience du contrôle de la tâche chez les témoins. Mais, chez les schizophrènes, la relation entre l'activation de ces régions et le taux d'équiprobabilité des réponses n'existait pas, reflétant la mauvaise efficience du contrôle.

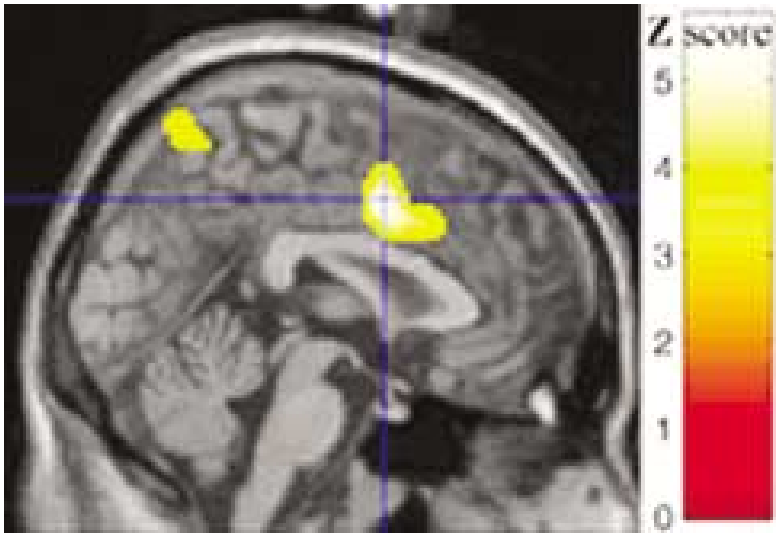


Figure 10.7 : Altération du contrôle d'une tâche : dysfonctionnement cingulaire antérosupérieur (d'après Artiges et coll., 2000b)
La figure montre une coupe sagittale illustrant la carte de probabilité statistique paramétrique pour les différences intergroupes (schizophrènes/témoins) concernant la covariation entre le taux d'équiprobabilité des réponses et l'activation régionale. Des différences intergroupes significatives sont observées dans le cingulum antérosupérieur et dans la région pariétale supérieure

On peut donc émettre l'hypothèse que le dysfonctionnement du cingulum antérieur pourrait altérer la régulation d'autres régions cérébrales et donc de différents comportements, et sous-tendre bien des aspects de la phénoménologie schizophrénique comme les troubles du cours de la pensée et du discours, le trouble formel de la pensée, le relâchement des associations et certaines hallucinations.

Bien sûr, ces constatations posent le problème de connaître la nature des altérations des systèmes de neurotransmission sous-tendant ces anomalies frontales et cingulaires. Les éléments de réponse sur ce sujet ne sauraient être que préliminaires. Plusieurs arguments indiquent néanmoins que l'homéostasie monoaminergique est probablement en cause ; en effet, des corrélations entre l'élévation des débits frontaux au cours du test de Wisconsin et les taux de métabolites de la dopamine et de la sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien ont été observées chez des schizophrènes (Weinberger et coll.,

1988). Surtout, le recours à des stimulations pharmacologiques par des agonistes catécholaminergiques démontre l'existence de particularités de la régulation des capacités d'activation cérébrale régionale chez des schizophrènes. Une « restauration » transitoire des capacités d'augmentation des débits sanguins du cortex préfrontal dorsolatéral, contemporaine d'une amélioration des performances des patients au test de Wisconsin, a été induite par l'administration d'amphétamines à des schizophrènes (Daniel et coll., 1991). Au repos, une absence d'augmentation du métabolisme frontal après injection d'apomorphine (un agoniste dopaminergique) a été constatée, contrairement aux résultats des sujets témoins (Cleghorn, 1990). Au cours d'une tâche cognitive, une hypoactivation du cortex cingulaire antérieur chez les patients était « corrigée » par l'apomorphine (Fletcher et coll., 1996).

À coté de la recherche d'altérations fonctionnelles des régions supervisant l'organisation des comportements, d'autres études ont directement porté sur les activations contemporaines de symptômes caractéristiques de la schizophrénie, comme les hallucinations.

Hallucinations schizophréniques et activité cérébrale

Une stratégie de recherche consiste à développer les techniques d'analyse d'acquisition et de traitement des images quantifiées pour dégager statistiquement les régions activées au moment même où les symptômes se produisent, sans avoir besoin d'émettre d'hypothèse *a priori* sur les régions impliquées. Grâce à une technique permettant de multiplier l'acquisition d'images en tomographie à positons chez le même sujet, il a été possible à une équipe de New York d'isoler les données enregistrées chez des schizophrènes ayant des hallucinations chroniques au moment même où celles-ci étaient perçues par le patient (Silbersweig et coll., 1995). Les noyaux gris centraux étaient activés quel que soit le type d'hallucination, mais les régions corticales associatives activées variaient en fonction de la modalité auditive ou visuelle des phénomènes hallucinatoires. Ce travail a également montré qu'une détection quantifiable des zones cérébrales activées était désormais possible à un niveau individuel, permettant leur rapprochement des caractéristiques de la symptomatologie du patient.

La détermination individuelle des régions activées au cours des hallucinations a également été possible grâce à l'IRM fonctionnelle. Un patient schizophrène a été examiné pendant qu'il écoutait un texte, ou pendant qu'il entendait des voix (qu'il signalait en levant l'index). Lors des hallucinations, les régions thalamiques et temporales moyennes étaient activées. Certaines activations temporales étaient communes aux deux conditions, suggérant que les hallucinations auditivo-verbales partagent des régions communes avec la perception d'un discours externe (Woodruff et coll., 1995). Les régions cérébrales activées lors de cette expérience sont montrées sur la figure 10.8.

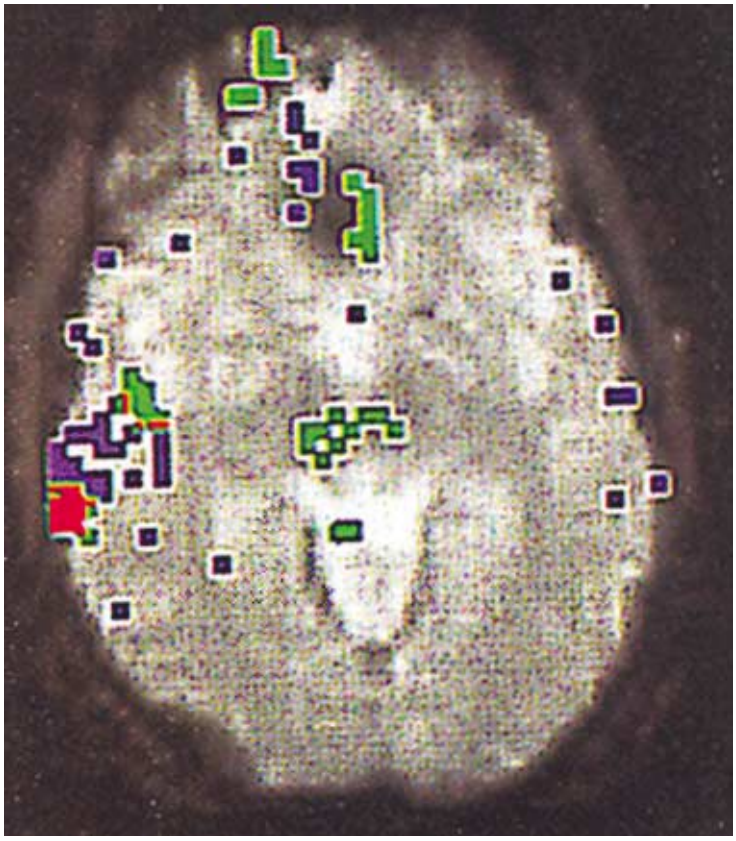


Figure 10.8 : Identification par IRM fonctionnelle des régions cérébrales activées au cours des hallucinations auditives chez un patient schizophrène (d'après Woodruff et coll., 1995)
Lors de l'écoute d'un discours externe (bleu), des hallucinations auditives (vert) et dans les deux conditions (rouge)

La possibilité de suivre un patient en répétant les mesures d'IRM fonctionnelle lorsqu'il était non traité et non halluciné, traité, non halluciné, halluciné et non traité, et enfin halluciné et traité, a permis à David et coll. (1996) de conclure que des stimulis auditifs extérieurs induisaient des activations des régions temporales bien inférieures lorsque le patient entendait ses « propres voix ». Comme si les stimulis auditifs externes entraient en « compétition » avec les hallucinations auditives.

Vers un modèle cérébro-développemental des troubles schizophréniques

En définitive, les résultats acquis jusqu'à présent démontrent clairement l'existence des modifications de la morphologie et de l'activité cérébrales régionales au cours des schizophrénies. Les études du métabolisme régional et de l'anatomie, malgré leurs limitations, montrent que plusieurs régions cérébrales sont

concernées, avec une réduction du métabolisme frontal, une modification du métabolisme des cortex associatifs postérieurs, c'est-à-dire pariétaux et temporaux, et une réduction des volumes de matière grise surtout dans des régions temporales et insulaires de l'hémisphère dominant. De plus, les capacités d'activation de régions fronto-pariétales sont altérées lors de tâches de production de langage, et dans des régions fronto-cingulo-pariétales lors de tâches sollicitant la supervision et la sélection de réponses. Ainsi, dans la schizophrénie, qui est une affection débutant chez l'adolescent, les activités anormales ont été mesurées dans les cortex associatifs de haut ordre, antérieurs et postérieurs.

Ces résultats orientent vers les régions dont la maturation est tardive, et qui sont le support de fonctions cognitives altérées chez les schizophrènes, cette altération favorisant l'apparition de certains symptômes. Les régions composant le cortex associatif hétéromodal, présentées sur la figure 10.9, remplissent ces deux conditions.

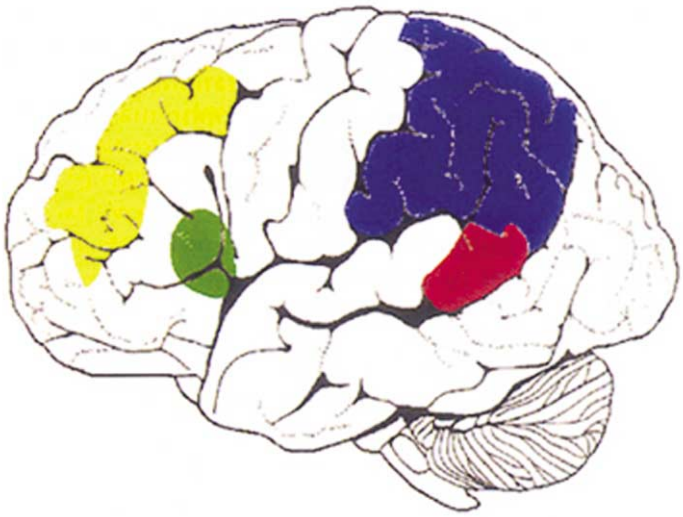


Figure 10.9 : Vue latérale de l'hémisphère gauche montrant la localisation des régions du cortex associatif hétéromodal
Cortex dorsolatéral préfrontal (en jaune) ; lobule pariétal inférieur (en bleu) ; planum temporale (en rouge). L'aire de Broca, qui est plutôt un cortex associatif impliqué dans le langage, est en vert

Le cortex associatif hétéromodal comprend plusieurs aires associatives interconnectées : des parties du cortex préfrontal latéral, du cortex frontal médian, du cortex cingulaire, du gyrus temporal supérieur, et du lobe pariétal inférieur. Chacune de ces régions reçoit des afférences de modalités sensorielles et motrices multiples, et chacune de ces régions est richement interconnectée

avec les autres par des réseaux de neurones distribués en parallèle. Les régions du cortex hétéromodal sont impliquées dans les fonctions intégratives supérieures, comme l'attention, le langage, la mémoire de travail et les fonctions exécutives. Ces régions corticales hétéromodales augmenteraient de taille et de complexité avec le développement phylogénétique et atteignent un haut degré d'élaboration dans l'espèce humaine. Certaines parties du cortex hétéromodal sont asymétriques chez l'humain, comme l'aire de Broca et celle de Wernicke, ce qui reflète la spécialisation hémisphérique gauche pour le langage. Enfin, le développement du cortex hétéromodal est plus tardif que celui des autres régions cérébrales, et pourrait ne s'achever qu'à l'adolescence ou chez le jeune adulte.

L'hypothèse d'un trouble de la maturation du cortex associatif hétéromodal dans la schizophrénie soulève plusieurs questions pour son exploration par l'imagerie cérébrale. D'abord, les études disponibles ayant surtout été réalisées chez des patients adultes, il est essentiel de les effectuer lors de la phases initiale des troubles, c'est-à-dire chez des patients adolescents. Ensuite, les sous-régions du cortex associatif hétéromodal et leurs interrelations devrait être étudiées longitudinalement. Cette hypothèse ne préjuge pas de l'influence respective de facteurs génétiques ou environnementaux.

Les pistes ouvertes par l'imagerie cérébrale dans la schizophrénie soulignent que l'inférence de causalité en termes de « maladie » n'est pas nécessairement l'objectif principal de ces recherches en imagerie fonctionnelle. Il importe moins de savoir si tel ou tel ensemble de régions « explique la schizophrénie », que de décrire la ou les régions dont l'activité module une fonction cognitive élémentaire dont l'altération est liée à la phénoménologie schizophrénique. Les recherches thérapeutiques pourront ainsi s'orienter vers la modification de l'activité de ces structures. Il pourrait s'agir d'évaluer des effets pharmacologiques et de certaines formes de psychothérapies, mais également celui de nouvelles méthodes comme la stimulation magnétique transcrânienne, qui commencent à peine à être étudiées dans la schizophrénie, avec des résultats encourageants.

Psychopharmacologie in vivo *des antipsychotiques*

L'étude des interactions entre les médicaments psychotropes et leurs récepteurs est réalisée chez l'adulte et utilise la tomographie par émission de positons.

Il ne paraît pas nécessaire de les effectuer chez des mineurs, mais certaines des informations obtenues chez les adultes, concernant par exemple les posologies utiles, peuvent être applicables à l'adolescent, soulignant la nécessité de développer la diffusion des connaissances acquises et leur enseignement.

Par exemple, des informations ont été acquises sur le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 corticaux ou striataux en comparant un neuroleptique classique à des neuroleptiques atypiques. Les patients recevaient en chronique (*steady-state*) l'intervalle de doses recommandées antipsychotiques pour

l'halopéridol, ou pour la rispéridone, la clozapine, l'amisulpride et l'olanzapine. Le principal résultat était que toutes les molécules induisaient un blocage marqué des récepteurs dopaminergiques D2 dans les régions extrastriatales, alors que les nouveaux neuroleptiques atypiques induisaient un blocage striatal moins important que le neuroleptique classique. Il pourrait s'agir là d'un mécanisme rendant compte de la moindre incidence d'effets indésirables moteurs (syndromes parkinsoniens) avec les neuroleptiques atypiques (Xiberas et coll., 2001).

Interactions cognitivo-affectives

Les perturbations émotionnelles font partie intégrante de la majorité des affections psychiatriques. Les émotions sont toujours présentes dans les indices que le psychiatre doit prendre en compte pour établir un diagnostic et élaborer un traitement, que cela soit par leur trop grande intensité (anxiété du névrosé, douleur morale du déprimé, peur aiguë du traumatisé, flash du toxicomane...), par leur durée anormale (dépression, élation du maniaque), par leur inadéquation apparente à la situation ou au reste du contenu psychique (dissociation schizophrénique, certaines névroses...) ou encore par leur absence (émoussement affectif, froideur de certains schizophrènes...). D'ailleurs, plusieurs classes de traitements proposés aux patients modifient leur capacité à éprouver des émotions (anxiolytiques, neuroleptiques, antidépresseurs...).

Les émotions ou affects, phénomènes subjectifs, ont longtemps été difficiles à évaluer par une approche scientifique. Pourtant, nos sensations émotionnelles reflètent notre capacité à percevoir subjectivement certains états du système nerveux central. Les affects ont des effets majeurs dans le cerveau (qui se traduisent par exemple par des effets importants sur des fonctions comme la mémoire, l'attention et la perception), mais un sujet longtemps peu exploré est la manière dont ils sont éprouvés, et leur substrat neural. Bien que les contenus des processus cognitifs et émotionnels diffèrent, il n'y a actuellement pas d'arguments pour penser que la nature des processus neuraux sous-tendant les opérations cognitives soit fondamentalement différente de celle sous-tendant les affects.

Jusqu'à récemment, les investigateurs des phénomènes émotionnels n'avaient pas beaucoup d'alternatives à l'étude des modèles animaux et aux explorations périphériques, et étudiaient les différents événements qui déclenchent ou modulent nos émotions, par exemple les expressions faciales ou les changements comportementaux qui les accompagnent, ou les organes et les liquides périphériques (conductance cutanée, dosages sanguins ou urinaires...).

Cependant, ces dernières années, des séries de travaux ont modifié cette situation. Des exemples de ce renouveau sont fournis par les recherches de plusieurs groupes. Ce domaine de recherche s'appuie sur des méthodes validées d'investigation des comportements dans leurs rapports avec le système

nerveux central. Ces méthodes sont souvent issues des sciences cognitives ou des neurosciences (tests neuropsychologiques ou cognitifs recherchant des dissociations, approches par soustraction, imagerie neurofonctionnelle, études de lésions, méthodes de traçage neuronal…) qui ont été appliquées à l'étude des émotions. Ces méthodes devraient favoriser la recherche des différentes composantes élémentaires des émotions et de leurs substrats neuraux. Elles devraient permettre de les comparer aux opérations cognitives, de préciser leurs caractéristiques propres et les interactions entre processus cognitifs et émotionnels.

La modélisation des bases cérébrales des émotions est transformée par l'imagerie cérébrale fonctionnelle qui en permet l'investigation chez des sujets non cérébrolésés, et commence à appréhender leurs relations avec les facteurs de personnalité qui sont des facteurs de vulnérabilité aux symptômes psychopathologiques.

D'après une méta-analyse (Berthoz et coll., 2002a) et l'étude réalisée par Berthoz et coll. (2002b), le complexe cingulaire antérieur et préfrontal médian apparaît comme une structure « amodale » essentielle dans l'intégration des émotions. En effet, il est impliqué dans pratiquement toutes les conditions émotionnelles. Ces résultats confirment le rôle du cingulum dans le contrôle émotionnel.

Ces constatations invitent à la spéculation. Il y a toujours une forme d'attention portée à des émotions fondamentales comme le dégoût ou la peur, mais elle n'est pas de même nature que lors de sentiments élaborés comme la tristesse, par exemple, qui met en jeu des représentations mentales plus complexes. Le complexe cingulaire antérieur et préfrontal médian est un élément essentiel d'un réseau intervenant dans la mise en œuvre des phénomènes attentionnels, la partie antérieure, rostrale, du cingulum étant considérée comme davantage « émotionnelle », et la partie supérieure comme plus « cognitive » (Bush et coll., 2000). L'implication du cingulum dans des fonctions non émotionnelles, comme la détection d'erreurs ou d'interférences, par exemple, suggère que les informations émotionnelles peuvent partager les voies de traitement d'autres types d'information (les émotions sont en ce sens des informations comme les autres). Mais c'est également au niveau de telles régions communes, « amodales », que des « ponts » pourraient s'établir avec les réseaux purement cognitifs de traitement de l'information (par exemple la résolution de problèmes, la planification…), et ainsi interagir avec, voire colorer, l'extraction et le traitement des informations cognitives.

Par conséquent, une spéculation raisonnable est que la région cingulaire et médio-frontale intervient pour sélectionner les conflits émotionnels, par analogie avec son implication dans la sélection de réponses non affectives. L'orientation de l'attention durant l'enfance peut être un moyen utilisé par les parents pour distraire leurs enfants de l'expression d'une détresse. Le contrôle du sentiment de détresse durant la petite enfance est essentiel, et les parents ont la charge de réguler les émotions de leur enfant, puis de lui apprendre à le

faire lui-même. Il est possible que les régions du cerveau qui contrôlent les émotions durant l'enfance partagent des fonctions intervenant dans le traitement d'informations non émotionnelles, utilisées lors de tâches plus « cognitives ». En ce sens, le développement cérébral dans le domaine affectif pourrait être intiment lié à la qualité de l'acquisition des habiletés cognitives, voire à la manière dont différentes régions cérébrales mettent en place les systèmes de régulation de leurs interactions.

Trouble attentionnel et hyperactivité de l'enfant

Dans le trouble attentionnel avec hyperactivité de l'enfant, les données récentes de l'imagerie fonctionnelle orientent vers un ensemble de régions classiquement impliquées dans l'» attention » : les noyaux caudés, le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur. Des groupes d'enfants, ou d'adolescents, ont été étudiés en IRM fonctionnelle au cours de tâches attentionnelles nécessitant généralement de focaliser l'attention et de différer ou d'inhiber une réponse (par exemple, le test *go-no-go*). Ce sont essentiellement des déficits d'activation de ces régions qui ont été observés au cours de tels tests (Vaidya et coll., 1998 ; Bush et coll., 1999 ; Rubia et coll., 1999 ; Schweitzer et coll., 2000). L'étude de Vaidya et coll. (1998) est intéressante car elle a montré que les modifications de l'activitation des régions frontostriatales au cours du test d'inhibition variaient en fonction de l'administration de méthylphédinate (psychostimulant). En particulier, l'activation du noyau caudé augmentait sous ce traitement parfois utilisé avec succès dans le trouble attentionnel avec hyperactivité de l'enfant. Là encore, à côté de la prise en compte de facteurs psychologiques (histoire familiale, contexte social...), l'investigation des différentes composantes des processus cognitifs sous-tendant l' »attention », et de leurs bases neurales, est une voie intéressante pour une meilleure compréhension de ces troubles et une avancée dans leur traitement.

Syndrome de Gilles de la Tourette

Cette pathologie débutant dans l'enfance constitue un exemple de trouble de la volition, puisqu'elle se caractérise par des tics (vocalisations, mots, gestes) se produisant contre la volonté du patient. Récemment les régions actives pendant les tics ont été objectivées en tomographie à positon utilisant la technique de l'eau marquée injectée de façon répétée, pour évaluer les débits sanguins cérébraux régionaux (Stern et coll., 2000). D'après cette étude, une activité prédominante des régions de Broca et des aires motrices correspondrait à la modalité dans laquelle les tics s'extérioriseraient. L'activation des régions striales a aussi été détectée. Ces régions sont traditionnellement impliquées dans les modèles de syndrome de Gilles de la Tourette et ont été

associées à la sélection, la préparation et l'initiation de répertoires de comportements. L'activation des régions cingulaires prémotrices et motrices supplémentaires était également présente. Ces régions ont été impliquées dans les comportements volontaires et conscients.

Cette étude démontre donc l'intérêt de l'acquisition de telles informations dans un trouble à début infanto-juvénile. En effet, les recherches de thérapeutiques plus spécifiques pourront s'orienter vers la modification de l'activité d'ensemble de régions précisément impliquées dans la survenue des symptômes.

Trouble obsessionnel compulsif

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) peuvent relever d'une étiologie organique ou être purement fonctionnels.

La recherche d'une organicité dans les TOC repose notamment sur la fixité du trouble, ainsi que sur l'existence de ces symptômes au cours d'affections neurologiques, telles les états postencéphalitiques traumatiques ou toxiques, les chorées, les gliomes frontaux ou la nécrose pallidale bilatérale (Laplane et coll., 1982), voire le syndrome de Gilles de la Tourette. D'autres cas similaires ont été enregistrés en TEP : un hypométabolisme frontal bilatéral a été mis en évidence (Laplane et coll., 1989). Plus récemment, des symptômes obsessionnels-compulsifs ont été associés aux manifestations immunes post-infections streptococciques : un syndrome pédiatrique a été individualisé, le PANDAS (*Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) (Allen et coll., 1995). Il s'agirait d'une immunité croisée avec présence, chez des sujets vulnérables, d'anticorps antistreptococciques reconnaissant aussi des autoantigènes portés par les noyaux caudés (Perlmutter et coll., 1999).

Les recherches fondées sur l'étude des TOC associés à une pathologie organique et les données de la neuropsychologie et de la psychochirurgie aboutissent à des hypothèses physiopathologiques portant sur un dysfonctionnement du « circuit cortico-striato-thalamo-cortical » (Baxter et coll., 1996). Ce circuit impliquerait le cortex orbito-frontal qui, une fois activé, activerait les noyaux caudés, qui, à leur tour, inhiberaient le pallidum, inhibiteur du thalamus, qui activerait en retour le cortex orbito-frontal. Il y aurait ainsi une sorte d'auto-renforcement de l'activité de ce circuit pouvant être rapproché de la répétitivité et de la chronicité des symptômes.

Imagerie anatomique

Plusieurs groupes s'intéressent de près depuis la fin des années quatre-vingt-dix aux sujets présentant un TOC à début infanto-juvénile. Ils postulent qu'un

éventuel trouble neuro-développemental serait plus facile à déceler dans des formes précoces et que certains sous-groupes de patients sont mieux individualisés à ces âges.

Deux groupes se sont intéressés aux enfants présentant un TOC associé à une infection streptococcique. Giedd et coll (2000) ont étudié 34 enfants présentant un TOC et/ou des tics, fortement suspectés de succéder à une infection streptococcique, qu'ils ont comparés à 84 témoins sains. Ils observent chez les patients une augmentation de volume des noyaux caudés, des putamens et des globus pallidus compatible avec l'hypothèse auto-immune du PANDAS. Peterson et coll. (2000) retrouvent également dans les TOC l'association entre des titres élevés d'anticorps antistreptococciques et l'augmentation du volume des noyaux gris centraux.

Des anomalies anatomiques du thalamus ont également été observées récemment dans un groupe de 28 enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans et présentant un TOC, (Gilbert et coll., 2000). Ce groupe, chez lequel des images IRM de l'anatomie cérébrale ont été obtenues à un moment relativement proche du début des troubles obsessionnels-compulsifs, se caractérisait par une augmentation de la taille des régions thalamiques par comparaison à des témoins appariés pour l'âge et le sexe. Les patients n'avaient jamais reçu de traitement et ont été réexaminés après douze semaines de traitement par un antidépresseur inhibant spécifiquement la recapture de la sérotonine (paroxétine). La moitié des patients n'a pas reçu de médicament. Les volumes thalamiques avaient diminué uniquement chez les patients traités par paroxétine. Or le thalamus est une structure richement innervée par les fibres sérotoninergiques qui interviennent dans son développement.

Imagerie fonctionnelle

Des données intéressantes ont été rapportées ces dernières années en imagerie fonctionnelle dans le cadre des TOC, notamment au niveau des cortex orbito-frontal ou latéro-frontal et des noyaux caudés, plus rarement du thalamus, de la région cingulaire et du lobe temporal. La majorité des études fonctionnelles du TOC ont été réalisées en TEP et suggèrent un dysfonctionnement du lobe frontal et des noyaux gris (Nordahl et coll., 1989 ; Swedo et coll., 1989 ; Martinot et coll., 1990 ; Swedo et coll., 1992).

Sous traitement (clomipramine, fluoxétine, thérapie comportementale), les études américaines retrouvent généralement une normalisation d'un hypermétabolisme orbito-frontal et caudé chez les répondeurs (Benkelfat et coll., 1990 ; Hoehn-Saric et coll., 1991 ; Baxter et coll., 1992 ; Saxena et coll., 1999). Cette baisse au niveau caudé serait corrélée à une amélioration chez les répondeurs (Benkelfat et coll., 1990). En outre, l'augmentation de métabolisme au niveau orbito-frontal et des noyaux caudés serait un marqueur d'état, réversible après amélioration clinique, quel que soit le type de thérapeutique utilisée.

Cependant, d'autres auteurs ont observé des diminutions de l'activité métabolique des régions frontales latérales inversement corrélées à la capacité des sujets à résister à des interférences au cours d'un test d'attention sélective (test de Stroop) (Martinot et coll., 1990). Cette situation expérimentale présente des analogies avec l'affaiblissement de la résistance que les patients opposent aux représentations obsédantes.

Dans la mesure où deux types de modifications (hypo- ou hypermétabolisme dans des régions frontales et dans les noyaux gris) ont été observés par les différentes équipes, Insel (1992) a effectué une relecture de ces résultats et propose de centrer les recherches sur certaines particularités des phénomènes obsessivo-compulsifs, particularités souvent prises en considération lors de certaines thérapies comportementales, et susceptibles de mieux rendre compte des modifications du fonctionnement cérébral observées. Il propose de considérer non pas les hypothétiques liens entre symptômes et régions cérébrales, mais plutôt de mettre en relation l'activité cérébrale dans ces régions fronto-sous-corticales et la capacité des patients à résister et à chasser de la conscience les représentations intrusives, et à se concentrer sur d'autres types d'activités mentales. Baxter et coll. (figure 10.10) ont dans ce sens développé une modélisation des troubles obsessionnels-compulsifs.

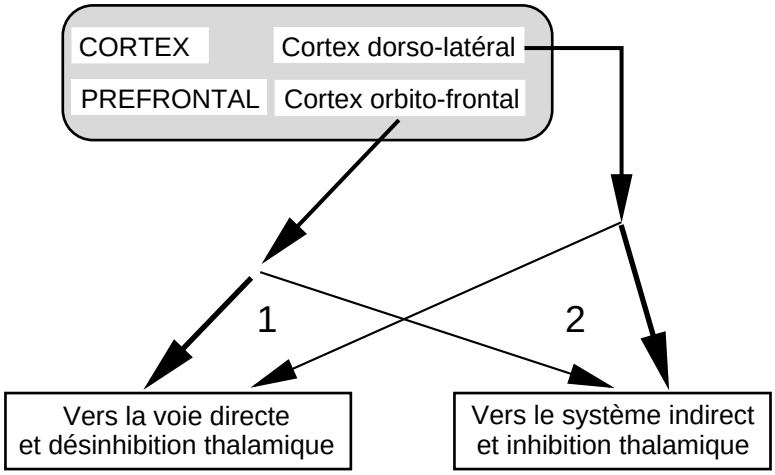


Figure 10.10 : Modèle reliant l'activité cérébrale des régions cortico-sous-corticales et les capacités des patients à résister à des symptômes obsessionnels compulsifs (d'après Baxter et coll., 1996)
Selon ce modèle simplifié, les efférences neurales provenant du cortex orbito-frontal activeraient préférentiellement le circuit direct des noyaux gris centraux (1), alors que celles provenant du cortex préfrontal latéral activeraient préférentiellement le système indirect des noyaux gris centraux (2). Ainsi, une activation orbito-frontale, mais également une hypoactivation des efférences du cortex préfrontal agissent toutes deux en abaissant l'inhibition sur le thalamus

Les auteurs proposent un lien entre les hyperactivités fronto-sous-corticales et l'existence d'une lutte anxieuse et d'une tentative d'inhibition des phénomènes obsessionnels. Dans les cas d'hypométabolisme frontal, ces capacités de résistance et de lutte contre les interférences que sont les phénomènes obsessionnels seraient moins importantes, voire abolies. Ce dernier mécanisme rendrait également compte de l'existence de manifestations obssessivo-compulsives comme celles signalées par Laplane et coll. (1989) dans les suites de lésions des noyaux gris, et qui étaient associées à une diminution du métabolisme de régions frontales.

Ces travaux ont donc le mérite de favoriser l'émergence de nouvelles hypothèses testables concernant le mode d'action des thérapeutiques, qu'elles soient pharmacologiques ou psychothérapeutiques (Brody et coll., 1998). À l'avenir, il paraît probable que l'IRM fonctionnelle sera l'examen de choix pour questionner ces différentes hypothèses, notamment chez l'adolescent. D'autre part, les données de plus en plus concordantes de la clinique devront être mieux prises en compte dans les études d'imagerie. Celles-ci indiquent clairement l'existence de sous-types de TOC et l'importance de certaines variables (âge de début des troubles, comorbidité neurologique et tics, TOC postinfection streptococcique, comorbidité anxieuse ou dépressive, antécédents familiaux, réponse thérapeutique...).

Anorexie mentale

Au cours de la phase de dénutrition accompagnant les épisodes d'anorexie mentale, des altérations de la morphologie cérébrale ont été signalées dès le début des années quatre-vingt (Sein et coll., 1981). Il s'agit essentiellement d'une augmentation du volume des ventricules cérébraux. Cet élargissement ventriculaire touche particulièrement le troisième ventricule, qui est proche des régions hypothalamiques impliquées dans les dérèglements hormonaux (aménorrhée...) contemporains des périodes anorexiques. Des élargissements des sillons corticaux ont également été signalés. Ces modifications morphologiques sont considérées comme la conséquence de la carence nutritionnelle, peut-être par le biais d'une diminution de la synthèse protéique. Elles ne sont pas expliquées par la seule déshydratation, puisqu'elles persistent après correction des carences hydro-électrolytiques (Golden et coll., 1996). Elles s'accompagnent d'une diminution de la consommation énergétique cérébrale globale, relativement marquée dans les régions pariétales (Delvenne et coll., 1999).

Les modifications morphologiques ont longtemps été considérées comme complètement réversibles sur une période moyenne de six mois à un an après le début de la renutrition. C'est pourquoi elles ont été nommées « pseudo-atrophies ». Cependant, les études initiales ont été réalisées soit avec des appareils d'imagerie ne permettant qu'une appréciation approximative de la matière grise (tomodensitométrie), soit une analyse non automatisée des

différents volumes cérébraux. Par ailleurs, l'influence de la chronicité de la condition anorectique n'a pas été étudiée.

Ainsi, il est probable que l'utilisation de techniques d'imagerie et d'analyse plus récentes de la morphologie cérébrale amène à reconsidérer le caractère de complète réversibilité des atrophies cérébrales constatées chez certaines patientes anorexiques. Par exemple, une équipe a récemment signalé la persistance d'un déficit de matière grise chez des anorexiques, après reprise de poids (Lambe et coll., 1997), et l'étude *postmortem* d'un cas d'anorexie d'issue fatale a montré une diminution du nombre d'épines neuronales et de la longueur des dentrites dans les lobes frontaux (Schönheit et coll., 1996). L'influence de la persistance d'anomalies cérébrales morphologiques et fonctionnelles sur le fonctionnement cognitif et sur le pronostic ultérieurs des patients est complètement inconnue.

Ces éléments justifient donc au moins un examen de la morphologie cérébrale au début des troubles anorexiques, si la dénutrition est importante et rapide, ainsi qu'au cours du bilan et du diagnostic différentiel, puisque certaines pathologies organiques de la région hypothalamo-hypophysaire (par exemple cranopharyngiomes) peuvent se révéler par des troubles alimentaires.

En conclusion, les interactions de plusieurs pathologies psychiatriques avec le développement et la maturation cérébrale semblent extrêmement probables, et l'imagerie est une clef pour les comprendre *in vivo*, de manière non invasive.

Les affections pour lesquelles un apport de la recherche en imagerie cérébrale est prévisible dès à présent concernent plusieurs affections psychiatriques. Dans certaines pathologies fréquentes, la recherche devrait concerner la validité d'une demande plus systématique d'IRM anatomiques ayant une visée de diagnostic différentiel ou de bilan des conséquences du trouble. Il s'agit des cas de retards mentaux, de la dyslexie, de l'autisme, des épilepsies temporales, des épisodes psychotiques résistants aux traitements usuels, des états confusionnels persistants, des troubles alimentaires (anorexie) au-delà d'une certaine gravité de la dénutrition, de certains types de toxicomanies de l'adolescent.

Une recherche plus physiopathologique pourrait concerner les techniques d'imagerie anatomo-fonctionnelle dans plusieurs troubles. Les affections psychotiques (schizophrénies) ou dépressives sont déjà en cours d'exploration par l'imagerie anatomo-fonctionnelle chez l'adulte, mais ces affections se constituent souvent chez le grand enfant ou l'adolescent ; or il existe très peu de travaux sur ces troubles au moment de leur installation chez le jeune. L'étude des altérations ou des déviations de la maturation cérébrale régionale au cours de ces troubles est une étape indispensable à la connaissance de leur physiopathologie.

De plus, des modifications du fonctionnement cérébral et des altérations des fonctions cognitives ont été mises en évidence dans l'autisme, certains troubles anxieux, comme le trouble obsessionnel-compulsif, ou encore dans des troubles attentionnels de l'enfant. L'approfondissement des connaissances concernant la mise en place et la maturation physiologique de certains systèmes neuro-cognitifs devrait contribuer à la recherche des mécanismes sous-tendant les déviations de certains comportements, plutôt qu'à expliciter un diagnostic. En ce sens, l'imagerie est susceptible de mettre en évidence des facteurs de vulnérabilité aux affections psychiatriques.

Une étape cruciale a été franchie récemment lorsque les développements informatiques ont permis de comparer quantitativement les données d'imagerie d'un individu à celles d'un groupe. L'organisation de collections d'images digitalisées, obtenues au cours de la maturation cérébrale de sujets pathologiques, est techniquement réalisable et conférerait une validité diagnostique aux comparaisons effectuées. Cette approche vaut pour l'autisme, le retard mental et tous les troubles mentaux neurodéveloppementaux.

Enfin, l'évaluation longitudinale des modifications constatées en imagerie et de leur évolution sous traitement peut constituer un moyen objectif d'évaluation des thérapeutiques utilisées. Des thérapeutiques plus spécifiques d'ensembles, ou de réseaux, de régions cérébrales pourraient ainsi être recherchées. Ces efforts de recherche se situent donc à un niveau tout à fait complémentaire des approches visant à mieux situer les troubles psychopathologiques dans l'histoire et l'environnement des patients.

BIBLIOGRAPHIE

ABELL FKM, ASHBURNER J, PASSINGHAM R, FRISTON K et coll. The neuroanatomy of autism : a voxel-based whole brain analysis of structural scans. N*euroreport*, 1999, **10** : 1647-51

ALLEN AJ, LEONARD HL, SWEDO SE. Case study : a new infectiontriggered, autoimmune subtype of pediatric ocd with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 307-311

ALLISON T, PUCE A, MCCARTHY G. Social perception from visual cues : role of the sts region. *Trends Cogn Sci* 2000, **4** : 267-278

ARTIGES E, MARTINOT JL, VERDYS M, ATTAR-LEVY D, MAZOYER B et coll. Altered hemispheric functional dominance during word generation in negative schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2000a, **26** : 711-723

ARTIGES E, SALAMÉ P, RECASENS C, POLINE JB, ATTAR-LEVY D et coll. Working memory control component in patients with schizophrenia : a pet study with random generation task. *Am J Psychiatr*, 2000b, **157** : 1517-9

BARON-COHEN S, RING HA, WHEELWRIGHT S, BULLMORE ET, BRAMMER MJ et coll. Social intelligence in the normal and autistic brain : an fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 1891-8

BAXTER LR, SCHWARTZ JM, BERGMAN KS, SZUBA MP, GUZE BH et coll. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1992, **49** : 681-689

BAXTER L, SAXENA S, BRODY AL, ACKERMANN RF, COLGAN M et coll. Brain mediation of obsessive-compulsive disorder symptoms : evidence from functional brain imaging studies in the human and nonhuman primate. *Sem Clin Neuropsychiat* 1996 : 32-47

BENKELFAT C, NORDAHL TE, SEMPLE WE, KING AC, MURPHY DL et coll. Local cerebral glucose metablic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1990, **47** : 840-848

BERMAN KF, TORREY F, DANIEL DG, WEINBERGER DR. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1992, **49** : 927-934

BERTHOZ S, LE CLEC'H G, BLAIR RJR, MARTINOT JL. Émotions : de la neuropsychologie à l'imagerie fonctionnelle. *Neurosciences et Psychiatrie* 2002a, sous presse

BERTHOZ S, ARTIGES E, VAN DE MOORTELE PF, POLINE JB, ROUQUETTE S et coll. Effect of impaired recognition and expression of emotions on frontocingulate cortices : an fMRI study of men with alexithymia. *Am J Psychiatry* 2002b, **159** : 961-967

BOLTON PF, GRIFFITHS PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997, **349** : 392-5

BRODY A, SAXENA S, SCHWARTZ J, STOESSEL P, MAIDMENT K et coll. Fdg-pet predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998, **84** : 1-6

BUSH G, LUU P, POSNER M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000, **4** : 215-222

BUSH G, FRAZIER JA, RAUCH SL, SEIDMAN LJ, WHALEN PJ et coll. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 1542-52

CHIRON C, RAYNAUD C, MAZIERE B, ZILBOVICIUS M, LAFLAMME L et coll. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 1992, **33** : 696-703

CHUGANI HT, MAZZIOTTA JC, ENGEL J JR, PHELPS ME. The lennox-gastaut syndrome : metabolic subtypes determined by 2-deoxy-2[18f]fluoro-d-glucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1987a, **1** : 4-13

CHUGANI HT, PHELPS ME, MAZZIOTTA JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987b, **22** : 487-97

CHUGANI HT, MULLER RA, CHUGANI DC. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev* 1996, **18** : 347-56

CLEGHORN JM, KAPLAN RD, SZECHTMAN B, SZECHTMAN H, BROWN GM. Neuroleptic drug effects on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 1990, **3** : 211-9

COURCHESNE E, YEUNG-COURCHESNE R, PRESS GA, HESSELINK JR, JERNIGAN TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules vi and vii in autism. *New Engl J Med* 1988, **21** : 1349-54

COYLE JT, OSTER-GRANITE ML, GEARHART JD. The neurobiologic consequences of down syndrome. *Brain Res Bull* 1986, **16** : 773-87

CRITCHLEY HD, DALY EM, BULLMORE ET, WILLIAMS SC, VAN AMELSVOORT T et coll. The functional neuroanatomy of social behaviour : changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000, **123** : 2203-12

DANIEL DG, WEINBERGER DR, JOWES DW, ZIGUN JR, COPPOLA R et coll. The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J neurosci* 1991, **11** : 1907-1917

DAVID AS, WOODRUFF PWR, HOWWARD R, MELLERS JD, BRAMMER M et coll. Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport* 1996, **7** : 932-936

DELVENNE V, GOLDMAN S, DEMAERTELAER V, LOSTRA F. Brain glucose meatabolism in eating disorders assessed by positron emission tomography. *Int J Eat Disord* 1999, **25** : 25-37

FLETCHER PC, FRITH CD, GRASBY P, FRISTON KJ, DOLAN RJ. Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. *J Neuroscience* 1996, **16** : 7055-7062

GAFFNEY GR, TSAI LY, KUPERMAN S, MINCHIN S. Cerebellar structure in autism. *Am J Dis Child* 1987, **12** : 1330-2

GALDERISI S, VITA A, ROSSI A, STRATTA P, LEONARDI M et coll. Qualitative mri findings in patients with schizophrenia : a controlled study. *Psychiatry Res* 2000, **98** : 117-26

GARBER HJ, RITVO ER. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autistic adults. *Am J Psychiatr* 1992, **149** : 245-7

GARREAU B, BRUNEAU N, MARTINEAU J, ROUX S, ZILBOVICIUS M et coll. Infantile autism. functional examinations. *Soins Psychiatr* 1992, **140-141** : 17-20

GHAZIUDDIN M, TSAI LY, EILERS L, GHAZIUDDIN N. Autism and herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 1992, **22** : 107-13

GIEDD JN, RAPOPORT JL, GARVEY MA, PERLMUTTER S, SWEDO SE. Mri assessment of children with obsessive compulsive disorder or tics associated with sptreptococcal infection. *Am J Psychiatr* 2000, **157** : 281-283

GILBERT AR, MOORE GJ, KESHAVAN MS, PAULSON AD, NARULA V et coll. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 449-456

GILLBERG C. Onset at age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 1986, **16** : 369-75

GOLDEN MH, ASHTARI M, KOHN MR, PATEL M, JACOBSON MS et coll. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr* 1996, **128** : 296-301

HOEHN-SARIC R, PEARLSON GD, HARRIS GJ, MACHLIN SR, CAMARGO EE. Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 1243-1245

HYND GW, SEMRUD-CLIKEMAN M, LORYS AR, NOVEY ES, ELIOPULOS D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 1990, **47** : 919-26

INSEL TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 739-744

KESHAVAN MS, MONTROSE DM, PIERRI JN, DICK E, ROSENBERG D et coll. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia : preliminary studies. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psych* 1997, **21** : 1285-1295

KLEIMAN MD, NEFF S, ROSMAN NP. The brain in infantile autism : are posterior fossa structures abnormal ? *Neurology* 1992, **42** : 753-60

KLINGBERG T, HEDEHUS M, TEMPLE E, SALZ T, GABRIELI JD et coll. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability : evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 2000, **25** : 493-500

LAMBE EK, KATZMAN DK, MIKULIS DJ, KENNEDY SH, ZIPURSKI RB. Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatr* 1997, **54** : 537-542

LAPLANE D, BAULAC M, PILLON B, PANAYOTOPOULOU-ACHIMASTOS I. Loss of psychic self-activation. Compulsive activity of obsessional type. Bilateral lenticular lesion (author's transl). *Rev Neurol* 1982, **138** : 137-41

LAPLANE D, LEVASSEUR M, PILLON B, DUBOIS B, BAULAC M et coll. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain* 1989, **112** : 699-725

LARSEN JP, HOIEN T, LUNDBERG I, ODEGAARD H. Mri evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain Lang* 1990, **39** : 289-301

LAWRIE SM, WHALLEY H, KESTELMAN JN, ABUKMEIL SS, BYRNE M et coll. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developping schizophrenia. *Lancet* 1999, **353** : 30-34

LIDDLE PF, FRISTON KJ, FRITH CD, HIRSCH T, JONES T et coll. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiat* 1992, **160** : 179-186

LUXENBERG JS, SWEDO SE, FLAMENT MF, FRIEDLAND RP, RAPOPORT J et coll. Neuroanotomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 1089-1093

MANES F, PIVEN J, VRANCIC D, NANCLARES V, PLEBST C et coll. An mri study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999, **11** : 470-4

MARTINOT JL, ALLILAIRE JF, MAZOYER BM, HANTOUCHE E, HURET JD et coll. Obsessive-compulsive disorder : a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Act Psychiat Scand* 1990, **82** : 233-242

MURAKAMI JW, COURCHESNE E, HAAS RH, PRESS GA, YEUNG-COURCHESNE R. Cerebellar and cerebral abnormalities in Rhett syndrome : a quantitative MR analysis. *Am J Roentgenol* 1992, **159** : 177-83

NORDAHL TE, BENKELFAT C, SEMPLE WE, GROSS M, KING AC, COHEN RM. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neupsychopharmacol* 1989, **2** : 23-28

OHNISHI T, MATSUDA H, HASHIMOTO T, KUNIHIRO T, NISHIKAWA M et coll. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000, **123** : 1838-44

PAILLERE-MARTINOT M, CACLIN A, ARTIGES E, POLINE JB, JOLIOT M et coll. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2001, **50** : 19-26

PERLMUTTER SJ, LEITMAN SF, GARVEY MA, HAMBURGER S, FELDMAN E et coll. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorders in childhood. *Lancet* 1999, **354** : 1153-1158

PETERSON BS, LECKMAN J, TUCKER D, SCAHILL L, STAIB L et coll. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 364-372

PIVEN J, NEHME E, SIMON J, BARTA P, PEARLSON G et coll. Magnetic resonance imaging in autism : measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry* 1992, **31** : 491-504

PIVEN J, SALIBA K, BAILEY J, ARNDT S. An MRI study of autism : the cerebellum revisited. *Neurology* 1997, **49** : 546-51

RAPOPORT JL, GIEDD JN, BLUMENTHAL J, HAMBURGER S, JEFFRIES N et coll. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia : alongitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 649-654

RING HA, BARON-COHEN S, WHEELWRIGHT S, WILLIAMS SC, BRAMMER M et coll. Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism : a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain* 1999, **122** : 1305-15

RUBIA K, OVERMEYER S, TAYLOR E, BRAMMER M, WILLIAMS SC, SIMMONS A, BULLMORE ET. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control : a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 891-6

RUMSEY JM, ANDREASON P, ZAMETKIN AJ, AQUINO T, KING AC et coll. Failure to activate the left temporoparietal cortex in dyslexia. An oxygen 15 positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1992, **49** : 527-34

SAXENA S, BRODY A, MAIDMENT K, DUNKIN J, COLGAN M et coll. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1999, **21** : 683-693

SCHÖNHEIT B, MEYER U, KUCHINKE J, SCHULTZ E, NEUMÄRKER KJ. Morphological investigations on lamina-v-pyramidal neurons in frontal cortex of a case with anorexia nervosa. *J Brain Res* 1996, **37** : 269-280

SCHULTZ RT, GAUTHIER I, KLIN A, FULBRIGHT RK, ANDERSON AW et coll. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 331-40

SCHWEITZER JB, FABER TL, GRAFTON ST, TUNE LE, HOFFMAN JM, KILTS CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatr* 2000, **157** : 278-80

SEIN P, SEARSON S, NICOL AR, HALL K. Anorexia nervosa and pseudo-atrophy of the brain. *Br J Psychiatr* 1981, **139** : 257-258

SHAYWITZ BA, SHAYWITZ SE, PUGH KR, CONSTABLE RT, SKUDLARSKI P et coll. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995, **373** : 607-609

SILBERSWEIG DA, STERN E, FRITH CD, CAHILL C, HOLMES A et coll. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995, **378** : 176-179

SOWELL ER, THOMSON PM, COLIN JH, JERNIGAN TL, TOGA AW et coll. In *vivo* evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience* 1999, **2** : 859-861

STERN E, SILBERSWEIG DA, CHEE KY, HOLMES A, ROBERTSON MM et coll. A functional neuroanatomy of tics in tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 741-748

SWEDO SE, SCHAPIRO MB, GRADY CL, CHESLOW DL, LEONARD HL et coll. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obssessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1989, **46** : 518-523

SWEDO SE, PIETRINI P, LEONARD HL, SCHAPIRO-MB, RETTEW DC et coll. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder : revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiat* 1992, **49** : 690-694

THOMAS MA, KE Y, LEVITT J, CAPLAN R, CURRAN J et coll. Preliminary study of frontal lobe 1h-MR spectroscopy in childhood – onset schizophrenia. *JMRI* 1998, **8** : 841-846

VAIDYA CJ, AUSTIN G, KIRKORIAN G, RIDLEHUBER HW, DESMOND JE et coll. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder : a functional magnétique resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 14494-14499

WAHLUND LO, AGARTZ I, SAAF J, WETTERBERG L, MARIONS O. MRI in psychiatry : 731 cases. *Psychiatry Res* 1992, **45** : 139-140

WEINBERGER DR. Brain disease and psychiatric illness : when should a psychiatrist order a ct scan ? *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1521-1527

WEINBERGER DR, BERMAN KF, ILLOWSKY BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III : a new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiat* 1988, **48** : 609-615

WOODRUFF P, BRAMMER M, MELLERS J, WRIGHT I, BULLMORE S et coll. Auditory hallucinations and perception of external speech. *Lancet* 1995, **346** : 1035-1036

WRIGHT IC, RABE-HESKETH S, WOODRUFF P, DAVID A, MURRAY RM et coll. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 16-25

XIBERAS X, MARTINOT JL, MALLET L, ARTIGES E, LOC'H C et coll. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001, **179** : 503-508

ZILBOVICIUS M, GARREAU B, SAMSON Y, REMY P, BARTHELEMY C et coll. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 248-52

ZILBOVICIUS M, BODDAERT N, BELIN P, POLINE JB, REMY P et coll. Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a pet study. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1988-93

III

Approche clinique

11

Autisme et troubles envahissants du développement

Dans les troubles sévères du développement connus désormais sous le terme générique de troubles envahissants du développement (TED), la forme principale est l'autisme infantile, mais les TED englobent des syndromes voisins de l'autisme qui s'en différencient par des profils de développement ou une sévérité globale différents. Comme l'élargissement du concept d'autisme à la catégorie des TED est relativement récent, les travaux sont plus nombreux et les résultats des recherches plus robustes pour l'autisme infantile proprement dit que pour les TED. Dans la suite du texte, le concept diagnostique précis sera utilisé là où les études semblent s'appliquer plus particulièrement à un sous-groupe donné.

Définition et aspects diagnostiques

L'autisme infantile a été décrit pour la première fois par le psychiatre américain L. Kanner en 1943, qui publia une série de onze observations cliniques détaillées d'enfants âgés de 2 à 8 ans. Ces enfants présentaient pour la plupart des difficultés profondes de la communication et du langage (écholalie), des relations interpersonnelles et de l'affectivité (retrait social), et des activités de jeu (manque d'imagination, activités répétitives et stéréotypées, tendances obsessionnelles). Kanner (1943), frappé par le début extrêmement précoce des premiers symptômes au cours du développement, parla de « perturbation innée du contact affectif », indiquant ainsi l'importance des facteurs constitutionnels dans le tableau clinique. Parallèlement, il décrivit aussi certaines caractéristiques de personnalité chez les parents, comprenant des tendances à la rationalisation et à l'intellectualisation, des tendances obsessionnelles et une certaine froideur affective. À peu près au même moment, et sans qu'il ait eu connaissance des travaux de Kanner, un médecin autrichien du nom d'H. Asperger décrivit un syndrome qui comportait certaines caractéristiques communes avec l'autisme infantile (Asperger, 1944). En fait, on retrouve dans la littérature médicale antérieure des descriptions de cas cliniques qui ressemblent de près aux syndromes décrits par Kanner et Asperger dans les années 1940 (voir, par exemple, Ssucharewa et Wolff, 1996).

Le choix par Kanner du terme d'autisme pour désigner son syndrome clinique établit un pont de fait entre ce syndrome et la schizophrénie, puisque le terme d'autisme était employé dans la littérature psychiatrique depuis le début du siècle pour décrire, à la suite du médecin suisse Bleuler (1911), le repli sur soi observé dans cette psychose chronique. Kanner se persuada de plus en plus qu'il existait une continuité entre les deux syndromes. Il s'ensuivit une prolifération de labels diagnostiques variés recouvrant des tableaux cliniques comprenant des similarités plus ou moins grandes avec l'autisme infantile initialement décrit : autisme primaire, autisme secondaire, autisme organique, autisme encapsulé, psychose symbiotique, schizophrénie infantile, psychose infantile, psychose précoce, parapsychose, prépsychose, dysharmonie psychotique... Dans les nosographies utilisées dans les années cinquante et soixante, les troubles autistiques restaient classifiés dans la catégorie « psychose ou schizophrénie ». Dès 1960, des auteurs anglais entreprirent d'étudier plus systématiquement ces tableaux cliniques et commencèrent à définir des critères diagnostiques plus précis (Creak, 1963 ; Rutter, 1970). En 1971, l'étude clé de Kolvin (1971) permit d'établir une différence nette entre la schizophrénie de l'enfant et les troubles autistiques du développement. Ainsi, les schizophrénies survenant chez l'enfant (un phénomène très rare) apparaissaient presque tout le temps après l'âge de 5 ans pour les premiers symptômes, touchaient autant de garçons que de filles, présentaient une sémiologie largement analogue à la forme adulte (avec troubles de la pensée, idées délirantes, hallucinations...). Elles étaient associées à une histoire familiale de schizophrénie, répondaient aux traitements neuroleptiques et évoluaient par poussées avec des périodes de rémission. À l'inverse, les troubles autistiques avaient un début plus précoce, concernaient plus souvent des garçons, étaient associés à des troubles spécifiques du développement du langage et à des troubles cognitifs, et avaient des caractéristiques évolutives et thérapeutiques différentes de celles des schizophrénies.

Des critères diagnostiques formels, proposés par Rutter, furent incorporés dans la CIM-9 (*World health organization*, Anonyme, 1978). Dans le DSM-III (*American psychiatric association*, Anonyme, 1980), le terme de trouble envahissant du développement (TED), introduit pour la première fois dans les nosographies en 1980, mettait en valeur la nature développementale de ce groupe de troubles, le différenciant du groupe des états psychopathologiques (comme la schizophrénie ou les troubles maniaco-dépressifs) qui apparaissent à l'adolescence ou à l'âge adulte, après une période non équivoque de développement normal, et impliquent une rupture du contact avec la réalité au cours de l'épisode morbide. L'absence de symptômes psychotiques est d'ailleurs devenue un critère diagnostique des TED. Reflétant ces changements conceptuels, le *Journal of autism and childhood schizophrenia* deviendra en 1978 le *Journal of autism and developmental disorders*. En 1987, le DSM-III-R simplifia et ordonna les critères diagnostiques des TED selon un ensemble de 16 critères et un algorithme unique ; une catégorie « autisme atypique » était cependant prévue pour les cas ne remplissant pas tout à fait les critères ainsi définis.

Dans les années soixante-dix et quatre-vingt, l'accumulation d'études longitudinales, biologiques, neuropsychologiques, thérapeutiques et génétiques permit de mieux définir les contours phénoménologiques des syndromes autistiques à différentes étapes du développement et d'établir la validité de ce syndrome vis-à-vis d'autres troubles du développement (comme les troubles du langage ou le syndrome de Rett). Dans une étude multicentrique associant une vingtaine de centres experts, les différents systèmes diagnostiques existants (DSM-III et DSM-III-R) ou proposés (CIM-10 et DSM-IV) ont été comparés sur un grand échantillon de patients (Volkmar et coll., 1994). Les résultats permirent d'enraciner les décisions nosographiques et les algorithmes diagnostiques actuels dans des études empiriques solides.

Le diagnostic de trouble envahissant du développement (TED) est fait entièrement sur la base d'une observation développementale détaillée sans tenir compte des facteurs médicaux et/ou génétiques qui peuvent occasionnellement être associés (de manière causale ou non) au syndrome. Les TED comprennent actuellement différentes sous-catégories diagnostiques (DSM-IV et CIM-10). À côté du trouble autistique qui en représente la forme centrale, différentes sous-catégories diagnostiques ont été séparées :

- autisme atypique (dans le DSM-IV, cette catégorie est incluse dans la catégorie TED NS) ;
- syndrome d'Asperger ;
- trouble désintégratif de l'enfance ;
- TED NS (non spécifié) ;
- syndrome de Rett : bien qu'étant très différent de l'autisme pour la plupart des aspects cliniques et étiologiques (Amir et coll., 1999), ce syndrome a été maintenu dans le cadre des TED au sein de la CIM-10 tout simplement parce qu'il fait partie du diagnostic différentiel de l'autisme, notamment chez les filles entre les âges de 6 mois et 3 ans.

L'autisme est actuellement défini par un ensemble de cinq critères. Trois critères concernent la nature des anomalies du développement observées, le quatrième est un critère d'âge de début ou d'apparition des premiers symptômes, tandis que le dernier est un critère d'exclusion fondé sur le diagnostic différentiel. L'autisme implique des troubles qualitatifs du développement dans trois domaines majeurs du développement qui sont : le développement du langage et de la communication, le développement des relations sociales, et le développement des activités de jeu, de l'imagination et des centres d'intérêt. L'accent mis sur la nature qualitative des anomalies du développement dans l'autisme est important et renvoie à une différenciation entre les notions de retard et de déviance pour caractériser le développement autistique. Un retard d'importance variable peut être observé dans le développement de fonctions importantes, mais ce qui définit l'autisme est la notion de déviance dans le développement : les compétences, à quelque niveau qu'elles se situent chez un enfant à un moment donné, ne sont pas utilisées de manière fonctionnelle une fois pris en compte le retard de développement. Ainsi, le

retard d'apparition du langage est la règle chez l'enfant autiste jeune, mais le retard de langage n'est pas pathognomonique de l'autisme (des retards d'apparition du langage sont observés dans un grand éventail de troubles non autistiques du développement). Cependant, l'enfant autiste ne compense pas son absence de langage par les moyens habituels utilisés par les enfants pour communiquer avant que le langage soit établi. Ainsi, l'enfant autiste n'utilise pas de gestes pour se faire comprendre, ne pointe pas ce qui l'intéresse pour le montrer à ses parents, et ses stratégies pour communiquer avec son entourage sont souvent difficiles à comprendre. En somme, le trouble atteint l'ensemble des fonctions de communication, et pas seulement le langage. Quelques années plus tard, le même enfant peut fort bien apprendre à parler, mais des anomalies dans l'utilisation du langage pour communiquer persisteront vraisemblablement. Ainsi, l'enfant parlera aux autres de ce qui l'intéresse, sans s'assurer que son interlocuteur est intéressé par cette conversation ou que c'est le bon moment pour l'avoir. Il ne saisira pas les multiples indices, verbaux et non verbaux, que les locuteurs utilisent pour réguler l'échange conversationnel, prendre leur tour de parole, et construire la conversation d'une manière réciproque et mutuellement intéressante. En d'autres termes, le niveau absolu de développement du langage compte moins pour le diagnostic de l'autisme que les profondes difficultés à utiliser les outils communicatifs pour permettre et réguler la communication avec autrui.

Quant aux relations sociales, elles sont profondément altérées chez la personne autiste, et associent des symptômes qui vont de l'absence de regard et de sourire social, d'un repli sur soi, d'un manque marqué d'affection pour les autres ou d'émotions paradoxales, à des anomalies plus subtiles comprenant des difficultés durables à initier et à maintenir des relations interpersonnelles et des amitiés.

Les intérêts et activités de jeu des enfants autistes sont marqués par l'absence d'imagination. Les objets sont souvent manipulés de manière répétitive, sans scénario et jeu symbolique, et sans essayer d'incorporer les autres dans le jeu. Ces enfants sont particulièrement ritualisés sur différents aspects de la vie quotidienne (prendre exactement la même route chaque jour, manger uniquement des céréales d'une certaine forme et/ou d'une certaine marque, s'habiller dans un certain ordre…). Ils imposent parfois des contraintes analogues à leur environnement physique (les objets doivent être strictement à la même place…) ou personnel (porter toujours exactement la même tenue vestimentaire, ou mettre un pli parfait et précis sur les chaussettes…). Ils peuvent être attachés à des objets insolites (bouts de métal…), et sont souvent fascinés par des appareils ou objets inhabituels (machines à laver, radiateurs, plomberie…). Plus tard, certains d'entre eux présentent des centres d'intérêt restreints (routes, horaires de train…) auxquels ils consacrent beaucoup de temps et souvent tout leur temps. Le caractère anormalement intense de ces activités, leur relative fixité dans le temps, et leur absence de composante sociale, les différencient des passions normales. Des stéréotypies motrices et des réactions

sensorielles inhabituelles sont souvent observées. Les critères diagnostiques du trouble autistique, tels qu'ils apparaissent dans le DSM-IV, figurent dans le tableau 11.I.

Tableau 11.I : Critères diagnostiques du trouble autistique (d'après le DSM-IV)

A. Un total de 6 (ou plus) parmi les éléments décrits en (1), (2) et (3), dont au moins 2 de (1), 1 de (2) et 1 de (3) :

(1) altération qualitative des interactions sociales, comme en témoignent au moins 2 des éléments suivants :

(a) altération marquée dans l'utilisation, pour réguler les interactions sociales, de comportements non verbaux multiples, tels que le contact oculaire, la mimique faciale, les postures corporelles, les gestes

(b) incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement

(c) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs, ses intérêts ou ses réussites avec d'autres personnes (par exemple, il ne cherche pas à montrer, à désigner du doigt ou à apporter les objets qui l'intéressent)

(d) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle

(2) altération qualitative de la communication, comme en témoigne au moins un des éléments suivants :

(a) retard ou absence totale de développement du langage parlé (sans tentative de compensation par d'autres modes de communication, comme le geste ou la mimique)

(b) chez les sujets maîtrisant suffisamment de langage, incapacité marquée à engager ou à soutenir une conversation avec autrui

(c) usage stéréotypé et répétitif du langage, ou langage idiosyncrasique

(d) absence d'un jeu de « faire semblant » varié et spontané, ou d'un jeu d'imitation sociale correspondant au niveau du développement

(3) caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités, comme en témoigne au moins 1 des éléments suivants :

(a) préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêts stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation

(b) adhésion apparemment inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels

(c) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs (par exemple, battements ou torsions des mains ou des doigts, mouvements complexes de tout le corps)

(d) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets

B. Retard ou caractère anormal du fonctionnement, débutant avant l'âge de 3 ans, dans au moins un des domaines suivants :

(1) interactions sociales

(2) langage nécessaire à la communication orale

(3) jeu symbolique ou d'imagination

C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par le diagnostic de Syndrome de Rett ou de Trouble désintégratif de l'enfance.

Études longitudinales

Lotter (1978) dans une synthèse des résultats de 25 études longitudinales conclut qu'environ 10 % seulement des sujets acquièrent un degré d'autonomie et d'adaptation sociale raisonnable. Le rôle positif de l'accès à l'éducation (par opposition à l'institutionnalisation) fut noté dès 1973 par Kanner. Depuis

1980, l'amélioration des résultats observée dans les études longitudinales (Howlin et Goode, 1998) est généralement attribuée par les auteurs à une meilleure prise en charge des enfants autistes et au développement de systèmes d'éducation spécialisée et de services appropriés pour ces jeunes au fil des dernières décennies.

Dans son étude de 1973 sur 96 sujets autistes devenus adultes (parmi lesquels les 11 enfants décrits dans son article de 1943), Kanner souligna, comme Eisenberg (1956), l'importance pronostique du développement du langage et d'un bon fonctionnement intellectuel tout en remarquant l'importante variabilité dans les évolutions observées. La valeur prédictive du développement du langage autour de l'âge de 5 ans, et d'un niveau intellectuel satisfaisant (QI > 55-60) fut confirmée dans plusieurs études plus récentes (Chung et coll., 1990 ; Gillberg et Steffenburg, 1987 ; Kobayashi et coll., 1992). De même, la présence d'îlots de compétence chez les autistes (compétences informatiques ou mathématiques, connaissances encyclopédiques dans certains domaines ultraspécialisés) semble permettre à certains individus de trouver plus facilement un rôle social et une niche dans le monde du travail. Plusieurs études ont rapporté une évolution plus défavorable chez les filles (Howlin et Goode, 1998).

Si l'adolescence apporte des changements positifs dans certains cas, une petite proportion d'adolescents autistes connaît une détérioration aux alentours de la puberté avec perte de certains acquis et troubles du comportement. Les mécanismes de cette détérioration sont mal compris.

Quelques études (Rumsey et coll., 1985 ; Szatmari et coll., 1989 ; Venter et coll., 1992) se sont centrées sur des autistes de haut niveau, qui atteignent souvent de bonnes capacités de communication bien que certaines bizarreries dans l'utilisation du langage et la façon de communiquer persistent. Si certaines personnes autistes peuvent parfois poursuivre avec succès des études secondaires et universitaires, normalement sanctionnées par des diplômes, elles occupent ensuite des emplois qui ne sont souvent pas à la hauteur de leurs qualifications (par exemple, ranger des livres dans les bibliothèques...) avec peu de contacts sociaux. Même chez ces sujets, l'isolement social est fréquent, avec peu d'amitiés en dehors de contextes organisés et une absence de relations intimes et amoureuses (Grandin, 1995 ; Williams, 1992 et 1994).

En France, une étude a été menée sur 49 adolescents et jeunes adultes (âge moyen de 15,5 ans) très déficitaires (67 % employaient des vocalisations combinées ou non à des gestes ou signes simples, 59 % n'avaient aucune relation sociale avec leurs pairs, 80 % ne savaient ni lire, ni écrire, ni compter) (Fombonne, 1995). Comparés à des sujets non autistes ayant un sévère retard intellectuel ou à des sujets avec d'autres troubles psychiatriques du même âge, les jeunes autistes avaient significativement plus de troubles du comportement et un ajustement social bien moins bon. Au suivi à deux ans, les gains de compétence observés chez les sujets autistes étaient marginaux.

L'incidence des troubles psychiatriques à l'âge adulte chez les sujets autistes a été examinée dans quelques études, malgré les difficultés d'évaluation que cela pose chez les sujets sans langage. La présence de syndromes schizophréniques est décrite dans quelques études de cas (Petty et coll., 1984 ; Clarke et coll., 1989 ; Sverd et coll., 1993), mais cette éventualité paraît très rare et ces études ne permettent pas de conclure à une éventuelle augmentation du risque de schizophrénie chez les autistes. Sur de plus grands échantillons, des travaux ont montré un risque de schizophrénie voisin de 0,5 % parmi des personnes autistes, soit un risque similaire à celui de la population générale (Volkmar et Cohen, 1991 ; Chung et coll., 1990). Les troubles psychiatriques plus communs, comme l'anxiété et la dépression, paraissent eux plus fréquents, notamment à l'adolescence et chez les sujets de haut niveau qui ont été le plus étudiés (Tantam, 1988 ; Wing, 1981 ; Rumsey et coll., 1985 ; Wolff et Chick, 1980), sans qu'il soit toutefois possible de tirer des conclusions définitives, car ces études sont en général fondées sur des échantillons sélectionnés dans des centres de soins. Il ne semble pas exister d'augmentation statistique de la criminalité chez les personnes autistes (Ghaziuddin et coll., 1991).

Troubles médicaux associés

Il n'y a pas de signes physiques constamment associés à l'autisme. Des troubles médicaux pouvant avoir un rôle étiopathogénique dans le syndrome autistique sont retrouvés chez certains enfants. Parmi eux, deux troubles d'origine génétique montrent une forte association avec l'autisme : la sclérose tubéreuse ou maladie de Bourneville, et le syndrome du X fragile. Cependant, parmi les enfants autistes, leur fréquence demeure faible, de l'ordre de 1 % et 3-4 % respectivement (Fombonne, 2002a). D'autres troubles encore plus rares (phénylcétonurie, rubéole congénitale, insuffisance motrice cérébrale...) ont été décrits dans la littérature. Au total, la proportion d'enfants autistes chez lesquels un trouble médical potentiellement causal est retrouvé ne semble pas excéder 6 % à 10 % (Fombonne, 2002a ; Rutter et coll., 1994). Ce taux n'inclut pas certains handicaps sensoriels, tels que la surdité et la cécité, dont les taux sont estimés aux environs de 3 % et 1 %, respectivement, ni l'épilepsie, qui survient avec une fréquence élevée, avec souvent un début à l'adolescence, chez environ 20 % à 30 % des sujets (Deykin et MacMahon, 1979 ; Volkmar et Nelson, 1990). Les crises comitiales tendent à être plus fréquentes dans le groupe des sujets autistes les plus retardés. L'épilepsie est une source importante de morbidité et de mortalité dans les populations autistes. Les types d'épilepsie rencontrés sont variés, et il ne semble pas y avoir de localisation préférentielle des foyers épileptogènes. Des anomalies à l'électroencéphalogramme (EEG) sans crises d'épilepsie sont aussi rapportées dans une proportion (20 %-30 %) élevée de sujets, sans qu'un profil EEG particulier ait pu être identifié (Tuchman et Rapin, 1997). L'absence d'élévation d'incidence de manifestations épileptiques chez les apparentés de proposants autistes suggère que le risque d'épilepsie dans l'autisme n'est pas conféré par

des facteurs génétiques ; quelques études chirurgicales ou en imagerie cérébrale semblent indiquer une association entre l'épilepsie et l'existence de zones de dysgenésie corticale. Les enfants autistes qui régressent au cours de leur développement (notamment au cours de leur seconde année de vie) n'ont pas plus de risque d'épilepsie, bien que la fréquence des EEG anormaux soit élevée dans ce sous-groupe (Tuchman et Rapin, 1997), reflétant probablement un développement cérébral anormal à cette période particulière de la vie.

Aspects thérapeutiques

Depuis trente ans, les principes du traitement de l'autisme et des troubles apparentés sont essentiellement fondés sur la mise en place de méthodes éducatives spécifiques, qui tiennent compte des déficits développementaux caractéristiques du trouble. Le but des approches éducatives dans l'autisme est de permettre à l'enfant de réaliser au mieux son potentiel et de favoriser son indépendance et son intégration dans la société, tout en diminuant l'incidence des handicaps secondaires.

Toute intervention pour aider l'enfant ou l'adolescent autiste à se développer doit être guidée par une compréhension du syndrome, dérivant des connaissances scientifiques et de leur mise à jour régulière. Quels que soient les principes directeurs du programme éducatif, la stratégie consiste toujours à organiser et à structurer l'environnement (matériel et humain) pour optimiser l'apprentissage de nouvelles compétences chez ces enfants. L'élevage et l'éducation de ces enfants requièrent des savoir-faire spéciaux qui ne font pas partie du répertoire ordinaire des compétences parentales, et qui vont même souvent au-delà des techniques régulièrement enseignées dans les cursus traditionnels de formation professionnelle. L'efficacité des interventions dépend de la disponibilité et de la formation adéquate de professionnels compétents et organisés dans des services accessibles.

Les principes des traitements éducatifs visent à améliorer les compétences communicatives de l'enfant, en développant son langage, et en utilisant différents systèmes pour augmenter les capacités communicatives (signes, *picture exchange communication system*, symboles visuels, gestes...). La promotion des interactions sociales est une autre composante fondamentale du programme éducatif, en favorisant l'émergence de compétences sociales (contact oculaire, prendre son tour, reconnaître et exprimer des émotions...) lors d'interactions très structurées entre l'enfant et un adulte qui montre et apprend à l'enfant comment organiser cet échange. Secondairement, ces compétences sont progressivement transférées dans d'autres relations dyadiques, dans des milieux plus écologiques et naturels, et enfin avec les pairs de même âge dans des groupes plus larges. La réduction des activités routinières, stéréotypées et obsessionnelles est un troisième volet de l'intervention, de

façon à limiter le temps passé par l'enfant dans des activités répétitives marquées par l'isolement social, l'absence de référence aux autres et d'observation de l'environnement matériel et humain qui, à cet âge, est une source importante d'informations nécessaires au développement. La réduction des problèmes de comportement, lorsqu'ils apparaissent, est facilitée par les techniques d'analyse fonctionnelle du comportement problématique et par les programmes de modification comportementale. Un but important est de faciliter le développement cognitif en aidant l'enfant à se concentrer sur des tâches et des jeux, en facilitant l'imitation, l'utilisation fonctionnelle des jeux et objets, et en promouvant les jeux symboliques et sociaux.

De nombreuses techniques sont disponibles pour organiser le programme éducatif de l'enfant. Des instruments d'évaluation standardisés (tels que le *psychoeducational profile* ou PEP) sont nécessaires pour la programmation éducative individualisée. Le programme éducatif doit être individualisé, en soutenant dans le court terme les compétences émergentes, et en réévaluant périodiquement les acquis et les besoins nouveaux. La collaboration étroite avec le milieu familial est une caractéristique de toutes les interventions éducatives, qui vise notamment à faciliter la généralisation des compétences à des contextes variés, ce qui est souvent difficile pour ces enfants. En outre, une collaboration effective entre professionnels et familles permet de réduire le niveau de stress de ces dernières, et de mener une vie familiale aussi harmonieuse que possible où chaque membre de la famille (en particulier les frères et sœurs) peut s'épanouir normalement. Plus de détails sur les interventions éducatives peuvent être trouvés dans de nombreux articles et ouvrages (Rutter, 1985 ; Howlin, 1998 ; *National research council*, Anonyme, 2001).

Interventions éducatives précoces pour l'autisme

En raison de l'impact au long cours de l'autisme sur le développement de l'enfant, de très nombreuses études ont été entreprises depuis trente ans pour évaluer l'impact des mesures éducatives sur le développement de jeunes enfants souffrant de troubles envahissants du développement. Ces études appartiennent à deux grandes catégories. La première est celle des études ayant évalué l'impact de mesures éducatives ou d'interventions comportementales spécifiques destinées à améliorer une fonction, favoriser l'émergence de certaines compétences ou réduire l'incidence de comportements interférant avec les apprentissages. Par exemple, des études ont évalué différentes méthodes pour favoriser le développement du jeu symbolique, augmenter les interactions avec les pairs dans des contextes naturels de vie (Strain et coll., 1995), augmenter les capacités de communication (Bondy et Frost, 1994) ou réduire les problèmes de comportement (Iwata et coll., 1994). Ces études ont en général été menées par des psychologues et ont souvent reposé sur de relativement petits échantillons ; il s'agissait parfois d'études de cas uniques dans lesquelles les mesures sont répétées plusieurs fois, avant et après l'intervention dont on veut mesurer l'effet (protocoles ABAB, dans lesquels A représente la

phase d'attente ou de non-intervention et B la phase d'intervention ou de traitement). Leurs résultats souvent éloquents ont permis d'affiner les techniques éducatives utilisées à travers le monde pour l'éducation des enfants autistes. Ces études ont été revues en détail dans des synthèses récentes de la littérature (*National research council*, 2001 ; Koegel et Koegel, 1995).

La deuxième catégorie est celle des programmes éducatifs au complet, qui combinent des techniques variées appliquées dans des séquences particulières en fonction de l'enfant, du niveau de développement, et du milieu (maison ou école) où ces traitements sont administrés. Le but de ces programmes éducatifs est de réduire l'ensemble des handicaps associés à l'autisme et de promouvoir un développement le plus harmonieux possible dans les secteurs de la communication, des relations sociales, du jeu, tout en améliorant l'adaptation de la personne autiste à son environnement et en augmentant sa qualité de vie. Les buts de ces programmes sont donc plus globaux, et visent à améliorer dans son ensemble le pronostic à long terme de l'autisme.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 11 études ayant examiné l'impact sur le développement d'enfants avec des TED de programmes éducatifs intensifs. Les caractéristiques principales des protocoles et échantillons de ces études sont résumées dans le tableau 11.II. Ces études, difficiles à mener sur le terrain, concernent typiquement des échantillons de petite taille. Un certain nombre de programmes (*National research council* 2001), très respectés dans le milieu professionnel et par les familles, tels que le programme TEACCH (*Treatment and education of autistic and communication handicapped children*) de Caroline du Nord, n'ont pas, à ce jour, fourni d'évaluation systématique de leurs résultats globaux en tant que programmes éducatifs complets.

La première évaluation systématique d'un programme d'intervention précoce pour l'autisme a été faite par Lovaas, en 1987. L'influence particulière de ce programme depuis quinze ans mérite qu'on décrive avec détails son histoire. Les résultats de cette étude ont été publiés dans deux articles décrivant les résultats immédiats du traitement (Lovaas, 1987) et ceux du suivi ultérieur de l'échantillon (McEachin et coll., 1993). L'étude fut conduite à UCLA (*University of California Los Angeles*) sur des enfants évalués initialement par des cliniciens indépendants de ce projet et ayant une expertise reconnue dans le domaine des TED. Le groupe expérimental a été comparé à deux groupes contrôles, l'un avec traitement actif, mais de moindre intensité, le second recevant le traitement habituel des services publics locaux. Tous les enfants étaient d'âge chronologique et mental comparable dans les trois groupes. Il est important de noter que l'étude n'était *pas* randomisée. Le traitement expérimental impliquait une intervention intensive, d'au moins 40 heures par semaine, par un thérapeute intervenant en face à face avec l'enfant, d'une durée minimale de deux ans, et commençant à la maison. Les interventions étaient fondées sur les principes du conditionnement opérant, utilisant le renforcement, mais aussi des méthodes aversives, pour enseigner une gamme de compétences cognitives, communicatives, sociales, adaptatives, selon une

Tableau 11.II : Études sur l'intervention précoce intensive : caractéristiques des protocoles et des échantillons

Références	N, Âge moyen (étendue ou SD)	Diagnostic	QI ou âge mental moyen	Appariement/Variable d'appariement	Protocole/Groupe contrôle
Anderson et coll., 1987	14 43 mois (18-64)	Autisme ou apparenté	Âge mental : 24,5 mois	Non	Pré-post contraste/pas de groupe contrôle
Birnbauer et Leach, 1993	9 *vs* 5 39 mois	Autisme, TED	Âge mental : 24/18 mois	Oui/QI, langage, comportement adaptatif	Traités *vs* non traités
Fenske et coll., 1985	9 *vs* 9 49 mois	Autisme	Inconnu	Non	Jeunes *vs* enfants plus âgés (101 mois)
Harris et coll., 1990	5 *vs* 5 57 mois (49-66)	Autisme	QI : 66	Oui/âge, CARS, QI, PPVT	Pré-post contraste/groupe contrôle normal
Hoyson et coll., 1984	6 40 mois	Autisme ou apparenté	Inconnu	Non	Pré-post contraste/pas de groupe contrôle
Jocelyn et coll., 1998[1]	16 *vs* 19 43 mois (SD : 9,2) /44 mois (SD : 9)	Autisme, TED	QI : 58,4/67,1	Oui/CARS, QI, classe sociale, âge	Traité *vs* non traité
Lovaas, 1987	19 *vs* 19 35 mois (24-46)	Autisme	QI : 53/46	Oui/âge, PMA, comportements	Intensif (40 h/sem) *vs* basse intensité (10 h/sem) *vs* contrôles sans intervention spécifique
Ozonoff et Cathcart, 1998	11 *vs* 11 53/53 mois (31-69)	Autisme	Niveau de fonctionnement au PEP-R d'environ 23 mois (SD : 6,8)	Oui/âge, CARS, PEP-R et intervalle de temps entre les évaluations	Traités *vs* non traités
Rogers et Di Lalla, 1991	49 *vs* 27 46 mois (SD : 10)	Autisme, TED	QI non verbal : 70,3 (SD : 23) QI verbal : 44 Contrôles QI verbal : 64 ; non verbal : 86	Oui/âge, développement, niveaux	Autistes *vs* enfants avec problèmes de comportement
Sheinkopf et Seigel, 1998	11 *vs* 11 3,8 mois (SD : 6,2) /35,3 mois (SD : 5,5)	Autisme, TED	QI : 63 (SD : 27,4)/61,7 (SD : 20,2)	Oui/âge, âge mental, sous-type diagnostique, durée du traitement	Intensif (total de 27 h/sem) *vs* moins intensif (11,1 h/sem) et sans intervention comportementale spécifique
Smith et coll., 2000[1]	15 *vs* 13 36 mois (SD : 6)	Autisme, TED	50,5/50,7 (contr.)	Oui/type diagnostique, QI	Traitement intensif individuel comportemental *vs* intervention éducative des parents

[1] : étude randomisée ; TED : Troubles envahissants du développement ; QI : quotient intellectuel ; PEP-R : *Psychoeducational profile-revised* ; SD : déviation standard ; CARS : *Childhood autism rating scale ;* PPVT : *Peabody picture vocabulary test* ; PMA : *Primary mental abilities*

méthode développée pour l'autisme par Lovaas et pour laquelle un manuel est disponible (Lovaas, 1977, 1993). Par exemple, pour prendre l'exemple du développement du langage, une progression éducative est suivie, avec tout d'abord un travail pour obtenir la coopération de l'enfant pour des demandes simples, suivi de l'apprentissage à l'enfant de l'imitation d'actions non verbales, un encouragement à l'accroissement progressif des vocalisations de l'enfant, l'enseignement de l'imitation de sons, puis du chaînage de sons en mots, l'association de mots aux objets et événements, et la généralisation progressive de l'utilisation du langage à des contextes variés. Les thérapeutes étaient des étudiants, formés au préalable, et supervisés dans le courant de l'intervention. La première phase du traitement s'est déroulée à la maison, les parents étant activement impliqués dans l'intervention : à la demande de Lovaas, l'intervention requérait des parents qu'ils arrêtent leur activité professionnelle pour un an afin d'être complètement disponibles pour appliquer à leur enfant le programme éducatif qui était utilisé. Au fur et à mesure des progrès de l'enfant, la méthode a été appliquée et transférée à l'enfant évoluant dans son cadre scolaire et l'intensité en a été diminuée très progressivement. Deux groupes contrôles ont été utilisés : l'un (N = 19) recruté de manière similaire au premier, a reçu une intervention de plus faible intensité (10 heures/semaine), mais fondée sur les mêmes principes. Les enfants de ce groupe recevaient également des interventions accessoires non standardisés (orthophonie...). L'autre groupe contrôle (N = 21) fut sélectionné dans le même centre, mais à partir des dossiers, et les enfants furent appariés par âge chronologique et âge mental aux enfants du groupe expérimental. Aucune intervention comportementale spécifique n'a été administrée à ce groupe qui était traité par les méthodes habituelles.

L'évaluation du programme a été faite à deux moments différents : à la fin de la première année scolaire, et au début de l'adolescence. À la première évaluation, les critères d'évaluation retenus par Lovaas étaient l'adaptation scolaire et le QI mesuré par des évaluateurs indépendants et aveugles du groupe de l'enfant. Les résultats étaient très en faveur du groupe expérimental, montrant notamment un gain de 25 à 30 points de QI pour le groupe expérimental (tableau 11.III). En outre, seulement 10 % du groupe expérimental contre 53 % des enfants des deux groupes contrôles étaient dans des classes spéciales et avaient des QI indicateurs d'un retard mental modéré à sévère. Le suivi à l'âge de 11 ans montra que 47 % des enfants du groupe expérimental étaient en classe normale sans difficultés éducatives et sans soutien particulier, et que les gains de QI étaient maintenus. Aucune autre donnée n'a cependant été fournie sur la persistance ou non de la symptomatologie autistique. Aucun des enfants des groupes contrôles n'était dans cette situation scolaire favorable. Dans le groupe traité, on observe une corrélation entre les résultats favorables et le niveau de fonctionnement intellectuel avant l'intervention.

Cette étude a des forces et faiblesses méthodologiques qui ont été abondamment discutées dans la littérature professionnelle (voir par exemple, Gresham

Tableau 11.III : Résultats des études sur l'intervention précoce intensive

Références	Outils et période d'évaluation	Traitements	Résultats
Anderson et coll., 1987	QI, langage, Vineland[1], UPAS À la fin du traitement	Approche comportementale (dérivée de Lovaas) 15 à 25 h/sem, à la maison, pour 1 à 2 ans	Amélioration significative de l'âge mental sur toutes les mesures ; augmentation de la vitesse de développement, amélioration des compétences éducatives des parents
Birnbauer et Leach, 1993	QI, langage, Vineland, PSI, Personality Après 24 mois de traitement	Méthode de Lovaas, 29 h/sem de thérapie comportementale, avec ratio thérapeute/enfant de 1 : 1, à la maison	Pas de comparaisons entre les groupes. 4/9 des enfants du groupe expérimental avaient des QI performance ≥ 89. Le niveau de langage du groupe expérimental est le double de celui des contrôles.
Fenske et coll., 1985	Vit à la maison, école normale À la fin du traitement	Thérapie comportementale intensive, en centre spécialisé. 27 h/sem pour 46 mois en moyenne pour le groupe expérimental (préscolaire), et 72 mois pour les contrôles (d'âge scolaire)	67 % ont un « bon » résultat (contre 11 % des contrôles ; $p < 0,05$) ;11 % sont dans une institution (contre 44 % chez les contrôles)
Harris et coll., 1990, 1991	PLS À la fin du traitement	Traitement individuel, et en petit et grand groupe, avec un curriculum développemental Administré dans une école	Le niveau de langage mesuré par des tests standardisés a augmenté de 11 mois après 8 mois d'intervention
Hoyson et coll., 1984	*Learning accomplished profile* À la fin de l'âge scolaire	Approche développementale et comportementale, 15 h/sem, en milieu scolaire, pour 2 ans ; formation des parents	Augmentation significative du développement dans plusieurs domaines, et acquisition d'une vitesse développementale normale
Jocelyn et coll., 1998	Leiter, *curriculum measure*, ABC, stress parental, satisfaction des familles À la fin du traitement	Intervention à visée éducative et de soutien des familles, et consultative pour les instituteurs, de 12 semaines, auprès des parents et instituteurs de classes pré-scolaires (20 h/sem) où sont les enfants ; Groupe contrôle : classes pré-scolaires (20 h/sem) sans intervention spéciale	Différences significatives en faveur du groupe expérimental : meilleure connaissance de l'autisme chez les parents et instituteurs, gains développementaux dans tous les domaines (*ie* le niveau de langage progresse de 5,3 mois contre 1,1 mois), meilleure satisfaction avec l'aide reçue
Lovaas, 1987	QI, type de scolarisation, Vineland, questionnaires de personnalité À la fin du traitement et suivi à l'âge moyen de 11,5 ans	Traitement comportemental selon Lovaas, avec manuel et thérapeutes formés et supervisés, intensité : 40 h/sem, en 1 : 1 à la maison d'abord, 2 ans ou plus. 2 groupes contrôles : même traitement mais intensité moindre (10 h/sem) et groupe contrôle avec traitement habituel dans les services locaux	47 % du groupe expérimental sont dans des classes normales, sans soutien contre 0 % chez les contrôles ($p < 0,05$) ; différence de 30 points de QI en faveur du groupe expérimental ($p < 0,01$) ; différences dans la même direction pour le comportement adaptatif et les problèmes comportementaux

Tableau 11.III (suite)

Ozonoff et Cathcart, 1998	PEP-R, CARS 4 mois après le début du traitement	Méthode TEACCH, 10 semaines, avec 1 heure d'instruction/semaine des parents sur le programme éducatif et implémentation du programme par les parents à la maison (0,5 h/jour) ; au moins une visite des thérapeutes à la maison et une à l'école. Les enfants des deux groupes sont par ailleurs dans des programmes pré-scolaires	Gains significativement plus élevés en imitation, compétences motrices, performance cognitive, et score total du PEP-R dans le groupe expérimental par rapport aux contrôles Des scores initiaux élevés au PEP (score total et score cognitif-verbal), et bas sur la CARS, prédisent des gains développementaux plus élevés.
Rogers et Di Lalla, 1991	Profils de développement, langage 18 mois après la fin du traitement	Approche développementale favorisant les apprentissages, le jeu, les interactions sociales et le comportement adaptatif, en centre, 22,5 h/sem, avec ratio thérapeute/enfant de 1 : 2, pendant 24 mois Contrôle : groupe mixte avec problèmes de comportement divers	Le groupe autiste atteint une vitesse de développement comparable à celle des contrôles (1 mois de progrès par mois de traitement). Gains cognitifs et langagiers significatifs. Progrès équivalents chez les enfants sévèrement ou légèrement affectés au départ.
Sheinkopf et Seigel, 1998	Sévérité de la symptomatologie, évaluations cognitives À la fin du traitement, 19 mois plus tard	Traitement intensif (19,5 h/sem) fondé sur la méthode comportementale de Lovaas, à la maison, plus programme scolaire Contrôles : programme scolaire seulement	Le groupe expérimental obtient une différence de 25 points de QI (89,7 *vs* 64,3) après intervention ; pas de corrélation entre ces gains et l'intensité du traitement ; atténuation légère, mais significative de la symptomatologie autistique. Tous les enfants gardent un diagnostic de TED
Smith et coll., 2000	Placement scolaire, QI, langage, Vineland, apprentissages, CBCL, questionnaire de satisfaction Suivi à l'âge de 7-8 ans	Traitement individuel comportemental intensif (méthode Lovaas modifiée), 24,5 h/sem pour un an, puis moins intense les 2 années suivantes, d'abord à la maison seulement puis graduellement transféré dans le programme scolaire. Contrôle : méthode Lovaas enseignée aux parents en groupes, par 2 visites/semaine (5 h au total) pendant 3 à 9 mois. Démonstration minimum de techniques, directement avec l'enfant, par thérapeute ; parents doivent appliquer la technique au minimum 5 h/sem. Les enfants sont par ailleurs scolarisés dans des programmes pré-scolaires locaux.	17 points de QI de différence et scores significativement meilleurs sur une évaluation standardisée du langage en faveur du groupe expérimental Pas de différence pour le comportement adaptatif ni les problèmes de comportement Gains plus élevés chez les TED que chez les autistes 2/15 des enfants ont un QI > 85 et sont dans des classes normales contre 0/13

[1] : comportement adaptatif ; h/sem : heure(s)/semaine ; ABC : *Autism behavior checklist* ; TEACCH : *Treatment and education of autistic and communication handicapped children ;* UPAS : *Uniform performance assessment system* ; PSI : *Parenting stress index ;* PLS : *Preschool language scale ;* PEP-R : *Psychoeducational profile-Revised ;* CARS : *Childhood autism rating scale* ; CBCL : *Child behaviour checklist*

et coll., 1998 ; Lovaas et coll., 1989 ; Smith et Lovaas, 1997 ; Schopler et coll., 1989 ; Gresham et MacMillan, 1997). La force de cette étude consiste en une taille d'échantillon relativement élevée par rapport à d'autres études (tableau 11.II), une évaluation diagnostique initiale faite par des experts indépendants du projet, l'existence d'un manuel décrivant la méthode thérapeutique, la formation initiale et la supervision en cours d'intervention des thérapeutes par l'auteur lui-même, l'évaluation faite à l'aveugle, l'existence de deux groupes contrôles et une période de suivi assez longue après la fin du traitement lui-même. La faiblesse de cette étude réside avant tout dans l'absence de tirage au sort, l'absence de mesure directe et exacte du nombre d'heures de traitement (les 40 heures de traitement correspondent à l'intention du programme, mais il n'y a pas eu de mesure directe du nombre d'heures hebdomadaires réellement passées par l'enfant avec les thérapeutes), l'absence d'évaluation de la symptomatologie autistique et du diagnostic à la fin du traitement et du suivi, l'absence de documentation systématique de la co-occurrence d'autres interventions dans le groupe traité, et l'utilisation de mesures différentes de QI aux évaluations successives (ce dernier point étant un problème de méthode commun à la plupart de ces études). L'absence de réévaluation diagnostique a conduit certains (et l'auteur lui-même) à prétendre que la méthode avait « guéri » ces enfants de leur autisme, ce qui donna des espoirs importants aux familles. Cependant, cet aspect du travail de Lovaas a été fortement contesté, car il est possible d'être scolarisé dans une classe normale tout en étant autiste (Mundy, 1993 ; Mesibov, 1993).

Quatre études ont reproduit les résultats des travaux initiaux de Lovaas (Anderson et coll., 1987 ; Birnbrauer et Leach, 1993 ; Sheinkopf et Siegel, 1998 ; Smith et coll., 2000 ; tableaux 11.II et 11.III), tout en faisant varier certains aspects clés du protocole de Lovaas. Une seule de ces études est randomisée (Smith et coll., 2000). L'étude de Birnbrauer et Leach (1993) consistait en moins d'heures de traitement, administré par des volontaires dans un cadre communautaire (et non pas universitaire). Il est difficile d'évaluer la fidélité au traitement dans cette étude, et la taille de l'échantillon et l'analyse statistique des données étaient limitées. Il est cependant évident dans ce rapport que les niveaux de symptômes autistiques post-traitement restaient élevés dans les deux groupes. L'étude rétrospective de Sheinkopf et Siegel (1998) montra également une persistance sans équivoque du diagnostic de TED à la fin de l'intervention, mais reproduit les résultats de Lovaas en termes de gains de QI. Cependant, dans le groupe traité par la méthode de Lovaas, les gains de QI furent comparables quel que soit le niveau d'intensité du traitement, un résultat qui diffère de ceux de Lovaas. L'étude d'Anderson et coll. (1987) a montré une accélération du développement dans plusieurs domaines avec un traitement de type Lovaas, mais d'intensité moindre (15 à 25 heures/semaine). Après traitement, cependant, aucun enfant ne pouvait fonctionner en milieu scolaire normal sans soutien, un résultat de nouveau très différent de ceux de Lovaas. En outre, les deux enfants ayant les niveaux

de développement les plus bas au départ de l'étude ne firent aucun progrès malgré l'intervention.

L'étude de Smith et coll. (2000) est l'une des études les plus robustes dont on dispose actuellement. Le tirage au sort entre les deux modalités comparées offre les meilleures garanties d'équivalence des groupes au départ. Le traitement comportemental testé dans cette étude différait de l'étude de Lovaas pour plusieurs facteurs. D'abord, l'intensité du traitement était moindre, visant 30 heures par semaine (au lieu de 40). Ensuite, les exigences sur les parents étaient moindres et il ne leur fut pas demandé d'interrompre leurs activités professionnelles pour participer à l'intervention. Les techniques comportementales utilisées n'eurent pas recours aux méthodes aversives. Enfin, la méthode fut progressivement abandonnée chez les enfants qui, après 18 mois d'intervention, n'avaient pas effectué de progrès. Les résultats de cette étude, comme ceux des autres recherches, confirment les gains cognitifs et en communication obtenus par une méthode thérapeutique intensive (mais cette fois ne nécessitant, en fait, que 25 heures/semaine). En outre, compte tenu de la nature des modalités thérapeutiques comparées, les résultats suggèrent que l'administration du traitement par des thérapeutes directement auprès de l'enfant permet d'obtenir de meilleurs résultats que lorsque les parents en sont les dispensateurs. L'amplitude des résultats est toutefois plus modérée que dans l'étude initiale de Lovaas, et aucun gain n'a été observé dans certains domaines tels que le comportement adaptatif. Contrairement à la plupart des autres études, le niveau intellectuel de départ ne prédisait pas le résultat ; cependant, les gains les plus importants ont été observés chez des enfants TED par opposition aux enfants ayant un diagnostic strict d'autisme.

Deux autres études ont rapporté des résultats favorables de programmes d'intervention précoce fondés sur les principes de l'analyse du comportement et des techniques qui en découlent, ces programmes étant néanmoins dispensés dans des centres professionnels et non pas à la maison (Harris et coll., 1991 ; Fenske et coll., 1985). L'étude de Fenske et coll. (1985 ; tableau 11.II) a notamment comparé les enfants dont le traitement a commencé avant ou après l'âge de 5 ans, et a montré que les gains associés à l'intervention étaient plus importants dans le groupe traité précocement.

Deux autres travaux (Hoyson et coll., 1984 ; Rogers et Lewis, 1989) ont examiné l'effet de programmes intensifs précoces basés sur d'autres approches que les modèles comportementaux utilisés par Lovaas et les autres auteurs. Malheureusement, le protocole de ces études est de type pré- et post-traitement, ne permettant pas de faire des inférences causales fortes entre les effets observés et le traitement. Toutefois, une importante accélération de la vitesse de développement a été documentée dans plusieurs domaines de fonctionnement ciblés par les actions éducatives. Une accélération de la vitesse de développement a été aussi obtenue dans l'étude quasi expérimentale (sans tirage au sort, mais avec groupe contrôle « équivalent ») de Ozonoff et Cathcart (1998) qui ont employé la méthode TEACCH pour intervenir

auprès des familles, les parents étant dans cette étude les principaux agents d'implémentation des techniques éducatives.

En résumé, les programmes d'intervention précoce semblent dans l'ensemble être associés à des gains substantiels dans le développement cognitif et du langage des enfants souffrant de TED. Ces gains semblent être maintenus après la fin du traitement. Un âge précoce pour le début du traitement semble être une condition nécessaire à l'efficacité de ces interventions. Le niveau d'intensité nécessaire pour les interventions reste difficile à évaluer. Il y a peu d'arguments pour affirmer que 40 heures d'intervention individuelle par semaine sont impérativement nécessaires pour obtenir des progrès. En fait, il semble que des programmes assurant un traitement à hauteur de 20 à 25 heures par semaine sont associés à des résultats positifs. Comme des gains importants sont obtenus par des programmes qui, pourtant, diffèrent substantiellement par leur philosophie et leur méthode, il est possible qu'ils aient en commun certains principes et méthodes éducatifs dont l'identification est bien sûr maintenant impérative. Si un âge précoce de début du traitement est nécessaire, il est actuellement difficile d'affirmer que le traitement doit commencer à 2 ans plutôt qu'à 3 ou 4 ans. De nombreuses études sont actuellement en cours sur cette question. Des résultats également importants étant obtenus dans les programmes administrés à la maison ou dans des centres professionnels, il est difficile de prescrire formellement le lieu optimal où ces interventions doivent commencer. Le choix des familles à cet égard doit être respecté. De plus, quel que soit le lieu, il faut une coopération étroite entre professionnels et parents sur une longue période de temps. Même si un programme commence à la maison, son but est en général de préparer l'enfant à la vie et aux apprentissages en milieu scolaire, de faciliter pour lui la transition de la maison à l'école, de diminuer progressivement le niveau de soutien dont il bénéficie et de favoriser l'exercice de ses compétences dans des milieux et situations de plus en plus naturels et variés. La part relative de traitement qui doit être idéalement administrée par les parents et par les thérapeutes reste aussi difficile à préciser en l'état actuel des travaux.

Enfin, malgré des interventions intensives, des auteurs rapportent une absence totale de progrès chez certains enfants, qui ont souvent un niveau de fonctionnement général plus bas au départ. Plusieurs auteurs notent en effet que les progrès sont plus impressionnants chez les enfants ayant de meilleures capacités communicatives et cognitives avant l'intervention. En d'autres termes, il existe des facteurs liés à l'équipement biologique et psychologique de l'enfant qui interagissent avec la réponse au traitement.

Caractéristiques communes aux programmes d'intervention précoce

Des synthèses récentes ont identifié les principales caractéristiques des interventions nécessaires pour promouvoir le développement des enfants souffrant d'autisme (*National research council*, Anonyme, 2001 ; Dawson et Osterling,

1997). Le contenu éducatif des programmes d'intervention s'articule habituellement autour de cinq domaines fondamentaux.

Le premier domaine d'action consiste à augmenter la capacité de l'enfant à observer et à utiliser les éléments de son environnement, ces capacités étant essentielles aux processus d'apprentissage. Ce premier type d'action a plusieurs objectifs :

- apprendre aux enfants autistes à faire attention aux personnes de leur environnement afin de faciliter leur compréhension des informations sociales qui, à cet âge, ouvrent sur le monde extérieur ;
- développer leurs capacités à imiter les autres enfants tant sur le plan du langage que sur le plan moteur. Chez le jeune enfant, l'imitation motrice fournit en effet un contexte d'expériences partagées, de communication et d'empathie qui sont essentielles pour le développement ;
- faciliter leur compréhension et leur utilisation du langage en essayant de contourner leur absence de motivation à communiquer par le langage, qui existe fréquemment dans le cas de l'autisme. La méthode consiste à renforcer par tous les moyens possibles les ébauches de communication venant de l'enfant : un simple coup d'œil, un mot ou un geste. L'enfant doit ainsi être exposé à une gamme de modalités de communication variée qui inclut l'utilisation d'images, de symboles visuels, de gestes, de mots écrits et de parole ;
- faciliter la capacité de l'enfant à utiliser des jouets de manière appropriée. Avec des encouragements bien choisis, il est possible de faciliter le jeu fonctionnel et symbolique chez l'enfant autiste (Lewis et Boucher, 1988) et de diminuer le jeu non fonctionnel et répétitif souvent observé chez lui ;
- faciliter l'interaction sociale avec les autres personnes, et tout particulièrement avec les autres enfants. Ainsi, on favorise des activités où des apprentissages particuliers peuvent être organisés pour l'enfant, comme par exemple la capacité à prendre son tour dans des jeux collectifs, ou la possibilité de partager des jouets avec d'autres enfants. Il est souvent utile de démontrer ces savoir-faire à l'enfant autiste, d'abord dans des interactions entre lui et l'adulte, et d'essayer ensuite de généraliser les compétences nouvellement acquises aux interactions avec les autres enfants.

La deuxième dimension des programmes d'intervention précoce consiste à organiser des environnements éducatifs qui soutiennent fortement les apprentissages de l'enfant, et d'essayer ensuite qu'il généralise ces apprentissages à des situations plus complexes et naturelles. Ainsi, les compétences telles que l'attention, l'imitation, la communication, l'écoute des autres et des instructions, le jeu normal et les compétences sociales sont généralement enseignées activement à l'enfant : dans le cadre d'interactions très structurées, un thérapeute éducateur interagit directement avec l'enfant dans un environnement qui va diminuer au maximum les distractions et augmenter l'attention de l'enfant pour des tâches ou stimuli particuliers. Pour ce faire, il est recommandé d'augmenter la visibilité de certains stimuli (par exemple en plaçant le stimulus directement dans le champ visuel de l'enfant) et d'augmenter la

prévisibilité de certaines actions. Ces interventions nécessitent un personnel important avec un rapport éducateur-enfant très favorable (typiquement un adulte pour un ou deux enfants). La généralisation des comportements nouvellement acquis à des contextes plus naturels se fait en diminuant, très progressivement, le niveau de soutien à l'exercice de la compétence de l'enfant une fois que l'enfant commence à utiliser spontanément cette compétence.

Une troisième caractéristique des programmes d'intervention est d'organiser un environnement éducatif très prévisible, et suivant une routine connue de l'enfant. Les techniques éducatives utilisées pour cela sont variées et passent par une aide systématique donnée par les éducateurs aux enfants lors des changements de tâche ou d'activité, l'utilisation dans le programme éducatif de systèmes d'information visuels tels que des formes colorées, des photos ou images, ou des mots simples écrits qui sont utilisés chacun pour définir une activité spécifique ou un lieu.

Une quatrième dimension des programmes d'intervention précoce consiste à essayer de réduire l'apparition de problèmes de comportement chez les enfants autistes. Différentes techniques et stratégies sont utilisées pour cela. Dans certains programmes, l'environnement de la classe scolaire est structuré de façon à faciliter les routines d'apprentissage et certaines activités spécifiques en facilitant l'indépendance de l'enfant ainsi que ses réussites. Au cas où des problèmes de comportement surgissent, une analyse fonctionnelle de ces comportements est généralement pratiquée, qui consiste en l'observation de la survenue de ces comportements indésirables et de ce qui les précède, et qui permet de tester des hypothèses sur la fonction que ce comportement occupe. Par la suite, des modifications appropriées de l'environnement de l'enfant peuvent être introduites pour faire disparaître ce comportement ; on peut également enseigner à l'enfant des compétences particulières pour, par exemple, communiquer, ou bien demander de l'aide, ou bien exprimer son refus d'une activité d'une façon plus efficace et fonctionnelle.

Un cinquième axe des programmes d'intervention préscolaire est de faciliter la transition vers l'école primaire, qui est particulièrement critique pour le développement ultérieur de l'enfant. Il est donc nécessaire d'enseigner à l'enfant, dans le cadre préscolaire, un certain nombre de compétences qui seront cruciales pour sa capacité à évoluer dans l'environnement scolaire proprement dit, telles que le respect des consignes données par l'adulte, la nécessité de prendre son tour, l'écoute des instructions données de près ou de loin, la possibilité de participer à des temps calmes, la possibilité de lever la main pour attirer l'attention et d'autres techniques de communication sur les besoins fondamentaux. Ensuite, les enseignants préscolaires doivent aider à trouver la situation scolaire qui conviendra le mieux à l'enfant et identifier les compétences que l'enfant devra avoir pour s'y adapter une fois qu'une solution est retenue. Ces compétences sont alors introduites dans le programme préscolaire de l'enfant et systématiquement apprises, pratiquées et affinées. La

transition du préscolaire au scolaire peut être aussi faite avec progressivité, ce qui augmente les chances de succès.

Les programmes préscolaires ont enfin pour caractéristique commune d'impliquer activement la famille dans le programme éducatif de l'enfant (participation à des séminaires d'information, aide à l'utilisation de techniques comportementales spécifiques, mise à disposition de groupes de soutien de diverse nature...). Ainsi, une généralisation et une consolidation bien meilleures des compétences acquises à l'école peuvent être obtenues. Les parents peuvent également contribuer à certains éléments du programme éducatif puisqu'ils connaissent très bien leur enfant et ont souvent des intuitions sur ce dont il a besoin, ce qu'il peut faire et ce qui est trop difficile pour lui.

Dépistage et détection précoce de l'autisme

La revue des études sur l'efficacité des programmes d'intervention précoce indique qu'il est souhaitable d'intervenir à un stade très précoce du développement des enfants ayant un TED. Néanmoins, le développement des interventions éducatives précoces est actuellement limité en raison des délais nécessaires au diagnostic de TED. Dans le passé, les enfants souffrant de syndromes autistiques n'étaient souvent diagnostiqués qu'au moment de l'entrée à l'ecole primaire. Actuellement, dans la plupart des pays, l'âge moyen auquel les enfants sont désormais évalués et diagnostiqués a baissé et se situe aux environs de 3-4 ans (Howlin et Moore, 1997). La difficulté de diagnostiquer l'autisme à un âge plus précoce a plusieurs origines. D'abord, il est extrêmement difficile de faire le diagnostic de TED chez les enfants très jeunes (de moins de 1 an), car leur répertoire comportemental est trop restreint pour identifier avec fiabilité les symptômes typiques du syndrome autistique. Ainsi, les anomalies de la communication et du langage sont beaucoup plus difficiles à repérer chez un enfant préverbal ou un nourrisson. Il en est de même pour les anomalies des interactions sociales qui tendent à être plus visibles lorsque l'enfant commence à être autonome sur le plan moteur ou à fréquenter une crèche ou une garderie. Le développement moteur des enfants autistes est généralement peu particulier, et l'absence de stigmates physiques ou dysmorphologiques nets contribuent au retard pour le diagnostic. Néanmoins, la plupart des parents (95 % selon Rogers et Di Lalla, 1990) commencent à s'inquiéter du développement de leur enfant avant leur second anniversaire, et typiquement aux alentours de 15-18 mois (Fombonne, 1995 ; Volkmar et coll., 1994). Il existe donc une période souvent prolongée entre les premières inquiétudes parentales et la confirmation diagnostique qui pourrait être réduite si les professionnels de la petite enfance étaient mieux formés et sensibilisés à la détection précoce de ce type de trouble développemental. Dans une étude récente, les parents s'inquiétaient du développement de leur enfant en moyenne à l'âge de 19 mois, le plus souvent pour des retards d'apparition du

langage et/ou des anomalies de la communication (Fombonne et De Giacomo, 2000). Un délai important existait avant que ces enfants ne soient finalement évalués et reconnus comme ayant des TED. Les parents s'inquiétaient encore plus précocement lorsque l'enfant présentait un retard intellectuel ou une pathologie médicale associée, ou lorsqu'il n'était pas le premier de la fratrie, ce qui suggère que l'expérience acquise (en élevant un premier enfant) par les parents de ce qu'est le développement normal d'un enfant joue un rôle dans leur capacité à identifier de manière plus précoce les premiers symptômes.

Même en l'absence d'inquiétudes parentales, il est possible dans certains cas de détecter des anomalies du développement à un stade plus précoce, les travaux actuels s'étant surtout orientés aux alentours du premier anniversaire, et parfois même avant. Ces travaux reposent essentiellement sur des méthodes rétrospectives ou sur l'analyse de films familiaux chez des enfants diagnostiqués, quelques années plus tard, avec un TED (Adrien et coll., 1992a et b ; Baranek, 1999 ; Losche, 1990 ; Massie, 1978 ; Osterling et Dawson, 1994 ; Werner et coll., 2000). Par exemple, Osterling et Dawson (1994) ont montré qu'avec l'observation comparative de quatre comportements (regarder les autres, réaction d'orientation lorsqu'on appelle le bébé, le pointage et le fait de montrer des objets) chez des enfants normaux et des enfants diagnostiqués ultérieurement avec un TED, la prédiction du diagnostic ultérieur était correcte à 90 % pour chaque groupe. D'autres études ont montré que l'analyse fine de ces comportements permettait une bonne différenciation également par rapport à des enfants ayant des retards de développement non autistiques (Baranek, 1999), et que l'analyse de films familiaux chez des enfants plus jeunes, âgés de 8 à 10 mois, permettait également cette différenciation. Ces résultats sont importants car ils montrent que des anomalies autistiques peuvent sans doute être identifiées par des yeux experts avant le premier anniversaire, ce qui devrait conduire au développement futur de nouvelles méthodes de dépistage et de diagnostic des TED chez les bébés. Cependant, la traduction pratique de ces travaux est, à l'heure actuelle, limitée.

Le développement d'actions de dépistage des TED doit, en l'absence actuelle de marqueurs biologiques, reposer sur l'identification de symptômes et comportements indicateurs d'un développement anormal. Deux approches peuvent ici être utilisées, de manière complémentaire. La première consiste à utiliser les visites médicales systématiques effectuées chez les très jeunes enfants et former les professionnels qui en sont responsables à une meilleure détection clinique des TED. La seconde méthode consiste à développer des instruments (essentiellement des questionnaires) de dépistage qui puissent être utilisés par les professionnels et/ou les parents. Le développement de tels instruments de dépistage doit prendre en considération plusieurs facteurs. Comme mentionné ci-dessus, les comportements/symptômes autistiques présents chez un jeune enfant sont plus limités en nombre, et les symptômes qui

requièrent un niveau de développement cognitif avancé sont carrément absents. C'est par exemple le cas de symptômes tels que certaines préoccupations envahissantes ou la résistance au changement qui souvent ne deviennent pleinement visibles qu'après l'âge de 3 ou 4 ans. L'instrument doit donc être sensible aux différences développementales dans la nature et la fréquence des symptômes autistiques. Ensuite, il est nécessaire que l'instrument soit facile d'administration s'il doit être utilisé dans des conditions médicales routinières, comme lors d'un des examens de santé systématiques prévus par la loi. Enfin, il doit requérir peu ou pas de formation particulière pour la passation, de façon qu'il puisse être adopté par une gamme étendue de professionnels exerçant dans des conditions variées et avec des contraintes de temps souvent importantes.

L'évaluation des propriétés des instruments de dépistage doit être rigoureuse et doit se faire de manière empirique, sur des échantillons de grande taille, étudiés dans des conditions proches de celles prévues pour l'emploi futur de l'instrument. Le plus souvent, des approches longitudinales sont nécessaires pour étudier la validité prédictive de l'outil puisque le critère à l'aune duquel l'instrument de dépistage est évalué est la présence d'un diagnostic de TED, qui ne peut parfois qu'être confirmée que plusieurs années après le dépistage. Les efforts de recherche correspondants sont donc substantiels. Une façon habituelle de résumer les performances des instruments de dépistage est d'estimer leur sensibilité (proportion de « cas » identifiés par l'instrument), leur spécificité (proportion de non-malades correctement classifiés comme tels), et leur valeur prédictive positive (ou la probabilité qu'un sujet positif à l'instrument de dépistage ait vraiment la maladie que l'on dépiste). Ces propriétés varient souvent en sens inverse et en fonction de paramètres contextuels tels que la prévalence de la maladie dans l'échantillon observé (Fombonne et Fuhrer, 1991 ; Fombonne, 2002b). Il est donc important d'apprécier dans l'analyse des travaux sur les instruments de dépistage les particularités de l'étude, du mode d'échantillonnage, du mode d'administration de l'instrument, du type d'échantillon étudié (population générale ou consultants dans un centre de santé) et de la prévalence de la maladie dans cet échantillon.

Le dépistage de l'autisme et des TED peut être conçu à trois niveaux qui requièrent chacun des stratégies et des outils différents. Le niveau 1 est celui du dépistage systématique au niveau de la population générale, sans que les enfants participant à ce dépistage aient montré de difficultés développementales particulières ni que leurs parents, ou ceux qui en tiennent lieu, aient manifesté d'inquiétudes spéciales. Le niveau 2 concerne la détection précoce de l'autisme chez des enfants pour lesquels des problèmes de développement de nature et de sévérité variables ont déjà été identifiés. Par exemple, ce niveau de dépistage est représenté par des consultations de professionnels spécialisés dans des troubles du développement (orthophonistes, neurologues, psychomotriciens, psychologues, psychiatres...) et pour lesquels il peut être

utile de disposer d'instruments séparant les troubles autistiques du développement de ceux d'une autre nature (comme par exemple des troubles spécifiques du langage). Enfin, le niveau 3 représente l'activité d'évaluation et de diagnostic d'équipes spécialisées dans le diagnostic des TED qui confirment ou non la présence d'un TED chez un enfant se présentant avec une forte suspicion d'un tel trouble. Dans une large mesure, cette distinction entre les trois niveaux est arbitraire et reflète l'organisation des services médicaux et les filières de consultation plutôt qu'une caractéristique propre aux TED. Dans tous les cas, la mission du système de santé est d'assurer, pour un enfant donné, une transition rapide entre les différents niveaux de dépistage qui devraient à chaque étape offrir une expertise suffisante pour répondre aux questions posées par un développement atypique. L'évaluation diagnostique est un temps important pour les enfants ayant des TED et leurs parents, qui permet de reconnaître la nature des problèmes de développement et de mettre en place les premiers traitements. Elle doit donc être obtenue rapidement.

Dépistage des TED chez l'enfant tout venant (niveau 1)

Le niveau 1 de dépistage peut se faire dans les centres de PMI (protection maternelle et infantile) ou dans les cabinets de médecins généralistes ou de pédiatres, lors des examens de santé systématiques organisés dans de très nombreux pays. Actuellement, ces examens ne sont pas orientés vers la détection systématique des troubles développementaux et des premiers signes de TED.

L'expérience des familles, dans de nombreux pays, indique que les médecins de première ligne sont mal formés à l'identification des TED et que leurs connaissances et leur réponse aux inquiétudes des parents sont souvent inadéquates. Ainsi, un temps très long s'écoule entre la première expression d'inquiétude par les parents et la prescription par le médecin de famille d'une évaluation spécialisée. Très souvent, les réponses apportées aux premiers signes (consistant souvent en retard et anomalies du développement du langage) sont évasives (« ça va passer », « il va rattraper bientôt »...). Plusieurs études ont montré que, en général, lorsque les parents s'inquiètent d'un problème développemental chez leur enfant, il en existe bien un (Glascoe, 1997a et b), même si les parents ne peuvent pas toujours bien en évaluer l'importance ou la nature. Il faut également noter que l'absence d'inquiétude parentale ne signifie pas que le développement soit normal. La disposition des parents à reconnaître les troubles développementaux chez leurs enfants est influencée par un grand nombre de facteurs liés à l'enfant, à la famille, aux expériences parentales antérieures, et au milieu social et culturel. En outre, devant des tableaux plus directement évocateurs d'un syndrome autistique et une fois qu'ils en soupçonnent sa présence, les médecins ont souvent du mal à expliquer leurs craintes aux parents, évitant de parler d'autisme par l'emploi de formules indirectes (« difficultés de contact », « repli sur soi », ou encore « tendances autistiques »), laissant les familles dans une confusion qui ne les aide pas.

Comme ces délais et incertitudes sont préjudiciables au développement de l'enfant en retardant la mise en place d'aides précoces qui peuvent promouvoir un développement plus harmonieux et rapide, il convient de développer la formation des médecins de première ligne au dépistage des manifestations précoces des TED et d'enrichir le contenu des examens de santé systématiques par des actions et questions ciblées sur la détection des TED. Des recommandations analogues ont été faites récemment en Grande-Bretagne (Baird et coll., 2000) et en Amérique du Nord (Filipek et coll., 1999). Par exemple, les pédiatres et médecins devraient étudier systématiquement le développement des compétences sociales et communicatives (et pas seulement le langage) et du jeu chez les jeunes enfants de moins de 3 ans. Des questions types qui pourraient être introduites dans l'examen médical apparaissent dans le tableau 11.IV. Ces questions balaient les trois domaines du développement où les symptômes se manifestent. À la fin du tableau, sont également mentionnés des signes absolus d'alerte qui devraient déclencher un examen secondaire immédiat.

Tableau 11.IV : Dépistage clinique des TED (d'après Filipek et coll., 1999)

QUESTIONS À POSER SYSTÉMATIQUEMENT DANS LES VISITES MÉDICALES DE ROUTINE

« Est-ce qu'il/elle... ?» ou « Est-ce qu'il y a... ? »

Socialisation :

- ... se niche comme les autres enfants ?
- ... vous regarde lorsque vous lui parlez ou jouez avec lui/elle ?
- ... sourit en réponse à un sourire d'un autre ?
- ... se joint à un jeu à deux, allant de l'un à l'autre ?
- ... fait des jeux d'imitation simples, comme cache-cache ou la ronde ?
- ... s'intéresse aux autres enfants ?

Communication :

- ... pointe avec son doigt ?
- ... utilise des gestes ? Fait oui et non de la tête ?
- ... dirige votre attention en vous montrant des objets ?
- ... a quelque chose de bizarre dans son langage ?
- ... montre des choses aux autres personnes ?
- ... conduit et guide un adulte par la main ?
- ... ne répond pas toujours à son nom ?... ou à des instructions ?
- ... utilise un langage écholalique, répetitif ?
- ... retient par cœur des séquences de mots ou des scripts ?

Comportement :

A. ... a des mouvements répétitifs, stéréotypés ou bizarres ?
B. ... a un nombre tres limité de préoccupations ou d'intérêts ?
C. ... s'intéresse davantage aux parties des objets qu'au tout (ie les roues d'une petite voiture)
D. ... a un jeu de faire-semblant absent ou limité ?
E. ... imite les actions des autres ?
F. ... joue avec ses jouets exactement de la même manière à chaque fois ?
G. ... est fortement attaché(e) à un objet précis mais insolite ?

SIGNES D'ALERTE ABSOLUE DES TED

- ... Pas de babillage à 12 mois
- ... Pas de gestes (pointage, au revoir de la main...) à 12 mois
- ... Pas de mots à 16 mois
- ... Pas de combinaisons de 2 mots spontanées (pas seulement écholaliques) à 24 mois
- ... N'importe quelle perte de compétences (soit langage ou sociale) à tout âge

En raison de l'émergence des travaux sur l'efficacité des interventions précoces et de l'approfondissement des connaissances sur les précurseurs d'un développement autistique dans les premiers mois de vie, plusieurs groupes ont commencé à élaborer des instruments de dépistage des TED utilisables chez les très jeunes enfants ne présentant pas pour autant de signes d'appel reconnus. Ces instruments de dépistage disponibles pour le niveau 1 ont été et sont encore l'objet d'études visant à évaluer leurs performances.

CHAT (Checklist for autism in toddlers)

Le CHAT est le premier instrument développé à des fins de dépistage systématique dans la population générale en Grande-Bretagne (Baron-Cohen et coll., 1992). Il est destiné à être utilisé auprès d'enfants de 18 mois lors de visites de santé systématiques. Le CHAT contient 9 items représentant des questions posées au parent par le médecin ou le professionnel faisant son bilan, et de 5 items additionnels remplis par le médecin de famille ou le *health visitor* après une observation semi-structurée de l'enfant à domicile. Les *health visitors* sont spécifiques au système de santé anglais et participent aux bilans de santé réguliers des jeunes enfants, notamment par des visites à domicile. Les items sont codés sous forme oui/non et ont été choisis pour refléter des domaines du développement affectés très tôt dans le développement de l'enfant autiste. Ainsi, l'instrument comprend des questions sur le jeu social, l'intérêt pour les autres enfants, le jeu symbolique, le pointage protodéclaratif, l'attention conjointe. Il contient également des questions contrôles (par exemple sur le jeu physique et corporel) qui ne devraient pas être affectées dans l'autisme, et des questions permettant d'indexer la présence d'un retard mental ou moteur associé. Le critère de sélection des questions était qu'au moins 80 % des enfants de 18 mois y répondent avec succès. Les questions originelles du CHAT sont les 9 premières apparaissant dans la version modifiée de cet instrument présentée dans le tableau 11.V (cette traduction française du M-CHAT a été réalisée pour cet ouvrage ; elle devrait être correctement validée avant d'être utilisée).

La première étude sur le CHAT a comparé 50 enfants tout venants à 41 frères et sœurs à risque de devenir autistes, car appartenant à une famille comprenant déjà un enfant autiste (Baron-Cohen et coll., 1992). À l'âge de 30 mois, 4 enfants dans le second groupe (et aucun dans le premier) avaient été diagnostiqués comme étant autistes. À l'âge de 18 mois, ces 4 enfants avaient échoué à au moins 2 des 5 comportements cibles (pointage protodéclaratif, intérêt pour les autres enfants, attention conjointe, jeu symbolique et jeu social). Aucun des enfants du groupe contrôle n'avait échoué à plus d'un de ces comportements. La contribution des informations provenant des parents est apparue la plus fiable. Les enfants pour lesquels des comportements normaux avaient été rapportés par les parents mais non observés par le professionnel possédaient en effet la compétence en question. À l'inverse, aucun enfant pour lequel les parents avaient indiqué un problème n'a paru posséder cette compétence à l'observation directe.

Tableau 11.V : M-CHAT (*Modified checklist for autism in toddlers*), outil de dépistage précoce de l'autisme infantile (d'après Robins et coll., 1999)

• Votre enfant aime-t-il être balancé ou aime-t-il sauter sur vos genoux ?	Oui	Non
• **Votre enfant s'intéresse-t-il aux autres enfants ?**[1]	Oui	Non
• Votre enfant aime-t-il grimper sur des choses comme des escaliers ?	Oui	Non
• Votre enfant aime-t-il jouer à faire coucou, ou jouer à cache-cache ?	Oui	Non
• Votre enfant fait-il parfois semblant de parler au téléphone, par exemple, de s'occuper de ses poupées ou autre ?	Oui	Non
• Votre enfant pointe-t-il parfois son index pour demander quelque chose ?	Oui	Non
• **Votre enfant utilise-t-il parfois son index pour pointer quelque chose qui l'intéresse ?**	Oui	Non
• Votre enfant peut-il jouer correctement avec de petits jouets (par exemple des voitures, des cubes ou des Lego®) sans les porter à la bouche, les tripoter ou les faire tomber ?	Oui	Non
• **Votre enfant apporte-t-il parfois des objets vers vous (les parents) pour vous montrer quelque chose ?**	Oui	Non
• Votre enfant vous regarde t-il dans les yeux plus de 1 ou 2 secondes ?	Oui	Non
• Votre enfant est-il parfois hypersensible au bruit (par exemple, se bouche-t-il les oreilles) ?	Oui	Non
• Votre enfant répond-il par un sourire à la vue de votre visage ou en réponse à votre sourire ?	Oui	Non
• **Votre enfant vous imite-t-il ? (par exemple, si vous faites une grimace, cherche-t-il à vous imiter ?)**	Oui	Non
• **Votre enfant répond-il à son nom lorsque vous l'appelez ?**	Oui	Non
• **Si vous montrez du doigt un jouet à l'autre bout de la pièce, votre enfant le regarde-t-il ?**	Oui	Non
• Votre enfant marche-t-il ?	Oui	Non
• Votre enfant regarde-t-il les choses que vous regardez ?	Oui	Non
• Votre enfant fait-il des mouvements des doigts insolites près de son visage ?	Oui	Non
• Votre enfant attire-t-il votre attention sur ce qu'il est en train de faire ?	Oui	Non
• Vous êtes-vous jamais demandé si votre enfant était sourd ?	Oui	Non
• Votre enfant comprend-il ce qu'on lui dit ?	Oui	Non
• Votre enfant regarde t-il parfois dans le vide ou erre-t-il sans but ?	Oui	Non
• Votre enfant regarde-t-il votre visage pour évaluer votre réaction quand il est présenté à quelque chose d'inconnu ?	Oui	Non

[1] : Les 6 items en caractères gras sont les plus discriminants

Dans une seconde étude, le même groupe utilisa le CHAT pour un dépistage sur 16 000 enfants de 18 mois de la population générale dans le sud de l'Angleterre (Baron-Cohen et coll., 1996). Les auteurs identifièrent 12 enfants à risque d'autisme, sur la base de 3 items (pointage, jeu symbolique, contrôle du regard). À l'âge de 3,5 ans, 10 de ces enfants reçurent un diagnostic confirmé d'autisme tandis que les deux autres avaient un retard développemental d'une autre nature. Un suivi plus systématique de la même cohorte d'enfants à l'âge de 7 ans a donné des résultats plus complets (Baird et coll., 2000). Dans cette population, 94 enfants furent finalement diagnostiqués à 7 ans avec un TED

(50 autistes, 44 TEDNOS – trouble envahissant du développement non spécifié). Les résultats du dépistage à 18 mois furent analysés en constituant un groupe à haut risque (échec à 5 items du CHAT à deux essais consécutifs) et un groupe à moyen risque (échec à l'item de pointage protodéclaratif à deux essais consécutifs). Avec ces seuils, la sensibilité du dépistage à 18 mois est de 20 % pour l'autisme et de 12 % pour les TED avec le seuil à haut risque, et de 35 % et 38 % respectivement pour le seuil à moyen risque. Dans tous les scénarios, la spécificité était excellente et supérieure à 97 %. Il est cependant notable que la sensibilité est insuffisante.

Le CHAT a récemment été utilisé par un groupe indépendant qui a évalué ses performances sur un échantillon de 44 enfants rigoureusement évalués (26 avec un TED, âge moyen de 33 mois ; 18 enfants avec des retards non autistiques du développement, âge moyen 34 mois) (Scambler et coll., 2001). Cependant, la procédure de recueil des données a été altérée de manière importante puisque les professionnels, et non pas les parents, ont complété l'instrument. Ces auteurs ont rapporté une sensibilité de 65 % et une spécificité de 100 %, la valeur de la sensibilité étant même plus élevée après modification des critères *post hoc* par les auteurs. Les enfants autistes faux négatifs tendaient à être de haut niveau, un résultat qui, considéré conjointement avec le fait que l'âge des enfants dans cette étude est plus élevé que celui pour lequel le CHAT fut initialement développé, indique que les performances du CHAT augmentent avec l'âge. Néanmoins, cette étude a des limites importantes car elle repose sur un petit échantillon d'enfants, recrutés dans un centre clinique, et ne comporte pas d'enfants contrôles tout venants. Ces facteurs ont probablement contribué à augmenter les performances du CHAT qui sont ici étudiées dans un contexte qui n'est pas celui du dépistage en population générale. En outre, les évaluateurs étaient formés à l'autisme et ont observé les enfants pendant une demi-journée avant de remplir les items du CHAT. En fait, les procédures mêmes de recueil des données dans cette étude font que ces résultats sont d'un intérêt extrêmement limité pour le dépistage. Cette étude est un exemple de l'utilisation du CHAT à un niveau 2 ou 3 de dépistage/détection, pour lequel il n'a simplement pas été conçu.

M-CHAT (Modified-checklist for autism in toddlers)

Cet instrument est une extension du CHAT de Baron-Cohen et coll. (1992), orientée vers les enfants de 24 mois (Robins et coll., 2001). Il en diffère par l'importante propriété de reposer entièrement sur le parent comme source d'information. La composante professionnelle du CHAT a donc été retirée et l'instrument construit pour être rempli par les parents dans les salles d'attente de consultation médicale. Le M-CHAT a gardé les 9 items originels du CHAT destinés aux parents, auxquels 21 nouveaux items ont été ajoutés. Ces items ont été choisis pour améliorer les performances de dépistage pour l'ensemble des TED et pour tenir compte de la disparition de la période d'observation directe de l'enfant prévue dans l'administration du CHAT. Le choix des items a été guidé par une revue exhaustive de la littérature et les résultats des

analyses des films familiaux. Huit items furent abandonnés après qu'une première analyse des résultats a montré leur faible capacité discriminante. Un autre item fut ensuite ajouté sur le *social referencing* pour tenir compte de récents travaux de recherche mettant en relief la valeur prédictive de cette question (Sigman et coll., 1999 ; Bacon et coll., 1998). Comme pour le CHAT, les items sont codés oui/non, mais certains sont inversés, le développement normal s'enregistrant ainsi également par la réponse non à certaines questions. Une traduction préliminaire de cet instrument est présentée dans le tableau 11.V.

Le M-CHAT a été testé auprès des parents d'un échantillon de 1 122 enfants lors de l'examen de santé de ces derniers à 18 ou 24 mois par leur pédiatre ou médecin de famille (le parent remplit le questionnaire dans la salle d'attente du médecin) et auprès d'un échantillon additionnel de 171 enfants identifiés pour avoir des problèmes de développement (sans toutefois avoir été formellement diagnostiqués avec un TED), afin d'enrichir l'échantillon d'enfants ayant un TED potentiel. Des analyses préliminaires permirent d'identifier 8 items plus sensibles et un dépistage positif fut défini par l'échec à deux de ces 8 items ou à n'importe quelle combinaison de 3 items. Les enfants positifs au dépistage firent l'objet d'un appel téléphonique de suivi avec leurs parents, permettant d'identifier les sujets vraiment à risque qui furent ensuite invités à participer à une évaluation clinique plus approfondie. Dans cette étude, 1 161 enfants étaient négatifs, 74 enfants positifs s'avérèrent n'avoir pas besoin d'une évaluation clinique et 58 enfants apparurent avoir des troubles non autistiques du développement (n = 19) ou des TED (n = 39). Ces quatre groupes différents avaient échoué en moyenne, et dans l'ordre, à 0,5, 3,4, 6,4 et 10,3 des 23 items du M-CHAT. Une analyse plus poussée des données permit d'établir un sous-groupe de 6 items (voir items en gras du tableau 11.V) qui assurent une classification optimale des sujets avec ou sans risque de TED. Ces items confèrent au M-CHAT une sensibilité de 87 %, une spécificité de 99 %, et une valeur prédictive positive de 80 %. D'autres analyses ont comparé l'efficacité relative de plusieurs algorithmes, dont l'un fondé sur le score total et l'autre sur les 9 items initiaux du CHAT, menant à des résultats voisins, mais légèrement moins performants. Ces résultats doivent être regardés comme préliminaires car le critère utilisé pour valider l'instrument de dépistage consiste en l'information diagnostique partielle connue actuellement sur ces enfants. Le suivi longitudinal de cet échantillon devrait permettre une identification plus complète de tous les enfants diagnostiqués à un âge plus avancé avec un TED, ce qui devrait logiquement conduire à une réévaluation à la baisse de la sensibilité du M-CHAT et de ses autres performances.

L'intérêt de cet instrument est néanmoins évident. Il possède de meilleures qualités métrologiques que le CHAT, repose sur le parent seulement et ne nécessite pas de participation directe ni de formation des professionnels. Les coûts de son emploi sont donc réduits. Des études plus approfondies sont néanmoins nécessaires pour évaluer pleinement ses propriétés.

ESA (Early screening for autism)

Prolongeant les premiers efforts anglais avec le CHAT, un groupe néerlandais a récemment mis au point un système de dépistage précoce de l'autisme. Aux Pays-Bas, la santé des jeunes enfants est surveillée de près, de la naissance jusqu'à l'âge de 4 ans, et 95 % des enfants sont vus par des infirmières et des médecins dans des centres de santé infantile. Le dépistage avec l'ESA comporte deux étapes et est fondé sur un questionnaire parental comprenant 14 items. La première étape consiste en l'administration de 4 questions seulement au parent, lors d'une visite de santé de routine. Les enfants positifs à ce premier dépistage font l'objet, lors d'une visite à domicile, d'un second dépistage comprenant les 10 questions complémentaires de l'ESA. Ce test a été développé à partir d'une revue extensive de la littérature et a incorporé quelques questions déjà incluses dans le CHAT. Comparé à ce dernier instrument, l'ESA a été développé pour être utilisé auprès d'enfants de 14 mois. Une première version de l'ESA à 19 items fut d'abord testée sur 478 enfants normaux âgés de 8 à 20 mois, 153 enfants autistes (mais en demandant aux parents de remplir les questions rétrospectivement pour leur enfant lorsqu'il avait 14 mois) et 76 enfants avec des troubles déficitaires de l'attention (Willemsen-Swinkels et coll., 2001). Les auteurs ont trouvé qu'environ 50 % des enfants autistes n'auraient pas été dépistés en utilisant comme critère un échec aux 3 items les plus discriminants du CHAT. Ces résultats semblent indiquer que, chez des enfants de 14 mois, les items orientés vers la communication sociale sont moins prédictifs, probablement en raison de l'âge trop jeune des enfants. Il est toutefois impossible d'évaluer exactement la portée exacte de ces résultats au vu de la nature rétrospective (et par là même peu valide) des évaluations obtenues pour certains enfants. Les auteurs ont ensuite réduit leur instrument en ne retenant que les 14 items les plus discriminants de leur étude pilote. Un échec à l'un seulement de 4 items les plus discriminants (intérêt pour des objets variés, jeux et manipulations d'objets variés, émotions compréhensibles par l'entourage, réponse aux stimulations sensorielles) permettait d'atteindre une sensibilité de 94,3 %, et une spécificité de 98 %. Ces 4 items font partie de la première étape du dépistage avec l'ESA. L'utilisation des 14 items a donné des résultats voisins. Des résultats analogues pour la sensibilité furent obtenus sur un échantillon indépendant de 34 enfants diagnostiqués avec un TED et âgés de 16 à 48 mois (et donc utilisant de nouveau une méthode d'évaluation rétrospective avec les parents).

L'ESA a été utilisé depuis octobre 1999 dans la population générale sur un échantillon de 30 000 enfants participant à une étude de dépistage dans la région d'Utrecht, et les premiers résultats ont été communiqués sur 16 248 enfants âgés de 14,6 mois en moyenne au cours du premier dépistage (Dietz et coll., 2001). Parmi ceux-ci, 194 (soit 1,2 %) étaient positifs au premier dépistage, dont 126 ont pu être inclus dans la seconde phase. Un total de 48 enfants (soit 38 %) étaient positifs au second dépistage, et 36 de ces 48 enfants ont pu être évalués complètement. Les premiers résultats sur 27 enfants (9 étaient

encore en cours d'évaluation) ont montré que 8 de ces enfants avaient un TED. Ces résultats sont préliminaires et incomplets et il est nécessaire d'attendre la fin de l'étude pour tirer des conclusions plus solides sur les qualités psychométriques de cet instrument et la performance globale de la procédure de dépistage en deux étapes proposée. Cette dernière a certainement l'avantage d'être rapide et non coûteuse, tout en ne requérant aucune formation particulière des professionnels impliqués dans l'examen de ces enfants. Cependant, les taux de refus de participer des parents étaient élevés tant au deuxième dépistage (68/194, soit 35 %) qu'à la phase de confirmation diagnostique (12/48, soit 25 %). D'autre part, la phase de confirmation diagnostique semble s'être déroulée à des âges très variables et parfois longtemps après le dépistage initial. En outre, les données sur les enfants négatifs au dépistage sont encore incomplètes, alors qu'elles sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du dépistage dans son ensemble. Cette procédure a été développée pour les Pays-Bas, et son applicabilité telle quelle à d'autres pays doit également être examinée de manière critique.

PDDST-1 (Pervasive developmental disorders screening test – Stage 1)

Cet instrument, développé par Siegel (1999), est fondé sur un questionnaire parental et comprend trois formes, reflétant les trois niveaux de dépistage décrits ci-avant. L'instrument est adapté aux enfants de 0 à 3 ans, comprend des questions portant sur l'imitation, le jeu, l'attention conjointe, les stéréotypies motrices, le tempérament, les réponses sensorielles, l'attachement, l'attention et l'intérêt pour les autres enfants. Les questions sont à la fois positives et négatives. Le PDDST pour le niveau 1 comprend 9 questions qui s'appliquent à la tranche d'âge de 12 à 18 mois, et 14 questions pour l'âge de 18 à 24 mois. Chaque question est codée en vrai/faux. Douze des 24 questions sont particulièrement prédictives d'un diagnostic de TED et 3 réponses positives sur ce sous-ensemble de questions suffisent à justifier une évaluation au niveau ultérieur. Le PDDST a été validé sur un échantillon de standardisation de 912 enfants dont 625 avaient une suspicion de TED. Avec la règle proposée pour coter les réponses, la sensibilité est de 89 %, la spécificité de 84 %, le taux de faux positifs de 16 %, le taux de faux négatifs de 11 %, et la valeur prédictive globale de 88 % (Siegel, communication personnelle). Les études de validation sont en cours (l'instrument peut être obtenu auprès de l'auteur).

Australian scale for Asperger's syndrome

Cet instrument a été développé par Attwood (1998), pour les parents et les instituteurs, afin de détecter les enfants atteints de TED, mais ayant un niveau intellectuel compatible avec une scolarité normale. Il est réservé à l'âge scolaire, et comprend 24 items cotés de 1 à 6, ainsi qu'une série complémentaire de 10 questions cotées oui/non. Les données sur les propriétés de cet instrument sont encore fragmentaires. Il répond néanmoins, dans son principe, à un besoin reconnu, celui de pouvoir identifier les enfants ayant des

TED non associés à un retard intellectuel (syndrome d'Asperger ou autisme de haut niveau), dont le diagnostic se fait typiquement plus tard, et souvent après quelques années de scolarité dans des classes normales.

Tests de développement

Plusieurs questionnaires à l'usage des parents existent pour évaluer rapidement le développement des enfants de 0 à 3 ans. Ces tests ne sont pas spécifiquement destinés à détecter les syndromes autistiques. Cependant, comme ces derniers sont souvent associés à des retards de développement, leur utilisation peut être utile dans le cadre d'actions de dépistage, particulièrement lorsqu'est ciblée une gamme étendue de troubles du développement, dont les TED ne sont que l'une des formes possibles. Ces tests ont souvent de bonnes propriétés psychométriques, au moins dans les pays où ils ont été développés initialement (pour une revue, voir Filipek et coll., 1999).

Dépistage des TED chez l'enfant ayant des problèmes de développement (niveau 2)

Lorsque des enfants présentent des troubles du développement, il peut être utile pour certains professionnels non spécialisés dans le domaine des TED de pouvoir rapidement faire un tri de leurs patients afin de repérer ceux qui ont une forte probabilité d'avoir un TED, et devraient en conséquence être adressés au niveau suivant pour confirmation du diagnostic. Ce niveau de dépistage peut également convenir au suivi des frères et sœurs d'un enfant ayant un TED, et dont le développement inquiète les parents.

PDDST-2 (Pervasive developmental disorders screening test – Stage 2)

Cet instrument est en voie de développement (voir description ci-dessus). La version appropriée à ce niveau de dépistage est réservée aux enfants ayant des problèmes identifiés. Le seuil consiste en 4 réponses positives qui sont suffisantes pour passer à la version suivante. Cette dernière est pourvue d'un autre seuil (réponses positives à 6 items). La validation de l'ensemble du PDDST est en cours.

ASQ (Autism screening questionnaire)

Ce questionnaire, rempli par les parents, est composé de 40 items codés oui/non, choisis pour être parallèles à l'*autism diagnostic interview* (ADI) et avoir de bonnes capacités discriminantes (Berument et coll., 1999). Il existe deux versions en fonction de l'âge de l'enfant (< 6 ans ou > 6 ans). L'étude de validation a consisté à comparer les réponses à l'ASQ pour 160 enfants avec un diagnostic de TED à celles obtenues chez 40 enfants ayant des troubles du langage ou des troubles psychiatriques. La majorité des items montra des différences significatives entre les deux groupes. Une analyse factorielle a permis aussi d'établir des sous-scores représentant les trois domaines diagnostiques principaux. Une forte corrélation (r = 0,71) a été obtenue entre le score

total de l'ASQ et le score total de l'ADI pris comme critère extérieur de validation. La différenciation entre les TED et les contrôles était excellente. Un seuil de 15 ou plus a été proposé, pour lequel la sensibilité était de 85 %, la spécificité de 75 % et la valeur prédictive positive de 93 %. Ces résultats sont très encourageants et d'autres études devraient bientôt venir les confirmer. Les parents ayant rempli l'ASQ dans cette étude avaient un enfant diagnostiqué plusieurs années auparavant, et avaient donc depuis longtemps une connaissance des symptômes de l'autisme, ce qui pourrait avoir indûment augmenté les performances de l'instrument. Il reste donc à établir si ces performances seraient aussi bonnes lorsque le questionnaire est appliqué à des enfants non encore diagnostiqués. L'utilisation de cet instrument pour le niveau 1 de dépistage est envisagée par les auteurs, mais aucune donnée sur un dépistage en population générale avec l'ASQ n'est encore disponible. Dans un tel contexte, avec un taux de prévalence bien plus bas que celui de l'étude pilote, les performances devraient assurément être moins bonnes. Cet instrument a récemment changé de nom et est désormais diffusé commercialement sous le nom de *social communication questionnaire*.

STAT (Screening tool for autism in two-year-olds)

Cet instrument est un outil d'observation interactif bref spécialement conçu pour ce niveau de dépistage (Stone et coll., 1999, 2000). Il a été développé pour les enfants âgés de 2 à 3 ans, et contient 12 items administrés au cours d'une séance de jeu d'une durée de 20 minutes. Les items couvrent trois sous-domaines, le jeu, l'imitation motrice et l'attention conjointe, et 2 autres items non codés ont été ajoutés, destinés à faciliter l'interaction avec l'enfant. Les 10 items diagnostiques sont codés comme succès/échec selon des instructions écrites. Un score pour chacun des trois domaines existe, et un échec dans deux des trois domaines a été retenu comme le meilleur algorithme (Stone et coll., 2000). Cet algorithme est associé à une sensibilité de 83 % et une spécificité de 86 %. Ces items semblent robustes et non influencés par le retard intellectuel. La validation a cependant été conduite sur un très petit échantillon, et d'autres études sont donc requises. Les items inclus dans cet outil sont très fortement influencés par le développement, et il est donc peu probable qu'il puisse être utilisé avec des enfants plus âgés.

Confirmation diagnostique des TED (niveau 3)

Ce niveau est celui du diagnostic formel et, en tant que tel, ne concerne plus le dépistage à proprement parler. Nous ne faisons donc que résumer brièvement les caractéristiques des instruments les plus couramment utilisés.

ADI-R (Autism diagnostic interview-R)

Cet instrument est un entretien diagnostique semi-structuré, d'une durée de 2 heures environ, administré par un clinicien formé à son usage avec un parent ou un autre adulte qui en tient lieu. L'instrument évalue l'enfant

actuellement et pour des périodes critiques du développement antérieur. Des scores sont obtenus pour les domaines de la communication et du langage, des interactions sociales, et des comportements et intérêts stéréotypés, ainsi qu'un score total. L'algorithme diagnostique est compatible avec la CIM-10 et le DSM-IV. Initialement développé à la fin des années quatre-vingts pour des applications de recherche (Le Couteur et coll., 1989 ; Fombonne, 1992), il a ensuite été révisé pour être utilisé dans des contextes cliniques et chez des enfants ayant un âge mental de 18 mois ou plus (Lord et coll., 1994). Cet instrument est actuellement utilisé dans tous les centres cliniques d'expertise et dans la majorité des protocoles de recherche actuellement en cours. Une révision et une simplification de l'instrument viennent d'être effectuées (ADI-R-2000).

ADOS-G (Autism diagnostic observational schedule-generic)

Cet instrument est un compagnon du précédent et consiste en une observation standardisée du sujet (Lord et coll., 2000). Il existe 4 modules qui permettent de l'administrer à n'importe quel âge. Une formation spécifique est nécessaire, et la passation dure 30 à 45 minutes. Les activités sont dirigées par l'examinateur de façon à créer des situations qui mettent au mieux en évidence les anomalies autistiques. Les items couvrent les trois domaines diagnostiques importants et le score total permet, avec deux seuils différents, de faire un diagnostic soit d'autisme, soit de TED. Cet instrument a des applications de recherche et cliniques et, avec l'ADI, constitue la paire d'outils diagnostiques considérée aujourd'hui comme la meilleure méthode d'investigation diagnostique.

PIA (Parent interview for autism)

Cet entretien structuré consiste en 118 items organisés suivant 11 dimensions importantes (Stone et Hogan, 1993). Il prend 45 minutes à administrer. Les propriétés psychométriques (fiabilité test-retest, validité concurrente avec la *childhood autism rating scale* (CARS) sont adéquates pour le score total et les sous-scores. Cet instrument a cependant été peu utilisé, en dehors de ses auteurs.

CARS (Childhood autism rating scale)

Cet outil consiste en une observation structurée par un professionnel, utilisable chez les enfants âgés de 2 ans ou plus (Schopler et coll., 1980). Chacun des 15 items est codé sur une échelle de 1 à 7 qui mesure le degré de déviance du comportement par rapport à la norme. Le score total (seuil > 30 ou 35) permet de différencier autisme modéré et sévère. Cet instrument est très utilisé depuis vingt ans. Son administration est relativement brève (30 à 45 minutes), mais il couvre un ensemble d'items bien plus restreint que les outils plus récents.

***GARS* (Gilliam autism rating scale)**

Ce questionnaire est destiné aux parents, enseignants ou autres professionnels pour des sujets de 3 à 22 ans (Gilliam, 1995). Les items sont basés sur le DSM-IV et sont groupés en 4 sous-scores. Le score total est un index global de la sévérité de la symptomatologie autistique. Cette échelle a récemment été utilisée dans des essais thérapeutiques car elle semble sensible aux changements.

***PDDST-3* (Pervasive developmental disorders screening test – Stage 3)**

Voir description ci-dessus.

D'autres outils diagnostiques existent qui ne sont pas ici revus en détail car ils sont très spécialisés. Par exemple, l'échelle résumée des comportements (ERC) développée par une équipe de Tours dans plusieurs versions (Barthelemy et coll., 1997 ; Lelord et coll. 1998 ; Adrien et coll., 2001) est davantage un instrument d'évaluation fonctionnelle et quantitative de la symptomatologie autistique qu'un instrument diagnostique ou de dépistage proprement dit. Il en est de même pour de nombreuses autres échelles employées dans divers pays.

En conclusion, les interventions éducatives pour les enfants atteints de TED ont été largement évaluées en ce qui concerne les interventions particulières, ciblant des problèmes ou déficits caractéristiques de cet ensemble de syndromes (*National research council*, Anonyme, 2001).

Plus récemment, des évaluations de programmes éducatifs complets, visant à améliorer le pronostic global des TED et réduire les handicaps cognitifs, communicatifs, sociaux et comportementaux qui y sont associés, ont vu le jour. Les premiers résultats indiquent que des interventions très précoces (avant 4 ans et si possible plus tôt encore) mènent à des progrès considérables. La méthodologie de chacune des études évaluatives a certaines limites, mais la convergence des résultats d'une étude à l'autre semble indiquer que des gains substantiels, notamment sur les plans cognitif et communicatif, peuvent être obtenus avec des interventions éducatives suffisamment précoces et intenses. Les positions des experts du domaine suggèrent actuellement que des programmes d'éducation spécialisée de 20 à 25 heures par semaine doivent être recommandés. Il persiste un certain nombre de questions que les travaux de recherche en cours sont en train d'examiner. Ainsi, l'intensité optimale de l'intervention, l'âge auquel elle devrait être mise en place pour en maximiser les effets, le lieu idéal de l'intervention (maison ou classe), la nature des composants du programme éducatif qui sont absolument nécessaires à son efficacité, l'applicabilité de ces programmes à tous les enfants atteints de TED,

et leurs effets à long terme, méritent d'être étudiés plus avant. Toute conclusion prématurée sur ces questions devrait être évitée à ce stade des connaissances. Il n'en demeure pas moins que les travaux actuels montrent que des interventions éducatives précoces sont très bénéfiques aux enfants ayant des TED.

Le développement des instruments d'évaluation diagnostique et de dépistage des TED est très actif depuis une quinzaine d'années. Des instruments diagnostiques très robustes (notamment l'ADI-R et l'ADOS-G) sont désormais utilisés dans la plupart des centres cliniques spécialisés et dans les protocoles de recherche. Ces instruments requièrent une formation spéciale et sont également utilisables pour des applications cliniques et de recherche. La généralisation de ces instruments a notamment permis des efforts de recherche coopératifs à l'échelon international (Lord et coll., 1997).

Les instruments de dépistage sont de conception plus récente et répondent au besoin reconnu, dans tous les pays, d'améliorer l'identification et la détection des TED à un âge précoce. Pour atteindre ce but, plusieurs voies peuvent être suivies. En premier lieu, des actions de formation sont à entreprendre pour sensibiliser à la fois le grand public et les professionnels de santé de première ligne, qui sont les premiers à être consultés par les parents. Des modifications concrètes et pratiques peuvent être proposées d'emblée dans la conduite des examens systématiques de santé des jeunes enfants. Des recommandations analogues ont été récemment faites dans d'autres pays (Filipek et coll., 1999 ; Baird et coll., 2000). En second lieu, des instruments de dépistage, faciles d'emploi, sont en cours de développement pour différentes situations de détection, et les performances de certains d'entre eux sont prometteuses. Ils ne peuvent cependant, aujourd'hui, être incorporés tels quels dans des systèmes de dépistage de routine. Les recherches en cours devraient progresser très vite dans les années à venir et guider les décisions futures à cet égard. En attendant, les instruments existants fournissent un guide à la fois conceptuel et pratique aux professionnels non spécialisés qu'ils peuvent incorporer avec profit dans leurs investigations des problèmes de développement portés à leur connaissance.

BIBLIOGRAPHIE

ADRIEN JL, BART HELEMY C, PERROT A et coll. Validity and reliability of the infant behavioral summarized evaluation (IBSE) : a rating scale for the assessment of young children with autism and developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1992a, **22** : 375-394

ADRIEN JL, PERROT A, SAUVAGE D et coll. Early symptoms in autism from family home movies : evaluation and comparison between 1st and 2nd year of life using IBSE scale. *Acta Paedopsychiatr* 1992b, **55** : 71-75

ADRIEN JL, ROUX S, COUTURIER G, MALVY J, GUERIN P et coll. Towards a new functional assessment of autistic dysfunction in children with developmental disorders : the Behaviour Function Inventory. *Autism* 2001, **5** : 249-264

AMIR RE, VAN DEN VEYVER IB, WAN M, TRAN CQ, FRANCKE U, ZOGHBI HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999, **23** : 185-188

ANDERSON SR, AVERY DL, DIPIETRO EK, EDWARDS GL, CHRISTIAN WP. Intensive home-based early intervention with autistic children. *Education and Treatment of Children* 1987, **10** : 352-366

ANONYME. World Health Organization. Mental disorders : Glossary and guide to their classification in accordance with Ninth Revision of the International classification of diseases. Geneva, 1978

ANONYME. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders – DSM-III. Washington, DC, 1980

ANONYME. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, 1992

ANONYME. National Research Council. Educating children with autism. National Academy Press, Washington, DC, 2001

ASPERGER H. Die « Autistischen Psychopathen » im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1944, **117** : 76-136

ATTWOOD T. Asperger's syndrome - A guide for parents and professionals. Jessica Kingsley Publishers, London and Philadelphia, 1998

BACON AL, FEIN D, MORRIS R, WATERHOUSE L, ALLEN D. The responses of autistic children to the distress of others. *J Autism Developmental Disorders* 1998, **28** : 129-142

BAIRD G, CHARMAN T, BARON-COHEN S et coll. A screening instrument for autism at 18 months of age : a 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 694-702

BAIRD G, CHARMAN T, COX A, BARON-COHEN S, SWETTENHAM J et coll. Current topic : Screening and surveillance for autism and pervasive developmental disorders. *Archives of Disease in Childhood* 2001, **84** : 468-475

BARANEK G. Autism during infancy : a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. *J Autism Dev Disord* 1999, **29** : 213-224

BARON-COHEN S, ALLEN J, GILLBERG C. Can autism be detected at 18 months ? The needle, the haystack, and the CHAT. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 839-843

BARON-COHEN S, COX A, BAIRD G et coll. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 158-163

BARTHELEMY C, ROUX S, ADRIEN JL, HAMEURY L, GUERIN P et coll. Validation of the Revised Behavior Summarized Evaluation Scale. *J Autism Developmental Disorders* 1997, **27** : 139-153

BERUMENT S K, RUTTER M, LORD C, PICKLES A, BAILEY A. Autism screening questionnaire : diagnostic validity. *Br J Psychiatry* 1999, **175** : 444-451

BIRNBRAUER JS, LEACH DJ. The Murdoch early intervention program after 2 years. *Behaviour Change* 1993, **10** : 63-74

BLEULER E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. International University Press (English Edition 1950), New York, 1911

BONDY AS, FROST LA. The Picture Exchange Communication System. *Focus on Autistic Behavior* 1994, **9** : 1-19

CHUNG SY, LUK SL, LEE PW. A follow-up study of infantile autism in Hong Kong. *J Autism Developmental Disorders* 1990, **20** : 221-232

CLARKE DJ, LITTLEJOHNS CS, CORBETT JA, JOSEPH S. Pervasive developmental disorders and psychoses in adult life. *Br J Psychiatr* 1989, **155** : 692-699

CREAK M. Childhood psychosis - a review of 100 cases. *Br J Psychiatr* 1963, **109** : 84-89

DAWSON G, OSTERLING J. Early intervention in autism. *In* : The Effectiveness of early intervention. GURALNICK M ed, Brookes, Baltimore, 1997 : 307-326

DEYKIN EY, MACMAHON B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *Am J Psychiatr* 1979, **136** : 1310-1312

DIETZ C, WILLEMSEN-SWINKELS SHN, BUITELAAR J K, VAN DAALEN E, VAN ENGELAND H. Early detection of autism : population screening. Society for Research in Child Development, Minneapolis, USA, 2001

EISENBERG L. The autistic child in adolescence. *Am J Psychiatr* 1956, **1112** : 607-612

FENSKE EC, ZALENSKI S, KRANTZ PJ, MCCLANNAHAN LE. Age at intervention and treatment outcome for autistic children in a comprehensive intervention program. *Analysis and Intervention in Developmental Disabilities* 1985, **5** : 49-58

FILIPEK PA, ACCARDO PJ, BARANEK GT et coll. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 1999, **29** : 439-484

FOMBONNE E. Diagnostic assessment in a sample of autistic and developmentally delayed adolescents. *J Autism Dev Disord* 1992, **22** : 563-581

FOMBONNE E. Troubles sévères du développement : le bilan à l'adolescence. CTNERHI Éd., Paris, 1995 : 262 p

FOMBONNE E. Epidemiology of pervasive development disorders : an update. *J Autism Dev Disord* 2002a (sous presse)

FOMBONNE E. Case identification in an epidemiological context. *In* : Child and Adolescent Psychiatry. RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell Publications, 2002b : 52-69

FOMBONNE E, FUHRER R. Sensibilité, spécificité et valeurs prédictives des moyens d'évaluation en psychiatrie. *L'Encéphale* 1991, **17** : 73-77

FOMBONNE E, DE GIACOMO A. La reconnaissance des signes précoces de l'autisme. *Devenir* 2000, **12** : 47-62

GILLBERG C, STEFFENBURG S. Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions : a population-based study of 46 cases followed through puberty. *J Autism Dev Disord* 1987, **17** : 273-287

GHAZIUDDIN M, TSAI L, GHAZIUDDIN N. Brief report : violence in Asperger syndrome, a critique. *J Autism Dev Disord* 1991, **21** : 349-354

GILLIAM JE. Gilliam Autism Rating Scale (GARS). Pro-Ed, Austin, TX, 1995

GLASCOE FP. Parents' concerns about children's development : prescreening technique or screening test ? *Pediatrics* 1997a, **99** : 522-528

GLASCOE FP. Parents' evaluations of developmental status. Ellsworth & Vandermeer Press, Nashville, TN, 1997b

GRANDIN T. Thinking in pictures : and other reports from my life with autism. Doubleday, New-York, 1995

GRESHAM F, MACMILLAN D. Early intervention project : can its claims be substantiated and its effects replicated ? *J Autism Dev Disord* 1998, **28** : 5-13

GRESHAM FM, MACMILLAN DL. Autistic recovery ? An analysis and critic of the empirical evidence on the Early Intervention Project. *Behavioral Disorders* 1997, **22** : 185-201

HARRIS SL, HANDLEMAN JS, GORDON R, KRISTOFF B, FUENTES F. Changes in cognitive and language functioning of preschool children with autism. *J Autism Dev Disord* 1991, **21** : 281-290

HARRIS SL, HANDLEMAN JS, KRISTOFF B, BASS L, GORDON R. Changes in language development among autistic and peer children in segregated and integrated preschool settings. *J Autism Dev Disord* 1990, **20** : 23-31

HOWLIN P, MOORE A. Diagnosis in autism : a survey of over 1200 patients in the UK. *Int J Res Pract* 1997, **1** : 135-162

HOWLIN P. Practitioner review : psychological and educational treatments for autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1998, **39** : 307-322

HOWLIN P., GOODE S. Outcome in adult life for people with autism and Asperger's syndrome. *In* : Autism and pervasive developmental disorders. VOLKMAR F ed, Cambridge University Press, Cambridge, 1998 : 209-241

HOYSON M, JAMIESON B, STRAIN PS. Individualized group instruction of normally developing and autistic-like-children : The LEAP curriculum model. *Journal of the Division of Early Childhood* 1984, **8** : 157-172

IWATA BA, DUNCAN BA, ZARCONE JR, LERMAN DC, SHORE BA. A sequential, test-control methodology for conducting functional analyses of self-injurious behavior. *Behavior Modification* 1994, **18** : 289-306

JOCELYN LJ, CASIRO OG, BEATTIE D, BOW J, KNEISZ J. Treatment of children with autism : A randomized controlled trail to evaluate a caregiver-based intervention program in community day-care centers. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 1998, **19** : 326-334

KANNER L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943, **2** : 217-250

KANNER L. Childhood psychosis : Initial studies and new insights. Winston/Wiley, New-York, 1973

KOBAYASHI R, MURATA T, YOSHINAGA K. A follow-up study of 201 children with autism in Kyushu and Yamaguchi areas, Japan. *J Autism Dev Disord* 1992, **22** : 395-411

KOLVIN I. Studies in the childhood psychoses. *Br J Psychiatr* 1971, **118** : 381-419

KOEGEL RL, KOEGEL LK. Teaching children with autism : Strategies for initiating positive interactions and improving learning opportunities. Paul H. Brookes Publishing Co, Baltimore, MD, US, 1995

LE COUTEUR A, RUTTER M, LORD C et coll. Autism Diagnostic Interview : A standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord* 1989, **19** : 363-387

LELORD G, ADRIEN JL, BARTHELEMY C, BRUNEAU N, DANSART P et coll. Further clinical evaluations elicited by functional biological investigations in childhood autism. L'*Encéphale* 1998, **24** : 541-549

LEWIS V. Spontaneous,instructed and elicited play in relatively able autistic children. *Br J Develop Psychol* 1988, **6** : 325-339

LORD C, PICKLES A, MCLENNAN J et coll. Diagnosing autism. Analysis of data from the Autism Diagnostic interview. *J Autism Dev Disord* 1997, **27** : 501-518

LORD C, RUTTER M, LE COUTEUR A. Autism Diagnostic Interview-Revised : a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994, **24** : 659-685

LORD C, RISI S, LEMBRECHT L, COOK E, LEVENTHAL B, DILAVORE P et coll. The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic : a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 2000, **30** : 205-223

LOSCHE G. Sensorimotor and action development in autistic children from infancy to early childhood. *J Child Psychol Psychiatr All Discipl* 1990, **31** : 749-761

LOTTER B. Follow-up studies. *In* : Autism : a reappraisal of concepts and treatment. RUTTER M, SCHOPLER E eds, Plenum Press, New York, 1978 : 475-496

LOVAAS OI. The autistic child : Language development through behavior modification. Irvington, New York, NY, 1977

LOVAAS OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consul Clin Psychol* 1987, **55** : 3-9

LOVAAS OI. The development of a treatment-research project for developmentally disabled and autistic children. *J Appl Behav Analysis* 1993, **26** : 617-630

LOVAAS OI, SMITH T, MCEACHIN JJ. Clarifying comments on the young autism study : reply to Schopler, Short, and Mesibov. *J Consul Clin Psychol* 1989, **57** : 165-167

MASSIE HN. Blind ratings of mother-infant interaction in home movies of prepsychotic and normal infants. *Am J Psychiatr* 1978, **135** : 1371-1374

MCEACHIN JJ, SMITH T, LOVAAS OI. Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioural treatment. *Am J Ment Retard* 1993, **97** : 359-372

MESIBOV GB. Treatment outcome is encouraging. *Am J Mental Retard* 1993, **97** : 379-380

MUNDY P. Normal *versus* high-functioning status in children with autism. *Am J Mental Retard* 1993, **97** : 381-384

OSTERLING J, DAWSON G. Early recognition of children with autism : a study of first birthday home videotapes. *J Autism Dev Disord* 1994, **24** : 247-257

OZONOFF S, CATHCART K. Effectiveness of a home program intervention for young children with autism. *J Autism Dev Disord* 1998, **28** : 25-32

PETTY LK, ORNITZ EM, MICHELMAN JD, ZIMMERMAN EG. Autistic children who become schizophrenic. *Arch Gen Psychiatr* 1984, **41** : 129-135

ROBINS DL, FEIN D, BARTON ML, GREEN JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers : an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2001, **31** : 131-144

ROGERS SJ, LEWIS H. An effective day treatment model for young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 207-214

ROGERS JS, DI LALLA D. Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 207-216

ROGERS JS, DI LALLA D. A comparative study of a developmentally based preschool curriculum on young children with autism and young children with other disorders of behavior and development. *Topics in Early Childhood Special Education* 1991, **11** : 29-48

RUMSEY JM, RAPOPORT JL, SCEERY WR. Autistic children as adults : psychiatric, social, and behavioral outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985, **24** : 465-473

RUTTER M. Autistic children : infancy to adulthood. *Seminars in Psychiatry* 1970, **4** : 435-450

RUTTER M. The treatment of autistic children. *J Child Psychol Psychiatr* 1985, **26** : 193-214

RUTTER M, BAILEY A, BOLTON P, LE COUTEUR A. Autism and known medical conditions : myth and substance. *J Child Psychol Psychiatr* 1994, **35** : 311-322

SCHOPLER E, REICHLER RJ, DEVELLIS R, DALY K. Towards objective classification of childhood autism : Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980, **10** : 91-103

SCHOPLER E, SHORT A, MESIBOV G. Relation of behavioral treatment to « normal functioning » : Comment on Lovaas. *J Consul Clin Psychol* 1989, **57** : 162-164

SHEINKOPF SJ, SIEGEL B. Home-based treatment of young children with autism. *J Autism Dev Disord* 1998, **28** : 15-23

SIEGEL B. Detection of autism in the 2nd and 3rd years : the Pervasive Developmental Disorders Screening Test (PDDST). Biennial meeting of the Society for research in child development, Albuquerque, NM, April 1999

SIGMAN M, RUSKIN E, ARBEILE S, CORONA R, DISSANAYAKE C, ESPINOSA M et coll. Continuity and change in the social competence of children with autism, Down syndrome, and developmental delays. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 1999, **4** : 1-114

SMITH T, LOVAAS OI. The UCLA Young Autism Project : A reply to Gresham and MacMillan. *Behavioral Disorders* 1997, **22** : 202-218

SMITH T, GROEN AD, WYNN JW. Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. *Am J Mental Retard* 2000, **105** : 269-285

SSUCHAREWA GE, WOLFF S. The first account of the syndrome Asperger described ? Translation of a paper entitled "Die schizoiden Psychopathien im Kindesalter" by Dr GE Ssucharewa ; scientific assistant, which appeared in 1926 in the Monatsschrift fur Psychiatrie und Neurologie, 60 : 235-261. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1996, **5** : 119-132

STONE W, HOGAN K. A structured parent interview for identifying young children with autism. *J Autism Dev Disord* 1993, **23** : 639-652

STONE WL, LEE EB, ASHFORD L et coll. Can autism be diagnosed accurately in children under 3 years ? *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40** : 219-226

STONE W, COONROD E, OUSLEY O. Screening tool for autism in two-year-olds (STAT) : development and preliminary data. *J Autism Dev Disord* 2000, **30** : 607-612

STRAIN PS, DANKO CR, KOHLER F. Activity and social interaction development in young children with autism : An examination of "free" intervention effects. *Journal of Emotional and Behavioral Disabilities* 1995, **3** : 108-123

SVERD J, MONTERO G, GUREVICH N. Brief report : cases for an association between Tourette syndrome, autistic disorder, and schizophrenia-like disorder. *J Autism Dev Disord* 1993, **23** : 407-413

SZATMARI P, BARTOLUCCI G, BREMNER R, BOND S, RICH S. A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Autism Dev Disord* 1989, **19** : 213-225

TANTAM D. Asperger's syndrome. *J Child Psychol Psychiatr All Discipl* 1988, **29** : 245-255

TUCHMAN RF, RAPIN I. Regression in pervasive developmental disorders : seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997, **99** : 560-566

VENTER A, LORD C, SCHOPLER E. A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Child Psychol Psychiatr All Discipl* 1992, **33** : 489-507

VOLKMAR FR, NELSON DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1990, **29** : 127-129

VOLKMAR FR, COHEN DJ. Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am J Psychiatr* 1991, **148** : 1705-1707

VOLKMAR F, KLIN A, SIEGEL B, SZATMARI P, LORD C et coll. Field trial for autistic disorder in DSM-IV, *Am J Psychiatr* 1994, **151** : 1361-1367

WILLEMSEN-SWINKELS SHN, BUITELAAR J K, DIETZ C, VAN DAALEN E, VAN ENGELAND H. Screening instrument for the early detection of autism at 14 months. Society for research in Child Development, Minneapolis, April 2001

WILLIAMS D. *Nobody Nowhere*. Corgi Books, London, 1992

WILLIAMS D. *Somebody somewhere*. Corgi Books, London, 1994

WING L. Asperger's syndrome : a clinical account. *Psychological Medicine* 1981, **11** : 115-129

WOLFF S, CHICK J. Schizoid personality in childhood : a controlled follow-up study. *Psychological Medicine* 1980, **10** : 85-100

12

Hyperactivité

L'hyperactivité est une pathologie qui pose aujourd'hui encore un problème chez l'enfant. Les premières descriptions de l'hyperactivité ne sont pourtant pas récentes. Des facteurs historiques et des approches théoriques expliquent des positions qui ont longtemps été parallèles. À côté d'un consensus clair de la communauté scientifique internationale sur sa reconnaissance, son handicap et sa gravité, il persiste, notamment en France, des interrogations sur sa validité en tant que diagnostic et sur les mesures thérapeutiques nécessaires. Pourtant, le nombre de publications sur l'hyperactivité est considérable et stable depuis l'émergence de critères diagnostiques opérationnels. De même, le concept d'hyperactivité apparaît dans toutes les classifications actuelles, dans tous les manuels de psychiatrie de l'enfant. Sans doute, l'existence de terminologies différentes contribue-t-elle à une difficulté de consensus. Les termes de *minimal brain disorder*, *minimal brain dysfunction*, de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité pour les Anglo-Saxons d'un côté, d'hyperactivité, d'hyperkinésie ou d'instabilité psychomotrice pour les Français de l'autre, ont été utilisés tour à tour. Cette diversité de termes recouvre plus des différences de conception en termes de facteurs étiopathogéniques que de différences fondamentales dans le domaine de l'expression clinique du trouble.

Un autre facteur de confusion est lié au terme lui-même qui souligne un comportement moteur qui peut se rencontrer au cours du développement, en dehors de toute pathologie. Cette possible confusion explique que le souci principal dans ce domaine a été jusqu'à récemment de bien identifier le trouble, pour le différencier de comportements habituels du développement.

L'objet de ce rapport n'est naturellement pas d'expliquer les raisons de ces divergences, mais de faire une synthèse de la littérature actuelle sur l'hyperactivité. Celle-ci porte essentiellement sur des articles publiés en langue anglaise, qui font référence aux classifications internationales dans leur version actuelle, le DSM-IV (*American psychiatric association*, Anonyme, 1994) et la CIM-10 (Organisation mondiale de la santé, Anonyme, 1992).

Nous n'aborderons pas dans cette revue les aspects épidémiologiques, génétiques, psycho-cognitifs ou environnementaux, qui sont analysés dans d'autres chapitres de cette expertise. Les questions de l'évolution à long terme de l'hyperactivité, qui ont fait l'objet de nombreux travaux, ne seront pas non

plus abordées ici. Nous nous centrerons sur les aspects cliniques, diagnostiques et la comorbidité du trouble. Bien que peu abordées en tant que telles, les notions de dépistage et de manifestations précoces seront discutées, car au centre des questions posées.

Au-delà des nombreux articles des revues scientifiques, nous avons utilisé certains ouvrages de référence dans le domaine. Le *Source book* du DSM-IV, notamment, témoigne des différents travaux qui ont contribué à la validité du trouble et de ses critères.

L'hyperactivité en tant que trouble est une pathologie fréquente de l'enfant et sans doute le motif de consultation pour trouble du comportement le plus fréquent aussi bien dans les consultations de spécialistes (psychiatre, pédiatre) que dans celle des médecins généralistes. C'est aussi, dans le domaine large et souvent imprécis des troubles du comportement, la pathologie la plus étudiée. La prévalence du trouble est estimée entre 3 % et 5 % de la population générale d'enfants.

La principale difficulté diagnostique provient sans aucun doute de la nécessité de distinguer l'hyperactivité primaire, des formes secondaires en rapport avec des pathologies organiques ou d'autres anomalies du développement.

Les difficultés et le handicap à court terme dans les domaines de la scolarité et des relations interpersonnelles en font un problème de santé publique. En outre, les données évolutives témoignent du retentissement à long terme de cette pathologie.

Diagnostic clinique

Le diagnostic du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention déficitaire (THADA) repose sur la mise en évidence de trois types de manifestations : l'hyperactivité motrice, les troubles de l'attention et l'impulsivité, qui ont pris une place différente en fonction de l'évolution des classifications.

Diagnostic clinique et classifications

La première référence à l'hyperactivité dans une classification apparaît dans le DSM-III (1980), qui individualise le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. L'accent est mis sur le déficit attentionnel plus que sur le comportement moteur. Les révisions du DSM-III-R, puis du DSM-IV ont redonné une place équivalente à ces deux ensembles de manifestations.

La version initiale du DSM-III identifiait le déficit de l'attention avec hyperactivité avec la présence de trois dimensions symptomatiques : inattention (3 symptômes sur 5), impulsivité (3 symptômes sur 6) et hyperactivité (2 symptômes sur 5). Cette version a différencié deux formes de déficit de

l'attention avec et sans hyperactivité. Le DSM-III-R introduit une liste de 14 items parmi lesquels 8 doivent être présents pour que le diagnostic puisse être porté.

Les critères du DSM-IV ont été validés à partir d'études sur le terrain, réalisées auprès de plus de 600 enfants évalués en milieu spécialisé (Lahey et coll., 1998). Les précisions apportées ont augmenté la spécificité du diagnostic et permis de réduire de 15 % le nombre de diagnostics portés (Greenhill, 1998). Quelles que soient les classifications, la reconnaissance du trouble est construite sur plusieurs types de caractéristiques :

- ensemble minimum de symptômes parmi une liste (validation nomothétique) ;
- caractère inapproprié à l'âge et au sexe ;
- caractère envahissant du trouble (dans différentes situations) ;
- gêne fonctionnelle significative dans les domaines scolaires et relationnels ;
- début d'au moins certains symptômes gênants avant l'âge de 7 ans ;
- absence d'autres pathologies clairement identifiées.

La figure 12.1 montre que les manifestations d'inattention sont plus présentes chez les enfants diagnostiqués comme THADA, alors que moins de la moitié des enfants présentent plus de 4 symptômes de type impulsivité et agitation motrice.

Les critères du DSM-IV et de la CIM-10 sont repris dans les tableaux 12.I et 12.II.

La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA, Misès et coll., 1988) individualise le trouble parmi les troubles instrumentaux et ne propose pas de critères, mais des indications cliniques de classification (tableau 12.III).

Il existe un certain nombre de critiques à une approche purement catégorielle du trouble. Ainsi, certains auteurs défendent l'idée d'un continuum entre des manifestations développementales, des manifestations subcliniques et le trouble lui-même (Barkley, 1995). Le lien existant entre manifestations et gêne fonctionnelle n'apparaît pas linéaire (Weiss et Hechtman, 1993). Par ailleurs, il pourrait être différent selon les différents sous-types d'hyperactivité, avec un retentissement plus sévère pour les formes hyperactives pures (Goodyear et Hynd, 1992).

Formes cliniques particulières

Le diagnostic de THADA pourrait être fait précocement chez l'enfant dès l'âge de 3 ans. Il existe néanmoins un biais clair, lié aux conditions de reconnaissance des manifestations en tant que symptômes.

Il existe, aujourd'hui peu d'études disponibles sur l'hyperactivité chez le jeune enfant. L'âge moyen du diagnostic est de 7 ans. Applegate et coll. (1997) ont

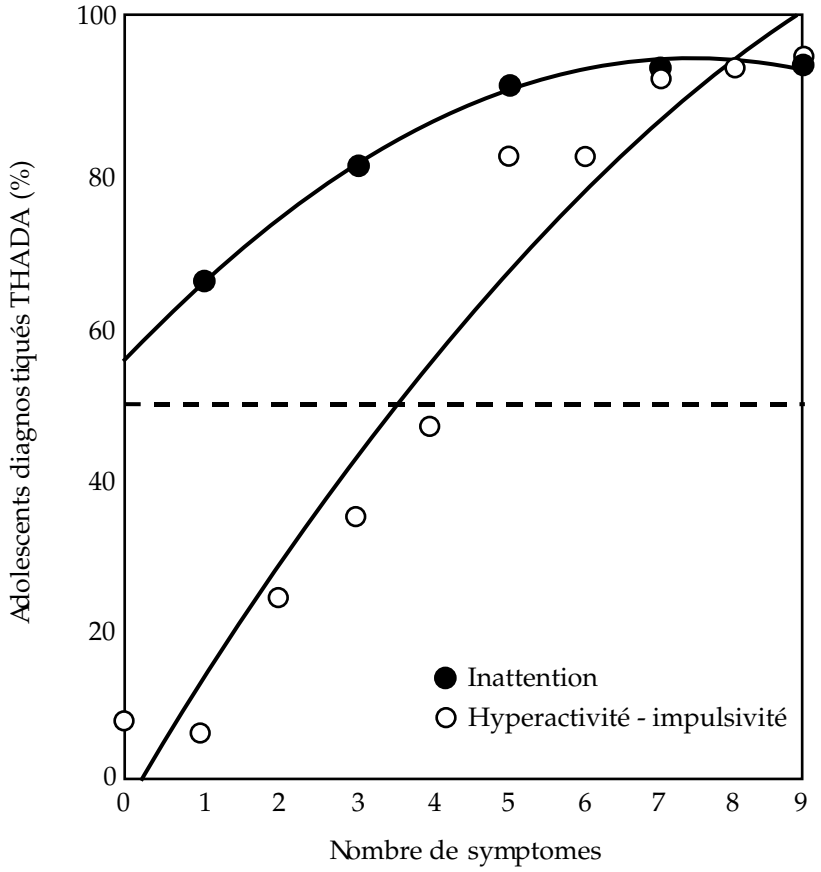


Figure 12.1 : Manifestations de l'hyperactivité et reconnaissance du trouble (d'après Lahey et coll., 1998)

étudié sur un échantillon de 380 enfants l'âge de début des premiers symptômes ainsi que l'âge de début de la gêne fonctionnelle. Sur l'ensemble de cet échantillon, ils constatent que les premières manifestations apparaissent dès l'âge de 1 an, mais que l'âge moyen où le symptôme est considéré comme gênant est de 3,5 ans. Les formes avec hyperactivité/impulsivité prédominante apparaissent plus précocement, avec un retentissement immédiat des symptômes sur le fonctionnement. En revanche, 18 % des enfants ayant une forme mixte et 43 % de ceux ayant une forme avec inattention prédominante n'ont pas de retentissement de leurs symptômes avant l'âge de 7 ans.

Ainsi, les principales caractéristiques du trouble hyperactivité peuvent s'observer dès les premières années de vie. Barkley estime que 50 % des enfants hyperactifs présentent à 3 ans des problèmes comportementaux importants. Les plaintes parentales sont analogues aux symptômes d'hyperactivité de l'enfant plus âgé : agitation, inattention, agressivité, colères, comportement

Tableau 12.I : Critères diagnostiques du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité issus du DSM-IV

A. Présence de (1) ou de (2)

(1) Six (ou plus) des symptômes suivants d'inattention ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant

Inattention

- souvent, ne parvient pas à prêter attention aux détails, ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités ;
- a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux ;
- semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement ;
- souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (cela n'est pas dû à un comportement d'opposition, ni à une incapacité à comprendre les consignes) ;
- a souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités ;
- souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison) ;
- perd souvent des objets nécessaires à son travail ou à ses activités (ie jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils) ;
- souvent, se laisse facilement distraire par des stimuli externes ;
- a des oublis fréquents dans la vie quotidienne.

(2) Six (ou plus) des symptômes suivants d'hyperactivité-impulsivité ont persisté au moins six mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant

Hyperactivité

- remue souvent les mains ou les pieds, ou se tortille sur son siège ;
- se lève en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis ;
- souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience motrice) ;
- a souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisirs ;
- est souvent « sur la brèche » ou agit comme s'il était « monté sur ressorts » ;
- parle souvent trop.

Impulsivité

- laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée ;
- a souvent du mal à attendre son tour ;
- interrompt souvent les autres ou impose sa présence (ie fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

B. Certains des symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention ayant provoqué une gêne fonctionnelle étaient présents avant l'âge de 7 ans.

C. Présence d'un certain degré de gêne fonctionnelle liée aux symptômes dans deux, ou plus de deux types d'environnement différents (p. ex., à l'école, au travail, à la maison).

D. On doit mettre clairement en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.

E. Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'un trouble envahissant du développement, d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (ie trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif ou trouble de la personnalité).

Code selon le type :

- Déficit de l'attention/hyperactivité, type mixte : si à la fois les critères A1 et A2 sont remplis dans les six derniers mois.
- Déficit de l'attention/hyperactivité, type inattention prédominante : si pour les six derniers mois, le critère A1 est rempli mais pas le critère A2.
- Déficit de l'attention/hyperactivité, type hyperactivité/impulsivité prédominante : si pour les six derniers mois le critère A2 est rempli mais pas le critère A1.

Note de codage : Pour les sujets (particulièrement les adolescents et les adultes) dont les symptômes ne remplissent plus actuellement l'ensemble des critères diagnostiques, spécifier : » en rémission partielle ».

Tableau 12.II : Critères diagnostiques des troubles hyperkinétiques issus de la CIM-10

F 90. - Troubles hyperkinétiques

Note : Les critères diagnostiques pour la recherche du trouble hyperkinétique exigent la présence d'une inattention, d'une hyperactivité et d'une impulsivité qui sont envahissantes, persistantes, et présentes dans plusieurs situations, et qui ne sont pas dues à un autre trouble (par exemple un autisme ou un trouble de l'humeur).

G1 - Inattention - Au moins six des symptômes suivants d'inattention ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :

- ne parvient souvent pas à prêter attention aux détails ou fait des « fautes d'inattention » dans les devoirs scolaires, le travail, ou d'autres activités ;
- ne parvient souvent pas à soutenir son attention dans les tâches ou des activités de jeu ;
- ne parvient souvent pas à écouter ce qu'on lui dit ;
- ne parvient souvent pas à se conformer aux directives venant d'autrui ou à finir ses devoirs, ses corvées, ou des obligations sur le lieu de travail (non dû à un comportement oppositionnel ou à un manque de compréhension des instructions) ;
- a souvent du mal à organiser des tâches ou des activités ;
- évite souvent ou fait très à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu, telles que les devoirs à faire à domicile ;
- perd souvent des objets nécessaires à son travail ou à certaines activités à l'école ou à la maison (par exemple crayons, livres, jouets, outils) ;
- est souvent facilement distrait par des stimuli externes ;
- fait des oublis fréquents au cours des activités quotidiennes.

G2 - Hyperactivité - Au moins trois des symptômes suivants d'hyperactivité ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :

- agite souvent ses mains ou ses pieds ou se tortille sur sa chaise ;
- se lève en classe ou dans d'autres situations alors qu'il devrait rester assis ;
- court partout ou grimpe souvent, de façon excessive, dans des situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'agitation) ;
- est souvent exagérément bruyant dans les jeux ou a du mal à participer en silence à des activités de loisirs ;
- fait preuve d'une activité motrice excessive, non influencée par le contexte social ou les consignes.

G3 - Impulsivité - Au moins un des symptômes suivants d'impulsivité a persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :

- se précipite souvent pour répondre aux questions sans attendre qu'on ait terminé de les poser ;
- ne parvient pas à rester dans la queue ou à attendre son tour dans les jeux ou dans d'autres situations de groupe ;
- interrompt souvent autrui ou impose sa présence (par exemple fait irruption dans les conversations ou dans les jeux des autres) ;
- parle souvent trop sans tenir compte des conventions sociales.

G4 - Le trouble survient avant l'âge de sept ans.

Tableau 12.II (suite)

G5 - Caractère envahissant du trouble. Les critères doivent être remplis dans plus d'une situation, par exemple l'association d'une inattention et d'une hyperactivité doit être présente à la fois à la maison et à l'école, ou à la fois à l'école et dans une autre situation où les enfants font l'objet d'une observation, par exemple un centre de soins. (Pour mettre en évidence la présence des critères dans plusieurs situations, on doit habituellement disposer d'informations provenant de plusieurs sources ; il est peu probable, par exemple, que les parents puissent fournir des renseignements suffisants sur le comportement de leur enfant à l'école).

G6 - Les symptômes cités en G1-G3 sont à l'origine d'une souffrance ou d'une altération du fonctionnement social, scolaire ou professionnel, cliniquement significative.

G7 - Ne répond pas aux critères d'un trouble envahissant du développement (F84.-), d'un épisode maniaque. Au moins trois des symptômes suivants d'hyperactivité ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant (F30.-), d'un épisode dépressif (F32.-) ou d'un trouble anxieux (F41.-).

F90.0 – Perturbation de l'activité et de l'attention
Répond à l'ensemble des critères du trouble hyperkinétique (F90), mais pas à ceux d'un trouble des conduites (F91.-).

F90.1 Trouble hyperkinétique et troubles des conduites
Répond à la fois à l'ensemble des critères du trouble hyperkinétique (F90) et à ceux du trouble des conduites (F91.-).

F90.8 – Autres troubles hyperkinétiques

F90.9 – Trouble hyperkinétique, sans précision
Catégorie résiduelle non recommandée ; son utilisation doit être réservée aux cas où la différenciation entre F90.0 et F90.1 n'est pas possible, l'ensemble des critères de F90.- étant présents.

Tableau 12.III : Indications cliniques de l'hyperkinésie et des instabilités motrices dans la classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent

Hyperkinésie, instabilités psychomotrices

Classer ici les troubles décrits en France par l'expression « instabilité psychomotrice » et aux Etats-Unis par l'expression « trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (ou hyperkinésie) ». Cet ensemble, du point de vue symptomatique, est caractérisé :

- sur le versant psychique : par des difficultés à fixer l'attention, un manque de constance dans les activités, et un certain degré d'impulsivité ;
- sur le plan moteur : par une hyperactivité ou une agitation motrice incessante. Ces troubles, en décalage net par rapport à l'âge et au niveau de développement mental de l'enfant, sont plus importants dans les situations nécessitant de l'application, en classe par exemple ; ils peuvent disparaître transitoirement dans certaines situations, par exemple en relation duelle ou dans une situation nouvelle.

Inclure : • les troubles de l'attention sans hyperactivité motrice proprement dite.

Exclure : • l'activité excessive adaptée à l'âge (chez les petits enfants notamment) ;
• l'instabilité psychomotrice liée à un déficit mental ou à des troubles de la personnalité ;
• les manifestations à type d'hypomanie et bien entendu d'excitation maniaque.

de défi. Néanmoins, il est difficile dès cet âge de préciser si les manifestations observées sont les précurseurs du trouble (« tempérament difficile ») ou s'il s'agit de manifestations transitoires chez un enfant ayant un développement normal.

Les enfants d'âge préscolaire qui ont le plus de risque de présenter des troubles persistants sont ceux qui ont, outre les caractéristiques de l'hyperactivité, un comportement agressif et négatif (Richman et coll., 1982). Ces variables spécifiques de l'enfant interagissent avec des facteurs parentaux (détresse maternelle, relation conflictuelle mère/enfant, discorde du couple parental) et peuvent influencer la persistance des symptômes.

Il existerait une évolution développementale des manifestations. Ainsi, la prévalence du trouble évoluerait de 5 % chez l'enfant à 0,8 % chez l'adulte (Hill et Schoener, 1996). Sur le plan symptomatique, cette diminution serait particulièrement marquée pour les symptômes moteurs et l'impulsivité, alors que les troubles de l'attention persisteraient plus longtemps (Biederman et coll., 2000). Pour ces derniers, la disparition au cours du temps du diagnostic ne correspondrait pas à une disparition totale des manifestations. La survenue précoce de manifestations de type impulsivité/hyperactivité serait un facteur de mauvais pronostic.

Le *sex ratio* montre une prédominance masculine (en moyenne quatre garçons pour une fille), qui a soulevé des discussions sur les conditions de reconnaissance du THADA chez la fille.

Formes frontières

Certains auteurs (Larsson et coll., 1995 ; Landgren et coll., 1996) ont isolé un trouble associant des manifestations d'hyperactivité à des troubles du développement. Ce trouble est appelé déficit dans l'attention, le contrôle moteur et la

perception (*deficit in attention, motor control and perception* ou DAMP). Il existe également des formes secondaires qui peuvent être associées à des conditions somatiques ou être iatrogéniques.

Déficit dans l'attention, le contrôle moteur et la perception

Les auteurs décrivent dans ce trouble l'association d'un déficit de l'attention souvent important repéré dans différentes situations d'examen, des anomalies de la motrice fine et globale objectivées à l'examen neurologique et des difficultés visuo-spatiales objectivées dans des tests cognitifs. La fréquence de ce trouble serait estimée entre 5 % et 7 % des enfants. Ces enfants pourraient être caractérisés par un nombre plus important d'antécédents néonatals, un développement cognitif moins bon et des manifestations agressives associées plus fréquentes (Larsson et coll., 1995).

Formes secondaires

Des tableaux de troubles du comportement proches de l'hyperactivité ont été décrits dans des pathologies neurologiques évolutives ou chez des enfants ayant des antécédents néonatals significatifs (souffrance néonatale, petit poids de naissance...).

Modalités d'évaluation

L'évaluation concerne à la fois le THADA, mais également les manifestations qui lui sont associées.

Échelles d'évaluation clinique du THADA

À l'heure actuelle, plusieurs échelles sont à la disposition des psychiatres et aident à l'évaluation du trouble d'hyperactivité chez l'enfant.

Échelles de Conners

Ce sont les échelles actuellement les plus utilisées dans ce domaine. Elles ont été développées en 1977 et largement validées dans la population d'enfants hyperactifs et témoins en 1983. Ces échelles sont disponibles en français.

Il existe trois formes de ces instruments. La forme la plus commune est destinée aux parents. Elle comprend 48 items qui explorent les perturbations comportementales de l'enfant à la maison. Elle permet d'établir un profil comportemental de l'enfant sur 5 facteurs différents, correspondant aux dimensions les plus fréquemment retrouvées chez les enfants hyperactifs (impulsivité, anxiété, troubles des conduites, troubles des apprentissages, difficultés d'attention), un facteur particulier évalue l'intensité du trouble (index d'hyperactivité). Ce questionnaire est de remplissage facile et rapide et aboutit à une quantification valide du trouble.

La seconde forme est destinée à être remplie par les enseignants. Elle évalue les comportements les plus fréquemment perturbés chez ces enfants en milieu scolaire. Comme la forme destinée aux parents, l'échelle de Conners enseignants aboutit, à partir de 28 items, à un profil comportemental sur 3 dimensions (hyperactivité, impulsivité, troubles des conduites, troubles des apprentissages) et un index d'hyperactivité.

Il existe enfin une forme destinée à tout observateur externe de l'enfant (infirmière...). Cette échelle comporte 10 items qui correspondent aux symptômes les plus typiques de l'hyperactivité. Son remplissage est extrêmement rapide et aboutit à un score unique d'intensité du trouble. L'avantage de cette échelle est de pouvoir être répétée, et permettre de suivre l'évolution des manifestations sous traitement.

Children behavior checklist

Cette échelle est un instrument qui comprend deux volets (Achenbach, 1973). Le premier évalue le fonctionnement de l'enfant dans trois domaines (école, loisirs, maison). Le second évalue de façon plus large 112 comportements et aboutit à un profil comportemental sur 8 dimensions différentes dont l'hyperactivité. Il s'agit d'un outil très utile dans le dépistage qui a été validé en France (Fombonne, 1988). Son intérêt reste, néanmoins, plutôt d'ordre épidémiologique que clinique.

Attention deficit/hyperactivity disorder rating scale

Cette échelle est constituée des 18 symptômes cliniques participant au diagnostic du trouble dans le DSM-IV. Elle est donc spécifique de l'hyperactivité et permet une quantification de l'intensité du trouble et une évaluation des différentes dimensions de la pathologie (hyperactivité, inattention et impulsivité). Elle a été récemment traduite en français et est en cours de validation.

Autres modalités

La *children-global assessment scale* (C-GAS) est un outil unidimensionnel qui évalue sur une échelle cotée de 0 à 100 le retentissement fonctionnel des manifestations observées. Elle est disponible en français et a fait l'objet de nombreuses études de validation. Elle est utile pour préciser le niveau de ce retentissement. Les données obtenues en population clinique et générale montrent qu'un score inférieur à 50 sur cette échelle justifierait une consultation.

D'autres outils sont disponibles pour évaluer les manifestations associées à l'hyperactivité :

- des échelles de dépression : la plus utilisée est la *children depression rating scale-revised* (CDRS-R) (Posnanski et coll., 1979). Il s'agit d'une échelle

d'hétéroévaluation de 21 items qui quantifie la symptomatologie dépressive de l'enfant à partir de sources multiples (entretien avec les parents, observation de l'enfant). Cet outil est disponible en français et également bien validé ;

• des échelles d'anxiété : il existe peu d'instruments validés actuellement pour les manifestations anxieuses. Le *state-trait anxiety inventory for children* (STAI-C) est l'outil le plus employé : il est constitué de deux sous-échelles, la première évaluant les manifestations anxieuses aiguës, la seconde les traits anxieux. Ces deux sous-échelles sont des autoquestionnaires remplis par l'enfant, composés de 20 items chacun. La forme actuelle de l'échelle d'anxiété manifeste (CMAS) est la version révisée en 1984 par Reynolds et Richmond (CMAS-R) ; elle comprend 53 items, dont 42 correspondent à l'anxiété et 11 sont des items de « mensonge ». Néanmoins, sa corrélation avec les autres évaluations de l'anxiété est faible. L'analyse factorielle a mis en évidence trois facteurs : un facteur d'hyperanxiété, un facteur d'anxiété somatique et un facteur d'anxiété cognitive. Plusieurs révisions de cet instrument ont été proposées, mais aucune n'a été validée.

Tests d'attention et des fonctions cognitives

L'utilisation de tests d'attention s'est considérablement développée ces dernières années. Leur intérêt reste, néanmoins, essentiellement expérimental et peu de pratique clinique habituelle. Ils visent à objectiver les déficits cognitifs dans des conditions standardisées. Il s'agit actuellement, le plus souvent, de tests informatisés.

Tests d'attention

Ces tests utilisent principalement le paradigme du temps de réaction du sujet à un stimulus « cible ». Le plus connu est le *continuous performance test* (CPT), qui présente sur un écran d'ordinateur une succession de lettres de l'alphabet. Le sujet doit répondre à un stimulus cible (en général la lettre X). Ce paradigme a été enrichi d'une épreuve qui évalue, en outre, la capacité à inhiber une réponse (le sujet ne doit répondre à la lettre X que si celle-ci a été précédée d'une lettre donnée, le B, qui correspond à un stimulus « préparatoire »).

Parmi les autres tests, on peut citer le test de Stroop, qui évalue les capacités attentionnelles en présence d'un distracteur, ou les tests de barrage de Zazzo, qui évaluent les capacités d'attention soutenue.

Tests des fonctions exécutives

Ces tests évaluent les fonctions exécutives (planification, flexibilité, mémoire de travail), qui sont classiquement perturbées chez les enfants hyperactifs.

Le test de la tour de Londres évalue les processus de planification, en appréciant les capacités du sujet à mentaliser les déplacements de boules placées sur un axe horizontal. Le *Wisconsin sorting card test* (WSCT) évalue les capacités de flexibilité, en appréciant les capacités du sujet à s'adapter à un changement de règles au cours d'une épreuve de tri de cartes. L'évaluation de la mémoire de travail est effectuée à partir d'une épreuve de mémoire de chiffres, ou de mémorisation de séquences spatiales.

L'évaluation cognitive de l'attention reste une démarche expérimentale. Elle peut trouver sa place en clinique dans les formes attentionnelles pures ou dans les formes associées à des troubles des apprentissages. Une des perspectives ouvertes par ce type d'évaluation est le développement de techniques de rééducation cognitive des troubles de l'attention.

Comorbidité

Le THADA est rarement isolé. Les études épidémioloques internationales ont montré une comorbidité très élevée, puisque plus de la moitié des enfants atteints d'un THADA présentent au moins un autre diagnostic, plus particulièrement un trouble des conduites, un trouble oppositionnel, un trouble de l'humeur et/ou un trouble anxieux.

Les données des études en population générale montrent des taux élevés de THADA associé à un trouble oppositionnel et/ou à un trouble des conduites (tableau 12.IV). Concernant la dépression et les troubles anxieux, les résultats sont également reportés dans le tableau 12.IV. Offord et coll. retrouvent un taux de comorbidité avec les troubles internalisés à 17 %.

Tableau 12.IV : Comorbidité du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (THADA)

	Fréquence (%) d'enfants atteints d'un THADA associé à un/une		
Référence	Trouble oppositionnel et/ou trouble des conduites	Dépression	Trouble anxieux
Bird et coll., 1989	93	26,8	51
Offord et coll., 1987	42,7		
Anderson et coll., 1987	47,2		26
Velez et coll., 1989	57	15	24

Si elles confirment la forte comorbidité du THADA avec le trouble oppositionnel, le trouble des conduites, ainsi qu'avec les troubles émotionnels, les études cliniques soulignent également sa cooccurence avec les troubles des apprentissages (entre 10 % et 92 % selon les études ; Pliszka, 1998 ;

Biederman et coll., 1991). Pliszka (1998) précise que la fréquence moyenne de l'association est de 20 % à 25 % et que le THADA est indépendant des troubles des apprentissages.

On estime que 18 % des enfants présentant un THADA ont des tics. L'association entre THADA et maladie de Gilles de la Tourette est réputée fréquente. En fait, Dumas (1999) souligne que le taux de comorbidité très important rapporté dans de nombreuses études cliniques (10 % à 30 %) peut être le fait d'un biais de recrutement, les enfants présentant les deux pathologies ayant beaucoup plus de chances de faire l'objet d'un soin que ceux n'en présentant qu'une.

Les enfants ayant un THADA comorbide auraient des caractéristiques cliniques particulières. Cantwell (1996) a défini les principales caractéristiques cliniques des THADA comorbides. En règle générale, les formes de THADA associées à un trouble des conduites ou à un trouble oppositionnel sont plus sévères que les formes de THADA « pures ». Il existe une agressivité, une délinquance, des difficultés sociales et scolaires plus importantes. Des différences entre un THADA associé à un trouble oppositionnel et un THADA associé à un trouble des conduites sont rapportées. Biederman et coll. (1991) considèrent que la forme avec trouble oppositionnel est un intermédiaire entre un THADA « pur » et un THADA avec trouble des conduites. L'agressivité, l'anxiété et le sentiment d'autodévalorisation serait plus marqué chez les enfants avec un trouble des conduites. De même, leurs performances scolaires seraient plus altérées.

Les enfants présentant un THADA avec un trouble oppositionnel seraient plus fréquemment rejetés par leurs pairs et auraient un risque supérieur de comorbidité anxio-dépressive.

Les enfants présentant un THADA associé à un trouble anxieux seraient moins impulsifs, plus lents aux tests de mémoire. Ils seraient plus âgés que les enfants THADA « purs » au moment du diagnostic.

La survenue de symptômes dépressifs paraît secondaire à l'apparition du THADA. Ces formes comorbides ne semblent pas survenir au cours de l'évolution des épisodes dépressifs. Il existe plusieurs symptômes communs aux deux registres comme l'irritabilité ou la labilité de l'humeur qui compliquent parfois le diagnostic. C'est également le cas de la comorbidité avec le trouble bipolaire qui peut constituer aussi un diagnostic différentiel du THADA. En effet, les enfants présentant une dysphorie, une inattention et une distractibilité, avec une agitation motrice et une propension à la prise de parole peuvent recevoir l'un, l'autre ou les deux diagnostics.

La comorbidité entre THADA et trouble bipolaire représente une forme clinique particulière et encore actuellement discutée.

Manifestations précoces et dépistage

Le fait que l'arrivée à l'âge scolaire constitue l'une des occasions majeures d'identification de l'hyperactivité justifie que l'école, comme la médecine générale ou pédiatrique, soient impliquées dans sa reconnaissance précoce.

Chez le médecin

L'agitation et l'inattention sont une cause fréquente de consultation chez le médecin généraliste. Ainsi, la prévalence du THADA en milieu de consultants pédiatriques est estimée entre 5 % et 15 %, soit presque trois fois plus qu'en population générale. Les médecins généralistes et pédiatres ont donc un rôle important dans le dépistage du trouble. Si le diagnostic doit être réalisé par un spécialiste au terme d'un bilan complet et standardisé, le repérage des manifestations initiales peut permettre d'adresser l'enfant avant la survenue des premières conséquences négatives du trouble, notamment scolaires. L'emploi de questionnaires simples (voir questionnaire de Conners) peut être d'une aide appréciable dans ces conditions. La recherche systématique des manifestations centrales du trouble dès la fin de la maternelle au même titre que des déficits sensoriels pourrait être proposée. Dans ce domaine, un effort doit être clairement fait dans le domaine de la formation des médecins sur la reconnaissance du trouble et la distinction avec les comportements non pathologiques du développement.

À l'école

Les difficultés scolaires constituent le premier retentissement négatif du trouble. Entre 70 % et 80 % des enfants sont adressés en consultation sur l'initiative de l'enseignant. En outre, la survenue des problèmes à l'école vient témoigner du caractère pathologique des symptômes, et permet de les distinguer des manifestations développementales. Le trouble est souvent évident pour les enseignants dès le cours préparatoire ou le début du cours élémentaire première année. Les manifestations les plus habituelles en sont l'agitation incessante, l'incapacité à se tenir aux contraintes de la classe, la distractibilité et l'inefficacité des sanctions. Les formes les plus précoces peuvent être repérées dès la maternelle, et sont caractérisées par l'intensité des manifestations motrices et des difficultés relationnelles. L'association fréquente à des troubles du langage oral chez l'enfant préscolaire aggrave le retentissement en termes d'apprentissage et d'intégration. Chez l'enfant plus âgé, notamment au moment de l'entrée en sixième, le trouble est surtout remarqué du fait des difficultés attentionnelles (oublis fréquents, difficultés d'organisation et de planification, erreurs d'inattention…).

La collaboration entre le coprs médical et le milieu scolaire apparaît donc primordiale, tant dans la reconnaissance que dans la prise en charge du trouble. L'emploi de la version pour enseignants de l'échelle de Conners reste

encore peu fréquent en France, et se heurte aux réticences de nombreux enseignants et à leur crainte de voir « stigmatiser » l'enfant. Pourtant, l'avis du milieu scolaire est fondamental dans la démarche diagnostique, et la standardisation de ces informations, en réduisant la subjectivité individuelle, constitue un facteur de précision de la démarche et d'ajustement des mesures thérapeutiques. Une information plus importante sur les troubles du comportement de l'enfant lors de la formation des enseignants améliorerait sans doute la communication entre le milieu scolaire et le milieu médical.

En conclusion, l'hyperactivité est l'un des motifs les plus fréquents de consultation pour troubles du comportement. Malgré un début précoce, mais souvent non spécifique, l'entrée dans les apprentissages scolaires constitue la plupart du temps un élément de révélation du trouble, car son retentissement commence alors à être significatif. Ces éléments justifient que soient impliqués les médecins généralistes comme les enseignants dans le dépistage précoce de l'hyperactivité, d'autant qu'il existe des stratégies thérapeutiques dont l'efficacité à court et moyen terme a été démontrée. L'une des caractéristiques importantes de l'hyperactivité est par ailleurs la fréquence élevée de son association avec d'autres pathologies, en particulier les troubles oppositionnels, les troubles des conduites ainsi que les troubles anxieux ou dépressifs.

Seule une démarche diagnostique basée sur une évaluation soigneuse et complète des manifestations et de leur retentissement peut permettre d'éviter les « proliférations diagnostiques », qui apparaissent encore être la crainte majeure de nombreux professionnels de l'enfance en France. L'objectivation, fondée sur des outils validés, ne doit pas se superposer à la démarche clinique, intégrant les différentes dimensions du développement de l'enfant, de son histoire et de sa famille, mais la compléter.

Beaucoup de craintes restent encore à faire tomber dans ce domaine. Alors, le paradoxe qui fait que ce trouble, parmi les plus étudiés sur le plan international et sans doute les mieux connus, reste une interrogation quant à son existence en France, peut-être s'atténuera-t-il.

BIBLIOGRAPHIE

ACHENBACH TM, EDELBROCK C. Manual for the Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile. Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington, 1973

ACHENBACH TM. The Child behavior profile, I : Boys aged 6-11. *J Consult Clin Psychol*, 1978, **46** : 478-488

ANDERSON JC, WILLIAMS S, MC GEE R, SILVA PA. DSM-III disorders in preadolescent children. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 69-76

ANONYME. WHO (World health organization). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders : diagnostic criteria for research. Geneva, 1992. CIM-10/ICD-10, troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche. Traduction française par PULL et coll., Masson éd, Paris, 1994

ANONYME. APA (American psychiatric association). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC, 1994. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4e édition. Traduction française par GUELFI et coll., Masson éd, Paris, 1996

APPLEGATE B, LAHEY BB, HART E et coll. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD : a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1211-1221

BARKLEY RA. A closer look at the DSM-IV Criteria for ADHD : somme unresolved issues. *ADHD Report* 1995, **3** : 1-5

BIEDERMAN J, NEWCORN JH, SPRICH SS. Comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 564-577

BIEDERMAN J, FARAONE S, MILBERGER S, CURTIS S, CHEN L, MARRS A. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence : results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1996, **35** : 343-51

BIEDERMAN J, MICK E, FARAONE SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder : impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 816-818

BIRD HR, GOULD MS, YAGER T, STAGHEZZA B, CANINO G. Risk factors for maladjustment in puerto-rican children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 847-850

CANTWELL DP. Attention Deficit Disorder : A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 978-986

DUMAS JE. Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent. DeBoeck Université, Paris, 1999

FOMBONNE E, CHEHDAN F, CARADEC AM, ACHARD S, NAVARRO N, REIS S. Le « Child Behavior Checklist » : un instrument pour la recherche en psychiatrie de l'enfant. *Psychiatr Pyschobiol* 1988, **3** : 409-418

GOODYEAR P, HYND GW. Attention deficit disorder with (ADD/H) and without (ADD/WO) hyperactivity : behavioral and neuropsychological differentiation. *J Clin Child Psychol* 1992, **21** : 273-305

GREENHILL LL. Diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 31-41

HILL JC, SCHOENER EP. Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1143-1146

LAHEY BB, APPLEGATE B, MCBURNETT K, BIEDERMAN J, GREENHILL L et coll. DSM-IV fields trials for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *In* : DSM-IV Source Book. American Psychiatric Association, Washington DC 1998 : 627-659

LANDGREN M, PETTERSSON R, KJELLMAN B, GILLBERG C. ADHD, DAMP and other neurodevelopmental/psychiatric disorders in 6-year-old children : epidemiology and co-morbidity. *Dev Med Child Neurol* 1996, **38** : 891-906

LARSSON JO, AURELIUS G, NORDBERG L, RYDELIUS PA, ZETTERSTROM R. Screening for minimal brain dysfunction (MBD/DAMP) at six years of age : results of motor test in relation to perinatal conditions, development and family situation. *Acta Paediatr* 1995, **84** : 30-36

MISÈS R, FORTINEAU J, JEAMMET P, LANG JL, MAZET P et coll. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. *Psychiatrie de l'Enfant* 1988, **31** : 67-134

OFFORD DR, BOYLE MH, SZATMARI P, RAE-GRANT N, LINKS PS et coll. Ontario child health study : Six month prevalence of disorders and rates of service utilisation. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 832-836

PLISZKA SR. Attention-deficit/hyperactivity disorder with Psychiatric disorder : an overview. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 50-58

POZNANSKI EO, COOK SC, CARROLL BJ. A depression rating scale for children. *Pediatrics* 1979, **64** : 442-450

REYNOLDS CR, RICHMOND BO. Revised Children's Manifest Anxiety Scale. Western Psychological Services, Los Angeles, CA, 1984

RICHMAN SL STEVENSON J, GRAHAM PJ. Preschool to school : a behavioral study. Academic Press, London, 1982

VELEZ CN, JOHNSON J, COHEN P. A longitudinal analysis of selected risk factors for childhood psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 861-864

WEISS G, HECHTMAN L. Hyperactive children grown up, 2nd ed. Guilford Press, New York, 1993

13

Trouble obsessionnel-compulsif

La reconnaissance du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) en tant qu'entité pathologique chez l'enfant est récente. Michaux et Dugas soulignaient en 1953 le début précoce de la névrose obsessionnelle et l'aspect développemental de l'expression des manifestations obsessionnelles ou compulsives. Depuis, les travaux se sont multipliés pour souligner l'importance épidémiologique et clinique, ainsi que le retentissement, du trouble obsessionnel-compulsif sur le fonctionnement de l'enfant.

Le retard dans la reconnaissance de cette pathologie chez l'enfant peut trouver sa raison dans la confusion existant entre l'existence fréquente, sans handicap particulier, de rituels développementaux entre les âges de 3 et 5 ans, et celle de symptômes installés entravant l'adaptation scolaire et relationnelle des enfants atteints, et dont le pronostic à long terme est tout à fait différent. Les rituels constituent un mode de fonctionnement de l'enfant qui gère, par la mise en place de routines, l'anxiété sucitée par les changements. Ces rituels disparaissent spontanément au-delà de la cinquième année.

Diagnostic d'un TOC chez l'enfant

La maladie obsessionnelle-compulsive semble débuter précocement au cours du développement et, si des particularités peuvent être soulignées chez l'enfant, il existe de nombreuses similarités avec le trouble décrit chez l'adulte. Ainsi, la plupart des auteurs reconnaissent aujourd'hui la validité, chez l'enfant et l'adolescent, des critères diagnostiques proposés par le DSM-III-R (1987) pour le TOC (Swedo et Rapoport, 1989).

Critères diagnostiques du TOC

Plus récemment, le DSM-IV propose les critères suivants pour le diagnostic de TOC chez l'enfant ou l'adulte :

- présence d'obsessions ou de compulsions presque tous les jours sur une période d'au moins deux semaines ;
- ces obsessions ou compulsions sont reconnues par le sujet comme le produit de ses propres pensées, répétitives, désagréables et reconnues comme exagérées ou absurdes et associées à des efforts de résistance du sujet ;

• la réalisation d'actes comportementaux ou mentaux compulsifs entraîne une réduction momentanée de l'anxiété ;
• les manifestations obsessionnelles ou compulsives sont à l'origine d'une détresse significative ou d'une perte de temps (supérieure à une heure par jour), et interfèrent de façon significative avec le fonctionnement.

Caractéristiques chez l'enfant

Une des caractéristiques cliniques du trouble obsessionnel-compulsif est la reconnaissance par le patient du caractère morbide, intrusif et anormal de l'obsession ou du rituel. Chez l'enfant, le DSM-IV souligne que cette perception n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic. Pour exister, elle dépend de paramètres développementaux, dont l'accession à la pensée formelle et le niveau cognitif : en pratique, les enfants les plus jeunes n'ont qu'une perception partielle du caractère morbide de ces pensées obsessionnelles, et sont souvent en difficulté pour exprimer leur sentiment subjectif. Le TOC s'exprime alors souvent par des manifestations non spécifiques telles que l'agitation, l'agressivité, le repli apparemment sans raison ou des difficultés scolaires. L'évocation d'un diagnostic de TOC est donc importante face à ce type de symptômes, au risque de l'ignorer. Chez les adolescents et les enfants plus âgés, la reconnaissance du caractère morbide de l'obsession ou du rituel entraîne fréquemment un sentiment intense de culpabilité et de honte qui les conduit à dissimuler leurs sensations à leurs proches.

Ces éléments expliquent que le trouble n'est fréquemment perçu qu'au moment où les symptômes sont devenus importants et très handicapants, après un temps d'évolution prolongé. La recherche de certaines manifestations telles qu'un temps d'étude anormalement allongé, des devoirs scolaires repassés plusieurs fois, une durée d'habillage ou de toilette importante ou encore le fait de garder des objets inutiles peut permettre d'évoquer le diagnostic, à partir de manifestations encore peu spécifiques.

On peut également noter une fréquente banalisation de ces conduites par l'entourage familial et parfois médical, qui participe encore au retard au diagnostic.

L'emploi de questionnaires standardisés (*Leyton obsessive-compulsive inventory for children*, *Yale-Brown obsessive compulsive scale for children*), disponibles en français et adaptés à l'enfant, est particulièrement utile (Dugas et coll., 1994). Cette évaluation permet de rechercher systématiquement les différents symptômes et d'en quantifier l'intensité. Un autre aspect essentiel chez l'enfant est d'évaluer le retentissement du trouble dans les différents domaines scolaire, cognitif, familial et relationnel.

Épidémiologie du TOC chez l'enfant

L'application à l'enfant de méthodologies de diagnostic et de recueil des données a permis de développer des études épidémiologiques valides. Ces dernières ont confirmé que la prévalence de ce trouble a longtemps été sous-estimée. Le TOC concernerait, selon les études, 0,5 % à 1,2 % de la population générale infanto-juvénile. Une étude de la prévalence vie entière menée chez les adolescents retrouve des chiffres de 1,8 % (Flament et coll., 1988). L'analyse en termes de symptômes suggère que l'existence de manifestations obsessionnelles ou compulsives isolées d'intensité modérée est plus fréquente (entre 4 % et 8 % de la population générale).

Différents arguments épidémiologiques plaident en faveur d'une continuité du trouble de l'enfance à l'âge adulte. Ainsi, Karno et Golding (1991) notent une prévalence du TOC de 1 % à 3 % dans la population générale adulte. Par ailleurs, des études rétrospectives montrent que 30 % à 50 % des patients ayant un TOC ont débuté leur trouble pendant l'enfance (Black, 1978). Cette observation est retrouvée dans les études menées en population d'adolescents chez lesquels on trouve un âge moyen de début du TOC se situant aux alentours de 10 ans (Swedo et Rapoport, 1989). Le début des troubles pourrait être plus précoce chez le garçon que chez la fille, même si ultérieurement le *sex ratio* est sensiblement équivalent.

Aspects sémiologiques du TOC chez l'enfant

Il existe sur le plan sémiologique une grande similarité du TOC entre l'enfant et l'adulte. Le tableau 13.I présente les principales manifestations cliniques, en termes de fréquence, observées dans l'étude de Swedo et Rapoport (1989) et dans une étude menée dans le service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de l'hôpital Robert-Debré à Paris (Bouvard, 1995). Elles retrouvent toutes deux des données assez concordantes sur l'expression clinique du TOC chez l'enfant et l'adolescent.

Les obsessions les plus fréquentes concernent la propreté et les thèmes de catastrophe. On relèvera également l'existence de thèmes sexuels ou religieux culpabilisant souvent l'enfant et donc objets d'une dissimulation importante.

Les compulsions concernent essentiellement, comme chez l'adulte, les rituels de lavage et de vérification. Certains rituels comme la nécessité de répéter un acte ou un comportement (sortir d'une pièce, réécrire, relire un paragraphe, taper un certain nombre de fois avant de faire quelque chose...) sont assez fréquents chez l'enfant.

Une caractéristique du TOC pouvant être soulignée chez l'enfant est l'aggravation des manifestations à certaines périodes de la journée (coucher, bain, repas...). Par ailleurs, le fait que certaines des manifestations surviennent

Tableau 13.I : Principales manifestations obsessionnelles et compulsives chez l'enfant et l'adolescent (d'après Bouvard, 1995 ; Swedo et Rapoport, 1989)

	Bouvard (1995) (n = 64)		Swedo et Rapoport (1989) (n = 70)	
Symptômes	N*	%	N*	%
Obsessions				
Propreté	18	28	28	40
Catastrophe	14	22	17	24
Symétrie	6	9	12	17
Thèmes sexuels	6	9	3	4
Thèmes religieux	3	5	9	13
Compulsions				
Lavage	40	63	60	85
Vérification	30	47	35	46
Rangement	17	27	12	17
Calcul mental	11	17	13	18
Activités répétitives	14	22	36	51
Toucher	9	14	14	20
Conjuration	6	9	11	16
Divers	9	13	18	26

* Plusieurs symptômes peuvent coexister chez un même patient

préférentiellement lorsque l'enfant est seul participe d'autant au retard au diagnostic.

La plupart des TOC chez l'enfant sont des formes mixtes obsessionnelles et compulsives. Les formes obsessionnelles pures sont rares (4 % dans l'étude de Swedo et Rapoport et 0 % dans l'étude de Bouvard).

La mise en évidence d'une fréquence d'antécédents d'infections à streptocoques ß-hémolytiques chez des enfants atteints de TOC suggère des hypothèses étiopathogéniques immunitaires pour un sous-groupe d'entre eux. Ceux-ci pourraient être caractérisés par une vulnérabilité immunitaire particulière, marquée par l'antigène D8/17. Ce mécanisme serait commun à des tableaux cliniques différents regroupés sous le terme de PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*).

Évolution du TOC chez l'enfant

Les études récentes suggèrent que l'évolution du trouble chez l'enfant et l'adolescent est comparable par la gravité, la chronicité et les complications à celle décrite chez l'adulte.

Le tableau 13.II présente les résultats de l'étude de Leonard et coll. (1993) obtenus au cours du suivi, organisé pendant une durée de deux à sept ans, d'une cohorte d'enfants présentant un TOC (n = 54). L'ensemble de ces enfants présentaient initialement un trouble obsessionnel-compulsif pur, sans autre trouble psychiatrique associé.

Tableau 13.II : Principaux troubles mentaux présentés, au terme d'un suivi, par des enfants présentant un diagnostic initial de TOC (d'après Leonard et coll., 1993)

	Répartition	
Diagnostic au terme du suivi	N	%
TOC	23	43
Trouble de l'humeur	12	22
Trouble anxieux (en dehors du TOC)	16	30
Tics	17	31
Trouble du comportement	17	31
Abus de substances	2	4
Psychose	1	2
Absence de diagnostic	2	4

Ces données montrent la persistance du trouble dans le temps, près de la moitié des patients ayant encore un diagnostic de TOC après quatre années de suivi, et seulement 4 % des enfants ne présentant plus de diagnostic psychiatrique au terme de l'observation. Les manifestations du trouble semblent évoluer au cours du temps, le plus souvent vers un enrichissement de la symptomatologie, passant de celle de l'enfant vers celle de l'adulte (Rettew et coll., 1992). Les troubles émotionnels, c'est-à-dire les autres troubles anxieux ou les troubles de l'humeur, constituent une modalité évolutive particulièrement fréquente du trouble.

Différents facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution du TOC ont été proposés : persistance de symptômes d'intensité sévère après une période pourtant suffisamment longue de traitement par la clomipramine ; existence ou apparition de tics chroniques ; présence d'un trouble psychiatrique chez l'un des parents. En outre, si le traitement, quel qu'il soit, semble réduire l'intensité des manifestations obsessionnelles et compulsives, de nombreux patients présentent toujours des manifestations repérables au cours du suivi.

Le tableau 13.III présente les données d'évolution et de régression du TOC issues de trois études de suivi.

À la lumière de l'ensemble de ces données, il apparaît que le trouble obsessionnel-compulsif chez l'enfant est volontiers chronique et handicapant pour son développement et son adaptation ultérieure.

Tableau 13.III : Évolution du TOC chez l'enfant

			Répartition (%) en fonction du devenir		
Référence	Population (N)	Durée de suivi (ans)	Guérison	Amélioration	*Statu quo*
Thomsen, 1995	47	6-22	28	47	25
Berg et coll., 1989	12	2	8	17	42
Leonard et coll., 1993	54	3,4	11	46	43

Comorbidité psychiatrique

L'existence de troubles mentaux associés complique encore le repérage du TOC. Or les troubles obsessionnels-compulsifs isolés sont relativement rares chez l'enfant et l'adolescent : par exemple, seuls 7 patients, soit 11 %, de la série de Bouvard (1995) ne présentent pas de trouble mental associé.

Le tableau 13.IV montre la fréquence de cette comorbidité psychiatrique chez l'enfant.

Tableau 13.IV : Comorbidité du trouble obsessionnel-compulsif et des autres troubles mentaux chez l'enfant (d'après Bouvard, 1995 ; Swedo et Rapoport, 1989)

	Bouvard (1995) (n = 64)		Swedo et Rapoport (1989) (n = 70)	
Symptômes	N	%	N	%
Trouble de l'humeur	15	23,5	17	23
Episode majeur	7	11		
Dysthymie	5	7		
Autres*	3	5,5		
Trouble anxieux	19	30	28	40
Anxiété de séparation	6	9	5	7
Hyperanxiété	1	2	11	16
Phobie simple	4	5,5	12	17
Phobie sociale	3	4		
Trouble de l'attention	3	4	7	10
Trouble des conduites	4	6	5	7
Trouble oppositionnel	1	2	7	10
Énurésie	1	2	3	4
Anorexie mentale	7	11		
Absence de diagnostic	7	11	18	26

* dont les troubles de l'adaptation avec humeur dépressive

Troubles de l'humeur et troubles anxieux

Selon les études, plus des trois quarts des enfants avec un trouble obsessionnel-compulsif présentent une pathologie psychiatrique associée. Il s'agit pour l'essentiel d'une comorbidité avec les autres troubles anxieux, comme l'anxiété de séparation, l'anxiété généralisée ou les phobies. Ces associations peuvent expliquer que les manifestations obsessionnelles ou compulsives s'aggravent, voire se manifestent dans certaines situations telles que la séparation ou l'exposition à des situations phobogènes. Certaines formes d'anxiété de séparation où domine la peur d'un accident pour l'un des proches peuvent être difficiles à différencier d'obsessions de type phobique, ces dernières étant le plus souvent suivies de gestes ritualisés. La chronologie des troubles reste un point essentiel pour comprendre les liens qui peuvent exister entre ces différents troubles.

La fréquence des épisodes dépressifs rappelle les résultats observés chez l'adulte. Le problème se pose chez l'enfant de distinguer les véritables épisodes dépressifs des troubles de l'adaptation avec humeur dépressive, qui peuvent être interprétés comme l'expression de la souffrance induite par le TOC lui-même.

TOC et syndrome de Gilles de la Tourette

Une des associations particulières chez l'enfant est l'association du trouble obsessionnel-compulsif et du syndrome de Gilles de la Tourette, ou maladie des tics chroniques. Il existe aujourd'hui un certain nombre d'arguments suggérant que cette comorbidité n'est pas le fait du seul hasard. Sur le plan épidémiologique, 40 % à 60 % des patients ayant un syndrome de Gilles de la Tourette présentent des manifestations obsessionnelles ou compulsives, la fréquence variant selon les critères de repérage des symptômes obsessionnels et compulsifs utilisés. Si l'existence de tics moteurs chez les patients présentant un trouble obsessionnel-compulsif est fréquente (entre 20 % et 30 %), la présence d'un véritable syndrome de Gilles de la Tourette est toutefois plus rare (entre 5 % et 10 %). Cependant, cette prévalence est nettement supérieure (100 à 200 fois) à celle décrite en population générale, qui est d'environ 5/10 000 (Burd et coll., 1986). Dans la série de Bouvard (1995), 25 % des enfants et des adolescents ayant un diagnostic de TOC présentaient des tics isolés, et 6 % une maladie des tics chroniques (syndrome de Gilles de la Tourette et tics moteurs chroniques).

Les études de génétique épidémiologique confirment l'agrégation familiale de ces deux troubles. Ainsi, le risque de développer un syndrome de Gilles de la Tourette est multiplié par 5 chez les apparentés de patients présentant un trouble obsessionnel-compulsif (Pauls et coll., 1986). À l'inverse, la prévalence des manifestations obsessionnelles ou compulsives est nettement augmentée chez les apparentés de patients ayant un syndrome de Gilles de la Tourette ou une maladie des tics moteurs chroniques (Pauls et coll., 1991).

Il apparaît que l'association TOC-syndrome de Gilles de la Tourette se retrouve chez un sous-groupe particulier de patients, qui pourraient être caractérisés par un début plus précoce des troubles, une plus grande résistance aux traitements médicamenteux habituels et une intervention plus importante des facteurs génétiques.

En conclusion, le trouble obsessionnel-compulsif constitue, sur le plan développemental, une entité à part parmi les troubles mentaux. La stabilité de sa prévalence et des manifestations cliniques au cours du développement, et la similarité avec l'adulte des modalités évolutives et des réponses thérapeutiques le distinguent, en particulier, des autres troubles anxieux.

Son existence chez l'enfant et l'adolescent est un fait bien actuel. Les difficultés liées aux conditions particulières du diagnostic (méconnaissance des médecins, banalisation de l'entourage familial, dissimulation par l'enfant, fréquence des troubles mentaux associés) doivent particulièrement attirer l'attention sur le repérage des symptômes.

Les études, aujourd'hui de plus en plus nombreuses, suggèrent que l'évolution est loin d'être aussi bénigne que cela avait été supposé, en raison de la chronicité des manifestations et du retentissement sur l'adaptation des enfants. Cette évolutivité pose aujourd'hui la question des stratégies thérapeutiques : si l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques semble réelle à court terme, leur effet à long terme reste mal étudié.

BIBLIOGRAPHIE

BERG CZ, RAPOPORT JL, WHITAKER A, DAVIES M, LEONARD H et coll. Childhood obsessive compulsive disorder : a two-year prospective follow-up of a community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 528-533

BLACK A. The natural history of obsessional neurosis. *In* : Obsessionnal states. BEECH HR ed, Methuen, London, 1978

BOUVARD MP. Le trouble obsessionnel-compulsif chez l'enfant et l'adolescent : aspects développementaux et stratégies thérapeutiques. *Encéphale* 1995, **21** : 51-57

BURD L, KERBESHIAN J, WIKENHEISER M, FISHER W. Prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in North-Dakota school age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1986, **25** : 552-553

DUGAS M, BOUVARD MP, WALLER-PERROTTE D. Échelles d'évaluation en psychiatrie de l'enfant. EMC (Paris-France) Psychiatrie, 37.200.E.50 1994, 8p

FLAMENT M, WHITAKER A, RAPOPORT J, DAVIES M, BERG CZ et coll. Obsessive-compulsive disorder in adolescence : an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 764-771

GELLER D, BIEDERMAN J, JONES J, PARK K, SCHWARTZ S et coll. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder ? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 420-427

KARNO M, GOLDING JM. Obsessive compulsive disorder. *In* : Psychiatry disorder in America. ROBINS and REGIER eds, The Free Press, New York, 1991 : 204-219

LEONARD HL, SWEDO SE, LENANE MC, RETTEX DC, HAMBURGER SD et coll. A 2 to 7 year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 429-439

MARCH JS, LEONARD HL. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents : a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 1265-1273

MC DOUGLE CJ, GOODMAN WK, LECKMAN JF, LEE NC, HENINGER GR, PRICE LH. Haloperidol addition in obsessive-compulsive disorder. A double-blind placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 302-308

MICHAUX L, DUGAS M. Les obsessions de l'enfance. *Rev Prat* 1953, **17** : 1201-1205

PAULS DJ, TOWBIN KE, LECKMAN JF, ZAHNER GE, COHEN DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 1180-1182

PAULS DJ, RAYMOND CL, STEVENON JM, LECKMAN JF. A family study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Hum Genet* 1991, **48** : 154-168

RAPOPORT J. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. American Pychiatric Press Inc., Washington, 1989, 355 p

RETTEW DC, SWEDO SE, LEONARD HL, LENANE MC, RAPOPORT JL. Obsessions and compulsions across time in 79 children and adolescent with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 1050-1055

SWEDO SE, RAPOPORT J. Phenomenology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder in children and adolescent. *In* : Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. RAPOPORT ed, American Pychiatric Press Inc., Washington, 1989 : 13-33

THOMSEN PH. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. A 6-22 year follow-up study of social outcome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1995, **4** : 112-122

14

Troubles anxieux

Si des progrès considérables ont été réalisés au cours de ces dernières années dans la reconnaissance et le démembrement des états anxieux en diverses catégories cliniques, l'anxiété chez l'enfant et l'adolescent reste un phénomène encore souvent banalisé. La majorité des auteurs s'accorde ainsi à dire que les troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent sont en général méconnus, leur importance et leur gravité potentielle sous-estimées. Certes, la distinction entre anxiété développementale et anxiété pathologique n'est pas toujours facile. Mais tous les travaux d'épidémiologie descriptive montrent aussi que, chez l'enfant et l'adolescent, les troubles anxieux représentent l'une des pathologies ayant la plus forte incidence. Par ailleurs, les troubles anxieux vont peser sur le développement de l'enfant et de l'adolescent, à un moment fondamental de l'organisation de leur personnalité. La pathologie anxieuse représente souvent un handicap sévère pour l'enfant, entraînant un appauvrissement relationnel et une restriction du champ de ses activités, altérant son accession à l'autonomie et à l'indépendance. Enfin, des données de plus en plus nombreuses plaident en faveur d'une certaine continuité entre les troubles anxieux de l'enfant et les troubles anxieux ou d'autres troubles psychopathologiques de l'adulte. S'intéresser aux troubles anxieux de l'enfant ne relève pas seulement d'un intérêt théorique, c'est aussi permettre un dépistage précoce et une prise en charge adaptée pour des enfants dont le devenir s'avère potentiellement compromis.

Facteurs de risque

Les recherches empiriques portant sur l'étiologie des troubles anxieux chez l'enfant ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque. Il est clair cependant qu'il est impossible d'isoler, chez un enfant donné, un seul facteur de risque qui aurait à lui seul valeur prédictive de la survenue de troubles anxieux. La vulnérabilité aux troubles anxieux résulte toujours de l'interaction de plusieurs facteurs de risque, les uns individuels, les autres environnementaux. Si ces facteurs de risque peuvent avoir un effet cumulatif, leur valeur prédictive n'est toutefois pas identique. Par ailleurs, l'impact de ces facteurs de risque sur la survenue ultérieure de troubles anxieux peut aussi varier en fonction de leur moment de survenue au cours du développement.

Quoi qu'il en soit, la connaissance de ces facteurs de risque revêt une importance majeure dans une perspective de prévention (Coie et coll., 1993 ; Mrazek et Haggerty, 1994).

Attachement angoissé

À la suite des travaux de Bowlby (1969, 1973), la qualité de l'attachement entre le nourrisson et sa mère (ou son substitut) est classiquement considérée comme jouant un rôle important dans le développement des troubles anxieux chez l'enfant. Malheureusement, la plupart des données supportant ce modèle sont indirectes, ce qui en limite la validité. Une étude récente, portant sur 172 enfants évalués à 12 mois et à 17,5 ans, suggère toutefois qu'un attachement angoissé-résistant à 12 mois serait prédictif de la survenue de troubles anxieux, même lorsque l'effet lié à l'anxiété maternelle et au tempérament de l'enfant est contrôlé (Warren et coll., 1997). Le problème de savoir si la qualité de l'attachement a elle-même un pouvoir prédictif sur le développement ultérieur de l'enfant reste cependant l'objet de controverses. Pour certains auteurs, la qualité de l'attachement traduirait plutôt un style d'interactions entre l'enfant et sa figure d'attachement, et dépendrait donc essentiellement des circonstances de vie du moment. La qualité de l'attachement serait ainsi liée, pour une large part, à la provenance socioéconomique des familles : les enfants présentant un attachement angoissé seraient surreprésentés dans les couches sociales défavorisées, en raison probablement d'un environnement trop peu stimulant, manquant de stabilité, et proposant des figures d'attachement peu disponibles (Van Ijzendoorn et Kroonenberg, 1988). Dans ces conditions, il est difficile de savoir dans quelle mesure le devenir de l'enfant est influencé par la nature des expériences relationnelles précoces avec la figure d'attachement, ou s'il témoigne simplement de la qualité de l'environnement (Lamb et coll., 1984 ; Bretherton et Waters, 1985).

Inhibition comportementale

L'inhibition comportementale est un concept élaboré par Kagan et coll. (1987) à partir des études longitudinales que ces auteurs ont réalisées sur le tempérament et sa stabilité au cours de la vie. Cette dimension, évaluée en laboratoire, se manifeste par une timidité, une réserve, des réactions de retrait face aux personnes, lieux ou situations non familiers. Elle s'accompagne d'une hyperréactivité du système nerveux sympathique et possède une forte composante génétique (Kagan, 1999).

L'inhibition comportementale serait préférentiellement retrouvée chez les enfants issus de parents ayant un trouble panique, et, à un moindre degré, chez les enfants issus de parents déprimés majeurs (Rosenbaum et coll., 1988). Plusieurs études ont montré que l'inhibition comportementale était prédictive de la survenue de troubles anxieux durant l'enfance (anxiété de séparation,

hyperanxiété et troubles phobiques principalement) (Biederman et coll., 1993 ; Rosenbaum et coll., 1993). Le mécanisme par lequel l'inhibition comportementale favorise la survenue de troubles anxieux implique sans doute la présence d'autres facteurs de risque : les parents des enfants inhibés et présentant des troubles anxieux ont eux-mêmes des taux significativement plus élevés de troubles anxieux, comparativement aux parents des enfants ne présentant qu'une inhibition comportementale et aux parents des enfants ne présentant ni inhibition comportementale ni troubles anxieux (Biederman et coll., 1990 ; Rosenbaum et coll., 1992). Les travaux d'Hirshfeld et coll. (1997a et b) suggèrent que les attitudes de surprotection et d'hypercontrôle associées à certains troubles anxieux chez les parents pourraient favoriser la stabilité de l'inhibition comportementale chez les enfants.

Antécédents familiaux de troubles affectifs

Plusieurs études plaident en faveur d'une agrégation familiale des troubles anxieux, suggérant l'existence d'un lien entre troubles anxieux de l'enfant et troubles anxieux des parents. Cependant, si ces études mettent l'accent sur l'importance transgénérationnelle des troubles anxieux, leur analyse montre qu'exception faite du trouble panique, il est difficile d'établir une continuité entre les troubles anxieux observés chez les enfants et ceux retrouvés chez les parents (Weissman et coll., 1984 ; Last et coll., 1987, 1991 ; Turner et coll., 1987). D'autres études mettent aussi en évidence un haut degré d'association entre troubles anxieux de l'enfant (en particulier pour le trouble anxiété de séparation) et troubles dépressifs chez les parents (Mc Knew et coll., 1979 ; Livingston et coll., 1985 ; Turner et coll., 1987). À ce titre, une étude portant sur la concordance au sein de la fratrie des diagnostics psychiatriques observés chez les enfants de parents déprimés retrouve un degré de concordance significativement plus élevé pour les troubles anxieux, comparativement à celui retrouvé pour la dépression ou le trouble des conduites (Rende et coll., 1995).

Si les études familiales suggèrent fortement l'existence d'une relation entre troubles anxieux de l'enfant et troubles affectifs chez les parents, elles ne résolvent en rien la question du mode de transmission, environnemental ou génétique. Il existe certes des preuves tangibles permettant d'affirmer qu'aussi bien la peur « normale » que l'anxiété, sous la forme de symptômes ou de syndromes, répondent à un certain degré de contrôle génétique (ceci apparaissant particulièrement net pour le trouble panique et les troubles phobiques) (Marks, 1986). Le poids de l'héritabilité dans les symptômes anxieux de l'enfant ne serait cependant que d'environ 40 %-50 % (Thapar et Mc Guffin, 1995). C'est dire que des variables environnementales (événements de vie, attitudes parentales...) interviennent aussi, en interaction avec les facteurs de vulnérabilité génétiques, dans le déterminisme et l'expression clinique des troubles anxieux chez l'enfant (Leboyer et Lépine, 1988). Les travaux de Silverman et coll. (1988), par exemple, suggèrent que l'intensité et la fréquence des comportements d'évitement associés à certains troubles anxieux

chez les parents auraient plus de valeur prédictive sur les troubles psychopathologiques rencontrés chez les enfants que le diagnostic clinique lui-même.

Événements de vie

À la suite d'un événement traumatisant (comme une catastrophe naturelle par exemple), de nombreux enfants développent des peurs et des manifestations anxieuses : comportements d'évitement, plaintes somatiques, dépression, troubles du sommeil et expériences intrusives de reviviscence sont fréquemment rapportés (Dollinger et coll., 1984 ; Dollinger, 1986). Dans la plupart des cas, ces symptômes s'améliorent relativement rapidement. De nombreuses études témoignent cependant d'une augmentation de la fréquence des troubles anxieux chez les enfants ayant subi de tels événements (Terr, 1981 ; Dollinger et coll., 1984 ; Yule et Williams, 1990).

Si des événements de cette nature sont relativement rares, les enfants sont plus souvent confrontés à des événements de vie dits négatifs ou stressants tels que séparation ou divorce des parents, maladie ou décès d'un membre de la famille, conflits intrafamiliaux, hospitalisation, déménagement, changement d'école... De nombreux travaux montrent aussi que le nombre de ces événements observé chez les enfants anxieux est effectivement significativement plus important que celui retrouvé chez les enfants non anxieux (Benjamin et coll., 1990 ; Goodyer et coll., 1988, 1990 ; Goodyer et Altham, 1991 ; Kashani et coll., 1990), suggérant que dans deux tiers des cas environ ces événements de vie pourraient être considérés comme des facteurs étiologiques possibles (Goodyer et coll., 1985).

Cependant, comme le soulignent Sandler et Ramsay (1980), les événements de vie en eux-mêmes ne peuvent en aucun cas résumer toute l'étiologie des troubles mentaux de l'enfant : le mécanisme par lequel un événement de vie affecte un enfant fait intervenir plusieurs facteurs tels que la fréquence des récurrences des événements de vie, l'état psychologique de l'enfant, la structure sociale et les ressources de la famille, et les capacités des parents à soutenir l'enfant, chacun de ces facteurs concourant à créer chez l'enfant une vulnérabilité particulière au stress provoqué par ces événements de vie. Dans ce contexte, plusieurs études suggèrent que l'impact des événements de vie sur le développement ultérieur de troubles anxieux chez l'enfant pourrait être médiatisé par les attitudes parentales. Mc Farlane (1987), par exemple, retrouve des taux de symptômes post-traumatiques plus élevés chez les enfants ayant des mères présentant elles-mêmes un haut degré d'anxiété et ayant tendance à surprotéger leur enfant. De même, les attitudes parentales semblent jouer un rôle important dans les troubles anxieux engendrés chez l'enfant par un stress médical (hospitalisation, intervention douloureuse) (Bush et coll., 1986 ; Jacobsen et coll., 1990 ; Bailly et coll., 1993). De façon générale, les résultats de l'étude de Kashani et coll. (1990) suggèrent que les relations intrafamiliales

et le profil psychopathologique général des parents pourraient être significativement plus perturbés chez les enfants ayant un trouble anxieux que chez les enfants présentant d'autres troubles psychiatriques.

Attitudes parentales

Au vu des données précédentes, il apparaît manifeste que les attitudes parentales sont susceptibles d'interagir avec de nombreux autres facteurs de risque dans le développement des troubles anxieux chez l'enfant. Depuis quelques années, plusieurs auteurs se sont attachés à préciser les caractéristiques parentales associées aux troubles anxieux de l'enfant. Les travaux de Barrett et coll. (1996) suggèrent que les parents des enfants anxieux se différencieraient des autres parents dans la manière d'apprendre à leurs enfants à interpréter et à répondre aux signaux ambigus de menace. Ces auteurs montrent que les enfants anxieux et leurs parents perçoivent de nombreuses situations comme menaçantes. Confrontés à des problèmes sociaux ambigus, ils adoptent, plus que les autres, des stratégies d'évitement. L'analyse des interactions familiales montre que les stratégies d'évitement adoptées par les enfants sont grandement influencées par l'attitude des parents (interprétation, réponses envisagées) face aux diverses situations qui leur sont proposées (Dadds et coll., 1996). Dans le même ordre d'idée, des attitudes parentales de surprotection, d'hypercontrôle et de critique exagérée pourraient, directement ou en interaction avec d'autres facteurs de risque, favoriser le développement des troubles anxieux chez l'enfant (Krohne, 1990, 1992). Selon Krohne et Hock (1991), les attitudes parentales de surprotection et d'hypercontrôle pourraient interférer avec les processus d'acquisition par l'enfant de compétences sociales et de stratégies de résolution de problèmes efficaces, entraînant ainsi chez l'enfant des difficultés à faire face aux événements de vie stressants. De plus, les attitudes parentales de surprotection et d'hypercontrôle pourraient aussi entraîner chez l'enfant des doutes sur sa valeur personnelle et un manque de confiance dans ses capacités de réussite.

Aspects cliniques

Chez l'enfant et l'adolescent, il est rare d'observer un trouble anxieux de façon isolée : les différents troubles anxieux s'ajoutent souvent les uns aux autres. Dans une étude portant sur une population de 188 enfants et adolescents, âgés de 5 à 18 ans, admis consécutivement dans une clinique spécialisée, Last et coll. (1992) retrouvent au moins un autre trouble anxieux associé dans 62 % à 90 % des cas, suivant le trouble anxieux primaire considéré. Les études réalisées en population générale confirment la forte comorbidité des troubles anxieux entre eux, dans des proportions moindres toutefois (15 % à 35 % des cas) (Benjamin et coll., 1990 ; Kashani et Orvaschel, 1990 ; Mc Gee et coll., 1990). C'est dire que la constatation d'un trouble anxieux chez l'enfant et

l'adolescent doit systématiquement faire rechercher d'autres troubles anxieux associés.

De même, il est fréquent d'observer, à un moment ou à un autre de leur évolution, d'autres troubles mentaux associés aux troubles anxieux. Dans leur étude réalisée en population clinique, Last et coll. (1992) retrouvent au moins un trouble dépressif associé dans 25 % à 55 % des cas, et au moins un trouble du comportement associé dans 8 % à 27 % des cas, suivant le trouble anxieux primaire considéré.

Pour plus de clarté, les différents troubles anxieux seront ici envisagés séparément, sans tenir compte des formes associées.

Trouble anxiété de séparation

Le trouble anxiété de séparation est le seul trouble émotionnel reconnu comme débutant spécifiquement durant l'enfance ou l'adolescence. C'est aussi, parmi les troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent, le diagnostic le plus fréquemment retrouvé. Son intérêt résulte non seulement de sa fréquence et de la gravité de son retentissement et de ses complications, mais aussi du fait que des études de plus en plus nombreuses semblent indiquer qu'il pourrait représenter un facteur prédisposant particulièrement important au développement ultérieur de troubles anxio-phobiques et dépressifs (Bailly, 1995, 1997).

De l'angoisse de séparation développementale au trouble anxiété de séparation

L'angoisse de séparation développementale est une donnée normale, obligatoire et attendue chez tout enfant. Cette réaction de détresse qui survient lorsque le bébé est séparé de la présence physique de sa figure principale d'attachement (le plus souvent sa mère) apparaît vers le sixième mois avec des pics de fréquence à 8 et 11 mois. Entre 12 et 24 mois, ce phénomène est observable chez la plupart des enfants. L'angoisse de séparation développementale est une donnée supposée universelle, qui serait présente dans toutes les races et toutes les cultures, et que l'on retrouve dans un certain nombre d'espèces animales, en particulier chez les mammifères. Elle témoigne chez l'enfant d'un véritable besoin qui correspond à ce que Bowlby (1969, 1973) a appelé l'attachement. Avec l'âge, l'enfant va tolérer des séparations de plus en plus longues et ses réactions d'anxiété à la séparation seront de plus en plus discrètes. Cette évolution progressive vers l'autonomie se poursuivra jusqu'à la fin de l'adolescence. Elle résulte des interactions et des expériences vécues entre l'enfant, sa figure d'attachement et l'environnement, et met en jeu tous les facteurs qui influencent la maturation et le développement de l'enfant (Campbell, 1986 ; Vila et Mouren-Siméoni, 1992). Mais c'est dire aussi que des symptômes d'anxiété de séparation peuvent être présents pendant longtemps durant l'enfance et l'adolescence. Dans une étude réalisée à partir de données recueillies auprès de 482 mères, Lapouse et Monk (1959) notaient

déjà que 41 % des enfants âgés de 6 à 12 ans avaient peur qu'un membre de la famille tombe malade, soit victime d'un accident ou meure. Le travail de Gorin et coll. (1996), réalisé à partir des réponses des enseignants et des parents à un questionnaire portant sur les items du DSM-III-R, confirme ces données, en soulignant notamment la fréquence des manifestations d'angoisse de séparation retrouvées chez les enfants âgés de 2 à 7 ans (tableau 14.I). L'étude de Bell-Dolan et coll. (1990), réalisée chez 62 enfants âgés de 5 à 18 ans, sélectionnés pour être représentatifs de la population générale et exempts de toute pathologie, montre que ces manifestations d'anxiété de séparation n'ont pas de stabilité dans le temps.

Tableau 14.I : Prévalence des manifestations d'angoisse de séparation chez 1 206 enfants âgés de 2 à 7 ans (Gorin et coll., 1996)

	Prévalence (%)	
Manifestations d'angoisse de séparation (items du DSM-III-R)	Entrée en maternelle (2-4 ans) N = 589	Entrée au cours préparatoire (5-7 ans) N = 617
Peur d'un danger menaçant leurs parents	6	9
Peur qu'un danger les sépare de leurs parents	17	15
Refus de dormir en dehors de la maison	16	11
Besoin de leurs parents pour s'endormir	27	18
Plaintes somatiques les jours d'école	3	8
Impossibilité de rester seul dans une pièce de la maison sans venir voir un de leurs parents	41	16

La caractéristique essentielle du trouble anxiété de séparation consiste en un tableau clinique dans lequel la perturbation principale est une anxiété excessive lorsque l'enfant est séparé des personnes auxquelles il est principalement attaché. La figure principale d'attachement est certes le plus souvent la mère, mais il peut aussi s'agir du père notamment lorsque celui-ci a une fonction maternante dans le couple. La séparation peut également concerner la maison ou d'autres lieux familiers. Le mode d'installation du trouble est variable, le plus souvent brutal chez un enfant qui ne présentait jusque-là aucune perturbation manifeste, mais il peut être aussi progressif. Trois séries de signes, qui peuvent survenir conjointement ou indépendamment, sont habituellement distinguées (Mouren-Siméoni et coll., 1991, 1993 ; Bailly, 1997) :

- La détresse lors de la séparation : chez le jeune enfant elle ne se manifeste que lorsque la séparation est effective ; chez l'enfant plus grand et chez l'adolescent, elle peut aussi survenir lorsqu'une séparation est à redouter et/ou imminente. L'intensité de cette détresse est variable : certains enfants présenteront une angoisse généralisée mais légère à toutes les séparations ; d'autres une angoisse sévère en réponse à des séparations spécifiques. Des signes ou des

plaintes répétitifs témoignent alors de cette angoisse extrême : pleurs, crises de colère, demande pressante aux parents de ne pas partir. Dans les formes les plus sévères, elle peut revêtir l'aspect d'un véritable état de panique avec son cortège de signes somatiques : céphalées (souvent d'apparition précoce et prédictive de la constitution du trouble), nausées, vomissements, maux d'estomac ; et chez les adolescents surtout : palpitations, vertiges, impression d'évanouissement. Dans certains cas, cette détresse est telle que l'enfant peut affirmer désirer mourir, en particulier lorsque la séparation se prolonge. En permanence préoccupé par son accessibilité à la mère (ou à son substitut), l'enfant peut refuser de rester seul chez lui, d'aller faire des courses, de s'endormir seul, de rendre visite à des amis et *a fortiori* d'y coucher, d'aller en colonie de vacances ou même à l'école. Il peut être incapable de rester seul dans une pièce, s'agrippant à sa mère et la suivant comme une ombre ou l'appelant régulièrement pour s'assurer de sa présence. Ces enfants sont souvent décrits comme exigeants, intrusifs, réclamant une attention constante. Ne pouvant éviter toutes les séparations, il arrive qu'ils se plaignent que personne ne les aime ou ne se soucie d'eux. Certains adolescents, en particulier de sexe masculin, peuvent dénier le fait d'être préoccupés par leur mère et de vouloir rester auprès d'elle. Leur réticence ou leur incapacité à quitter la maison ou leur mère témoigne alors de leur anxiété concernant la séparation.

• Les ruminations et les préoccupations morbides : elles portent surtout sur l'intégrité de la famille, mais aussi sur l'intégrité de l'enfant lui-même. Leur contenu est variable et peut concerner toutes les situations que l'enfant perçoit comme un danger pour sa propre intégrité ou celle de sa famille : crainte qu'il n'arrive des accidents ou des maladies à ses parents ou à lui-même ; peur exagérée des agresseurs, des voleurs ou des ravisseurs d'enfants, des accidents de voiture ou des voyages en avion ; peur de se perdre et de ne jamais retrouver ses parents ; peur d'être puni et de ce fait séparé de sa famille. Chez le jeune enfant, ces préoccupations sont généralement vagues et peu spécifiques. Avec l'âge, elles peuvent se systématiser autour de dangers potentiels identifiables. À l'extrême, ces pensées dysfonctionnelles peuvent exister seules, prenant une allure quasi obsessionnelle et parasitant le contenu mental de l'enfant, mais sans modification comportementale observable. De nombreux enfants, même grands, ne se plaignent cependant pas de menaces définies, mais plutôt d'une anxiété se rapportant à des dangers imprécis. Des préoccupations concernant la mort en général sont aussi fréquentes, notamment chez les adolescents. De même, il n'est pas rare d'observer surtout chez les plus jeunes des cauchemars répétés à thème de séparation. Ces craintes peuvent rendre compte de l'attitude générale de ces enfants, parfois décrits comme particulièrement consciencieux, obéissants et désireux de faire plaisir. Ces pensées dysfonctionnelles ne manquent jamais et doivent être systématiquement recherchées : elles prennent toute leur valeur chez les enfants qui en dehors de l'école sont peu confrontés aux situations de séparation (la tolérance à la séparation varie considérablement selon les cultures, mais il est aussi

des familles qui pour des raisons pathologiques aménagent leur existence pour éviter au maximum les séparations).

- La nostalgie du chez soi et un intense désir de réunion familiale : ces enfants se sentent mal à l'aise quand ils sont éloignés de chez eux. Ils peuvent ressentir un sentiment de manque de la « maison » ou de la famille, exprimer une nostalgie aiguë de leur « maison » et passer leur temps à imaginer les retrouvailles. Ils se montrent alors tristes, malheureux, apathiques, et ne peuvent se concentrer sur aucune activité (travail, jeux).

Si les rapports entre l'angoisse de séparation développementale et le trouble anxiété de séparation restent l'objet de controverses, l'idée d'une continuité entre l'angoisse de séparation développementale et le trouble anxiété de séparation semble aujourd'hui implicitement admise dans les nouvelles classifications internationales (CIM-10, DSM-IV) (Bailly et coll., 1994 ; Blandin et coll., 1994 ; Bailly, 1995). Ainsi, pour Vila et Mouren-Siméoni (1992), le trouble anxiété de séparation peut être considéré « quantitativement comme une pathologie par excès de l'attachement conduisant à trop de dépendance et qualitativement comme une perturbation des interactions entre l'enfant et ses figures principales d'attachement – ses parents, sa mère notamment dans notre société – à l'origine d'une fragilité dans la constitution du soi ». Dans cette perspective, deux types de critères sont utilisés pour différencier le trouble anxiété de séparation de l'angoisse de séparation développementale (Bailly, 1995, 1997). Sur le plan chronologique, le trouble anxiété de séparation apparaît soit comme la persistance anormalement prolongée d'une angoisse de séparation ayant débuté au cours de la période appropriée du développement, soit comme la résurgence de réactions d'anxiété à la séparation à un âge où celles-ci sont normalement modérées ou absentes. Par ailleurs, le trouble anxiété de séparation se distingue aussi de l'angoisse de séparation développementale par l'intensité de ses manifestations et de son retentissement sur le fonctionnement de l'enfant. À ce titre, Vila et Mouren-Siméoni (1992) soulignent la nécessité de tenir compte de la réaction à l'instant de la séparation, mais aussi du comportement consécutif à l'absence de la figure d'attachement et dégagent, sur le plan phénoménologique, plusieurs situations permettant d'évaluer l'intensité de l'angoisse de séparation par ses répercussions : une séparation peut être très mal vécue avec des pleurs qui durent des heures ; le comportement peut être très désorganisé après le départ de la mère (abattement, prostration, chute des performances, peur, excitation...) ; les comportements négatifs peuvent se répéter à chaque séparation ; une anticipation de l'anxiété avant une séparation prévue peut mener à des refus, des évitements, une désorganisation des comportements, des somatisations, de la colère... ; une anticipation anxieuse de toute possibilité de séparation peut survenir, sous forme de craintes et de peurs permanentes (cauchemars, peur d'être kidnappé, peur qu'un accident n'arrive aux parents, peur d'une catastrophe qui sépare l'enfant des figures d'attachement...). Dans le DSM-IV, trois manifestations ou plus d'anxiété de séparation, persistant durant quatre semaines au moins et

entraînant une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement de l'enfant (sur les plans social, scolaire ou autres), sont requises pour porter le diagnostic de trouble anxiété de séparation.

Variations de la symptomatologie en fonction de l'âge et du sexe

Toutes les études s'accordent sur la très nette prédominance féminine du trouble anxiété de séparation, avec un *sex ratio* d'environ 0,5 garçon pour 1 fille (Bailly, 1997).

Si les classifications internationales donnent une description assez univoque du trouble anxiété de séparation, ne laissant que peu de place à la dimension développementale, le travail de Francis et coll. (1987) laisse à penser au contraire que des différences notables peuvent être observées en fonction de l'âge. Ces auteurs ont étudié la phénoménologie du trouble chez 45 enfants âgés de 5 à 16 ans présentant un trouble anxiété de séparation selon les critères du DSM-III. Leurs résultats ne montrent aucune différence significative en fonction du sexe. En revanche, l'âge apparaît comme une variable importante conditionnant à la fois la spécificité de la symptomatologie et le nombre total de symptômes présents. Les enfants les plus jeunes (5 à 8 ans) et les adolescents (13 à 16 ans) présentent un nombre significativement plus élevé de symptômes spécifiques que les enfants d'âge moyen (9 à 12 ans). De même, certains symptômes sont retrouvés avec une fréquence significativement plus élevée en fonction des tranches d'âge considérées : la peur d'un danger possible menaçant les figures d'attachement et un refus scolaire chez les enfants les plus jeunes ; un repli sur soi, une apathie, une tristesse et des troubles de la concentration chez les enfants d'âge moyen ; un désintérêt scolaire et des plaintes somatiques chez les adolescents.

Modalités évolutives

Par définition, le trouble anxiété de séparation débute avant l'âge de 18 ans. Dans la plupart des cas, l'âge moyen de début du trouble se situe aux alentours de 6-7 ans (Last et coll., 1992 ; Bailly, 1997). À ce titre, la CIM-10 considère que le diagnostic de trouble anxiété de séparation ne peut être porté que si la perturbation est survenue pour la première fois au cours des premières années (dans le DSM-IV, est individualisée une forme particulière à début précoce, avant l'âge de 6 ans). Des données récentes montrent cependant qu'un début à l'adolescence, après l'âge de 15 ans, n'est pas rare (Bailly, 1997).

Si le début du trouble peut être spontané (Marker-Zitrin et Ross, 1988), il survient aussi souvent à la suite d'un événement de vie stressant (maladie, hospitalisation, décès dans la famille, déménagement, changement d'école...) entraînant une modification dans le profil d'attachement de l'enfant (Gittelman-Klein et Klein, 1985 ; Bailly et coll., 1993). Le refus d'aller à l'école ou des plaintes somatiques (douleurs abdominales, nausées) les jours d'école, le refus de dormir seul ou d'autres troubles du sommeil sont les motifs les plus fréquents de consultation.

L'évolution générale du trouble anxiété de séparation est mal connue. Typiquement, cette évolution s'étalerait sur plusieurs années avec une alternance de périodes de rémission et d'exacerbation favorisée par des facteurs déclenchants (Cantwell et Baker, 1989 ; Bell-Dolan et Brazeal, 1993 ; Last et coll., 1996). Pour Mouren-Siméoni et coll. (1993), le trouble disparaîtrait spontanément dans deux tiers des cas environ, l'évolution sur un mode chronique ou par poussées ne concernant qu'un tiers des cas environ. Des données récentes issues d'études rétrospectives plaident cependant plutôt en faveur d'une continuité du trouble anxiété de séparation entre l'enfance et l'adolescence, un diagnostic de trouble anxiété de séparation au moment de l'adolescence étant retrouvé chez deux tiers environ des sujets ayant développé un trouble anxiété de séparation durant l'enfance (Bailly, 1997). Quant à l'évolution du trouble à l'âge adulte, elle n'a fait l'objet à l'heure actuelle d'aucune étude particulière. Le DSM-IV signale simplement que l'anxiété concernant les séparations et l'évitement des situations impliquant une séparation peuvent persister durant de nombreuses années. Des travaux suggèrent aussi que le trouble peut persister tel quel à l'âge adulte dans un certain nombre de cas (Gittelman-Klein et Klein, 1985 ; Yeragani et coll., 1989).

Phobie sociale (trouble anxiété sociale)

Bien que rarement diagnostiquée durant l'enfance, la phobie sociale apparaît, parmi les troubles psychiatriques de l'adulte, comme celui qui débute le plus précocement. En fait, si la phobie sociale peut être cliniquement repérée très tôt chez l'enfant, son diagnostic à cet âge de la vie pose encore de nombreux problèmes et très peu de travaux ont été jusqu'à ce jour spécifiquement consacrés à ce sujet (Servant et Parquet, 1997).

Des peurs sociales développementales à la phobie sociale

L'anxiété sociale chez l'enfant et l'adolescent apparaît comme une dimension directement liée aux processus de développement. La peur du contact avec un adulte non familier, la survenue d'une anxiété au cours des premières expériences de socialisation sont aussi banales chez le petit enfant que l'émotion à l'occasion des premiers contacts avec le sexe opposé chez l'adolescent. Globalement, la fréquence des inquiétudes liées à la pression de la réalité, et en particulier à la pression sociale, augmente de l'enfance à l'adolescence. Il en est ainsi, par exemple, pour les craintes scolaires et les relations à autrui. Des études réalisées en population normale montrent que le rôle anxiogène du regard d'autrui sur les performances augmente avec l'âge : si les enfants âgés de moins de 12 ans sont peu perturbés par le regard attentif du groupe, en revanche, les adolescents (entre 13 et 18 ans) ont une qualité de performance significativement moindre lorsqu'ils sont observés attentivement par un groupe (Tice et coll., 1985). En règle générale cependant, ces craintes sociales sont peu tenaces, même si elles ont tendance à persister tout au long de

l'enfance et de l'adolescence (Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Schneier et Welkowitz, 1996 ; Servant et Parquet, 1997).

La caractéristique clinique essentielle de la phobie sociale est une peur persistante et intense des situations dans lesquelles l'enfant est en contact avec des gens non familiers ou exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui (l'anxiété doit survenir en présence d'autres enfants et pas seulement dans les relations avec les adultes). Chez l'enfant, les principales situations redoutées sont, par ordre de fréquence décroissante : parler en public, manger en face des autres, être en classe avec les autres enfants, écrire en étant observé, utiliser les toilettes publiques, parler à des personnes représentant l'autorité (Beidel, 1991, 1998). À cet âge, les situations en relation avec le cadre scolaire sont particulièrement fréquentes : crainte de prendre la parole, de passer au tableau, de lire à haute voix, de demander des renseignements, de faire du sport, de participer à une sortie ou à une activité de groupe. Chez l'adolescent, demander ou aller à un rendez-vous avec une fille ou un garçon peut prendre des proportions considérables (Schneier et Welkowitz, 1996 ; Servant et Parquet, 1997). L'exposition à ces situations sociales redoutées provoque de façon quasi systématique une anxiété et une détresse intenses qui, chez l'enfant, s'expriment souvent sous forme de manifestations somatiques (palpitations, nausées, sensation de boule dans la gorge, tremblements, rougeur, sueurs...). L'anxiété peut aussi s'exprimer par des pleurs, des accès de colère, des réactions de figement ou de retrait. En règle générale, ces enfants luttent pour que ces manifestations anxieuses ne soient pas observées par les autres et perdent, de ce fait, leurs capacités d'adaptation : le « trou noir » (altération de la mémoire d'évocation) est un bon exemple du fonctionnement cognitif altéré par l'anxiété sociale (Mouren-Siméoni et coll., 1993). Les situations sociales redoutées provoquent aussi une anxiété anticipatoire marquée (par exemple, le sommeil peut être perturbé les veilles de « situations à risque ») et entraînent des conduites d'évitement. De fait, ces enfants apparaissent inhibés ; ils évitent le regard. À l'école, ils se placent au fond de la classe par crainte d'être interrogés, de dire une « bêtise » et de provoquer des moqueries. S'ils désirent entrer en contact avec les autres, ils se sentent incapables de tenir une conversation, de prendre l'initiative. Ils déclinent les invitations, restreignent leur vie sociale par peur de ne pas savoir « quoi dire », ont peu d'amis. Admiratifs de ceux qui se comportent avec aisance, ils sont dans un état de frustration permanent et ont souvent l'impression d'être abandonnés s'ils se retrouvent seuls dans une situation sociale (Mouren-Siméoni et coll., 1993). Ces caractéristiques (timidité excessive, peur d'une gêne en société, isolement, retrait social) se retrouvent aussi chez les enfants présentant un mutisme sélectif (incapacité régulière à parler dans des situations sociales spécifiques alors que l'enfant parle dans d'autres situations), que certains auteurs assimilent à la phobie sociale (Black et Uhde, 1992 ; Olivier, 2000). Dans les formes sévères, l'anxiété sociale peut retentir sur l'apprentissage scolaire et les performances. Ceci peut entraîner un véritable cercle vicieux, la

mauvaise qualité des résultats justifiant alors l'évitement des situations phobogènes (Vera, 1992). Dans le même ordre d'idée, certains adolescents insatisfaits de leur apparence physique (surcharge pondérale, acné, nez trop long, cheveux qui frisent...) peuvent utiliser ces particularités morphologiques pour justifier le fait qu'ils ne parlent pas aux autres (Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Servant et Parquet, 1997).

Le DSM-IV distingue les phobies sociales spécifiques, qui concernent certaines situations sociales ou de performance bien particulières, et la phobie sociale de type généralisé qui concerne la plupart des situations sociales et de performance. Chez l'enfant, les phobies sociales spécifiques sont rares. Elles restent peu fréquentes chez l'adolescent et concernent alors surtout les contacts avec le sexe opposé ou le fait de parler à des figures d'autorité (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Les manifestations d'anxiété sociale sont peu spécifiques et il est souvent difficile de distinguer la phobie sociale des peurs sociales développementales, surtout chez le jeune enfant. La survenue quasi systématique de ces manifestations lors de la confrontation avec les autres est alors plus évocatrice du diagnostic de phobie sociale. Avec l'âge, le tableau clinique devient plus caractéristique. Ces enfants, très discrets et réservés en classe, sont cependant rarement signalés par les enseignants. Distinguer la phobie sociale de la timidité, qui est une conduite non pathologique particulièrement fréquente chez l'enfant et l'adolescent, n'est pas non plus toujours facile. Ne pas parler dans un groupe ou ne pas s'inscrire à une activité sportive ou culturelle pourtant désirée ne constitue pas en soi une phobie sociale. À l'inverse, certains enfants phobiques sociaux peuvent parfaitement s'intégrer dans un groupe, se comporter normalement sans avoir l'impression d'être jugés, lorsqu'ils se retrouvent avec d'autres enfants timides. Néanmoins, certains signes doivent attirer l'attention : une peur persistante de l'inconnu ou de l'étranger alors que les relations avec les personnes familières sont de bonne qualité, une peur persistante du jugement de la part des proches, un retrait persistant vis-à-vis des adultes non familiers et des enfants du même âge. En définitive, c'est surtout l'intensité du sentiment de souffrance et l'importance du retentissement des manifestations d'anxiété sociale sur les habitudes de l'enfant, ses relations avec autrui, et ses activités sociales et/ou scolaires qui orienteront vers le diagnostic de phobie sociale (Beidel, 1991 ; Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Schneier et Welkowitz, 1996 ; Servant et Parquet, 1997).

Variations de la symptomatologie en fonction de l'âge et du sexe

La plupart des études s'accordent sur la prédominance féminine du trouble anxiété sociale, avec un *sex ratio* filles/garçons d'environ 1,5. Cette prédominance féminine apparaît toutefois plus faible que pour les autres troubles phobiques (Servant et Parquet, 1997).

Plusieurs travaux soulignent le rôle des relations sociales et du cadre dans lequel se déroulent les interactions sociales dans l'expression clinique de la phobie sociale chez l'enfant et l'adolescent. C'est dire que l'expression clinique du trouble va varier avec l'âge (tableau 14.II) (Schneier et Welkowitz, 1996). Globalement, chez l'enfant, l'anxiété sociale est plus diffuse et concerne la peur de ne pas savoir se défendre, d'être le « bouc émissaire », d'être rejeté, de ne pas avoir d'amis... Chez l'adolescent, le trouble se centre surtout sur l'apparence physique et les performances sociales et/ou intellectuelles (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Modalités évolutives

Les études rétrospectives montrent que l'âge moyen de début du trouble est compris entre 12 et 15 ans, avec deux pics de fréquence, l'un aux alentours de 5 ans et l'autre aux alentours de 13 ans. Un âge de début plus tardif est possible, mais la survenue du trouble après l'âge de 25 ans est inhabituelle (Schneier et coll., 1992). L'âge de début du trouble semble également varier en fonction du type de phobie sociale considéré : la phobie sociale de type généralisé apparaît plus précocement, avec un âge moyen de début aux alentours de 11 ans, tandis que les phobies sociales spécifiques apparaissent plus tardivement, avec un âge moyen de début aux alentours de 17 ans (Mannuzza et coll., 1995).

L'installation du trouble se fait le plus souvent sur un mode insidieux et progressif. Un facteur de changement extérieur (déménagement, changement d'établissement scolaire...), un épisode humiliant, points de départ d'un évitement phobique invalidant, sont parfois retrouvés à l'origine du repérage du trouble. Dans d'autres cas, le trouble n'est repéré qu'à l'occasion de la survenue de complications (refus scolaire, abus de substances psychoactives) (Servant et Parquet, 1997).

L'évolution de la phobie sociale se fait sur un mode chronique. Des études montrent qu'un début du trouble avant l'âge de 11 ans est hautement prédictif de sa persistance à l'âge adulte (Davidson et coll., 1993).

Phobies spécifiques (phobies simples)

Si les phobies de l'enfant ont donné lieu à de nombreuses descriptions et interprétations, très peu de travaux ont cherché à préciser de façon systématique leurs caractéristiques associées, leur évolution et leur valeur pronostique. De fait, les phobies de l'enfant posent toujours la question de l'opportunité de leur prise en charge (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Des peurs développementales aux phobies spécifiques

La plupart des enfants connaissent au cours de leur développement des peurs et des craintes variées. De fait, les peurs font partie du développement normal de tout enfant. Celles-ci varient beaucoup en fonction de l'âge. Les nourrissons craignent surtout les stimuli soudains, bruyants et imprévisibles, et, vers

Tableau 14.II : Variations de l'expression clinique de la phobie sociale en fonction de l'âge (Schneier et Welkowitz, 1996)

Age préscolaire/école maternelle	École primaire	Collège	Lycée
Peur persistante des étrangers			
Comportement d'agrippement	Comportement d'agrippement		
Refus de parler, en particulier à l'école	Refus de parler, en particulier à l'école		
Plaintes somatiques	Plaintes somatiques	Plaintes somatiques	
Refus scolaire	Refus scolaire	Refus scolaire	
	Peu ou pas d'amis	Peu ou pas d'amis	Peu ou pas d'amis
	Anxiété extrême au sujet des examens	Anxiété extrême au sujet des examens	Anxiété extrême au sujet des examens
	Peur de prendre la parole en classe	Peur de prendre la parole en classe	Peur de prendre la parole en classe
		Évite de se changer devant les autres	
		La plupart du temps seul lorsqu'il y a du monde	
		Passe la plupart de son temps dans des activités scolaires	
			Évite les rendez-vous et les activités sociales de groupe

la fin de la première année, les objets nouveaux. À l'âge préscolaire, les enfants ont surtout peur des animaux, de l'obscurité (peur du noir), de créatures imaginaires (fantômes, monstres...). Plus de la moitié ont des frayeurs nocturnes centrées sur ce qui peut arriver dans l'obscurité. Par la suite, se rencontrent surtout les peurs d'une maladie, d'un danger physique, d'un accident, des blessures, de phénomènes naturels (orage, éclairs...) Les filles rapporteraient des peurs plus nombreuses et plus intenses que les garçons. Globalement, les peurs diminuent de la petite enfance à l'adolescence, avec une recrudescence cependant entre l'âge de 9 et 11 ans. La peur du noir ou des monstres disparaît complètement vers l'âge de 10 ans ; environ 80 % des enfants de 5-6 ans ont peur de certains animaux, alors que cette peur ne concerne que 20 % environ des adolescents de 13-14 ans (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Si les peurs sont fréquentes chez l'enfant, elles atteignent rarement une intensité importante (moins de 5 % des cas entre l'âge de 7 et 12 ans, selon Miller et coll., 1974). De plus, ces peurs sont le plus souvent transitoires : selon une étude d'Hagman (1932), 6 % des peurs observées à l'âge préscolaire disparaissent en une semaine, 54 % en trois mois, 100 % en trois ans.

La caractéristique clinique essentielle des phobies spécifiques est une peur intense et persistante à caractère irraisonné déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou une situation spécifique. Le tableau clinique peut être appréhendé à partir des composantes cognitive, comportementale et physiologique de l'anxiété (Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Silverman et Rabian, 1994) :

- sur le plan subjectif-cognitif, la confrontation ou l'anticipation de la confrontation au stimulus phobogène provoque chez l'enfant une crainte ou une peur intense. Un thème fréquemment retrouvé chez l'enfant est la crainte qu'il lui arrive « quelque chose » s'il se trouve confronté à l'objet ou à la situation phobogène. Ces pensées dysfonctionnelles sont à l'origine d'une détresse intense qui peut interférer avec les capacités d'adaptation de l'enfant (difficultés de concentration, difficultés à s'engager dans une autre activité) ;
- sur le plan moteur-comportemental, les manifestations les plus fréquemment retrouvées sont la fuite et l'évitement. En règle générale, plus la phobie est sévère, plus les comportements d'évitement sont extensifs et peuvent interférer avec le fonctionnement de l'enfant (refus d'aller à l'école, refus de rendre visite à des parents ou des amis, refus de participer à des activités familiales...). Parfois, il est impossible pour l'enfant d'échapper à la situation phobogène. Dans ces cas, il peut adopter des comportements visant à retarder cette confrontation (par exemple, un enfant ayant la phobie du noir peut présenter une hyperactivité vespérale pour éviter d'aller se coucher) ou exiger la présence à ses côtés d'une personne familière pour se sentir en sécurité. Des pleurs, des hurlements, des réactions de figement ou d'agrippement peuvent également être observés ;

• sur le plan physiologique, des phénomènes neurovégétatifs intenses et variés peuvent s'observer lors de l'exposition au stimulus phobogène : accélération du rythme cardiaque, respiration irrégulière, tremblements, sueurs, douleurs abdominales...

L'attitude générale de l'enfant vis-à-vis de son trouble est variable. Certains vont accepter son caractère absurde. D'autres vont le refuser et adopter des comportements de prestance ou de négation. La lutte de l'enfant pour cacher sa phobie peut être à l'origine de syndromes divers : comportements d'échec, inhibition scolaire, syndrome dépressif. L'enfant est généralement conscient du caractère disproportionné de sa peur, ce qui peut renforcer la perte de confiance en soi et générer un sentiment de honte (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Le DSM-IV distingue cinq types de phobies simples : animal, environnement naturel (orage, hauteurs, eau...), sang-injection-accident (ou toute autre procédure médicale invasive), situationnel (transports publics, tunnels, ponts, ascenseurs, voyages aériens, endroits clos...), autres (situations qui pourraient conduire à un étouffement, au fait de vomir ou de contracter une maladie, bruits forts, personnages déguisés...) ; dans ce cadre, on peut citer l'observation chez l'enfant de quelques phobies singulières : la phobie du sommeil (Connell et coll., 1987), la phobie de l'eau chaude (Osborn, 1986), la phobie des poupées (Hatcher, 1989) et la phobie de déglutition (Mc Nally, 1994 ; De Chouly De Lenclave et coll., 2000).

Sur le plan qualitatif, il semble qu'il n'existe pas de différence de nature entre les phobies spécifiques et les peurs développementales. C'est dire que le diagnostic de phobie spécifique repose avant tout sur des critères d'ordre quantitatif : persistance du trouble (une durée d'au moins six mois est exigée dans le DSM-IV) ; sévérité du trouble (intensité du sentiment de souffrance de l'enfant, importance du retentissement du trouble sur les habitudes de l'enfant, ses relations avec autrui et ses activités scolaires ou sociales).

Le contexte psychopathologique familial et propre à l'enfant doit également être pris en compte. L'existence d'autres troubles anxieux ou du comportement associés doit être recherchée. De même, l'attitude de l'entourage joue un rôle important dans l'évolution du trouble. Une compréhension excessive ou une attitude provocatrice de la part des parents (souvent liées à l'existence d'antécédents de troubles phobiques chez les parents) semble favoriser la pérennisation des phobies (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Variations de la symptomatologie en fonction de l'âge et du sexe

La plupart des études s'accordent sur la plus grande fréquence des phobies chez les filles que chez les garçons (Graziano et De Giovanni, 1979 ; Anderson et coll., 1987).

Les phobies varient en fonction de l'âge, du sexe, et du contexte familial et culturel dans lequel l'enfant évolue.

Pour certains auteurs, il existerait une chronologie dans l'apparition des phobies. Si la phobie des animaux se rencontre, en moyenne, vers l'âge de 6-7 ans, la phobie d'être mordu, mangé ou pourchassé par des animaux, quelles que soient leur taille et leur forme, et la phobie du contact (toucher) avec des petits animaux jugés répugnants peuvent être présentes dès le plus jeune âge (2-3 ans). La phobie de l'obscurité peut également s'observer chez le jeune enfant, associée au danger représenté par des créatures imaginaires (l'obscurité contribue largement au développement d'un grand nombre de phobies simples). À partir de l'âge de 4-5 ans, sont observées les phobies d'une blessure possible par noyade, feu et accident de la circulation. La phobie du sang apparaît, en moyenne, vers l'âge de 9 ans. Chez l'adolescent, se rencontrent les phobies de l'avion, des télésièges, du dentiste, des examens (Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Silverman et Rabian, 1994). Le contexte culturel détermine également le type de phobies rencontré. Il en est ainsi, par exemple, pour l'ogre des contes pour enfants, ou encore pour les « poupées tueuses » ou les requins (et le refus de se baigner dans la mer), thèmes véhiculés par des films et des bandes dessinées (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Modalités évolutives

La plupart des phobies se rencontrent durant l'enfance, l'âge moyen de début du trouble se situant, suivant le type de phobies considéré, entre 6 et 12 ans. En règle générale, on observe une diminution des phobies avec l'âge (Silverman et Rabian, 1994). Chez l'enfant, les phobies simples sont instables. Elles peuvent survenir sans raison apparente et s'éteindre tout aussi mystérieusement. Elles constituent rarement un motif de consultation (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

L'évolution générale des phobies simples de l'enfant est mal connue. Une étude d'Agras et coll. (1972) montre que 100 % des enfants phobiques s'améliorent sans traitement en moins de cinq ans. Amélioration ne signifie pas cependant guérison. Une réinterprétation des données d'Agras et coll. par Ollendick (1979) suggère que des symptômes phobiques peuvent persister longtemps chez un certain nombre d'enfants. Dans une étude à deux ans après traitement, Hampe et coll. (1973) retrouvent une disparition complète des troubles chez 80 % des enfants examinés, alors que 7 % présentent encore des réactions de peur sérieuses. Certaines phobies, comme les phobies du sang et des blessures corporelles, peuvent persister jusqu'à l'âge adulte. Les études rétrospectives plaident aussi en faveur de la persistance à l'âge adulte des phobies simples de l'enfant dans un certain nombre de cas (Silverman et Rabian, 1994). Ces données doivent certainement faire reconsidérer la question de l'abstention thérapeutique chez les enfants présentant une phobie simple.

Trouble panique

Le trouble panique a longtemps été considéré comme rare avant l'âge de 18 ans. Ce n'est qu'à partir des années quatre-vingts que de nombreux travaux ont été publiés incitant à reconsidérer l'âge de début du trouble panique. Aujourd'hui, si l'existence du trouble panique chez l'enfant et l'adolescent ne fait plus de doute, de nombreux auteurs s'accordent à reconnaître que la méconnaissance de ce trouble à cet âge de la vie conduit encore fréquemment à des errements diagnostiques, à la multiplication des examens invasifs et des traitements abusifs, et à un retard à l'application d'une thérapeutique adaptée (Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Bailly, 1994 ; Ollendick et coll., 1994).

Attaques de panique, trouble panique et agoraphobie

Les attaques de panique se définissent comme des crises d'anxiété paroxystique de survenue brutale et d'évolution brève. La forme type de l'attaque de panique associe des manifestations somatiques et cognitives. L'accès survient brutalement et de façon imprévisible, sans facteur déclenchant, sans rien d'effrayant autour de l'enfant. L'anxiété arrive à son paroxysme en moins de dix minutes et l'accès dure en général quelques minutes, rarement plusieurs heures. Les signes somatiques les plus fréquents affectent la sphère cardio-respiratoire : palpitations, battements de cœur ou accélération du rythme cardiaque, sensations de « souffle coupé » ou impression d'étouffement, douleur ou gêne thoracique. Il peut s'agir aussi de signes neurologiques : tremblements ou secousses musculaires, sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement, paresthésies (sensations d'engourdissement ou de picotements). Les signes digestifs sont fréquents : sensation d'étranglement, nausées ou gêne abdominale. Des symptômes vasomoteurs peuvent être observés : transpiration, frissons ou bouffées de chaleur. Les signes cognitifs semblent dépendre de l'âge et peuvent manquer chez le jeune enfant : déréalisation (sentiment d'irréalité) ou dépersonnalisation (être détaché de soi), peur de perdre le contrôle de soi ou de devenir fou, peur de mourir (tableau 14.III). Le DSM-IV exige la présence d'au moins quatre de ces symptômes pour poser le diagnostic d'attaque de panique. L'attaque de panique cesse en général aussi rapidement qu'elle est survenue, laissant le sujet inquiet, perplexe, parfois dans la crainte qu'un nouvel accès se reproduise, crainte qui peut se renforcer à mesure que les attaques de panique se succèdent (Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Ollendick et coll., 1994 ; Kearney et coll., 1997). Une des caractéristiques essentielles des attaques de panique est leur survenue indépendamment du lieu où se trouve l'enfant, qu'il s'agisse de la salle de classe, de la cour de récréation, du domicile des parents, de la table de travail, de la salle de jeux, de la rue (Mouren-Siméoni et coll., 1993). Par ailleurs, si la question du déclenchement nocturne possible des attaques de panique, réveillant ou non le sujet, reste discutée, des attaques de panique spontanées associées à des terreurs nocturnes et à des accès de somnambulisme ont été rapportées chez l'enfant prépubère (Garland et Smith, 1991). En

raison de leurs manifestations cardiaques, respiratoires, digestives et neurologiques, les attaques de panique chez l'enfant et l'adolescent posent de difficiles problèmes de diagnostic différentiel avec diverses affections organiques et sont souvent méconnues. Ainsi, Herskowitz (1986) souligne combien le diagnostic peut être difficile avec certaines affections neurologiques : migraines, pertes de connaissance brèves, vertiges, épilepsie temporale. Dans le même ordre d'idée, cette proximité symptomatique pose la question de la parenté possible des attaques de panique avec d'autres affections plus facilement reconnues chez l'enfant et l'adolescent. Il en est ainsi, par exemple, pour le syndrome d'hyperventilation : les enfants diagnostiqués comme ayant un syndrome d'hyperventilation présentent les mêmes caractéristiques physiologiques que celles décrites dans les attaques de panique, sans les manifestations cognitives (Nelles et Barlow, 1988). De même, la spasmophilie (entité clinique uniquement reconnue en France) associe, sur le plan symptomatique, des manifestations permanentes similaires à celles décrites dans les états anxieux et des épisodes paroxystiques tout à fait comparables aux attaques de panique. À ce titre, plusieurs études montrent que les patients considérés comme spasmophiles en médecine générale répondent en fait, selon les systèmes de classification utilisés en psychiatrie, soit à un diagnostic d'hystérie, soit à un diagnostic apparenté aux troubles anxieux paroxystiques (Bailly et Dewailly, 1995). Des attaques de panique isolées, ne répondant pas aux critères du trouble panique, sont fréquemment observées en population générale, en particulier chez l'adolescent (Von Korff et coll., 1985).

Le trouble panique se caractérise par des attaques de panique récurrentes et inattendues. De plus, le DSM-IV exige qu'au moins une des attaques de panique soit accompagnée pendant un mois ou plus de l'un des symptômes suivants : crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique ; et/ou préoccupations à propos des implications possibles de l'attaque de panique ou bien de ses conséquences (par exemple, crainte de perdre le contrôle de soi, d'avoir une crise cardiaque, de devenir fou) ; et/ou changement de comportement important en relation avec les attaques de panique. Les attaques de panique peuvent se répéter en associant des symptômes identiques ou différents à chaque fois. Une « poussée » dure de quelques jours à plusieurs mois. Elle peut rester isolée ou se répéter à intervalles plus ou moins prolongés. L'implication des événements vitaux et des traumatismes existentiels dans la survenue de ces « poussées » n'est pas prouvée : si les événements de vie et les traumatismes existentiels sont en général plus mal vécus par les paniqueurs, ils n'apparaissent pas plus fréquents chez eux que dans la population générale ou chez les sujets présentant d'autres troubles anxieux (Rapee et coll., 1990 ; Mouren-Siméoni et coll., 1993). Pour poser le diagnostic de trouble panique, il est nécessaire d'éliminer une affection médicale sous-jacente ou un trouble induit par une substance (intoxication et/ou sevrage), susceptible d'être responsable de la survenue des attaques de panique (tableau 14.IV). Encore convient-il de remarquer que ces circonstances peuvent agir comme des facteurs précipitants : dans certains cas, les attaques de panique peuvent se

Tableau 14.III : Prévalence et sévérité des manifestations d'attaques de panique observées chez 20 enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans présentant un trouble panique (Kearney et coll., 1997)

Symptômes	Prévalence (%)	Sévérité moyenne (0-4)
Accélération du rythme cardiaque	75	2,8
Nausée	75	2,4
Frissons et bouffées de chaleur	75	2,3
Secousses musculaires ou tremblements	75	2,0
Sensation de vertige	65	2,4
Transpiration	60	1,5
Sensation de « souffle coupé »	55	3,0
Dépersonnalisation	55	2,1
Déréalisation	55	2,0
Maux de tête	55	1,8
Sensation/peur de devenir fou	50	2,4
Oppression ou douleur thoracique	50	2,4
Impression d'évanouissement	45	3,0
Sensation/peur de mourir	45	2,5
Sensation d'étranglement	35	2,7
Sensation de picotements au niveau des doigts ou de la face	25	2,0

répéter et évoluer vers la constitution d'un authentique trouble panique malgré l'arrêt de la substance ou la correction (guérison) du trouble organique. En revanche, la présence d'un prolapsus de la valve mitrale, fréquemment observée et dont le rôle dans le déclenchement des attaques de panique reste discuté, n'élimine pas le diagnostic (Boulenger, 1987 ; Bailly et Dewailly, 1995 ; Bailly, 2000).

Selon le DSM-IV, l'agoraphobie se définit comme une « anxiété liée au fait de se retrouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile (ou gênant) de s'échapper ou dans lesquels on pourrait ne pas trouver de secours en cas d'attaque de panique, soit inattendue, soit facilitée par des situations spécifiques, ou bien en cas de symptômes à type de panique. Les peurs agoraphobiques regroupent typiquement un ensemble de situations caractéristiques incluant le fait de se trouver seul en dehors de son domicile ; d'être dans une foule ou dans une file d'attente ; sur un pont ou dans un autobus, un train ou une voiture. L'agoraphobie peut compliquer un trouble panique ou exister seule. Elle entraîne une limitation des déplacements (tableau 14.V) ou le besoin d'être accompagné en dehors du domicile. Des cas ont été décrits où l'enfant refusait de se rendre à l'école par peur de la survenue d'une attaque de panique en milieu scolaire. Lorsque l'enfant subit les situations génératrices d'agoraphobie, celles-ci provoquent une anxiété intense (Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Kearney et coll., 1997).

Tableau 14.IV : Affections médicales susceptibles de se traduire par des manifestations d'anxiété paroxystiques (Bailly, 2000 ; Boulenger, 1987)

Epilepsie temporale
Vertiges vrais
Pathologie coronarienne
Troubles du rythme
Hyperthyroïdie, hypothyroïdie
Hyperparathyroïdie
Phéochromocytome
Hypoglycémie
Intoxication aux substances agissant comme des stimulants (cocaïne, amphétamines, caféine), au cannabis, aux hallucinogènes et à l'ecstasy
Sevrage aux substances ayant un effet dépresseur sur le système nerveux central (alcool, barbituriques, benzodiazépines)

Tableau 14.V : Prévalence et sévérité de l'évitement des lieux et des situations observé chez 20 enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans présentant un trouble panique (Kearney et coll., 1997)

Lieux/situations	Prévalence (%)	Sévérité moyenne (0-4)
Restaurants/cantines scolaires	35	2,1
Foules	30	2,3
Pièces exiguës	25	2,2
Salles de concert	20	3,2
Ascenseurs	20	3,0
Parcs	20	2,2
Magasins	20	2,0
Galeries marchandes	20	2,0
Foyers	20	2,0
Théâtres	20	1,7
Tunnels	15	2,6
Bus/bus scolaires	15	2,3
Terrains de jeux	15	2,0
Promenades	15	2,0
Aller en voiture	15	1,6
Terrains de sports	10	2,0
Eglises/temples	10	2,0
File d'attente	10	1,5

Variations de la symptomatologie en fonction de l'âge et du sexe

Toutes les études s'accordent sur la très nette prédominance féminine du trouble panique, avec un *sex ratio* d'environ 0,5 garçon pour 1 fille (Bailly, 1994).

Les attaques de panique rapportées chez l'enfant, en particulier chez le jeune enfant, se résument le plus souvent à leurs manifestations somatiques, sans les manifestations cognitives. Cette constatation a amené certains auteurs à s'interroger sur la réalité des attaques de panique chez l'enfant et sur leur parenté avec le syndrome d'hyperventilation (Nelles et Barlow, 1988). En effet, selon le modèle cognitif, le déclenchement des attaques de panique résulterait de l'habitude prise par le sujet de porter une grande attention à ses impressions cénesthésiques. Ces informations subiraient une amplification par des postulats catastrophiques (par exemple : « mon cœur bat fort, je suis malade, je vais mourir d'un infarctus du myocarde »), aboutissant, à travers une spirale ascendante, à une majoration des phénomènes subjectifs de l'anxiété et à un accroissement, en retour, des manifestations somatiques par le biais des phénomènes neurovégétatifs du stress (Clark et Ehlers, 1993). Selon cette théorie, la survenue d'attaques de panique nécessiterait donc un certain niveau de développement cognitif et la question persiste de savoir si les attaques de panique chez l'enfant sont réellement inattendues et spontanées ou si elles ne sont pas plutôt déclenchées par des stimuli extérieurs (Ollendick et coll., 1994).

Modalités évolutives

Les études rétrospectives montrent que le trouble panique débute avant l'âge de 20 ans dans un tiers des cas environ, avec un très net pic d'apparition du trouble entre 15 et 19 ans. Si d'authentiques troubles paniques ont été rapportés chez l'enfant prépubère, l'adolescence apparaît comme la période où l'incidence du trouble est maximale (Moreau et Weissman, 1992 ; Bailly, 1994 ; Braconnier, 1996). Dans ce contexte, la puberté pourrait jouer un rôle important : dans une étude portant sur 754 jeunes adolescentes âgées de 10 à 15 ans, Hayward et coll. (1992) montrent que l'apparition des attaques de panique est directement corrélée au degré de développement pubertaire. Ces résultats ont donné lieu à différentes interprétations en référence aux théories explicatives du trouble panique (hypothèses cognitive, génétique et neurohormonale).

Malgré sa fréquence, le trouble panique chez l'enfant et l'adolescent reste encore un trouble souvent méconnu. De nombreux auteurs soulignent que les enfants et les adolescents présentant un trouble panique sont souvent primitivement adressés en consultation pour angoisse de séparation et/ou phobie scolaire (Bailly, 1994). De même, ces enfants et ces adolescents sont-ils souvent l'objet d'errements diagnostiques, en raison des multiples affections somatiques que le trouble panique peut simuler (Herskowitz, 1986).

Le devenir du trouble panique chez l'enfant et l'adolescent reste mal connu. Dans une étude portant sur 34 enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans primitivement diagnostiqués comme ayant un syndrome d'hyperventilation, Herman et coll. (1981) retrouvent à l'âge adulte les troubles suivants : anxiété chronique dans plus de la moitié des cas, persistance du trouble panique dans plus d'un tiers des cas, troubles dépressifs dans un tiers des cas. Les études rétrospectives plaident également en faveur d'une évolution chronique du trouble panique, dominée par les dépressions récurrentes et le développement d'une agoraphobie avec un évitement extensif (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Trouble hyperanxiété

Le trouble hyperanxiété de l'enfant est considéré, dans le DSM-IV, comme l'équivalent du trouble anxiété généralisé chez l'adulte. Les travaux consacrés à l'hyperanxiété de l'enfant sont peu nombreux. Dans une analyse critique de la littérature, Werry (1991) suggère d'ailleurs qu'il s'agit là d'une catégorie diagnostique modestement fiable et valide, peu distincte d'autres troubles anxieux.

Description clinique

Selon le DSM-IV, le trouble hyperanxiété se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins six mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (comme le travail ou les performances scolaires), ces préoccupations étant difficiles à contrôler pour le sujet. De plus, un au moins des symptômes suivants doit être présent : agitation ou sensation d'être survolté ou à bout, fatigabilité, difficultés de concentration ou trous de mémoire, irritabilité, tension musculaire, perturbations du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant).

Les enfants hyperanxieux ont tendance à s'inquiéter en permanence pour des événements à venir ou susceptibles de survenir, tels que les examens, le risque de blessure, la guerre, les catastrophes naturelles... Ils sont préoccupés par la ponctualité, se demandent sans cesse s'ils pourront faire face aux échéances, s'ils pourront accomplir les tâches auxquelles ils sont confrontés, et sont exagérément inquiets à propos de leurs capacités dans de nombreux domaines (scolaire, sportif), désirant atteindre un niveau d'excellence et de perfection. Ils s'interrogent de manière excessive sur l'adéquation de leurs conduites passées (par exemple : « Ai-je eu raison de répondre ainsi à ce camarade lors de notre conversation, que va-t-il penser de moi maintenant ? »). Les enfants hyperanxieux cherchent à être rassurés en permanence, posant de nombreuses questions sur le bien-fondé de leurs attitudes et de leurs conduites, sur les inconvénients et les dangers des situations dans lesquelles ils sont (ou pourraient être) impliqués. Ils sont tendus, en permanence sur le « qui vive », et ont des difficultés à s'endormir. Ces symptômes traduisent bien le caractère

« flottant » et non focalisé sur une situation précise de l'hyperanxiété. D'autres : interrogations anxieuses sur ses compétences sociales, préoccupations excessives à propos de l'opinion d'autrui sur ses performances, timidité ou embarras marqué, reflètent plutôt une anxiété sociale et augmenteraient d'intensité à l'adolescence (Bell-Dolan et Brazeal, 1993 ; Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Strauss, 1994). Dans une étude récente, Westenberg et coll. (1999) montrent que sur le plan de la maturité psychosociale les enfants hyperanxieux se caractérisent par un haut degré de conformisme.

Si le DSM-IV exige que ces symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social ou dans d'autres domaines importants, la question du retentissement de l'hyperanxiété sur le fonctionnement de l'enfant reste discutée. Deux études réalisées en population générale suggèrent que l'hyperanxiété pourrait entraîner une gêne sociale et scolaire significative, inférieure toutefois à celle provoquée par d'autres troubles comme la dépression ou le trouble des conduites (Bowen et coll., 1990 ; Mc Gee et coll., 1990). Deux études réalisées en population clinique vont dans le même sens. Dans l'une, Last et coll. (1989) montrent que l'hyperanxiété est invalidante chez au moins 50 % des patients, nécessitant parfois une hospitalisation. Dans l'autre, le même groupe d'auteurs montre que la sévérité et le retentissement de l'hyperanxiété sur le fonctionnement de l'enfant sont tout à fait comparables à ce qui est observé pour les autres troubles anxieux (Last et coll., 1992). À l'inverse, comparant trois groupes d'enfants : phobiques sociaux, hyperanxieux et normaux, Beidel (1991) ne retrouve aucune différence significative entre les enfants hyperanxieux et les enfants normaux en ce qui concerne leur fonctionnement quotidien. Au vu de ce résultat, Beidel pose la question de savoir si l'hyperanxiété doit être considérée comme une entité diagnostique à part entière ou s'il s'agit d'un état prodromique annonciateur d'autres perturbations. En fait, il semble que la plupart des auteurs s'accordent sur le fait que l'hyperanxiété entraîne davantage une souffrance personnelle qu'un handicap fonctionnel mesurable au quotidien (en particulier sur les performances scolaires) (Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Variations de la symptomatologie en fonction de l'âge et du sexe

Si certaines études plaident en faveur d'une prédominance féminine du trouble hyperanxiété (Bowen et coll., 1990), d'autres ne confirment pas ce résultat (Last et coll., 1987c). Globalement, il semble qu'il n'y ait à l'heure actuelle aucune preuve témoignant d'une différence selon le sexe dans la prévalence du trouble (Bell-Dolan et Brazeal, 1993 ; Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Une seule étude, celle de Strauss et coll. (1988), s'est attachée à préciser les variations de l'expression clinique du trouble en fonction de l'âge. Comparant deux groupes d'enfants (5 à 11 ans) et d'adolescents (12 à 19 ans) remplissant les critères diagnostiques du DSM-III pour le trouble hyperanxiété, ces auteurs montrent que le tableau clinique s'enrichit au fur et à mesure que l'âge

augmente : 66 % des adolescents contre 35 % des enfants seulement remplissent l'ensemble ou presque des critères diagnostiques. Par ailleurs, si l'item « préoccupations non réalistes concernant l'avenir », véritable marqueur du trouble, est retrouvé chez tous les patients (sauf un), l'item « préoccupations non réalistes sur l'adéquation d'une conduite passée » apparaît significativement plus fréquemment exprimé par les adolescents.

Modalités évolutives

Selon le DSM-IV, plus de la moitié des patients traités pour anxiété généralisée situent le début de leur trouble durant l'enfance ou l'adolescence. Les études portant plus spécifiquement sur les enfants et les adolescents suggèrent que le trouble hyperanxiété pourrait apparaître un peu plus tardivement que le trouble anxiété de séparation, avec un âge moyen de début se situant aux alentours de 8,5 ans (Last et coll., 1987c et 1992).

Les études sur le devenir du trouble hyperanxiété chez l'enfant sont peu nombreuses et portent sur des échantillons hétérogènes en taille et en âge. Ces études suggèrent un taux de rémission partielle ou complète d'environ 50 % dans les deux ans suivant le début du trouble. Cette évolution spontanément favorable, plus rapide que celle observée dans les autres troubles anxieux, concernerait davantage les garçons que les filles (Cantwell et Baker, 1989). Environ 50 % des enfants hyperanxieux continueraient à présenter des difficultés au moment de l'adolescence. Le devenir du trouble à l'âge adulte reste mal connu, même si les études rétrospectives plaident en faveur d'une évolution chronique dans un certain nombre de cas (Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Strauss, 1994).

État de stress post-traumatique

Si la reconnaissance du syndrome de stress post-traumatique chez l'adulte n'est pas récente, pendant longtemps son existence chez l'enfant a été ignorée. Plusieurs facteurs, tenant à l'attitude des adultes et des enfants eux-mêmes, peuvent rendre compte de cette méconnaissance. Souvent, les parents et les enseignants ont tendance à minimiser l'impact traumatique des événements stressants auxquels l'enfant est confronté pour se rassurer eux-mêmes ou pour soulager, « par procuration », la détresse de l'enfant. Les adultes, même parmi les professionnels de la santé, ont aussi longtemps pensé que les enfants étaient trop jeunes pour se remémorer les événements traumatiques ou trop immatures sur le plan psychologique pour en être affectés. Les enfants eux-mêmes, en essayant souvent de protéger leurs parents, peuvent aussi contribuer à cette absence de perception du trouble (Benedek, 1985). Depuis quinze ans environ, les publications sur le syndrome de stress post-traumatique chez l'enfant se sont multipliées, soulignant en cela que les traumatismes psychiques font partie intégrante de la vie moderne pour les enfants comme pour les adultes. Ce fait de société tend aujourd'hui à devenir un véritable problème de santé

publique, incitant au développement de programmes de prévention et de soins appropriés (Pfefferbaum, 1997 ; Vila et coll., 1999).

De l'événement traumatique à l'état de stress post-traumatique

La définition précise du caractère traumatique d'un événement reste l'objet de controverses (March, 1992). L'exposition à un événement constituant une menace sérieuse pour la vie ou l'intégrité physique, directement ou comme témoin, représente un facteur de risque potentiel pour le développement d'une réaction de stress traumatique. Typiquement, les événements cités comme capables d'engendrer un état de stress post-traumatique chez l'enfant et l'adolescent incluent le fait d'être victime ou témoin de violences : meurtre des parents, enlèvement, catastrophe naturelle ou provoquée par l'homme, accident sévère, guerre, bagarre entre gangs, viol, abus sexuel, maladie potentiellement létale, procédure médicale invasive... De tels événements se rejoignent par leur caractère absurde et horrible, par le fait qu'ils peuvent entraîner des dommages physiques et qu'ils constituent une menace pour la vie. Les corrélats subjectifs de ces attributs sont la perception d'une menace, une peur extrême et un sentiment d'impuissance (Amaya-Jackson et March, 1993). Mais un enfant peut aussi développer un état de stress post-traumatique « par procuration », par la confrontation indirecte à une expérience stressante : événement auquel il a échappé de peu, décès ou accident d'un proche auquel il n'a pas assisté. Le développement du trouble est alors favorisé par l'évocation répétée et détaillée de l'événement par l'entourage ou les médias (Amaya-Jackson et March, 1993). Si pour certains auteurs il existerait une relation directe entre la fréquence et la sévérité du syndrome de stress post-traumatique et le degré d'exposition à l'événement traumatisant, d'autres ne retrouvent pas de corrélation avec la « proximité physique », mais avec les émotions éprouvées lors de l'événement ou à l'occasion de son évocation par l'entourage ou les médias : les réactions d'un enfant à un événement stressant ne dépendraient pas tant de son degré d'exposition au risque que de son vécu et de son ressenti (Mouren-Siméoni, 1993 ; Pfefferbaum, 1997). De même, la violence d'origine humaine serait plus traumatisante pour l'enfant que les catastrophes naturelles, et ce d'autant plus lorsque cette violence est perpétrée intentionnellement ou par une figure d'autorité proche de l'enfant (Amaya-Jackson et March, 1993).

Le tableau clinique de l'état de stress post-traumatique chez l'enfant et l'adolescent est comparable à celui observé chez l'adulte, avec cependant quelques particularités développementales liées à l'âge (Keppel-Benson et Ollendick, 1993 ; Mouren-Siméoni, 1993 ; Vila et coll., 1999). Le syndrome de répétition (ou encore de remémoration ou de reviviscence) constitue l'élément central du tableau clinique. Si chez l'adulte ce syndrome se traduit par des souvenirs répétitifs et envahissants provoquant un sentiment de détresse, les enfants vont plutôt présenter des « jeux » répétitifs, des « remises en actes », évoquant certains aspects ou thèmes de l'événement traumatique qu'ils n'ont cependant pas conscience de rejouer ainsi (le plus souvent, c'est un tiers qui rapporte ces

comportements inhabituels). De même, les rêves répétitifs sont moins fréquents chez l'enfant, et notamment chez le jeune enfant qui va plutôt présenter des cauchemars à thèmes non spécifiques, sans contenu reconnaissable. Les souvenirs visualisés, sous forme d'hallucinations, d'illusions ou de flash-back saisissants, sont également rares chez le jeune enfant. Ils se rencontrent plus volontiers chez le grand enfant et l'adolescent, avec une fréquence moindre cependant qu'à l'âge adulte. Ces souvenirs, fortement sensorialisés, sont déclenchés par des éléments actuels rappelant l'événement traumatique, mais ils peuvent survenir aussi spontanément, notamment dans les moments où l'attention de l'enfant se relâche (ennui, repos, endormissement). Les peurs spécifiques liées au traumatisme constituent aussi une des caractéristiques principales de l'état de stress post-traumatique chez l'enfant. Ces manifestations phobiques portent sur un objet ou une situation rappelant l'événement traumatique et sont particulièrement tenaces (par exemple : peur du noir persistante après une agression dans un lieu sombre, peur de l'eau après un naufrage, peur des étrangers chez les enfants kidnappés...). L'évitement persistant des stimuli associés au traumatisme et l'émoussement de la réactivité générale s'expriment aussi de façon quelque peu différente chez l'enfant. L'amnésie psychogène post-traumatique classiquement décrite chez l'adulte est assez rare chez l'enfant, même si certains peuvent rester muets ou refuser de parler du traumatisme. Souvent, l'enfant donne de l'événement un récit étonnamment clair et détaillé, marqué cependant par des distorsions cognitives : la chronologie des faits est évoquée dans le désordre et les interprétations erronées concernant leur déroulement sont fréquentes. La « réévaluation cognitive » des événements *a posteriori* peut aussi entraîner l'apparition de croyances en des présages que l'enfant pense « prédictifs » de ce qui allait se passer (par exemple : tel enfant repense à sa mère en colère contre lui avant l'événement, tel autre à une remarque anodine d'un professeur qu'il réinterprète après coup comme un avertissement, tel autre encore à un livre lu quelques jours auparavant où il croit reconnaître des faits comparables au drame qu'il a vécu et qui auraient dû l'alerter). Ces reconstructions et réinterprétations du passé représenteraient autant de tentatives faites par l'enfant pour maîtriser rétrospectivement une situation inattendue et inhumaine qui a brutalement dépassé toutes ses capacités d'élaboration psychique. L'émoussement de la réactivité générale, avec anesthésie affective, réduction des intérêts et sentiment de détachement, classique chez l'adulte, est aussi rare chez l'enfant, et ce d'autant qu'il est plus jeune. Fatalisme, pessimisme et sentiment d'avenir « bouché » témoignent plutôt chez l'enfant d'une attitude changée vis-à-vis de la vie et à l'égard des autres : conviction que d'autres traumatismes suivront nécessairement, sentiment de vulnérabilité et perte de la confiance habituelle accordée aux adultes protecteurs sont des éléments fréquemment retrouvés chez ces enfants (« on ne peut compter sur personne pour être protégé », « je vis un jour à la fois », « je ne peux deviner ce qui m'arrivera dans l'existence »...). Les symptômes d'hyperactivité neurovégétative recouvrent un ensemble de manifestations apparues au décours du traumatisme et

sont tout à fait comparables à ceux observés chez l'adulte : troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveils multiples), irritabilité et accès de colère, troubles de l'attention et de la concentration (pouvant altérer les performances scolaires), hypervigilance, réactions de sursaut exagérées. On peut en rapprocher les plaintes somatiques (céphalées, douleurs abdominales), fréquentes chez l'enfant. Chez l'enfant, il est fréquent que le tableau clinique de l'état de stress post-traumatique ne soit pas complet. Tous les auteurs s'accordent pour dire que ces enfants doivent être traités, même s'ils ne remplissent pas tous les critères de l'état de stress post-traumatique, tant les conséquences de ce trouble sur le fonctionnement de l'enfant et sur son développement ultérieur sont importantes (Giaconia et coll., 1995).

À la suite des travaux de Terr (1991), il est habituel de décrire chez l'enfant deux formes cliniques principales de l'état de stress post-traumatique, en fonction de la nature du traumatisme subi. L'enfant peut être exposé à un seul événement traumatisant : traumatismes de type 1. Parmi les événements traumatiques uniques de type 1 ayant fait l'objet de publications quant à leur retentissement chez l'enfant, on peut citer : le mitraillage d'une cour de récréation par un tireur fou, une catastrophe naturelle (incendie de forêt), l'enlèvement et la séquestration d'un autocar scolaire, le naufrage d'un navire faisant une croisière pédagogique, un accident au cours de régates, l'effondrement d'un barrage, les guerres (bombardements)... (Mouren-Siméoni, 1993). Les traumatismes de type 1 donnent lieu à un tableau clinique d'état de stress post-traumatique tout à fait typique, comparable à celui décrit précédemment (tableau 14.VI).

L'enfant peut être soumis à des traumatismes répétés : traumatismes de type 2. Comme exemples de traumatismes répétés de type 2, on peut citer : la maltraitance physique, les abus sexuels, mais aussi la guerre, les tortures et l'internement en camp dans les régimes totalitaires (Mouren-Siméoni, 1993). Dans les traumatismes de type 2, l'enfant met en œuvre des tentatives massives de protection psychique et de préservation du moi au fur et à mesure de la répétition des faits traumatisants. La mise en place de ces mécanismes de défense et d'adaptation (déni, répression des affects, identification à l'agresseur, agressivité retournée contre soi...) va conduire à des modifications progressives de la personnalité. Le déni massif du traumatisme, l'émoussement intellectuel, émotionnel et affectif, le détachement, avec restriction des intérêts et des relations, sont plus marqués que dans le cas des traumatismes de type 1 et représenteraient des processus d'accommodation aux situations de stress chroniques. D'autres phénomènes vont aussi témoigner des mécanismes de défense que l'enfant développe pour échapper mentalement aux stress répétés insupportables : amnésie de pans entiers de souvenirs de l'enfance (manifeste dès l'adolescence), manque d'empathie, indifférence à la douleur dont on peut rapprocher les phénomènes d'autohypnose et de dissociation de la conscience (anesthésie corporelle ou émotionnelle, amnésie dissociative, dépersonnalisation, phénomènes auditifs ou visuels d'allure hallucinatoire).

Tableau 14.VI : Prévalence (%) des symptômes de stress post-traumatique observés chez plus de 100 adolescents ayant survécu au naufrage du « Jupiter » (Yule, 1994)

Items de l'état de stress post-traumatique	Prévalence (%)
Souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement	74,4
Rêves répétitifs de l'événement	35,6
Flash-back	15,6
Sentiment de détresse lors de l'exposition à des indices évoquant l'événement	74,4
Efforts pour éviter les pensées et les sentiments associés au traumatisme	65,6
Efforts pour éviter les activités éveillant des souvenirs du traumatisme	71,1
Amnésie	28,9
Perte d'intérêt pour des activités importantes	54,4
Sentiment de détachement	42,2
Restriction des affects	8,9
Sentiment d'avenir « bouché »	7,8
Difficultés de sommeil	51,1
Irritabilité, accès de colère	58,9
Difficultés de concentration	63,3
Hypervigilance	40,0
Réaction de sursaut exagérée	51,1
Réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices évoquant le traumatisme	51,1

Nombre moyen de symptômes : 7,9 ± 4,6

Des manifestations incontrôlables de rage, de colère et d'autoagressivité (automutilations, tentatives de suicide) peuvent coexister avec des attitudes de passivité extrême ou l'établissement de liens pathologiques de dépendance avec le persécuteur (dont on peut rapprocher les conduites de séduction observées chez les sujets ayant subi des sévices sexuels). Ces manifestations n'empêchent pas l'expression des composantes habituelles du syndrome de stress post-traumatique : visualisations intrusives diurnes et cauchemars répétitifs, productions (dessins, récits), jeux et comportements inappropriés et stéréotypés à thèmes souvent évocateurs (agressifs, sexuels...) ; peurs spécifiques liées au traumatisme ; pessimisme, fatalisme, perte de confiance dans l'avenir et les gens ; symptômes persistants d'hyperactivité neurovégétative avec fréquentes plaintes somatiques (Keppel-Benson et Ollendick, 1993 ; Mouren-Siméoni, 1993 ; Vila et coll., 1999).

Variations de la symptomatologie en fonction de l'âge et du sexe

Le diagnostic d'état de stress post-traumatique apparaît plus fréquemment porté chez les filles que chez les garçons (Vila et coll., 1999). Des différences d'ordre quantitatif et qualitatif sont aussi fréquemment relevées dans la symptomatologie de l'état de stress post-traumatique en fonction du sexe : les filles

présenteraient des tableaux cliniques plus sévères, avec davantage de symptômes du registre émotionnel, alors que les garçons présenteraient plus de symptômes du registre cognitif et comportemental (Green et coll., 1991 ; Shannon et coll., 1994 ; Giaconia et coll., 1995).

Selon Schwarz et Perry (1994), le tableau clinique de l'état de stress post-traumatique s'enrichirait avec l'âge. Plusieurs études suggèrent aussi l'existence de variations qualitatives dans la symptomatologie de l'état de stress post-traumatique en fonction de l'âge et du niveau de développement, avec des résultats cependant parfois contradictoires (Pfefferbaum, 1997). Quoi qu'il en soit, une étude récente d'Anthony et coll. (1999) montre que, quel que soit l'âge, chez le grand enfant et chez l'adolescent la symptomatologie de l'état de stress post-traumatique se regroupe toujours autour des trois dimensions précédemment citées : reviviscence de l'événement, conduites d'évitement et émoussement de la réactivité générale, hyperactivité neurovégétative. En revanche, beaucoup d'auteurs s'accordent pour dire que les critères diagnostiques du DSM-IV pour l'état de stress post-traumatique ne sont pas applicables aux jeunes enfants. Chez le nourrisson et le petit enfant (< 2 ans), ce sont surtout des altérations globales du fonctionnement et du développement psychomoteur qui sont le plus souvent au devant de la scène clinique : cris et pleurs excessifs ou au contraire passivité et apathie marquée, troubles du sommeil et de l'alimentation, retard de croissance staturo-pondérale, états d'hyperstimulation ou d'excitation. Chez les enfants d'âge préscolaire (2 à 6 ans), sont observées des manifestations déjà plus caractéristiques : comportements et productions (dessins) répétitifs, craintes spécifiques, phénomènes d'évitement, phénomènes d'allure dissociative, réactions d'agrippement et difficultés accrues de séparation, tristesse, sentiment de honte, comportement régressif, somatisation douloureuse. Ces enfants peuvent également présenter des retards ou des régressions dans leur développement (notamment sur le plan du langage et de la propreté), des comportements de retrait ou un mutisme, des conduites agressives et des velléités de vengeance (Schwarz et Perry, 1994 ; Scheeringa et coll., 1995 ; Vila et coll., 1999).

Modalités évolutives

L'apparition d'un état de stress post-traumatique nécessiterait que soit acquis un certain niveau de développement cognitif : un enfant qui saisit pleinement l'étendue et les conséquences, affectives et/ou économiques, d'une catastrophe se posera davantage la question de la justification d'un tel événement et anticipera anxieusement l'avenir. Ainsi, les enfants d'âge scolaire et les adolescents seraient davantage à risque de développer un syndrome de stress post-traumatique que les jeunes enfants (Green et coll., 1991). Dans une étude rétrospective portant sur 386 adolescents âgés de 18 ans, Giaconia et coll. (1994) retrouvent un âge moyen de début du trouble aux alentours de 15 ans, des états de stress post-traumatique étant rapportés chez les filles à partir de l'âge de 4-5 ans et chez les garçons à partir de l'âge de 12-13 ans seulement. Le début du trouble survient habituellement immédiatement ou

peu de temps après l'événement traumatique. Il peut cependant parfois survenir après une période de latence de quelques mois, voire de quelques années, durant laquelle une symptomatologie moins spécifique serait fréquente : troubles du sommeil, irritabilité, retrait social... Une anxiété de séparation ou une hyperanxiété apparue à la suite d'un événement traumatique doit faire craindre une évolution vers un état de stress post-traumatique de survenue différée (Amaya-Jackson et March, 1993 ; Mouren-Siméoni, 1993 ; Vila et coll., 1999).

Selon le DSM-IV, l'état de stress post-traumatique évoluerait dans 50 % des cas environ vers une disparition complète dans les trois mois, le trouble persistant au-delà de douze mois après le traumatisme dans la plupart des cas restants. Les études sur le devenir à moyen et long terme des états de stress post-traumatique chez l'enfant et l'adolescent restent peu nombreuses. Ces études montrent qu'à l'exception des symptômes d'évitement qui pourraient se renforcer dans les premiers mois l'intensité des troubles post-traumatiques semble le plus souvent s'atténuer avec le temps, et ce dès la première année. Dans la plupart des cas, le trouble va disparaître spontanément, avec persistance cependant parfois d'un évitement des relations sociales et des situations ou des activités rappelant le traumatisme. Une évolution chronique s'étalant sur plusieurs années, parfois jusqu'à l'âge adulte, serait observée dans 5 % à 30 % des cas environ. Une symptomatologie post-traumatique initiale sévère apparaît fortement prédictive d'une évolution prolongée. De même, certains stimuli rappelant l'événement traumatique (évocation incessante de l'événement par la famille ou les médias, dates anniversaires de l'événement...) ainsi que la survenue de nouveaux événements stressants peuvent contribuer à réactiver la symptomatologie et à pérenniser le trouble. Enfin, les filles présenteraient des états de stress post-traumatique plus durables que les garçons, alors que l'âge de l'enfant au moment du traumatisme ne semble pas influencer la durée d'évolution du trouble (Mouren-Siméoni, 1993, 1994 ; Vila et coll., 1999).

Complications

Il n'est pas rare, chez l'enfant et l'adolescent, que les troubles anxieux ne soient repérés qu'à l'occasion de la survenue de complications. C'est dire l'importance de bien connaître ces complications. Celles-ci posent essentiellement le problème de la reconnaissance des troubles anxieux devant des manifestations cliniques n'évoquant pas forcément *a priori* l'existence d'une anxiété sous-jacente.

Refus scolaire anxieux

Le refus scolaire anxieux (encore souvent improprement appelé « phobie scolaire ») constitue certainement l'une des complications les plus redoutables. Il s'observerait préférentiellement chez les enfants les plus jeunes, âgés de moins de 12 ans, se révélant parfois à l'occasion d'événements de vie stressants (maladie, décès, changement d'école, déménagement...). Typiquement, le refus scolaire anxieux se caractérise par la survenue d'une réaction d'angoisse intense lors du départ à l'école. Cette réaction peut revêtir l'aspect d'une véritable attaque de panique avec son cortège de troubles neurovégétatifs (pâleur, sueurs, tachycardie, palpitations, tremblements...), se présenter sous la forme de manifestations somatiques (céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) ou encore prendre une tournure dramatique si l'on force l'enfant à se rendre à l'école (colère, opposition violente, conduites agressives). En règle générale, la symptomatologie cesse dès que l'enfant est autorisé à rester chez lui. L'idée d'être de nouveau confronté à la situation anxiogène le lendemain peut cependant générer une certaine appréhension à l'origine de troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, cauchemars). Ces réactions de détresse émotionnelle intense s'accompagnent souvent de rationalisations secondaires conscientes et peuvent entraîner progressivement la mise en place de stratégies d'évitement. Au bout d'un certain temps d'évolution, le refus scolaire peut se justifier de lui-même, l'enfant ayant peur alors d'être confronté aux autres en raison du retard qu'il a accumulé. Il peut ainsi conduire l'enfant à l'échec scolaire et accélérer sa désinsertion sociale (Dugas et Gueriot, 1977 ; Mouren-Siméoni et coll., 1993). La prévalence du refus scolaire anxieux est mal connue : elle varie entre 0,3 % et 1,7 % pour les études en population générale et entre 1 % et 8 % pour les études en population clinique, mais plusieurs auteurs soulignent l'augmentation actuelle de son incidence (Dugas et Gueriot, 1977 ; Hersov, 1990 ; Mouren-Siméoni et coll., 1993). Pratiquement tous les troubles anxieux peuvent être à l'origine d'un refus scolaire, les diagnostics les plus fréquemment retrouvés étant cependant le trouble anxiété de séparation et les troubles phobiques (phobie sociale, phobie simple) (tableau 14.VII).

Aussi, à la suite des travaux d'Eysenck et Rachman (1965), la plupart des auteurs actuels font-ils la distinction entre le refus scolaire avec trouble anxiété de séparation et la « phobie de l'école », cette dernière catégorie incluant aussi bien les phobies simples (peur excessive de l'agressivité des camarades, peur d'avoir une mauvaise note, peur de certaines matières scolaires...) que la phobie sociale de l'école (crainte excessive de la critique des enseignants et des camarades). Cette distinction apparaît justifiée au vu des résultats des travaux épidémiologiques. Ces travaux montrent en effet que le refus scolaire avec trouble anxiété de séparation et la « phobie de l'école » se distinguent nettement par leur âge de survenue (plus précoce dans le refus scolaire avec trouble anxiété de séparation), leur retentissement sur le fonctionnement scolaire (plus sévère dans la « phobie de l'école »), la fréquence

Tableau 14.VII : Diagnostics (%) retrouvés chez les enfants et les adolescents présentant un refus scolaire anxieux

	Etudes	
Diagnostics	Last et Strauss, 1990 (7-17 ans) N = 63	Martin et coll., 1999 (6-18 ans) N = 51
Anxiété de séparation	38,1	49,0
Phobie sociale	42,8	31,4
Phobie simple	34,9	19,6
Hyperanxiété	25,4	9,8
Evitement de l'enfance	11,1	–
Trouble panique/agoraphobie	6,3	7,8
Trouble obsessionnel-compulsif	–	3,8
Etat de stress post-traumatique	3,2	2,0
Au moins 2 diagnostics retrouvés	61,9	23,5

des troubles associés (plus élevée dans le refus scolaire avec trouble anxiété de séparation) et les antécédents familiaux (antécédents de trouble panique et/ou d'agoraphobie, de dépression et de refus scolaire plus fréquemment retrouvés chez les parents des enfants présentant un refus scolaire avec trouble anxiété de séparation ; antécédents de phobie sociale et de phobie simple plus fréquemment retrouvés chez les parents des enfants présentant une « phobie de l'école ») (Last et coll., 1987b ; Last et Strauss, 1990 ; Martin et coll., 1999).

Troubles de l'adaptation sociale

Les troubles anxieux représentent souvent un handicap sévère pour l'enfant, notamment dans son accession à l'autonomie et à l'indépendance. Entraînant progressivement un appauvrissement relationnel, une restriction du champ des activités de l'enfant et des expériences avec l'environnement, ils favorisent l'isolement et le retrait social. Peu à peu, l'attrait pour les relations amicales s'affaiblit. Des activités auparavant investies sont abandonnées et des difficultés scolaires peuvent apparaître en raison du désintérêt, de l'apathie, des troubles de la concentration et du fonctionnement intellectuel que l'enfant peut manifester lorsqu'il est en classe. À l'extrême, ils peuvent aboutir au confinement de l'enfant à domicile, sans relation sociale ni scolaire. Plus tard, l'adolescent peut renoncer à certaines orientations scolaires ou professionnelles du fait de la nécessité d'un éloignement du milieu familial et/ou de ses conduites d'évitement. Par leurs manifestations, les troubles anxieux peuvent ainsi dicter tous les choix de vie de l'enfant et de l'adolescent (Vera et Dugas, 1986 ; Beidel, 1991 ; Mouren-Siméoni et coll., 1993).

Troubles du comportement

L'association troubles anxieux-trouble hyperactivité avec déficit de l'attention concernerait environ 25 % des enfants présentant l'un ou l'autre de ces troubles, les troubles anxieux les plus fréquemment retrouvés associés au trouble hyperactivité avec déficit de l'attention étant le trouble hyperanxiété et le trouble anxiété de séparation (Biederman et coll., 1992). Plusieurs travaux plaident en faveur d'une relation privilégiée entre déficit de l'attention et troubles anxieux, le problème s'avérant plus complexe lorsque s'y ajoute une hyperactivité (Lahey et coll., 1984, 1987, 1988 ; Pliszka, 1989). Pour Mouren-Siméoni et coll. (1993), l'inattention pourrait s'interpréter « comme secondaire à l'anxiété, intrinsèquement liée à elle », tandis que l'hyperactivité pourrait représenter « le versant moteur de l'anxiété, traduisant la fébrilité d'un sujet en permanence sur le qui-vive ». Sur le plan psychopathologique, des auteurs ont suggéré que l'hyperactivité pourrait s'inscrire chez les enfants présentant un trouble anxiété de séparation dans une dimension provocatrice de l'adulte, l'agitation du corps intervenant comme un appel vers l'autre visant à maintenir la proximité du lien d'attachement (Bailly, 1995).

Les relations entre anxiété et agressivité ont donné lieu à peu de travaux spécifiques chez l'enfant et l'adolescent. Dans une étude portant sur 210 enfants et adolescents issus de la population générale âgés de 8, 12 et 17 ans, Kashani et coll. (1991) retrouvent des scores d'anxiété significativement augmentés chez ceux dont l'agressivité verbale et physique est élevée. Cette étude montre que les enfants et les adolescents anxieux perçoivent de nombreuses situations comme menaçantes, l'agressivité constituant chez eux une véritable réaction d'autodéfense visant à gérer leurs peurs. L'expérience clinique montre aussi que les enfants et surtout les adolescents anxieux peuvent présenter des colères explosives, sans commune mesure avec le stress psychosocial qui les a déclenchées, pouvant s'accompagner de voie de fait grave ou de destruction des biens (Mouren-Siméoni et coll., 1993). Globalement cependant, plusieurs études suggèrent que les troubles anxieux pourraient avoir une influence protectrice vis-à-vis des comportements antisociaux se produisant notamment à l'extérieur de la famille. Les enfants souffrant de troubles émotionnels (en l'absence de trouble des conduites) auraient ainsi significativement moins tendance à évoluer vers la délinquance que les autres (Mitchell et Rosa, 1989). L'étude de Walker et coll. (1991) montre que les garçons qui présentent un trouble des conduites associé à un trouble anxiété de séparation ou à un trouble hyperanxiété sont significativement moins déviants que ceux ayant un trouble des conduites isolé. Dans le même ordre d'idée, les taux de récidives seraient plus faibles chez les jeunes délinquants ayant un niveau d'anxiété élevé que chez les jeunes délinquants non anxieux (Quay et Love, 1977). Dans l'étude de Walker et coll. précédemment citée, le trouble anxiété de séparation semble toutefois avoir une action inhibitrice moindre sur les actes antisociaux par rapport au trouble hyperanxiété. Mouren-Siméoni et

coll. (1991) soulignent aussi la fréquence des troubles du comportement à type d'irritabilité, de colères, de tyrannie ou même de violences verbales et/ou physiques que présentent les enfants ayant un trouble anxiété de séparation à l'intérieur de leur milieu familial, et plus particulièrement vis-à-vis de leur mère. Cette agressivité peut se manifester au cours de paroxysmes anxieux occasionnés par des séparations forcées, mais aussi en dehors de toute situation de séparation. Dugas et coll. (1985) ont ainsi décrit le « syndrome des parents battus par leur enfant » à partir d'un échantillon de jeunes patients dont certains souffraient manifestement d'un trouble anxiété de séparation.

Des comportements autoagressifs (tentatives de suicide, automutilations) peuvent également être observés dans les troubles anxieux de l'enfance et de l'adolescence. Ceux-ci sont cependant le plus souvent ponctuellement rapportés et n'ont pas fait l'objet d'études systématiques. Les enfants présentant un trouble anxiété de séparation peuvent proférer des menaces suicidaires ou passer à l'acte (raptus suicidaires, fugues) lors des séparations inévitables ou imposées (Mouren-Siméoni et coll., 1991). À ce titre, une étude portant sur des adolescents suicidaires retrouve un lien entre le comportement suicidaire et un haut degré de réactivité aux expériences de séparation (Feldman et Wilson, 1997). Dans le même ordre d'idée, si les relations entre trouble panique et tentatives de suicide ont fait l'objet d'une abondante littérature chez l'adulte, il n'en est pas de même chez l'enfant et l'adolescent. Une étude de Weissman et coll. (1989) suggère cependant que le risque de tentatives de suicide chez les sujets présentant un trouble panique serait significativement augmenté dans le sexe féminin et lorsque le trouble panique a débuté précocement. Certaines conduites automutilatrices (onychophagie, succion des doigts, morsure des lèvres, arrachage des peaux périunguéales, trichotillomanie) sont aussi depuis longtemps associées à l'anxiété de l'enfant et de l'adolescent (Mouren-Siméoni et coll., 1993). À ce titre, si la trichotillomanie est parfois considérée comme un équivalent du trouble obsessionnel-compulsif, une étude portant sur des enfants présentant une trichotillomanie retrouve un trouble hyperanxiété dans 50 % des cas (Reeve et coll., 1992).

Troubles dépressifs

Les relations entre anxiété et dépression chez l'enfant et l'adolescent ont fait l'objet d'une abondante littérature (Brady et Kendall, 1992 ; Angold et Costello, 1993 ; Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Bailly, 1998). Les études réalisées en population générale montrent que la fréquence des troubles anxieux retrouvés chez les enfants déprimés est 2 à 26 fois plus élevée que celle observée chez les enfants non déprimés (cette fréquence variant, selon les études, de 30 % à 75 %). De même, la fréquence de la dépression apparaît significativement augmentée chez les enfants présentant des troubles anxieux, cette augmentation étant cependant inférieure à celle des troubles anxieux dans la dépression (la fréquence de la dépression chez les enfants présentant des troubles anxieux varie, selon les études, de 6 % à 69 %) (Angold et

Costello, 1993 ; Bailly, 1998). Les résultats des études réalisées en population clinique vont dans le même sens. En population clinique, la fréquence des troubles anxieux observés chez les enfants déprimés varie, selon les études et le trouble anxieux considéré, de 8 % à 86 %, les troubles anxiété de séparation et hyperanxiété représentant les diagnostics les plus fréquemment retrouvés. D'un autre côté, la fréquence de la dépression retrouvée chez les enfants présentant des troubles anxieux se situe en moyenne aux alentours de 20 % à 30 %, cette fréquence variant aussi en fonction du type de trouble anxieux considéré (tableau 14.VIII) (Angold et Costello, 1993 ; Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Bailly, 1998).

Tableau 14.VIII : Fréquence (%) des troubles dépressifs retrouvés chez 188 enfants et adolescents, âgés de 5 à 18 ans, admis consécutivement dans une clinique spécialisée pour les troubles anxieux (Last et coll., 1992)

	Fréquence (%)	
	Tous troubles dépressifs confondus*	Dépression majeure
Anxiété de séparation (N = 84)	29,8	22,6
Phobie sociale (N = 61)	55,7	44,3
Phobie simple (N = 80)	32,5	25,0
Trouble panique (N = 24)	41,7	29,2
Hyperanxiété (N = 51)	49,0	33,3

* Dépression majeure, dysthymie, trouble dépressif non spécifié

Cette forte comorbidité observée entre troubles anxieux et dépression a conduit de nombreux auteurs à s'interroger sur la nature des liens unissant ces troubles (Brady et Kendall, 1992 ; Angold et Costello, 1993 ; Bailly, 1998). Schématiquement, deux modèles conceptuels s'opposent ici. L'approche « catégorielle », défendue par la plupart des auteurs actuels, considère la dépression et les troubles anxieux qui lui sont associés comme des pathologies distinctes, qualitativement différentes. À cette conception peut être rattachée la distinction introduite par Woodruff et coll. (1967) entre dépression « primaire » et dépression « secondaire », l'opposition primaire/secondaire pouvant être envisagée soit dans une perspective temporelle, soit dans une perspective éventuellement étiologique. À l'inverse, se basant sur les similitudes retrouvées, non seulement sur le plan clinique, mais aussi sur les plans familial, biologique et thérapeutique, entre la dépression et les troubles anxieux, certains auteurs défendent l'idée selon laquelle la dépression et les troubles anxieux constitueraient les phases successives d'un seul et même processus psychopathologique, le diagnostic pouvant dépendre essentiellement de la

prédominance des symptômes observés au moment de l'évaluation. Cette approche plus « dimensionnelle » permet, par exemple, de rendre compte du continuum parfois évoqué entre trouble anxiété de séparation, trouble panique et dépression (Klein, 1964 ; Bailly, 1997). Quoi qu'il en soit, les résultats des études épidémiologiques précédemment citées suggèrent que dans la plupart des cas les troubles anxieux précèdent la dépression et vont dans le sens de l'hypothèse théorique postulée par Lesse (1982) selon laquelle l'anxiété pourrait jouer un rôle étiologique dans la dépression. C'est ce que confirme l'étude de Kovacs et coll. (1989) qui montre qu'en cas d'association trouble anxiété de séparation-dépression, le trouble anxiété de séparation précède dans deux tiers des cas environ l'émergence de la dépression. Ainsi, l'augmentation de la fréquence de la dépression au moment de l'adolescence chez les filles par rapport aux garçons pourrait-elle être liée à la plus grande fréquence des troubles anxieux observés chez les filles durant l'enfance (Breslau et coll., 1995). Par ailleurs, l'étude précédemment citée de Kovacs et coll. (1989) montre aussi que les enfants qui présentent des troubles anxieux associés aux troubles dépressifs se distinguent des enfants ayant des troubles dépressifs « purs » en termes notamment d'âge de survenue (plus précoce en cas de troubles anxieux associés) et de facteurs de risque (importance des problèmes de santé et des troubles psychopathologiques retrouvés chez les mères des enfants présentant des troubles anxieux associés).

Troubles liés à l'utilisation de substances

De nombreux adolescents consommateurs d'alcool et/ou de produits psychoactifs illicites mettent en avant la réduction des tensions et l'obtention d'un état de relaxation comme motivation principale de leur consommation (Johnston et O'Malley, 1986). De fait, des études réalisées en population générale montrent que 20 % environ des adolescents ayant un trouble lié à l'utilisation de substances (abus/dépendance) présentent aussi au moins un trouble anxieux associé (Kandel et coll., 1999). Si tous les troubles anxieux peuvent être observés, comme chez l'adulte, les catégories les plus souvent retrouvées sont le trouble panique/agoraphobie et la phobie sociale. Dans la grande majorité des cas, ces troubles anxieux précèdent la survenue des troubles liés à l'utilisation de substances (Burke et coll., 1994 ; Wilens et coll., 1997). À ce titre, des études ont montré que les sujets qui ont précocement présenté un épisode dépressif majeur ou un trouble anxieux ont 2 fois plus de risques que les autres de développer un trouble lié à l'utilisation de substances (Christie et coll., 1988). Dans le même ordre d'idée, Hill et coll. (1991) ont montré que les enfants à haut risque d'alcoolisme avaient 2,2 fois plus de risques de présenter un trouble psychiatrique, les diagnostics les plus fréquemment retrouvés concernant les troubles anxieux et phobiques. Toutes ces données vont dans le sens de l'hypothèse de l'automédication (Khantzian, 1985). Elles vont aussi dans le sens des approches cognitivo-comportementales, selon lesquelles l'abus de substances pourrait procéder

d'un sentiment d'incompétence personnelle et sociale (Peele, 1985) ou d'une tentative de modifier l'état mental par un comportement répétitif (Marks, 1990). Une étude récente montre que les toxicomanes qui ont présenté un trouble anxiété de séparation durant l'enfance ont plus fréquemment que les autres des troubles anxieux associés (trouble panique/agoraphobie), et qu'ils ont un profil psychopathologique général plus sévèrement perturbé, se traduisant notamment par une augmentation de la fréquence des tentatives de suicide (Bailly-Lambin et Bailly, 1999a).

Troubles du comportement alimentaire

La fréquence des troubles anxieux retrouvés chez les patientes présentant des troubles du comportement alimentaire varie, selon les études, de 20 % à 55 % pour l'anorexie mentale (les diagnostics les plus fréquemment observés étant la phobie sociale et le trouble obsessionnel-compulsif), et de 13 % à 75 % pour la boulimie (les diagnostics les plus fréquemment observés étant le trouble anxiété généralisée et la phobie sociale) (Laessle et coll., 1989 ; Fornari et coll., 1992 ; Herzog et coll., 1992 ; Braun et coll., 1994). Comme pour les troubles liés à l'utilisation de substances, dans la grande majorité des cas, ces troubles anxieux (sauf en ce qui concerne le trouble obsessionnel-compulsif) précèdent la survenue de l'anorexie mentale ou de la boulimie (Godart et coll., 2000). De même, comme pour les troubles liés à l'utilisation de substances, l'existence d'antécédents de trouble anxiété de séparation durant l'enfance augmente significativement la fréquence des troubles anxieux associés aux troubles du comportement alimentaire (trouble panique/agoraphobie, phobie sociale et trouble obsessionnel-compulsif pour l'anorexie mentale ; trouble panique/agoraphobie pour la boulimie) (Bailly-Lambin et Bailly, 1999). Toutes ces données suggèrent la possibilité d'une séquence chronologique allant des troubles émotionnels de l'enfance aux troubles addictifs : chez ces sujets, on peut en effet postuler que le trouble anxiété de séparation de l'enfance s'est poursuivi et enrichi à l'adolescence d'autres troubles anxiophobiques, conduisant secondairement aux troubles liés à l'utilisation de substances ou aux troubles du comportement alimentaire (Bailly-Lambin et Bailly, 1999b).

Complications iatrogènes

Du fait de la fréquence des plaintes somatiques associées aux troubles anxieux de l'enfant et de la méconnaissance du diagnostic, ces enfants peuvent être soumis à des explorations inutiles et à des traitements abusifs avec leurs dommages propres. Il s'agit là en outre d'une cause de retard à la mise en place d'une prise en charge adéquate et donc d'un facteur de risque sur le plan évolutif (Mouren-Siméoni et coll., 1993). À ce titre, plusieurs études montrent que les plaintes somatiques les plus fréquemment observées chez les enfants souffrant de troubles anxieux concernent la sphère cardiovasculaire

(palpitations) et surtout la sphère gastro-intestinale (douleurs abdominales, maux d'estomac, nausées, vomissements) (Livingston et coll., 1988 ; Bernstein et coll., 1997).

Dépistage des troubles anxieux

Contrairement aux troubles externalisés, en règle générale surévalués par l'entourage de l'enfant en fonction de son degré de tolérance, les troubles émotionnels sont plus souvent difficilement perçus, et ce d'autant que l'enfant est jeune. Un délai de plusieurs années est ainsi généralement constaté entre le début des troubles anxieux et la demande de soins (tableau 14.IX). Parfois, ce n'est qu'à l'occasion de la survenue de complications que les troubles sont repérés. C'est dire, si besoin était, la nécessité de développer des méthodes d'évaluation permettant un dépistage, aussi précoce et fiable que possible, des troubles. Les premiers instruments utilisés chez l'enfant et l'adolescent étaient des versions adaptées d'instruments d'évaluation de l'anxiété pour adultes. Si l'élaboration d'instruments spécifiquement destinés aux enfants et aux adolescents est apparue rapidement nécessaire, leur construction et leur utilisation posent encore de nombreux problèmes.

Tableau 14.IX : Ages moyens (ans) de début des troubles et de la prise en charge observés chez 188 enfants et adolescents, âgés de 5 à 18 ans, admis consécutivement dans une clinique spécialisée pour les troubles anxieux (Last et coll., 1992)

Troubles	Age moyen de début du trouble	Age moyen à l'admission
Anxiété de séparation	7,5	10,3
Phobie sociale	11,3	14,4
Phobies spécifiques	8,4	12,1
Trouble panique	14,1	15,2
Hyperanxiété	8,8	13,6

Problèmes généraux du dépistage

Quelle que soit la méthode considérée, l'idéal serait certainement de disposer d'un seul et même instrument utilisable à tous les âges. Un tel instrument apparaît en fait peu concevable, et ce pour plusieurs raisons. L'enfant est un être en pleine évolution psychique, biologique et sociale. Cette évolution constante entraîne des difficultés spécifiques et fournit à l'enfant des modalités d'expression particulières, variables dans le temps. L'enfant est aussi un être placé dans une relation d'étroite dépendance obligatoire vis-à-vis de ses environnements. C'est à ce niveau que se marque la spécificité du champ de la

psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent par rapport à la psychiatrie de l'adulte. Les changements que connaissent les enfants et les adolescents au cours de leur développement, en particulier dans les domaines cognitif et affectif, ont une influence sur l'expression clinique des signes et des symptômes. C'est dire que la phénoménologie des troubles présentés va varier en fonction des stades du développement. De même, existe-t-il chez l'enfant des fluctuations spontanées de la symptomatologie en fonction de l'environnement et des situations rencontrées. Par ailleurs, on peut se demander si un enfant est capable d'introspection. Peut-il répondre aux questions de façon précise, peut-il exprimer clairement ce qu'il ressent ? Si l'on considère le développement cognitif de l'enfant selon Inhelder et Piaget (1955), on peut supposer qu'il en est capable à partir de l'âge de 7 ans, s'il a un développement intellectuel normal. Encore faut-il que les enfants comprennent les termes utilisés (c'est-à-dire que les expressions employées soient adaptées au vocabulaire des enfants), et que la durée de l'évaluation ne dépasse pas la capacité de l'enfant à soutenir son attention. Pour toutes ces raisons, la plupart des instruments utilisés chez l'enfant et l'adolescent s'adressent à des sujets d'une tranche d'âge relativement étroite et bien déterminée. De plus, l'évaluation des troubles mentaux chez l'enfant et l'adolescent exige que les renseignements soient recueillis auprès de sources multiples. Beaucoup d'instruments utilisés chez l'enfant existent en plusieurs versions (enfants, parents, enseignants). Cette nécessité amène cependant un autre problème, celui de la concordance des informations ainsi obtenues.

Idéalement, selon Stallings et March (1995), les instruments évaluant l'anxiété chez l'enfant et l'adolescent devraient répondre aux critères suivants :

- fournir des informations fiables et valides sur la symptomatologie anxieuse dans ses diverses composantes et circonstances de survenue ;
- faire apparaître clairement les différents syndromes ;
- évaluer la sévérité ;
- permettre un recueil d'informations concordantes auprès de sources multiples, par exemple chez l'enfant et ses parents ;
- être sensibles aux changements induits par les traitements.

Aucun des instruments actuellement disponibles ne répond à l'ensemble de ces critères. En pratique, plusieurs facteurs doivent être pris en considération dans le choix d'un instrument : son champ d'application (dépistage, recherche, évaluation thérapeutique) ; qui répond aux questions (enfant, parents) ; sa durée moyenne de passation ; le niveau d'expérience et d'entraînement requis pour le personnel administrant la procédure ; son coût (Mouren-Siméoni et coll., 1993 ; Stallings et March, 1995).

Il existe de très nombreux instruments évaluant l'anxiété chez l'enfant et l'adolescent (Barrios et Hartmann, 1997, en recensent plus de 160). Nous ne

présenterons ici que les instruments les plus communément utilisés. Schématiquement, ces instruments peuvent être classés à partir de deux axes principaux : anxiété-trait *versus* anxiété-état, anxiété globale *versus* anxiété spécifique (Roberts et coll., 1989). L'anxiété-trait correspond à ce que l'enfant ressent en général, c'est-à-dire qu'elle évalue les symptômes stables et persistants au travers de diverses situations. L'anxiété-état correspond à ce que l'enfant ressent au moment de l'évaluation, en réponse à des facteurs de stress spécifiques. L'anxiété globale évalue le niveau général d'anxiété de l'enfant, lequel est ici présumé stable quelles que soient les situations. L'anxiété spécifique se rapporte à l'évaluation des symptômes anxieux dans des contextes particuliers.

Entretiens diagnostiques structurés et semi-structurés

Les entretiens diagnostiques standardisés se composent d'une suite de questions que l'évaluateur devra passer en revue pour obtenir l'information de la part du sujet examiné. Dans les entretiens structurés, les questions sont précises et à choix forcé, ce qui permet de limiter la discordance interjuges. Dans les entretiens semi-structurés, la formulation des questions est indicative et permet une approche plus libre de la symptomatologie. La plupart des entretiens diagnostiques standardisés existent en deux versions : l'une destinée à l'enfant lui-même, l'autre aux parents. Du fait de l'évolution constante des classifications et des critères diagnostiques, ces instruments sont en remaniement permanent.

Si les entretiens diagnostiques standardisés sont couramment utilisés pour des enfants aussi jeunes que 6-7 ans, il n'y a que très peu d'études examinant leurs performances diagnostiques en fonction de l'âge. Ces études montrent cependant clairement que leur degré de fiabilité augmente avec l'âge : la fiabilité des principaux instruments étudiés apparaît ainsi plutôt mauvaise pour les enfants âgés de 6 à 8 ans, plutôt moyenne pour les enfants âgés de 9 à 11 ans, et bonne pour les enfants âgés de 12 ans et plus. L'analyse des résultats de ces études montre en particulier que seules les peurs simples sont rapportées avec une bonne fiabilité par les enfants les plus jeunes, et que le début, la durée, l'évolution et les fluctuations des symptômes sont des notions difficilement obtenues par l'interrogatoire direct des enfants (Edelbrock et coll., 1985 ; Schwab-Stone et coll., 1993, 1994 ; Silverman et Eisen, 1992). De même, les études ayant comparé les informations obtenues auprès de l'enfant et de ses parents montrent qu'en règle générale les enfants rapportent beaucoup moins de symptômes que les parents, exception faite cependant des troubles anxieux pour lesquels les informations livrées par l'enfant lui-même sont souvent plus précises que celles données par les parents (Silverman et Eisen, 1992 ; Schwab-Stone et coll., 1994). Ces instruments ne doivent être utilisés, en règle générale, que par des praticiens qualifiés et entraînés, la fiabilité des diagnostics obtenus, en particulier pour les troubles anxieux, dépendant le plus souvent du niveau de formation clinique de l'évaluateur (Costello, 1987).

Il existe deux entretiens semi-structurés destinés spécifiquement à l'évaluation des troubles anxieux chez l'enfant :
• l'*Anxiety disorders interview schedule for children* (ADIS-C) (Silverman et Nelles, 1988) permet d'explorer les troubles anxieux tels qu'ils sont répertoriés dans le DSM-III-R. Ses qualités psychométriques sont bonnes pour tous les diagnostics, à l'exception du trouble hyperanxiété ;
• le *Children's anxiety evaluation form* (CAEF) (Hoehn-Saric et coll., 1987) a été développé pour évaluer l'anxiété chez les enfants non psychotiques ayant une intelligence normale. Moins utilisé que l'ADIS, ses qualités psychométriques apparaissent aussi moins bonnes.

D'autres entretiens semi-structurés peuvent être utilisés pour évaluer les troubles anxieux chez l'enfant :
• le *Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children* (Kiddie-SADS) (Puig-Antich et Chambers, 1978), dans sa version la plus récente, permet des diagnostics selon les critères du DSM-IV. Son utilité par rapport à d'autres instruments comme l'ADIS reste discutée, la fiabilité des diagnostics obtenus pour les troubles anxieux, et notamment pour les troubles hyperanxiété et anxiété de séparation, apparaissant plutôt mauvaise (Chambers et coll., 1985 ; Hodges, 1993). Il a été tranduit en français, mais non validé ;
• le *Child assessment schedule* (CAS) (Hodges et coll., 1982), organisé en trois catégories d'âge (5-7 ans, 8-12 ans, 13-16 ans), est particulièrement intéressant pour les enfants prépubères. Sa fiabilité pour les troubles anxieux, en tant que catégorie diagnostique, apparaît satisfaisante ;
• le *Child and adolescent psychiatric assessment* (CAPA) (Angold et Costello, 2000) permet d'évaluer les symptômes psychiatriques, leur retentissement psychosocial et le fonctionnement familial. Sa fiabilité est comparable à celle observée pour l'ADIS. Il est utilisable chez les enfants et les adolescents âgés de 9 à 17 ans. Des versions pour l'adulte jeune et l'enfant d'âge préscolaire, ainsi qu'un instrument de dépistage dérivé du CAPA, sont en cours d'élaboration.

Parmi les entretiens structurés utilisables pour l'évaluation des troubles anxieux chez l'enfant, on peut citer :
• le *Diagnostic interview for children and adolescents* (DICA) (Herjanic et Reich, 1982) : premier instrument de ce genre, il est utilisable chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, dans un but clinique ou épidémiologique ;
• le *Diagnostic interview schedule for children* (DISC) (Costello et coll., 1984) : élaboré dans un but de recherche épidémiologique, sa fiabilité interjuges pour les troubles internalisés apparaît inférieure à celle obtenue avec le CAPA, en particulier chez les jeunes enfants. Il a aussi été traduit en français, mais non validé ;
• le *Children's interview for psychiatric syndromes* (ChIPS) (Weller et coll., 2000) : destiné aux enfants et aux adolescents âgés de 6 à 18 ans, sa durée de passation est inférieure à celle requise pour les autres instruments de ce type. Il

se réfère aux critères diagnostiques du DSM-IV et permet une évaluation de l'adaptation sociale.

Les difficultés d'utilisation des entretiens structurés et semi-structurés, en particulier chez les jeunes enfants, ont conduit à l'élaboration de nouvelles formes de moyens diagnostiques standardisés basées sur une série d'images illustrant les critères du DSM-III-R et/ou du DSM-IV :

- le Dominic-R (Valla et coll., 2000) est destiné aux enfants âgés de 6 à 11 ans. Il s'agit d'un questionnaire en images informatisé dans lequel le stimulus visuel est complété par une information auditive et écrite. Sa version française est en cours de validation ;
- le *Pictorial instrument for children and adolescents* (PICA-III-R) (Ernst et coll., 2000), destiné aux enfants et aux adolescents âgés de 6 à 16 ans, est codé selon le principe des échelles visuelles analogiques, permettant ainsi une évaluation de la sévérité.

Questionnaires destinés aux parents et/ou aux enseignants

Hormis deux échelles destinées à évaluer la peur des évaluations scolaires (Sarason et coll., 1960) et l'anxiété de séparation (Glennon et Weisz, 1978) par le biais des enseignants, il n'existe pas, à notre connaissance, d'instruments d'évaluation des troubles anxieux de l'enfant élaborés spécifiquement pour les parents et/ou les enseignants. Certains inventaires de comportements comprennent cependant des sous-échelles permettant d'évaluer les troubles internalisés, incluant les troubles anxieux. Deux d'entre-eux sont fréquemment utilisés :

- la *Conners parent rating scale* (CPRS) et la *Conners teacher rating scale* (CTRS) (Goyette et coll., 1978) ont été développées pour identifier les enfants présentant des comportements perturbateurs et évaluer l'efficacité des traitements. L'échelle pour parents fournit un facteur d'anxiété (limité cependant à 4 items). Ces échelles ont été traduites en français, mais non validées (Dugas et coll., 1987) ;
- la *Child behavior checklist* (CBCL) (Achenbach et Edelbrock, 1983) est un questionnaire général rempli par les parents qui évalue les aptitudes et les problèmes affectifs et comportementaux des enfants âgés de 4 à 16 ans. Ce questionnaire comporte une sous-échelle correspondant aux manifestations dépressives et anxieuses (troubles internalisés), dont la cotation tient compte du sexe et de l'âge. Cet instrument a été traduit en français et validé (Fombonne et coll., 1988 ; Vermeersch et Fombonne, 1997).

Questionnaires d'évaluation globale

Les autoquestionnaires, qui permettent à l'enfant de rapporter directement ses émotions, ses sentiments, son vécu en évitant les distorsions possibles dues à l'interprétation d'un intermédiaire, apparaissent particulièrement bien adaptés à l'évaluation de l'anxiété. Leur emploi n'est cependant pas sans poser

certains problèmes sur le plan méthodologique. Tout d'abord, il faut que les enfants sachent lire et écrire le plus souvent. Ensuite, il a été démontré que des facteurs sociaux pouvaient influencer l'authenticité des réponses obtenues. Des distorsions dues à une mauvaise interprétation des questions par l'enfant, à son désir de « paraître » différent ou encore de « masquer » la réalité, sont possibles (Glennon et Weisz, 1978). Enfin, le contexte socioculturel et le sexe semblent également influencer les réponses, les filles apparaissant plus disposées à accepter leurs craintes et leurs appréhensions que les garçons (Ollendick et coll., 1985). Quoi qu'il en soit, les échelles d'autoévaluation sont largement utilisées, en raison principalement de la simplification pratique qu'elles permettent (absence d'évaluateur qualifié et entraîné, gain de temps, possibilité d'une utilisation répétée chez un même sujet). Ces échelles ont été construites pour permettre une quantification de l'anxiété et ne peuvent en aucun cas être utilisées dans un but diagnostique :

- la *Revised children's manifest anxiety scale* (RCMAS) (Reynolds et Richmond, 1978 et 1979) contient 37 items qui se regroupent en trois facteurs : signes physiologiques de l'anxiété, préoccupations et hypersensibilité, difficultés de concentration. Des données normatives, tenant compte de l'âge et du sexe, ont été établies pour les enfants et les adolescents âgés de 6 à 19 ans. Cet étalonnage n'est cependant valable que pour la population américaine. La RCMAS a été traduite en français, mais non validée ;
- le *State-trait anxiety inventory for children* (STAIC) (Spielberger et coll., 1973) comprend deux échelles (anxiété-état et anxiété-trait) qui peuvent être administrées conjointement ou séparément. L'échelle d'anxiété-état est surtout utilisée dans un but de recherche : elle permet d'évaluer les symptômes anxieux lorsque l'enfant est confronté à une situation particulière (intervention chirurgicale par exemple). L'échelle d'anxiété-trait, plus couramment employée, fournit une mesure de l'intensité générale de l'anxiété. Elle ne permet pas de discriminer les enfants présentant un trouble anxieux des enfants présentant d'autres diagnostics psychiatriques. Ces deux échelles ont été conçues pour des enfants âgés de 9 à 12 ans, mais elles sont aussi fréquemment utilisées chez des enfants plus jeunes ou plus âgés. Des données normatives, par âge et par sexe, ont été établies aux États-Unis. Ces échelles ont été traduites en français, mais non validées, même s'il existe des données pour l'échelle d'anxiété-trait établies chez des adolescentes issues de la population générale (Vera et Nollet, 1992) ;
- le *Fear survey schedule for children-revised* (FSSC-R) (Ollendick, 1983) est une version adaptée du FSS-FC (Scherer et Nakamura, 1968), afin de rendre l'instrument plus compréhensible pour les jeunes enfants, les enfants retardés mentaux ou encore présentant des troubles psychiatriques. Conçue pour mesurer l'intensité des symptômes phobiques, cette échelle identifie des catégories de peurs bien distinctes. Si elle a été traduite en français, son contenu est marqué par des aspects historiques et culturels qui la rendent impossible à utiliser telle quelle ;

• la *Multidimensional anxiety scale for children* (MASC) (Stallings et March, 1995) est une échelle récente comprenant 45 items qui se regroupent en quatre facteurs principaux : anxiété physique, évitement du danger, anxiété sociale, et anxiété de séparation. Ses qualités psychométriques apparaissent satisfaisantes. Elle peut être utilisée dans un but clinique ou épidémiologique ;
• l'Échelle comportementale d'anxiété phobique (ECAP) (Vera, 1996) est la seule échelle française destinée à mesurer les peurs exprimées par les enfants et les adolescents. Conçue pour des enfants et des adolescents âgés de 8 à 18 ans, elle comprend 76 items de peurs et 21 items d'évitement phobique. Ses caractéristiques psychométriques ont été étudiées dans une population d'enfants normaux et dans une population d'enfants présentant un trouble anxieux. S'il ne s'agit pas d'un instrument de diagnostic clinique, elle discrimine bien les enfants et les adolescents présentant un trouble phobique.

Questionnaires spécifiques

Contrairement aux instruments précédemment cités, construits pour mesurer le niveau général d'anxiété de l'enfant, d'autres ont été élaborés en vue d'évaluer les symptômes anxieux correspondant à des catégories diagnostiques particulières.

Deux échelles d'autoévaluation ont été élaborées pour évaluer spécifiquement l'anxiété sociale chez l'enfant :
• la *Social anxiety scale for children* (SASC) (La Greca et coll., 1988) a été développée pour étudier les relations avec les pairs et évaluer le degré d'évitement social de l'enfant, sa détresse sociale, et sa peur de l'évaluation négative. Dans sa version originale, elle comprend 10 items se regroupant en deux facteurs principaux : peur de l'évaluation négative, évitement social et détresse. Sa version la plus récente (SASC-R) (La Greca et Stone, 1993) comprend 22 items se regroupant en trois facteurs : peur de l'évaluation négative, évitement social et détresse spécifiques (apparaissant lors de la confrontation à des situations nouvelles), évitement social et inhibition généralisés ;
• le *Social phobia anxiety inventory for children* (SPAI-C) (Turner et coll., 1989) permet d'évaluer les manifestations somatiques, les cognitions et le comportement apparaissant spécifiquement chez l'enfant dans diverses situations sociales. Les premières évaluations de cet instrument montrent qu'il discrimine bien les enfants présentant une phobie sociale.

Si les entretiens diagnostiques standardisés restent les instruments les mieux adaptés pour évaluer les troubles mentaux chez l'enfant et l'adolescent, ce n'est que récemment que la catégorie « état de stress post-traumatique » a été incluse dans leur champ d'investigations. Dans ce contexte, la *Pynoos-Nader version of the stress reaction index* (SRI) (Pynoos et coll., 1991) peut être utilisée à la fois comme un entretien semi-structuré et comme un questionnaire d'autoévaluation. Ses qualités psychométriques restent cependant à démontrer.

La *Hamilton anxiety rating scale* (HARS) (Hamilton, 1959) est une échelle d'évaluation par évaluateur externe permettant de mesurer l'intensité de l'anxiété névrotique chez l'adulte. Elle comprend 14 items se regroupant en deux facteurs : anxiété psychique et anxiété physique. Selon Stallings et March (1995), elle peut être utilisée chez l'adolescent pour l'évaluation de l'anxiété généralisée. Aucune donnée normative n'est cependant disponible concernant cette tranche d'âge. La HARS a été traduite en français et validée chez l'adulte (Pichot et coll., 1981).

Vers une prévention des troubles anxieux chez l'enfant

De manière générale, la prévention, et plus précisément la prévention primaire qui nous occupe ici, englobe l'ensemble des mesures destinées à diminuer l'incidence d'une maladie dans la population, et donc à réduire le risque d'apparition de nouveaux cas. En matière de troubles anxieux, la prévention peut ainsi être définie comme l'ensemble des mesures visant à éviter l'entrée dans, ou à enrayer, le processus de développement conduisant à un trouble cliniquement manifeste (Mrazek et Haggerty, 1994).

L'intérêt porté à la prévention des troubles anxieux chez l'enfant se justifie pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il est clairement établi que les désordres émotionnels de l'enfant sont le plus souvent difficilement perçus par l'entourage (parents, enseignants) qui a tendance à minimiser la gravité des troubles. Ainsi, plusieurs études montrent que la plupart des enfants présentant des troubles anxieux ne sont pas reconnus, et qu'ils sont non ou mal traités (Esser et coll., 1990 ; Zubrick et coll., 1997). Non traités, les troubles anxieux peuvent récidiver ou évoluer vers la chronicité. Dans le même ordre d'idée, on a vu l'importance et la gravité de leurs complications. En second lieu, une fois installés, les troubles anxieux chez l'enfant restent difficiles à traiter : des données empiriques suggèrent que dans 30 % à 40 % des cas environ, les troubles pourraient persister malgré un traitement adapté (Barrett et coll., 1996 ; Kendall, 1994). Enfin, en raison de leurs conséquences sociales, émotionnelles et scolaires, les coûts liés aux troubles anxieux apparaissent multiples tant sur le plan personnel (pour l'enfant et sa famille) que sur le plan économique (Mc Dermott et Carter, 1995).

La prévention en matière de troubles anxieux chez l'enfant doit tenir compte des réalités du phénomène, telles qu'elles sont mises en évidence par les enquêtes et les recherches. Cependant, de nombreux auteurs font remarquer que, si les données sur les facteurs de risque sont aujourd'hui nombreuses et solides, il n'en est pas de même pour les facteurs de résilience ou de protection, qui revêtent pourtant une importance majeure dans une perspective de prévention (les quelques études actuellement disponibles portent essentiellement sur le support social et sur les compétences de l'enfant en termes de

stratégies d'ajustement et d'adaptation) (Spence, 1994 ; Winett, 1998 ; Donovan et Spence, 2000).

Données générales

Différentes méthodes d'intervention ont été proposées, basées le plus souvent sur des techniques cognitivo-comportementales (lesquelles ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des troubles anxieux chez l'enfant) (tableau 14.X). L'idée générale est ici de réduire les facteurs de risque tout en optimisant les compétences de l'enfant en termes de stratégies d'ajustement et d'adaptation. Les interventions peuvent porter sur l'enfant lui-même, sur ses parents et/ou sur son environnement (Spence, 1994 ; Donovan et Spence, 2000).

Différents temps d'intervention peuvent être distingués. Certains facteurs de risque (comme les antécédents parentaux de troubles mentaux) sont repérables très précocement et vont agir durant toute l'enfance et l'adolescence. D'autres (comme les attitudes éducatives parentales et les facteurs tempéramentaux) vont se manifester plus tardivement. D'autres encore (comme les changements d'école, le divorce des parents et les événements traumatiques en général) peuvent affecter l'enfant à un moment particulier de son développement. De ces données, deux idées-forces se dégagent : il convient de repérer le plus précocement possible les facteurs de risque potentiels ; il convient d'adapter les méthodes de prévention aux facteurs de risque repérés et au niveau de développement de l'enfant (tableau 14.XI) (Donovan et Spence, 2000).

Différents niveaux d'intervention doivent être considérés. Comme le font remarquer de nombreux auteurs, la plupart des programmes de prévention sont essentiellement centrés sur l'enfant lui-même, à l'exclusion de toute intervention sur son environnement. Or, comme le remarquent encore ces auteurs, les actions menées auprès de l'enfant n'ont d'intérêt et de sens que si elles s'accompagnent des changements nécessaires dans son environnement. C'est dire que l'organisation générale de la prévention doit obligatoirement être envisagée à plusieurs niveaux (Mc Dermott et Carter, 1995 ; Munoz et coll., 1996 ; Winett, 1998). Dans cette perspective, deux objectifs principaux se dégagent. Tout d'abord, il convient de sensibiliser l'environnement de l'enfant (parents, enseignants, professionnels de santé, responsables politiques) à l'intérêt d'une action préventive. Ensuite, il convient de se doter des moyens nécessaires à la mise en place de cette action de prévention, en termes à la fois de compétences professionnelles, de ressources financières et de cadre législatif. Ainsi, s'établit une hiérarchie des interventions permettant de mettre en rapport des objectifs précis avec les ressources et les contraintes physiques, financières et institutionnelles (tableau 14.XII) (Winett, 1998 ; Donovan et Spence, 2000).

Tableau 14.X : Méthodes de prévention des troubles anxieux chez l'enfant (Donovan et Spence, 2000)

Méthodes centrées sur l'enfant
Apprentissage par imitation de stratégies d'adaptation utilisées avec succès par des pairs ou des adultes face à des situations stressantes (en « direct » ou en vidéo)
Conseils pratiques sur l'utilisation de stratégies d'adaptation comme la relaxation contrôlée, les exercices respiratoires, le renforcement positif de soi, l'imagerie mentale ayant recours à des modèles, et le détournement d'attention
Entraînement comportemental, jeux de rôles et pratique des stratégies d'adaptation pour faire face aux situations stressantes
Renforcement positif des comportements d'approche et des compétences de l'enfant en termes d'adaptation
Informations sur les situations redoutées de telle manière que l'enfant puisse acquérir le sentiment de pouvoir contrôler les événements stressants (verbalement ou à l'aide de films)
Renforcement des capacités de contrôle de l'enfant sur la situation redoutée
Exposition préalable, non traumatique, aux situations stressantes (inhibition latente)
Exposition aux situations potentiellement stressantes sans les conséquences redoutées
Apprendre à l'enfant à demander de l'aide et à tirer profit du support social
Méthodes centrées sur les parents
Apprentissage par imitation de comportements d'adaptation appropriés
Apprendre à encourager et à renforcer l'utilisation par l'enfant de ses compétences en termes d'adaptation
Réduction de leurs propres comportements anxieux
Réduction des attitudes éducatives de type hyperprotection et critique excessive
Apprendre à encourager l'enfant à s'engager dans des activités appropriées
Apprendre à ne pas renforcer et à prévenir les conduites d'évitement de l'enfant (lorsque celles-ci apparaissent inappropriées)
Eviter de se focaliser sur, et de communiquer à l'enfant, les menaces potentielles inhérentes à son environnement
Méthodes de restructuration environnementale
Réduction du risque inhérent aux situations connues pour être « à haut risque » (par exemple : réduction du stress lié aux changements d'école à partir des établissements scolaires)
Essayer de réduire les facteurs de risque (par exemple : prévention de la violence intra-familiale)

Différents programmes de prévention : quelques exemples

Plusieurs types d'interventions peuvent être envisagés en fonction des populations visées. À partir de la détermination du risque encouru par les enfants et les adolescents, Mrazek et Haggerty (1994) en distinguent trois. La prévention dite « universelle » ou « généralisée » s'adresse à l'ensemble de la population des enfants et des adolescents. Il s'agit donc ici d'une prévention globale, à large spectre, auprès d'enfants et d'adolescents « tout venant ». La prévention dite « sélective » s'adresse aux enfants et aux adolescents supposés présenter des facteurs de risque (sur le plan individuel, familial et/ou environnemental). Enfin, la prévention dite « indiquée » s'adresse aux enfants et aux adolescents

Tableau 14.XI : Chronologie de la prévention des troubles anxieux chez l'enfant (Donovan et Spence, 2000)

Stades du développement	Facteurs de risque	Méthodes de prévention
Période prénatale	Antécédents familiaux de troubles anxieux Psychopathologie parentale	Traitement des troubles anxieux parentaux Entraînement aux habiletés éducatives (parents)
Petite enfance	Attachement angoissé Inhibition comportementale Anxiété parentale (troubles anxieux et attitudes éducatives anxieuses)	Traitement de l'anxiété parentale Entraînement aux habiletés éducatives (parents)
Enfance	Attitudes parentales d'hyperprotection et de critique excessive Inhibition comportementale Entrée à l'école Anxiété parentale Symptômes précoces d'anxiété	Entraînement aux habiletés éducatives (parents) Traitement de l'anxiété parentale Entraînement aux stratégies d'ajustement et d'adaptation
Adolescence	Changement d'école Anxiété parentale Symptômes d'anxiété	Entraînement aux stratégies d'ajustement et d'adaptation Entraînement aux habiletés éducatives (parents) Traitement de l'anxiété parentale

à haut risque présentant des marqueurs cliniques et/ou biologiques de vulnérabilité ou manifestant déjà des symptômes d'anxiété.

Prévention généralisée

La prévention généralisée a fait l'objet de très peu d'études. Un des programmes les plus fréquemment rapportés est celui développé par Dubow et coll. (1993) sous le titre « *I can do* ». Ce programme, destiné aux enfants des classes primaires, vise au développement des facteurs de protection permettant de faire face aux situations stressantes. Son déroulement comporte plusieurs étapes : apprentissage des principales stratégies d'ajustement et d'adaptation (résolution de problèmes, recherche de support social, stratégies visant à augmenter les affects positifs dans les situations incontrôlables) ; mise en pratique des données acquises à partir des situations stressantes les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant (séparation ou divorce des parents, perte d'une personne proche, déménagement ou changement d'école, se retrouver seul à la maison, sentiment d'être différent). Des informations sont aussi données aux enfants sur leurs possibilités d'aider ceux qui font l'expérience de telles situations. Les résultats ne retrouvent aucun changement en ce qui concerne le support social des enfants, ni dans leurs connaissances ou leurs attitudes au regard des événements de vie négatifs. Cependant, les enfants ayant participé au programme font preuve d'un plus grand sentiment d'efficacité dans leur capacité à faire face aux événements stressants et dans leur capacité à résoudre les problèmes. Ces résultats semblent se maintenir à

Tableau 14.XII : Organisation de la prévention des troubles anxieux chez l'enfant (Winett, 1998 ; Donovan et Spence, 2000)

Niveau d'intervention	Capacités à acquérir	Ressources	Cadres à mettre en place
Individuel (enfant)	Stratégies d'ajustement et d'adaptation Habiletés à faire face à l'anxiété parentale	Ecoles, centres de santé communautaire, centres de prévention Centres de soins (pour les parents)	Environnement familial propice
Interpersonnel (parents)	Habiletés éducatives Habiletés à s'entourer d'un support social adéquat	Support social (pour l'enfant et ses parents) Centres de santé communautaire et de prévention	Environnement familial propice Environnement clinique approprié
Environnemental			
Enseignants	Repérage des enfants à risque et/ou en difficulté Capacités à travailler sur les compétences de vie	Ecoles	Environnement scolaire propice
Professionnels de santé	Capacités à travailler sur les compétences de l'enfant et de ses parents	Centres de santé communautaire et de prévention	Environnement clinique approprié
Institutionnel (gouvernemental)	Recueil d'informations sur les problèmes de santé mentale chez l'enfant Recueil d'informations, suivi et évaluation des programmes d'aide et de prévention	Gouvernement, collectivités locales	Législation visant à promouvoir la santé mentale chez l'enfant

moyen terme. Malheureusement, l'évaluation n'incluait aucune mesure des niveaux de stress et d'anxiété.

Par définition, les actions de prévention généralisée proposent des programmes uniformes pour tous les enfants, y compris ceux qui ne sont pas à risque. Leur évaluation en termes de coûts/bénéfices est difficile à réaliser et nécessite des moyens considérables. Compte tenu de l'hétérogénéité des populations concernées et des situations rencontrées, de nombreux facteurs doivent être pris en considération dans l'analyse de leurs résultats. Seules des études à long terme portant sur de très larges échantillons peuvent apporter des renseignements valides quant à leur efficacité. L'avantage des programmes de prévention tels que le programme « *I can do* » est cependant qu'ils peuvent avoir un impact sur de nombreux problèmes émotionnels et comportementaux rencontrés chez les enfants (Donovan et Spence, 2000).

Prévention sélective

Certains programmes ont été élaborés plus spécifiquement à partir des situations connues pour favoriser les réactions d'anxiété, et notamment le développement de troubles phobiques. Les uns sont destinés à tous les enfants et visent à réduire l'impact de ces situations. Les autres s'adressent aux enfants qui vivent ou ayant vécu une expérience potentiellement traumatisante.

La phobie dentaire toucherait, à des degrés divers, environ 10 % à 20 % des enfants et des adolescents et tendrait, dans la plupart des cas, à persister à l'âge adulte (Milgrom et coll., 1992). Dans une revue de la littérature, Weinstein (1990) dégage les principales méthodes ayant fait la preuve de leur efficacité dans la réduction de l'anxiété liée aux interventions dentaires : donner le plus possible à l'enfant un sentiment de contrôle sur la procédure ; pré-exposition à l'intervention dans des conditions non traumatisantes ; apprentissage par imitation à partir de films vidéo montrant des enfants confrontés à la même situation et s'y adaptant parfaitement. Ces techniques auraient plusieurs avantages : réduction, chez les enfants, des peurs dentaires et des comportements perturbateurs qui les accompagnent ; amélioration des conditions d'intervention et diminution du stress chez les dentistes devant faire face à de telles situations ; enfin, diminution, chez les enfants, des problèmes dentaires, parfois liés à des comportements d'évitement limitant la fréquence des consultations.

Dans le même ordre d'idée, plusieurs programmes ont été développés en vue de limiter l'anxiété liée aux interventions médicales. Dans ce cadre, plusieurs facteurs peuvent affecter l'enfant : facteurs liés à l'hospitalisation (séparation d'avec les parents, environnement nouveau et angoissant), facteurs liés à la maladie elle-même ou à son traitement (douleurs, piqûres, interventions chirurgicales...) (Traughber et Cataldo, 1983 ; Melamed, 1998). De façon générale, les techniques d'apprentissage par imitation et l'entraînement aux stratégies d'ajustement et d'adaptation (relaxation contrôlée, exercices de respiration, imagerie mentale, renforcement positif, jeux de rôles à l'aide de

poupées) se sont révélés efficaces, entraînant une réduction des manifestations anxieuses significativement supérieure à celle obtenue par la simple délivrance d'informations ou par l'administration de tranquillisants (Peterson et Shigetomi, 1981 ; Jay et coll., 1987, 1995 ; Melamed, 1998).

Avoir un frère ou une sœur atteint d'une maladie chronique et/ou fatale peut aussi entraîner chez l'enfant de nombreuses perturbations émotionnelles : ressentiment à l'égard du frère ou de la sœur malade, sentiment de jalousie lié à l'importance du temps accordé par les parents à l'enfant malade, sentiment d'être négligé par les parents, culpabilité, colère, sentiment de solitude. Les plus jeunes en particulier peuvent développer des troubles phobiques : peur de la contamination, peur de tomber malade, peur de la mort du frère ou de la sœur malade ou de sa propre mort (Bendor, 1990). Les programmes de prévention développés à destination de ces enfants regroupent souvent plusieurs stratégies : groupes de support pour les enfants, guidance parentale (l'objectif étant ici d'aider les parents à parler de la maladie et/ou de la mort possible du frère ou de la sœur et à recadrer leur attention sur l'ensemble des enfants de la famille), accompagnement personnalisé en cas de décès du frère ou de la sœur (Bendor, 1990 ; Williams et coll., 1997).

Parmi les événements auxquels les enfants sont habituellement confrontés, le changement d'école apparaît comme l'un des plus stressants, entraînant de nombreuses difficultés émotionnelles et comportementales (problèmes relationnels avec les pairs, refus scolaire, plaintes somatiques, baisse des performances) (Soussignan et coll., 1988 ; Hightower et Braden, 1991). Le *School transition environment project* (STEP) (Felner et Adan, 1988) est un des programmes développés en vue de faciliter la transition d'une école à l'autre et de réduire les conséquences liées à l'anxiété qu'elle engendre. Ce programme, destiné aux enfants passant de l'école primaire au collège, vise à faciliter les relations entre les élèves et le personnel encadrant (enseignants, administratifs) et à créer un environnement favorable et sécurisant (petites unités, environnement stable et familier, accompagnement personnalisé). Testé dans plusieurs écoles sur des enfants d'origines sociales diverses, le programme STEP s'est révélé efficace à plusieurs niveaux : amélioration de l'estime de soi et des performances scolaires, diminution de l'absentéisme. Le programme STEP est l'un des rares exemples d'action de prévention portant essentiellement sur l'environnement de l'enfant.

L'anxiété de performance et la peur des examens sont aussi des troubles fréquemment rencontrés chez les enfants de 9-12 ans et tendent à persister durant l'adolescence (Morris et Kratochwill, 1991). Des données suggèrent que les techniques communément utilisées pour leur traitement peuvent également s'avérer efficaces dans une perspective de prévention (relaxation, désensibilisation systématique, immersion, entraînement aux techniques d'étude, restructuration cognitive, imitation) (Tryon, 1980 ; Morris et Kratochwill, 1991).

De façon générale, les enfants confrontés à la séparation ou au divorce de leurs parents sont des enfants à risque de développer des troubles psychopathologiques. Parmi les nombreux programmes de prévention proposés (Hodges, 1991), le *Children of divorce intervention project* (CODIP), développé par Pedro-Carroll et Cowen (1985), a fait l'objet de plusieurs études d'évaluation. Ce programme, initié à l'école, vise à prévenir les problèmes émotionnels, comportementaux et scolaires, rencontrés chez les enfants de parents divorcés. Ses objectifs sont multiples : créer un environnement groupal capable d'aider l'enfant ; faciliter l'identification et l'expression des émotions et des sentiments liés au divorce des parents ; fournir à l'enfant des informations susceptibles de l'aider à comprendre le divorce de ses parents et rectifier les erreurs de jugement ; apprendre à l'enfant des stratégies d'ajustement et d'adaptation (stratégies de résolution de problèmes) ; développer chez l'enfant une perception positive de lui-même et de sa famille. Le programme CODIP comprend douze à seize sessions, incluant des groupes de discussion, des jeux de rôles, des entraînements aux stratégies d'ajustement et d'adaptation, et des prescriptions de tâches à réaliser à la maison. Les résultats suggèrent que le programme est efficace à plusieurs niveaux : réduction de l'anxiété, diminution des sentiments de culpabilité et de honte, augmentation de la capacité à résoudre les problèmes liés au divorce des parents, diminution des problèmes comportementaux, amélioration des performances scolaires. Ces effets se maintiennent à 2 ans pour la majorité des enfants. À 3 ans cependant, seule la moitié des enfants inclus dans le programme continue d'en tirer les bénéfices (Hightower et Braden, 1991).

Enfin, une attention toute particulière a été portée ces dernières années à la prévention des séquelles psychiques post-traumatiques chez les sujets venant de vivre un événement catastrophique. Le débriefing psychologique (ou « déchocage » psychologique) est une intervention de crise conçue dans cette perspective, dont le déroulement, maintenant bien codifié, a été adapté à l'enfant (Gillis, 1993 ; Yule, 1994 ; Vila et coll., 1999). Cependant, comme le soulignent Bisson et Deahl (1994), de nombreuses carences méthodologiques affectent les quelques études conduites jusqu'alors (échantillons restreints, absence de randomisation, absence de standardisation des techniques de débriefing utilisées). Si beaucoup d'auteurs s'accordent pour dire qu'une intervention de crise auprès des enfants et de la communauté tout entière est nécessaire pour favoriser le support social, éviter l'isolement et fournir aux enfants des perspectives d'aide en cas de difficultés, de nombreuses questions persistent : quel est le moment le plus approprié pour utiliser le débriefing (certains auteurs préconisent d'intervenir précocement, d'autres dans les 7 à 14 jours suivant l'événement traumatique) ? est-ce que tous les enfants ayant subi un événement traumatique doivent en bénéficier ou non ? faut-il intervenir en groupe ou individuellement, compte tenu des différences possibles entre les enfants dans le niveau de développement et le vécu de l'expérience traumatique ? (Sugar, 1989 ; Bisson et Deahl, 1994 ; Yule, 1994). De l'avis général, si le débriefing psychologique n'est pas source de troubles iatrogènes,

il ne semble pas permettre de prévenir la survenue de toutes pathologies psychotraumatiques. Il réduirait cependant l'intensité et la durée des états de stress post-traumatique (Vila et coll., 1999).

Prévention indiquée

Récemment, des programmes ont été développés pour prévenir la survenue de troubles anxieux chez les enfants présentant déjà des manifestations cliniques d'anxiété voire ce qu'il est convenu d'appeler des syndromes subcliniques ou partiels. Ce type de prévention apparaît justifié dans la mesure où des données épidémiologiques suggèrent que 50 % environ des enfants présentant des symptômes anxieux développent dans les six mois un trouble anxieux caractérisé (Dadds et coll., 1997).

La Freniere et Capuano (1997) ont élaboré un programme de prévention destiné aux enfants d'âge préscolaire présentant des comportements de repli anxieux. Le programme se déroule en quatre phases : évaluation, information des parents sur les besoins de l'enfant liés à son développement, détermination d'objectifs spécifiques pour chaque famille, intervention proprement dite sur la base de onze visites à domicile. L'intervention à domicile se focalise essentiellement sur les interactions parents-enfant, les problèmes comportementaux, les compétences parentales et les systèmes de support social. Comparées à un groupe contrôle, les familles ayant bénéficié du programme montrent des résultats encourageants : diminution des comportements intrusifs et d'hypercontrôle chez les mères, participation plus active des enfants aux tâches de résolution de problèmes, amélioration des compétences sociales des enfants rapportée par les enseignants. Une diminution significative des comportements de repli anxieux était cependant notée à la fois dans le groupe contrôle et chez les enfants ayant bénéficié de l'intervention. Une évaluation à long terme s'avère indispensable pour préciser l'efficacité de ce type d'action.

Le programme développé par Dadds et coll. (1997) peut être considéré à la fois comme un programme d'intervention précoce et de prévention indiquée dans la mesure où il s'adresse à des enfants remplissant les critères diagnostiques d'un trouble anxieux à un niveau très modéré et à des enfants présentant des symptômes subcliniques d'anxiété. Ce programme, basé sur le schéma thérapeutique proposé par Kendall (1994) et utilisant des techniques cognitivo-comportementales, comprend dix séances pour les enfants et trois séances pour les parents. L'évaluation à moyen et long terme retrouve des résultats plutôt favorables : à six mois, un diagnostic de trouble anxieux caractérisé était retrouvé chez 27 % des enfants du groupe intervention contre 57 % dans le groupe contrôle ; à deux ans, la différence entre les deux groupes restait significative, avec respectivement 20 % et 39 % des enfants présentant un trouble anxieux. L'analyse des résultats montre cependant que ce sont surtout les enfants qui présentaient déjà un syndrome clinique anxieux qui ont bénéficié des effets du programme. En effet, si l'on considère uniquement les enfants qui présentaient au départ des symptômes d'anxiété, les différences à

long terme apparaissent moindres : si à six mois 16 % des enfants du groupe intervention contre 54 % dans le groupe contrôle présentaient un diagnostic de trouble anxieux, à deux ans les résultats s'avéraient comparables : respectivement 11 % *versus* 16 % (Dadds et coll., 1997, 1999).

En conclusion, prévenir et traiter les troubles anxieux de l'enfant implique toujours la collaboration de nombreux intervenants : parents, enseignants, médecins généralistes, psychologues, psychiatres, et plus généralement tous les professionnels du champ sanitaire et social, sont concernés et peuvent être amenés, à un moment ou à un autre, à intervenir. Aussi apparaît-il nécessaire que soient réunies les conditions d'un travail en commun. Préciser ce que nous faisons et au nom de quoi n'est certes pas toujours facile. Mais seules la reconnaissance mutuelle et la prise en compte effective du rôle, de la spécificité et des limites de chacun des partenaires impliqués dans cette prise en charge peuvent permettre une articulation suffisamment souple de leurs interventions respectives. Elles nous paraissent aussi seul gage d'efficacité. Des solutions existent. De nouvelles approches, issues de la recherche et guidées par le pragmatisme, sont apparues récemment. Même si de nombreuses questions persistent, leurs résultats apparaissent plutôt encourageants. Aussi est-il possible de réduire les conséquences et de prévenir les handicaps liés aux troubles anxieux de l'enfant, encore trop souvent méconnus ou banalisés.

Bibliographie

ACHENBACH TM, EDELBROCK CS. Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile. Queen City Printers, Burlington, CT, 1983

AGRAS WS, CHAPIN HN, OLIVEAU DC. The natural history of phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **26** : 315-317

AMAYA-JACKSON L, MARCH JS. Post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1993, **2** : 639-654

ANDERSON JC, WILLIAMS S, MC GEE R, SILVA PA. DSM-III disorders in preadolescent children. Prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 69-76

ANGOLD A, COSTELLO EJ. Depressive comorbidity in children and adolescents : empirical, theoretical, and methodological issues. *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 1779-1791

ANGOLD A, COSTELLO EJ. The Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 39-48

ANTHONY JL, LONIGAN CJ, HECHT SA. Dimensionality of posttraumatic stress disorder symptoms in children exposed to disaster : results from confirmatory factor analyses. *J Abnorm Psychol* 1999, **108** : 326-336

BAILLY D, BLANDIN-CORNETTE N, YTHIER H, BEUSCART R, PARQUET PJ. Rôle des événements de vie et des facteurs de stress psychosociaux dans l'angoisse de séparation. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1993, **41** : 477-485

BAILLY D. Le trouble panique. Un trouble apparaissant habituellement durant l'enfance ou l'adolescence ? *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1994, **42** : 725-731

BAILLY D, LAMBIN I, GARZON G. L'angoisse de séparation : données épidémiologiques et problèmes théoriques. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1994, **42** : 374-384

BAILLY D. L'Angoisse de séparation. Masson,Paris, 1995

BAILLY D, DEWAILLY D. Anxiété et endocrinologie. *In* : Stress, anxiété et pathologies médicales. SERVANT D, PARQUET PJ eds, Masson, Paris, 1995 : 99-118

BAILLY D. Angoisse de séparation chez l'enfant et l'adolescent. État des connaissances cliniques, thérapeutiques, devenir à l'âge adulte. Références en Psychiatrie, Doin, Paris, 1997, **2** : 54 p

BAILLY D. Comorbidité de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. *In* : Âge, dépression et antidépresseurs. COLONNA L, CAILLARD V, BAILLY D eds, Flammarion, Paris, 1998 : 13-22

BAILLY-LAMBIN I, BAILLY D. Angoisse de séparation et troubles addictifs. *In* : Addictions et psychiatrie. BAILLY D, VENISSE JL eds, Masson, Paris, 1999a : 123-139

BAILLY-LAMBIN I, BAILLY D. Angoisse de séparation et troubles du comportement alimentaire. *Encéphale* 1999b, **25** : 226-231

BAILLY D. Troubles du comportement induits par les substances psychoactives. *Ann Psychiatr* 2000, **15** : 246-253

BARRETT PM, DADDS MR, RAPEE RM, RYAN SM. Family enhancement of cognitive style in anxious and aggressive children. *J Abnorm Child Psychol* 1996, **24** : 187-203

BARRIOS BA, HARTMANN DP. Fears and anxieties. *In* : Assessment of childhood disorders (3rd ed). MASH EJ, TERDAL LG eds, The Guilford Press, New York, 1997 : 230-327

BEIDEL DC. Social phobia and overanxious disorder in school-age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 545-552

BEIDEL DC. Social anxiety disorder : etiology and early clinical presentation. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 27-31

BELL-DOLAN DJ, LAST CG, STRAUSS CC. Symptoms of anxiety disorders in normal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 759-765

BELL-DOLAN D, BRAZEAL TJ. Separation anxiety disorder, overanxious disorder, and school refusal. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1993, **2** : 563-580

BENDOR SJ. Anxiety and isolation in siblings of pediatric cancer patients : the need for prevention. *Soc Work Health Care* 1990, **14** : 17-35

BENEDEK E. Children and psychic trauma : a brief review of contemporary thinking. *In* : Posttraumatic stress disorder in children. ETH S, PYNOOS RS eds, American Psychiatric Press, Washington DC, 1985 : 1-16

BENJAMIN R, COSTELLO E, WARREN M. Anxiety disorders in a pediatric sample. *J Anxiety Dis* 1990, **4** : 293-316

BERNSTEIN GA, MASSIE ED, THURAS PD. Somatic symptoms in anxious-depressed school refusers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 661-668

BIEDERMAN J, ROSENBAUM JF, HIRSHFELD DR, FARAONE SV, BOLDUC EA et coll. Psychiatric correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 21-26

BIEDERMAN J, FARAONE SV, LAPEY K. Comorbidity of diagnosis in attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1992, **1** : 335-360

BIEDERMAN J, ROSENBAUM JF, BOLDUC-MURPHY EA, FARAONE SV, CHALOFF J et coll. A 3-year follow-up of children with and without behavioral inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 814-821

BISSON JI, DEAHL MP. Psychological debriefing and prevention of post-traumatic stress. *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 717-720

BLACK B, UHDE TW. Elective mutism as a variant of social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 1090-1094

BLANDIN N, PARQUET PJ, BAILLY D. L'angoisse de séparation. Au fil des théories. *Encéphale* 1994, **20** : 121-129

BOULENGER JP. Troubles anxieux paroxystiques (troubles panique) et agoraphobie : aspects cliniques. *In* : L'Attaque de panique : un nouveau concept ? BOULENGER JP, GOUREAU JP eds, Château du Loir, 1987 : 79-117

BOWEN RC, OFFORD DR, BOYLE MH. The prevalence of overanxious disorder and separation anxiety disorder : results from the Ontario Child Health Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 753-758

BOWLBY J. Attachment and loss. Vol. I : Attachment. New York, Basic Books, 1969. Traduction française par KALMANOVITCH J, PUF, Paris, 1978

BOWLBY J. Attachment and loss. Vol. II : Separation. Anxiety and anger. Basic Books, New York, 1973. Traduction française par DE PANAFIEU B, PUF, Paris, 1978

BRACONNIER A. Attaque de panique et trouble panique chez l'enfant et l'adolescent. *Encéphale* 1996, **22** : 19-24

BRADY EU, KENDALL PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychol Bull* 1992, **111** : 244-255

BRAUN DL, SUNDAY S, HALMI KA. Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychol Med* 1994, **24** : 859-867

BRESLAU N, SCHULTZ L, PETERSON E. Sex differences in depression : a role for preexisting anxiety. *Psychiatr Res* 1995, **58** : 1-12

BRETHERTON I, WATERS E. Growing points of attachment theory and research. *Monogr Soc Res Child Develop* 1985, **50** : 1-2

BURKE JD JR, BURKE KC, RAE DS. Increased rates of drug abuse and dependence after onset of mood or anxiety disorders in adolescence. *Hosp Community Psychiatry* 1994, **45** : 451-455

BUSH JP, MELAMED BG, SHERAS PL, GREENBAUM PE. Mother-child patterns of coping with-anticipatory medical stress. *Health Psychol* 1986, **5** : 137-157

CAMPBELL SB. Developmental issues in childhood anxiety. *In* : Anxiety disorders of childhood. GITTELMAN R ed, The Guilford Press, New York, 1986 : 24-57

CANTWELL DP, BAKER L. Stability and natural history of DSM-III childhood diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 691-700

CHAMBERS W, PUIG-ANTICH J, HIRSCH M, PAEZ P, AMBROSINI PJ et coll. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview : test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (present episode version). *Arch Gen Psychiatry* 1985, **42** : 696-702

CHRISTIE KA, BURKE JD, REGIER DA, RAE DS, BOYD JH, LOCKE BZ. Epidemiologic evidence for early onset of mental disorders and higher risk of drug abuse in young adults. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 971-975

CLARK DM, EHLERS A. An overview of the cognitive theory and treatment of panic disorder. *Appl Preventive Psychol* 1993, **2** : 131-139

COIE JD, WATT NF, WEST SG, HAWKINS JD, ASARNOW JR et coll. The science of prevention : a conceptual framework and some directions for a national research program. *Am Psychol* 1993, **48** : 1013-1022

CONNELL HM, PERSLEY GV, STURGESS JL. Sleep phobia in middle childhood. A review of six cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987, **26** : 449-452

COSTELLO AJ, EDELBROCK CS, DULCAN MK, KALAS R, KLARIC S. Report on the NIMH diagnostic interview schedule for children (DISC). National Institute of Mental Health, Washington DC, 1984

COSTELLO A. Structured interviewing for the assessment of child psychopathology. *In* : Basic handbook of child psychiatry : advances and new directions. NOSHPITZ J ed, Basic Books, New York, 1987

DADDS MR, BARRETT PM, RAPEE RM. Family process in child anxiety and aggression : an observational analysis. *J Abnormal Child Psychol* 1996, **24** : 715-734

DADDS MR, HOLLAND DE, LAURENS KR, MULLINS M, BARRETT PM, SPENCE SH. Early intervention and prevention of anxiety disorders in children : results at two-year follow-up. *J Consult Clin Psychol* 1999, **67** : 145-150

DADDS MR, SPENCE SH, HOLLAND DE, BARRETT PM, LAURENS KR. Prevention and early intervention for anxiety disorders : a controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 1997, **65** : 627-635

DAVIDSON JRT, HUGHES DL, GEORGE LK, BLAZER DG. The epidemiology of social phobia : findings from the Duke Epidemiological Catchment Area Study. *Psychol Med* 1993, **23** : 709-718

DE CHOULY DE LENCLAVE MB, BAERT F, BAILLY D. La phobie de déglutition. À propos de deux observations. *Ann Psychiatr* 2000, **15** : 168-175

DOLLINGER SJ, O'DONNELL JP, STALEY AA. Lightening-strike disaster : effects on children's fears and worries. *J Consult Clin Psychol* 1984, **52** : 1028-1038

DOLLINGER SJ. The measurement of children's sleep disturbances and somatic complaints following a disaster. *Child Psychiatr Hum Develop* 1986, **16** : 148-153

DONOVAN CL, SPENCE SH. Prevention of childhood anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* 2000, **20** : 509-531

DUBOW EF, SCHMIDT D, MC BRIDE J, EDWARDS S, MERK FL. Teaching children to cope with stressful experiences : implementation and evaluation of a primary prevention program. *J Clin Child Psychol* 1993, **22** : 428-440

DUGAS M, GUERIOT C. Les phobies scolaires : étude clinique et psychopathologique. *Psychiatr Enfant* 1977, **20** : 307-382

DUGAS M, ALBERT E, HALFON O, NEDEY-SAYAG MC. L'Hyperactivité chez l'enfant. PUF, Paris, 1987

DUGAS M, MOUREN MC, HALFON O. Les parents battus et leur enfant. *Psychiatr Enfant* 1985, **28** : 185-220

EDELBROCK C, COSTELLO AJ, DULCAN MK, KALAS R, CONOVER NC. Age differences in the reliability of the psychiatric interview of the child. *Child Develop* 1985, **56** : 265-275

ERNST M, COOKUS BA, MORAVEC BC. Pictorial Instrument for Children and Adolescents (PICA-III-R). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 94-99

ESSER G, SCHMIDT MH, WOERNER W. Epidemiology and course of psychiatric disorders in school-age children. Results of a longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry* 1990, **31** : 243-264

EYSENCK HJ, RACHMAN S. The Causes and cure of neurosis. Routledge and Kegan Paul, London, 1965

FELDMAN M, WILSON A. Adolescent suicidality in urban minorities and its relationship to conduct disorders, depression, and separation anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 75-84

FELNER RD, ADAN AM. The school transition environment project : an ecological intervention and evaluation. *In* : Fourteen ounces of prevention : a case book for practitioners. PRICE RH, COWEN EL, LORION RP, RAMOS-MC KAY J eds, American Psychological Association, Washington DC, 1988 : 111-122

FOMBONNE E, CHEHDAN F, CARRADEC AM, ACHARD S, NAVARRO N, REISS S. The child behaviour checklist : un instrument pour la recherche en psychiatrie de l'enfant. *Psychiatr Psychobiol* 1988, **3** : 409-418

FORNARI V, KAPLAN M, SANDBERG DE. Depressive and anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1992, **12** : 21-29

FRANCIS G, LAST CG, STRAUSS CC. Expression of separation anxiety disorder : the roles of age and gender. *Child Psychiatr Hum Develop* 1987, **18** : 82-89

GARLAND EJ, SMITH DH. Simultaneous prepubertal onset of panic disorder, night terrors, and somnambulism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 553-555

GIACONIA RM, REINHERZ HZ, SILVERMAN AB, PAKIZ B, FROST AK, COHEN E. Ages of onset of psychiatric disorders in a community population of older adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33** : 706-717

GIACONIA RM, REINHERZ HZ, SILVERMAN AB, PAKIZ B, FROST AK, COHEN E. Traumas and posttraumatic stress disorder in a community population of older adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 1369-1380

GILLIS HM. Individual and small-group psychotherapy for children involved in trauma and disaster. *In* : Children and disaster. SAYLOR CF ed, Plenum Press, New York, 1993 : 165-186

GITTELMAN-KLEIN R, KLEIN DF. Childhood separation anxiety and adult agoraphobia. *In* : Anxiety and the anxiety disorders. TUMA AH, MASER DJ eds, Laurence Erlbaum Ass, Hillsdale NJ, 1985 : 389-402

GLENNON B, WEISZ JR. An observational approach to the assessment of anxiety in young children. *J Consult Clin Psychol* 1978, **46** : 1246-1257

GODART NT, FLAMENT MF, LECRUBIER Y, JEAMMET P. Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa : co-morbidity and chronology of appearance. *Eur Psychiatry* 2000, **15** : 38-45

GOODYER I, KOLVIN I, GATZANIS S. Recent undesirable life events and psychiatric disorder in childhood and adolescence. *Br J Psychiatry* 1985, **147** : 517-523

GOODYER IM, WRIGHT C, ALTHAM PME. Maternal adversity and recent stressful life events in anxious and depressed children. *J Child Psychol Psychiatry* 1988, **29** : 651-667

GOODYER I, WRIGHT C, ALTHAM P. The friendships and recent life events of anxious and depressed school-age children. *Br J Psychiatry* 1990, **156** : 689-698

GOODYER IM, ALTHAM PM. Lifetime exit events and recent social and family adversities in anxious and depressed school-aged children. *J Affect Dis* 1991, **21** : 219-228

GORIN V, MARCELLI D, INGRAND P. Angoisse de séparation : étude épidémiologique sur 1 206 enfants entre 2 et 7 ans. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1996, **44** : 411-422

GOYETTE CH, CONNERS CK, ULRICH RF. Normative data on revised Conners parent and teacher rating scales. *J Clin Child Psychol* 1978, **6** : 221-236

GRAZIANO AM, DE GIOVANNI IS. The clinical significance of childhood phobias : a note on the proportion of child-clinical referrals for the treatment of children's fears. *Behav Res Ther* 1979, **17** : 161-162

GREEN BL, KOROL M, GRACE MC, VARY MG, LEONARD AC et coll. Children and disaster : age, gender, and parental effects on PTSD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 945-951

HAGMAN E. A study of fears in children of preschool age. *J Exp Education* 1932, **1** : 110-130

HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959, **32** : 50-55

HAMPE E, NOBLE M, MILLER LC, BARRETT CL. Phobic children at two years post-treatment. *J Abnorm Psychol* 1973, **82** : 446-453

HATCHER S. A case of doll phobia. *Br J Psychiatry* 1989, **155** : 255-257

HAYWARD C, KILLEN JD, HAMMER LD, LITT IF, WILSON DM et coll. Pubertal stage and panic attack history in sixth-and seventh-grade girls. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1239-1243

HERJANIC B, REICH W. Development of a structured psychiatric interview for children : agreement between child and parent on individual symptoms. *J Abnorm Child Psychol* 1982, **10** : 307-324

HERMAN S, STICKLER G, LUCAS A. Hyperventilation syndrome in children and adolescents : long-term follow up. *Pediatrics* 1981, **67** : 183-187

HERSKOWITZ J. Neurologic presentations of panic disorder in childhood and adolescence. *Develop Med Child Neurol* 1986, **28** : 617-623

HERSOV LA. School refusal : an overview. *In* : Why children reject school. CHILAND C, YOUNG JG, eds. Views from seven countries, Yale University Press, New Haven, 1990 : 16-41

HERZOG DB, KELLER MB, SACKS NR, YEH CJ, LAVORI PW. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking anorexics and bulimics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 810-818

HIGHTOWER AD, BRADEN J. Prevention. *In* : The Practice of child therapy. KRATOCHWILL TR, MORRIS RJ eds, Pergamon Press, New York, 1991 : 410-440

HILL SY, STEINHAUER SR, SMITH TR, LOCKE J. Risk markers for alcoholism in high density families. *J Subst Abuse* 1991, **3** : 351-369

HIRSHFELD DR, BIEDERMAN J, BRODY L, FARAONE SV, ROSENBAUM JF. Associations between expressed emotion and child behavioral inhibition and psychopathology : a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997a, **36** : 205-213

HIRSHFELD DR, BIEDERMAN J, BRODY L, FARAONE SV, ROSENBAUM JF. Expressed emotion towards children with behavioral inhibition : association with maternal anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997b, **36** : 910-917

HODGES K, KLINE J, STERN L, CYTRIN L, MAC KNEW D. The development of a child assessment interview for research and clinical use. *J Abnorm Child Psychol* 1982, **10** : 173-189

HODGES WF. Interventions for children of divorce. John Wiley & Sons, New York, 1991

HODGES K. Structured interviews for assessing children. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 49-68

HOEHN-SARIC E, MAISAMI M, WEIGAND D. Measurement of anxiety in children and adolescents using semi-structured interviews. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987, **28** : 541-545

INHELDER B, PIAGET J. De la logique de l'enfant à la logique de l'adolescent. PUF, Paris, 1955

JACOBSEN PB, MANNE SL, GORFINKLE K, SCHORR O. Analysis of child and parent behavior during painful medical procedures. *Health Psychol* 1990, **9** : 559-576

JAY SM, ELLIOTT CH, KATZ E, SIEGEL SE. Cognitive-behavioral and pharmacologic interventions for children's distress during painful medical procedures. *J Consult Clin Psychol* 1987, **55** : 860-865

JAY SM, ELLIOTT CH, FITZGIBBONS I, WOODY P, SIEGEL SE. A comparative study of cognitive behavior therapy *versus* general anesthesia for painful medical procedures in children. *Pain* 1995, **62** : 3-9

JOHNSTON LD, O'MALLEY PM. Why do the nation's students use drugs and alcohol ? Self-reported reasons from nine national surveys. *J Drug Issues* 1986, **16** : 29-66

KAGAN J, REZNICK JS, SNIDMAN N. The physiology and psychology of behavioral inhibition in children. *Child Develop* 1987, **58** : 1459-1473

KAGAN J. The concept of behavioral inhibition. *In* : Extreme fear, shyness, and social phobia. Origins, biological mechanisms, and clinical outcomes. SCHMIDT LA, SCHULKIN J eds, Oxford University Press, New York, 1999 : 3-13

KANDEL DB, JOHNSON JG, BIRD HR, WEISSMAN MM, GOODMAN SH et coll. Psychiatric comorbidity among adolescents with substance use disorders : findings from the MECA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 693-699

KASHANI JH, ORVASCHEL H. A community study of anxiety in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 313-318

KASHANI JH, VAIDYA AF, SOLTYS SM, DANDOY AC, KATZ LM, REID JC. Correlates of anxiety in psychiatrically hospitalized children and their parents. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 319-323

KASHANI JH, DEUSER W, REID JC. Aggression and anxiety : a new look at an old notion. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 218-223

KEARNEY CA, ALBANO AM, EISEN AR, ALLAN WD, BARLOW DH. The phenomenology of panic disorder in youngsters : an empirical study of a clinical sample. *J Anxiety Dis* 1997, **11** : 49-62

KENDALL PC. Treating anxiety disorders in children : results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1994, **62** : 100-110

KEPPEL-BENSON JM, OLLENDICK TH. Posttraumatic stress disorder in children and adolescents. *In* : Children and disasters. SAYLOR CF ed, Plenum Press, New York, 1993 : 29-43

KHANTZIAN EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders : focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 1259-1264

KLEIN DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964, **5** : 397-408

KOVACS M, GATSONIS C, PAULAUSKAS SL, RICHARDS C. Depressive disorders in childhood. IV. A longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 776-782

KROHNE HW. Parental childrearing and anxiety development. *In* : Health hazards in adolescence. HURRELMANN K, LOSEL F eds, de Gruyter, New York, 1990 : 115-130

KROHNE HW, HOCK M. Relationships between restrictive mother-child interactions and anxiety of the child. *Anxiety Res* 1991, **4** : 109-124

KROHNE HW. Developmental conditions of anxiety and coping : a two process model of child-rearing effects. *In* : Advances in test anxiety research. HAGTVET KA ed, Lisse, Swets & Zeitlinger, 1992, **7** : 143-155

LAESSLE RG, WITTCHEN HU, FICHTER MM, PIRKE KM. The significance of subgroups of bulimia and anorexia nervosa : lifetime frequency of psychiatric disorders. *Int J Eat Disord* 1989, **8** : 569-574

LA FRENIERE PJ, CAPUANO F. Preventive intervention as means of clarifying direction effects in socialization : anxious-withdrawn preschoolers case. *Develop Psychopathol* 1997, **9** : 551-564

LA GRECA AM, DANDES SK, WICK P, SHAW K, STONE WL. Development of the social anxiety scale for children : reliability and concurrent validity. *J Clin Child Psychol* 1988, **17** : 84-91

LA GRECA AM, STONE WL. Social Anxiety scale for children-revised : factor structure and concurrent validity. *J Clin Child Psychol* 1993, **22** : 17-27

LAHEY BB, PELHAM WE, SCHAUGENCY EA, ATKINS MS, MURPHY HA et coll. Dimensions and types of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 330-335

LAHEY BB, SCHAUGENCY EA, HYND GW, CARLSON CL, NIEVES N. Attention deficit disorder with and without hyperactivity : comparison of behavioral characteristics of clinic-referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987, **26** : 718-723

LAHEY BB, STRAUSS CC, FRAME CL. Are attention deficit disorders with and without hyperactivity similar or dissimilar disorders ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984, **23** : 302-309

LAMB ME, THOMPSON RA, GARDNER W, CHARNOV EL, ESTES D. Security of infantile attachment as assessed in the « strange situation » : its study and biological interpretation. *Behav Brain Sci* 1984, **7** : 127-171

LAPOUSE R, MONK MA. Fears and worries in a representative sample of children. *Am J Orthopsychiatry* 1959, **29** : 803-818

LAST CG, FRANCIS G, HERSEN M, KAZDIN AE, STRAUSS CC. Separation anxiety and school phobia : a comparison using DSM-III criteria. *Am J Psychiatry* 1987a, **144** : 653-657

LAST CG, HERSEN M, KAZDIN AE, FRANCIS G, GRUBB HJ. Psychiatric illness in the mothers of anxious children. *Am J Psychiatry* 1987b, **144** : 1580-1583

LAST CG, HERSEN M, KAZDIN AE, FINKELSTEIN R, STRAUSS CC. Comparison of DSM-III separation anxiety and overanxious disorders : demographic characteristics and patterns of comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987c, **26** : 527-531

LAST CG, FRANCIS G, STRAUSS CC. Assessing fears in anxiety disordered children with the Revised Fear Survey Schedule for Children (FSSC-R). *J Clin Child Psychol* 1989, **18** : 137-141

LAST CG, STRAUSS CC. School refusal in anxiety-disordered children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 31-35

LAST CG, HERSEN M, KAZDIN A, ORVASCHEL H, PERRIN S. Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 928-934

LAST CG, PERRIN S, HERSEN M, KAZDIN AE. DSM-III-R anxiety disorders in children : sociodemographic and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 1070-1076

LAST CG, PERRIN S, HERSEN M, KAZDIN AE. A prospective study of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 1502-1510

LEBOYER M, LEPINE JP. L'anxiété est-elle héréditaire ? *Encéphale* 1988, **14** : 49-52

LESSE S. The relationship of anxiety to depression. *Am J Psychotherapy* 1982, **36** : 332-348

LIVINGSTON R, NUGENT H, RADER L, SMITH GR. Family histories of depressed and severely anxious children. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 1497-1499

LIVINGSTON R, TAYLOR JL, CRAWFORD SL. A study of somatic complaints and psychiatric diagnosis in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 185-187

MANNUZZA S, SCHNEIER FR, CHAPMAN TF, LIEBOWITZ MR, KLEIN DF, FYER AJ. Generalized social phobia : reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 230-237

MARCH J. The stressor « a » criterion in DSM-IV post-traumatic stress disorder. *In* : Post-traumatic stress disorder. DSM-IV and beyond. DAVIDSON J, FOA E eds, American Psychiatric Association,Washington DC, 1992 : 37-56

MARKER-ZITRIN C, ROSS DC. Early separation anxiety and adult agoraphobia. *J Nerv Ment Dis* 1988, **176** : 621-625

MARKS IM. Genetics of fear and anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 1986, **149** : 406-418

MARKS I. Behavioural (non-chemical) addictions. *Br J Addict* 1990, **85** : 1389-1394

MARTIN C, CABROL S, BOUVARD MP, LEPINE JP, MOUREN-SIMEONI MC. Anxiety and depressive disorders in fathers and mothers of anxious school-refusing children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 916-922

MC DERMOTT F, CARTER J. Mental disorders : prevention and human services research. Australian Government Publishing Service, Canberra,1995

MC FARLANE AC. Posttraumatic phenomena in a longitudinal study of children following a natural disaster. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987, **26** : 764-769

MC GEE R, FEEHAN M, WILLIAMS S, PARTRIDGE F, SILVA PH, KELLY J. DSM-III disorders in a large sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 611-619

MC KNEW DH, CYTRIN L, EFRON AM, GERSHON ES, BUNNEY WE. Offspring of patients with affective disorders. *Br J Psychiatry* 1979, **134** : 148-152

MC NALLY RJ. Chocking phobia : a review of the literature. *Compr Psychiatry* 1994, **35** : 83-89

MELAMED BG. Preparation for medical procedures. *In* : Handbook of pediatric psychology and psychiatry, Vol. 2 : Disease, injury, and illness. AMMERMAN RT, CAMPO JV eds, Allyn & Bacon Inc, Boston, 1998 : 16-30

MILGROM P, VIGNEHSA H, WEINSTEIN P. Adolescent dental fear and control : prevalence and theoretical implications. *Behav Res Ther* 1992, **30** : 367-375

MILLER LC, BARRETT CL, HAMPE E. Phobias of childhood in a prescientific era. *In* : Child personality and psychopathology : current topics. DAVIDS A ed, J. Wiley, New York, 1974 : 89-134

MITCHELL S, ROSA P. Boyhood behavior problems as precursors of criminality : a fifteen-years follow-up study. *J Child Psychol Psychiatry* 1989, **22** : 19-33

MOREAU D, WEISSMAN MM. Panic disorder in children and adolescents : a review. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1306-1314

MORRIS RJ, KRATOCHWILL TR. Childhood fears and phobias. *In* : The Practice of child therapy. KRATOCHWILL TR, MORRIS RJ eds, Pergamon Press, New York, 1991 : 76-114

MOUREN-SIMEONI MC. Le syndrome de stress post-traumatique chez l'enfant. *Ann Pediatr* 1993, **40** : 489-495

MOUREN-SIMEONI MC. Actualités du syndrome de stress post-traumatique chez l'enfant. *Ann Med Psychol* 1994, **152** : 685-688

MOUREN-SIMEONI MC, VILA G, VERA L. Troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent. Paris, Maloine, 1993

MOUREN-SIMEONI MC, VERA L, VILA G. L'angoisse de séparation : une nouvelle catégorie de troubles anxieux chez l'enfant ? *Ann Med Psychol* 1991, **149** : 755-766

MRAZEK PJ, HAGGERTY RJ. Reducing the risks for mental disorders : frontiers for preventive intervention research. National Academy Press, Washington DC, 1994

MUNOZ RF, MRAZEK PJ, HAGGERTY RJ. Institute of Medicine report on prevention of mental disorders : summary and commentary. *Am Psychol* 1996, **51** : 1116-1122

NELLES WB, BARLOW DH. Do children panic ? *Clin Psychol Rev* 1988, **8** : 359-372

OLIVIER N. Le mutisme sélectif : une revue critique de la littérature. *Ann Psychiatr* 2000, **15** : 162-167

OLLENDICK TH. Fear reduction techniques with children. *In* : Progress in behavior modification. HERSEN M, EISLER RM, MILLER PM eds, Academic Press, New York, 1979, **8** : 127-168

OLLENDICK TH. Reliability and validity of the Revised Fear Survey Schedule for Children (FSSC-R). *Behav Res Ther* 1983, **21** : 685-692

OLLENDICK TH, MATSON JL, HELSEL WJ. Fears in children and adolescents : normative data. *Behav Res Ther* 1985, **4** : 465-467

OLLENDICK TH, MATTIS SG, KING NJ. Panic in children and adolescents : a review. *J Child Psychol Psychiatry* 1994, **35** : 113-134

OSBORN EI. Effects of participant modeling and desensitization on childhood warm water phobia. *J Behav Ther Exp Psychiatr* 1986, **17** : 117-119

PEDRO-CARROLL JL, COWEN EL. The children of divorce intervention project : an investigation of the efficacy of a school-based prevention program. *J Consult Clin Psychol* 1985, **53** : 603-611

PEELE S. The Meaning of addiction. Compulsive experience and its interpretation. Lexington Books, Lexington, 1985

PETERSON L, SHIGETOMI C. The use of coping techniques to minimize anxiety in hospitalized children. *Behav Ther* 1981, **12** : 1-14

PFEFFERBAUM B. Posttraumatic stress disorder in children : a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1503-1511

PICHOT P, PULL CB, VON FRENCKELL R, PULL MC. Une analyse factorielle de l'échelle d'appréciation de l'anxiété de Hamilton. *Psychiatr Fennica (Int. Edn)* 1981, 183-189

PLISZKA SR. Effects of anxiety on cognition, behavior and stimulant response in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 882-887

PUIG-ANTICH J, CHAMBERS W. The Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (Kiddie-SADS). New York State Psychiatric Institute, New York, 1978

PYNOOS R, NADER K, MARCH J. Post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *In* : Textbook of child and adolescent psychiatry. WEINER J ed, American Psychiatric Press, Washington DC, 1991 : 339-348

QUAY HC, LOVE CT. The effect of a juvenile diversion program on recurests. *Crim Justice Behav* 1977, **4** : 377-396

RAPEE RM, LITWIN E, BARLOW DH. Impact of life events on subjects with panic disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 640-644

REEVE EA, BERNSTEIN GA, CHRISTENSON GA. Clinical characteristics and psychiatric comorbidity in children with trichotillomania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 132-138

RENDE R, WICKRAMARATNE P, WARNER V, WEISSMAN MM. Sibling resemblance for psychiatric disorders in offspring at high and low risk for depression. *J Child Psychol Psychiatry* 1995, **36** : 1353-1363

REYNOLDS CR, RICHMOND BO. What I Think and Feel : a revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnorm Child Psychol* 1978, **6** : 271-280

REYNOLDS CR, RICHMOND BO. Factor structure and construct validity of « What I Think and Feel » : the Revised Children's Manifest Anxiety Scale. *J Personality Assess* 1979, **43** : 281-283

ROBERTS N, VARGO B, FERGUSON HB. Measurement of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychiatr Clin N Am* 1989, **12** : 837-849

ROSENBAUM JF, BIEDERMAN J, GERSTEN M, HIRSHFELD DR, MEMINGER SR et coll. Behavioral inhibition in children of parents with panic disorder and agoraphobia : a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 463-470

ROSENBAUM JF, BIEDERMAN J, BOLDUC EA, HIRSHFELD DR, FARAONE SV, KAGAN J. Comorbidity of parental anxiety disorders as risk for childhood onset anxiety in inhibited children. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 475-481

ROSENBAUM JF, BIEDERMAN J, BOLDUC-MURPHY EA, FARAONE SV, CHALOFF J et coll. Behavioral inhibition in childhood : a risk factor for anxiety disorders. *Harvard Rev Psychiatry* 1993, **1** : 2-16

SANDLER IN, RAMSAY TB. Dimensional analysis of children's stressful life events. *Am J Comm Psychol* 1980, **8** : 285-302

SARASON S, DAVIDSON K, LIGHTHALL F, WAITE R, RUEBUSH B. Anxiety in elementary school children. Wiley, New York, 1960

SCHEERINGA MS, ZEANAH CH, DRELL MJ, LARRIEU J. Two approaches to the diagnosis of post-traumatic stress disorder in infancy and early childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 191-200

SCHERER MW, NAKAMURA CY. A fear survey schedule for children (FSS-FC) : a factor analytic comparison with manifest anxiety (CMAS). *Behav Res Ther* 1968, **6** : 173-182

SCHNEIER FR, JOHNSON J, HORNIG CD, LIEBOWITZ MR, WEISSMAN MM. Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiological sample. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 282-288

SCHNEIER F, WELKOWITZ L. The Hidden Face of shyness : understanding and overcoming social anxiety. Avon Books, New York, 1996

SCHWAB-STONE M, FISHER P, PIACENTINI J, SHAFFER D, DAVIES M, BRIGGS M. The diagnostic interview schedule for children-revised version (DISC-R), II : test-retest reliability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 651-657

SCHWAB-STONE M, FALLON T, BRIGGS M, CROWTHER B. Reliability of diagnostic reporting for children aged 6-11 years : a test-retest study of the diagnostic interview schedule for children-revised. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1048-1054

SCHWARZ ED, PERRY BD. The posttraumatic response in children and adolescents. *Psychiatr Clin N Am* 1994, **17** : 311-326

SERVANT D, PARQUET PJ. Les Phobies sociales. Masson, Paris, 1997

SHANNON MP, LONIGAN CJ, FINCH AJ, TAYLOR CM. Children exposed to disaster I : epidemiology of post-traumatic symptoms and symptom profiles. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33** : 80-93

SILVERMAN WK, NELLES WB. The anxiety disorders interview schedule for children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 772-778

SILVERMAN WK, CERNY JA, NELLES WB, BURKE A. Behavior problems in children of parents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 779-784

SILVERMAN WK, EISEN AR. Age differences in the reliability of parent and child reports of child anxious symptomatology using a structured interview. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 117-124

SILVERMAN WK, RABIAN B. Specific phobia. *In* : International handbook of phobic and anxiety disorders in children and adolescents. OLLENDICK TH, KING NJ, YULE W eds, Plenum Press, New York, 1994 : 87-109

SOUSSIGNAN R, KOCH P, MONTAGNER H. Behavioral and cardiovascular changes in children moving from kindergarten to primary school. *J Child Psychol Psychiatry* 1988, **29** : 321-333

SPENCE SH. Preventative strategies. *In* : International handbook of phobic and anxiety disorders in children and adolescents. OLLENDICK TH, KING NJ, YULE W eds, Plenum Press, New York, 1994 : 453-474

SPIELBERGER CD, EDWARDS CD, LUSHENE RE. State-Trait Anxiety Inventory for Children. Consulting Psychologists Press, Palo Alto CA, 1973

STALLINGS P, MARCH JS. Assessment. *In* : Anxiety disorders in children and adolescents. MARCH JS ed, The Guilford Press, New York, 1995 : 125-147

STRAUSS CC, LEASE CA, LAST CG, FRANCIS G. Developmental differences between children and adolescents with overanxious disorder. *J Abnorm Child Psychol* 1988, **16** : 433-443

STRAUSS CC. Overanxious disorder. *In* : International handbook of phobic and anxiety disorders in children and adolescents. OLLENDICK TH, KING NJ, YULE W eds, Plenum Press, New York, 1994 : 187-206

SUGAR M. Children in a disaster : an overview. *Child Psychiatr Hum Develop* 1989, **19** : 163-179

TERR LC. Psychic trauma in children : observations following the Chowchilla school-bus kidnapping. *Am J Psychiatry* 1981, **138** : 14-19

TERR LC. Childhood traumas : an outline and overview. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 10-20

THAPAR A, MC GUFFIN P. Are anxiety symptoms in childhood heritable ? *J Child Psychol Psychiatry* 1995, **36** : 439-447

TICE DM, BUDER J, BAUMEISTER RF. Development of self-consciousness : at what age does audience pressure disrupt performance ? *Adolescence* 1985, **20** : 301-305

TRAUGHBER B, CATALDO MF. Biobehavioral effects of pediatric hospitalization. *In* : Pediatric and adolescent behavioral medicine : issues in treatment. MC GRATH P, FIRESTONE P eds, Springer, New York, 1983 : 107-131

TRYON GS. The measurement and treatment of test anxiety. *Rev Educational Res* 1980, **50** : 343-372

TURNER SM, BEIDEL DC, COSTELLO A. Psychopathology in the offspring of anxiety disorders patients. *J Consult Clin Psychol* 1987, **55** : 229-235

TURNER SM, BEIDEL DC, DANCU CV. An empirically derived inventory to measure social fears and anxiety : the Social Phobia and Anxiety Inventory. *J Consult Clin Psychol* 1989, **1** : 35-40

VALLA JP, BERGERON L, SMOLLA N. The Dominic-R : a pictorial interview for 6-to 11-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 85-93

VAN IJZENDOORN MH, KROONENBERG PM. Cross-cultural patterns of attachment : a meta-analysis of the strange situation. *Child Develop* 1988, **59** : 147-156

VERA L, DUGAS M. Médiateurs cognitifs, anxiété anticipatoire et inhibition intellectuelle chez l'adolescent : une étude comportementale. Communication présentée au 11ème Congrès international de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Paris, 1986

VERA L. Anxiété et performances. Approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant. *ANAE* 1992, **2** : 86-89

VERA L, NOLLET C. Estime de soi et psychopathologie. Communication présentée à la Journée annuelle de l'association pour la recherche en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Paris, 1992

VERA L. Échelle comportementale d'anxiété phobique (ECAP) : construction, validation et intérêt en clinique enfant-adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1996, **44** : 429-438

VERMEERSCH S, FOMBONNE E. Le Child Behavior Checklist : résultats préliminaires de la standardisation de la version française. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1997, **45** : 615-620

VILA G, MOUREN-SIMEONI MC. Angoisse de séparation développementale. *Devenir* 1992, **4** : 119-134

VILA G, PORCHE LM, MOUREN-SIMEONI MC. L'Enfant victime d'agression. État de stress post-traumatique chez l'enfant et l'adolescent. Masson, Paris, 1999

VON KORFF MR, EATON WW, KEYL PM. The epidemiology of panic attacks and panic disorder : results of three community surveys. *Am J Epidemiol* 1985, **122** : 970-981

WALKER JL, LAHEY BB, RUSSO MF, FRICK PJ, CHRIST MAG et coll. Anxiety, inhibition, social impairment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 187-191

WARREN SL, HUSTON L, EGELAND B, SROUFE LA. Child and adolescent anxiety disorders and early attachment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 637-644

WEINSTEIN P. Breaking the worldwide cycle of pain, fear and avoidance : uncovering risk factors and promoting prevention for children. *Ann Behav Med* 1990, **12** : 141-147

WEISSMAN MM, LECKMAN JF, MERIKANGAS KR, GAMMON GD, PRUSOFF BA. Depression and anxiety disorders in parents and children. Results from the Yale Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 845-852

WEISSMAN MM, KLERMAN GL, MARKOWITZ JS, QUELLETTE R. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorders and attacks. *N Engl J Med* 1989, **321** : 1209-1214

WELLER EB, WELLER RA, FRISTAD MA, ROONEY MT, SCHECTER J. Children's Interview for Psychiatric Syndromes (ChIPS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 76-84

WERRY JS. Overanxious disorder : a review of its taxonomic properties. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 533-544

WESTENBERG PM, SIEBELINK BM, WARMENHOVEN NJC, TREFFERS PDA. Separation anxiety and overanxious disorders : relations to age and level of psychosocial maturity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 1000-1007

WILENS TE, BIEDERMAN J, ABRANTES AM, SPENCER TJ. Clinical characteristics of psychiatrically referred adolescent outpatients with substance use disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 941-947

WILLIAMS PD, HANSON S, KARLIN R, RIDDER L, LIEBERGEN A et coll. Outcomes of a nursing intervention for siblings of chronically ill children : a pilot study. *J Soc Pediatr Nursing* 1997, **2** : 127-137

WINETT RA. Prevention : a proactive developmental-ecological perspective. *In* : Handbook of child psychopathology. OLLENDICK TH, HERSEN M eds, Plenum Press, New York, 1998 : 637-671

WOODRUFF RA, MURPHY GE, HERJANIC M. The natural history of affective disorders. I. Symptoms of 72 patients at the time of index hospital admission. *J Psychiatr Res* 1967, **5** : 255-263

YERAGANI VK, MEIRI PC, BALON R, PATEL H, POHL R. History of separation anxiety in patients with panic disorder and depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1989, **79** : 550-556

YULE W, WILLIAMS R. Post-traumatic stress reactions in children. *J Trauma Stress* 1990, **3** : 279-295

YULE W. Posttraumatic stress disorder. *In* : International handbook of phobic and anxiety disorders in children and adolescents. OLLENDICK TH, KING NJ, YULE W eds, Plenum Press, New York, 1994 : 223-240

ZUBRICK SR, SILBURN SR, TEOH HJ, CARLTON J, SHEPHERD C, LAWRENCE D. Western Australian child health survey : education, health and competency. Australian Bureau of Statistics-catalogue 4305.5, Perth WA, 1997

15

Troubles de l'humeur

L'existence de troubles dépressifs (trouble dépressif majeur et trouble dysthymique) chez l'enfant et l'adolescent est actuellement bien établie. Le trouble bipolaire peut également débuter chez le sujet jeune. Le retentissement de ces troubles de l'humeur en termes d'adaptation psychosociale et sur le développement de la personnalité a longtemps été sous-estimé, mais fait actuellement l'objet d'un nombre croissant d'études. En effet, dans une étude de référence, Kovacs et coll. (1984) montrent que si les états dépressifs majeurs (EDM) du sujet jeune évoluent favorablement à moyen terme (98 % de rémission à 18 mois), ils sont tout de même durables (32 semaines en moyenne) et leur évolution à long terme est péjorative avec 75 % de rechutes à cinq ans. Le devenir des troubles dysthymiques est marqué par la survenue d'EDM dans 75 % des cas à cinq ans (Kovacs, 1994). Chez un jeune déprimé, le risque d'évolution vers un trouble bipolaire est estimé à 25 % (Strober et coll., 1993). La continuité des troubles dépressifs est également montrée à l'âge adulte ; le risque relatif de survenue d'un trouble dépressif à l'âge adulte est de 3,86 pour les enfants prépubères déprimés et dans leur devenir, les difficultés conjugales et relationnelles sont significativement plus fréquentes que chez les témoins (Garber et coll., 1988).

Ces données soulignent l'importance de la reconnaissance et du traitement des troubles de l'humeur du sujet jeune, affections potentiellement sévères, récidivantes et susceptibles de compromettre l'adaptation psychosociale de l'individu.

Diagnostic et particularités développementales des troubles de l'humeur

Quel que soit leur âge de survenue, les troubles de l'humeur se caractérisent par une importante hétérogénéité clinique qui est probablement le reflet de la diversité des mécanismes étiologiques en cause. Les classifications diagnostiques comprennent différentes catégories de troubles dépressifs. Nous ferons essentiellement référence par la suite au trouble dépressif majeur, au trouble dysthymique et au trouble bipolaire du DSM-IV et à leurs équivalents de la CIM-10 (épisode dépressif, dysthymie, trouble affectif bipolaire) qui sont les

catégories diagnostiques les plus régulièrement employées dans la littérature internationale. Le trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, encore peu exploré chez le sujet jeune et d'une validité incertaine dans cette population, ne sera pas traité dans le cadre de l'expertise.

Classifications diagnostiques et catégories de troubles de l'humeur

Les systèmes diagnostiques actuellement les plus utilisés sont la quatrième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV, APA, 1994) et la dixième édition de la Classification internationale des maladies, troubles mentaux et troubles du comportement, éditée par l'OMS (CIM-10, WHO, 1992). Dans ces classifications, les critères des troubles de l'humeur sont similaires quel que soit l'âge du sujet.

Le DSM-IV est une classification multiaxiale comprenant cinq axes :
- axe I : troubles cliniques
- axe II : troubles de la personnalité, retard mental
- axe III : affections médicales générales
- axe IV : facteurs de stress psychosociaux
- axe V : niveau de fonctionnement le plus élevé dans l'année écoulée

Le DSM-IV (APA, 1994) comprend une partie décrivant les épisodes thymiques (c'est-à-dire l'épisode dépressif majeur, l'épisode maniaque, l'épisode hypomaniaque et l'épisode mixte), une seconde partie détaillant les troubles de l'humeur (trouble dépressif majeur, trouble dysthymique, trouble bipolaire...) et une troisième partie comprenant les spécifications de la sémiologie ou de l'évolution (épisode dépressif avec caractéristiques psychotiques...). Les troubles de l'adaptation, dont certains comportent une symptomatologie dépressive, figurent dans un chapitre distinct.

Dans la CIM-10 (OMS, 1992), les troubles de l'humeur sont distingués de façon similaire sur la base de leur sévérité. Les troubles de l'adaptation figurent dans une section à part (F40-48 : troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress ou somatoformes). Contrairement au DSM-IV qui encourage à diagnostiquer de façon indépendante les troubles mentaux, d'après le concept de « comorbidité », la CIM-10 adopte une conception plus dimensionnelle ou certains symptômes sont considérés comme résultant d'un processus commun. En plus de l'épisode dépressif, deux catégories originales sont ainsi identifiées : le trouble anxieux et dépressif mixte et le trouble des conduites avec dépression.

Comme les critères des classifications internationales des troubles de l'humeur n'ont pas fait l'objet d'études de fiabilité et de validité spécifiques pour les enfants et les adolescents, leur validité repose sur plusieurs arguments indirects (Dumas, 1999) :

• la description adéquate des comportements des enfants et des adolescents ayant des perturbations significatives de l'humeur par les classifications diagnostiques ;
• les enfants répondant aux critères diagnostiques sont aussi repérés par d'autres méthodes d'évaluation ;
• l'existence d'un trouble de l'humeur pendant l'enfance ou l'adolescence augmente significativement la probabilité d'un trouble dépressif à l'âge adulte.

Les classifications diagnostiques internationales ne rendent pas compte d'une perspective clinique dynamique et développementale des troubles de l'humeur qui conceptualise la survenue d'un épisode dépressif comme la résultante des interactions entre une vulnérabilité biologique et différents facteurs de risque et de protection. Cependant, si les considérations développementales ont leur importance dans l'évaluation de la symptomatologie dépressive, du retentissement de celle-ci sur le fonctionnement du sujet et pour la mise en place du projet de soins, elles n'ont pas abouti pour le moment à l'opérationnalisation de critères diagnostiques alternatifs suffisamment valides et fiables (Dugas, 1997).

Dans une perspective plus dimensionnelle, un « facteur dépression » spécifique peut-il être mis en évidence dans les symptômes psychopathologiques se manifestant au cours du développement ? Deux facteurs sont régulièrement identifiés au travers de l'analyse factorielle d'échelles du comportement : un facteur « externalisé » regroupe les manifestations comportementales et un facteur « internalisé », les difficultés affectives, anxio-dépressives. Certains auteurs proposent, ainsi, de regrouper les manifestations anxieuses et dépressives de l'enfant sous le terme d'affectivité négative ou de « syndrome anxio-dépressif élargi » (Achenbach et coll., 1989). Cependant, un facteur « dépressif » spécifique est identifié au sein d'échantillons cliniques et plus âgés (Weiss et Nurcombe, 1992) : il semble que les phénomènes dépressifs aient tendance à se préciser avec l'âge, mais également avec la sévérité croissante de la symptomatologie.

Trouble dépressif majeur

La prévalence des troubles dépressifs augmente à l'adolescence en même temps qu'apparaît une prédominance féminine des troubles. Au-delà de la symptomatologie dépressive elle-même, nous aborderons dans ce chapitre, ses variations développementales et l'importance des facteurs de comorbidité pour un diagnostic précoce.

Description clinique

Le concept de trouble dépressif majeur (le terme »majeur » signifiant ici « caractérisé »), ne se résume pas à l'expérience d'une humeur dysphorique. C'est son association à d'autres symptômes tels qu'un ralentissement psychomoteur, des troubles de la concentration, une insomnie qui constitue un

syndrome dépressif. Lorsque celui-ci marque une rupture avec l'état antérieur, dure plus de deux semaines et interfère avec le fonctionnement de l'individu, il est nommé trouble dépressif majeur (le terme de trouble est employé par opposition au terme de maladie, réservé aux troubles d'étiologie connue). Le trouble dépressif majeur est une catégorie diagnostique hétérogène qui regroupe des états dépressifs variables en intensité (léger, moyen, sévère), dans leur évolution (épisode isolé ou épisodes récurrents) ainsi que dans leur expression symptomatique (présence ou non de caractéristiques psychotiques, par exemple). Dans le DSM-IV, le »trouble dépressif majeur, épisode isolé » est défini par la présence d'un seul épisode dépressif majeur, et le « trouble dépressif majeur, épisode récurrent » est caractérisé par la survenue d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs (critère A). Dans tous les cas, les épisodes dépressifs majeurs ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizoaffectif et ne sont pas surajoutés à une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble psychotique non spécifié (critère B). Enfin, le sujet n'a jamais eu d'épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte (critère C).

Dans les critères de l'épisode dépressif majeur du DSM-IV, deux adaptations sont mentionnées pour l'enfant et l'adolescent : l'humeur dépressive peut être remplacée par une irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent et il peut y avoir une absence d'augmentation de poids attendue chez les enfants au lieu d'une perte de poids (DSM-IV, APA, 1994) (tableaux 15.I et 15.II).

Aspects développementaux

Ryan et coll. (1987) ont réalisé une analyse factorielle à partir d'instruments d'évaluation de la dépression dans différentes tranches d'âge. Deux facteurs montrent une stabilité au cours du développement : le facteur « endogène » et le facteur « cognitions négatives ». Certains symptômes, comme l'asthénie, les troubles de la concentration et du sommeil apparaissent indépendants de facteurs développementaux. D'autres, tels que le pessimisme, la culpabilité et l'anhédonie augmentent avec l'âge, tandis que les plaintes somatiques, les hallucinations et l'apparence déprimée sont plus fréquents chez le sujet jeune. L'EDM de l'enfant se caractérise ainsi par la présence de symptômes nucléaires, (humeur dépressive ou irritabilité, idées suicidaires, ralentissement psychomoteur...) auxquels s'associent des manifestations comportementales qui évoluent avec l'âge vers une expression psychopathologique plus « mentalisée » (Ryan et coll., 1987). Une étude réalisée avec les critères du DSM-III-R (APA, 1987) a montré que, si ces critères sont bien identifiés chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, leur fréquence relative varie avec l'âge (Roberts et coll., 1995). Les données concernant la phénoménologie des symptômes dépressifs en fonction de l'âge sont relativement concordantes. Carslon et Kashani (1988) ont analysé la fréquence des symptômes dépressifs dans quatre groupes d'âge croissant (tableau 15.III).

Tableau 15.I : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur du DSM-IV (APA, 1994)

- Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

NB : ne pas inclure les symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres. NB : éventuellement irritabilité chez les enfants et les adolescents ;
- Diminution marquée d'intérêt ou de plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres) ;
- Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : chez l'enfant prendre en compte l'absence d'augmentation de poids attendue ;
- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours ;
- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur) ;
- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours ;
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade) ;
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres) ;
- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes, sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte ;
- Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants ;
- Les symptômes ne sont pas directement dus à l'effet physiologique d'une substance (par exemple : une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou à un état pathologique somatique (par exemple : hypothyroïdie) ;
- La perturbation ne constitue pas la réaction normale à un deuil, c'est-à-dire après la perte d'un être cher, les symptômes persistent durant plus de deux mois ou sont caractérisés par un handicap fonctionnel marqué, des préoccupations morbides avec sentiment d'indignité, idées suicidaires, symptômes psychotiques ou ralentissement psychomoteur.

Peu d'informations existent chez l'enfant d'âge préscolaire. Avant 6 ans, l'insomnie et la perte de poids sont fréquentes tout comme l'apathie, l'agitation et le retrait social. À l'inverse, l'augmentation du poids et l'hypersomnie seraient rares à cet âge (Angold, 1988).

Mitchell et coll. (1988) ont également analysé la fréquence des principales manifestations dépressives dans des populations d'enfants, d'adolescents et d'adultes ayant un épisode dépressif majeur. Les adolescents se distinguent des enfants prépubères par une hypersomnie plus fréquente. Enfants et adolescents se distinguent des adultes par la fréquence de la faible estime de soi, des plaintes somatiques, par la présence de tentatives de suicide et la présence d'hallucinations. La diminution de l'appétit est plus souvent retrouvée chez l'adulte (tableau 15.IV).

Si ces études ne remettent pas en cause une similitude des symptômes dépressifs au cours des étapes du développement, il est possible que les critères des classifications internationales ne permettent d'identifier que les dépressions les plus sévères chez l'enfant et l'adolescent. Certains symptômes tels que les

Tableau 15.II : Critères diagnostiques pour la recherche de l'épisode dépressif de la CIM-10 (WHO, 1992)

A. Répond aux critères généraux d'un épisode dépressif (F32) :
G1 L'épisode dépressif doit persister au moins deux semaines ;
G2 Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30-) à un moment quelconque de la vie du sujet ;
G3 Critères d'exclusion les plus couramment utilisés. L'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-F19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F09.

B. Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :
1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins deux semaines ;
2) Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour les activités habituellement agréables ;
3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence de plusieurs des symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins 4 symptômes :
1) Perte de la confiance en soi ;
2) Sentiments injustifiés de culpabilité ou culpabilité excessive ou inappropriée ;
3) Pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportements suicidaires de n'importe quel type ;
4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par un indécision ou des hésitations ;
5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalée ou observée) ;
6) Perturbation du sommeil de n'importe quel type ;
7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

Syndrome somatique
Un cinquième caractère du code peut être utilisé pour spécifier la présence ou l'absence d'un syndrome somatique. Le diagnostic de syndrome somatique repose sur la présence d'au moins 4 des symptômes suivants :
8) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour les activités habituellement agréables ;
9) Manque de réactivité émotionnelle à des événements ou des activités déclenchant normalement une réaction ;
10) Réveil matinal précoce (au moins 2 heures avant l'heure habituelle du réveil) ;
11) Dépression plus marquée le matin ;
12) Eléments objectifs en faveur d'un ralentissement psychomoteur marqué ou d'une agitation psychomotrice marquée (remarqués ou signalés par d'autres personnes) ;
13) Perte de poids (au moins 5 % du poids corporel au cours du dernier mois) ;
14) Diminution marquée de la libido.

Sous-catégories de l'épisode dépressif
F32.0 Episode dépressif léger : au moins 4 symptômes sur 10 (parmi lesquels au moins 2 symptômes du critère B)
F32.1 Episode dépressif moyen : au moins 6 symptômes sur 10 du critère B (parmi lesquels au moins 2 symptômes du critère B)
F32.2 Episode dépressif sévère : au moins 8 symptômes sur 10 du critère B (parmi lesquels tous les symptômes du critère B)
Le cinquième caractère du code permet de spécifier l'absence ou la présence d'un « syndrome somatique »
F32.00 : sans syndrome somatique
F32.01 : avec syndrome somatique

plaintes somatiques et le retrait social, particulièrement fréquentes dans cette catégorie d'âge ne sont pas mentionnés dans les classifications par exemple (Bailly, 1996).

Deux sous-types d'EDM sont spécifiés dans le DSM-IV : l'épisode dépressif majeur à caractéristiques psychotiques et le trouble dépressif à caractère

Tableau 15.III : Modifications développementales du trouble dépressif majeur (d'après Carlson et Kashani, 1988)

Symptômes sans relation avec l'âge
Humeur déprimée
Ralentissement psychomoteur
Faible concentration
Insomnie
Irritabilité
Idées suicidaires
Symptômes plus marqués chez l'enfant
Apparence déprimée
Agitation psychomotrice alternant avec ralentissement
Plaintes somatiques
Faible estime de soi
Hallucinations auditives
Symptômes plus marqués chez l'adolescent
Anhédonie
Sentiment d'impuissance et de perte d'espoir
Hypersomnie
Variations pondérales
Idées délirantes définies
Aggravation matinale des symptômes
Symptômes plus marqués chez l'enfant préscolaire et l'adulte
Asthénie
Anorexie
Agitation

saisonnier. L'expression clinique des symptômes psychotiques (hallucinations et idées délirantes congruentes ou non congruentes à l'humeur) est proche de celle de l'adulte avec toutefois une fréquence particulière des hallucinations acoustico-verbales chez l'enfant (Mitchell et coll., 1988), qui seraient pour certains, associées à un risque suicidaire accru (Livingston et Bacha, 1992). Le trouble dépressif à caractère saisonnier est défini par la récurrence d'épisodes dépressifs à la même période de l'année. Chez l'enfant, ces caractéristiques cliniques ont été peu étudiées : Rosenthal et coll. (1984) notent cependant la fréquence particulière d'une humeur irritable, d'un retrait social et d'une insomnie plus fréquente que l'hypersomnie classique chez l'adulte. Klein (1997) a insisté sur la fréquence des dépressions atypiques à l'adolescence, caractérisées par une réactivité thymique importante associée à au moins un symptôme tel que sentiment de rejet, hypersomnie ou hyperphagie.

Comorbidité

La comorbidité psychiatrique fait référence à la présence de deux ou plusieurs troubles chez un même sujet ; elle est évaluée au moyen d'un entretien clinique standardisé et selon un cadre chronologique défini (comorbidité ponctuelle, sur la vie entière, sur une période de six ou douze mois...). Pour faire la preuve d'une comorbidité, il faut que la coexistence des troubles puisse

Tableau 15.IV : Fréquence des items dépressifs en fonction de l'âge (d'après Mitchell et coll., 1988)

	Fréquence (%)		
	Enfants (n = 45)	Adolescents (n = 50)	Adultes (n = 100)
Humeur dépressive	95	92	100
Faible estime de soi	93	94	38 (p < 0,05)
Anhédonie	89	92	77
Insomnie	82	64	77
Troubles de la concentration	80	82	84
Retrait social	78	73	–
Plaintes somatiques	77	78	25 (p < 0,05)
Soucis excessifs	76	86	69
Idées suicidaires	67	68	63
Asthénie	62	92	97
Perte d'espoir	60	68	63
Ralentissement	56	48	60
Diminution d'appétit	56	48	80 (p < 0,05)
Agitation	51	70	67
Culpabilité	44	56	32
Tentatives de suicide	39	39	15 (p < 0,05)
Hallucinations	31	22	9 (p < 0,05)
Hypersommnie	24	60 (p < 0,05)	–
Augmentation de l'appétit	22	34	–
Perte de poids	18	32	61 (p < 0,05)
Aggravation matinale	15	20	46 (p < 0,05)
Délire	13	6	27 (p < 0,05)
Gain de poids	9	14	8

être montrée dans des échantillons de la population générale à un taux supérieur à celui du hasard.

En population générale et clinique, les taux de prévalence de la comorbidité psychiatrique des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent sont élevés. Chez l'enfant, les troubles les plus souvent associés au trouble dépressif majeur sont les troubles anxieux (entre 40 % et 70 %) et les troubles du comportement pertubateur (environ 80 %). Chez l'adolescent, les troubles anxieux et les troubles du comportement perturbateur sont également les plus fréquents dans une proportion moindre (environ 30 %-40 % pour chacun) alors que l'abus de substances est retrouvé dans 25 % des cas (tableau 15.V).

En population clinique, 20 % à 50 % des enfants et adolescents déprimés majeurs ont un trouble anxieux comorbide. Les plus fréquents sont l'angoisse de séparation et le trouble hyperanxiété (Kovacs, 1996). Certains troubles

Tableau 15.V : Comorbidité des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent en population générale (d'après Vantalon et coll., 1999)

	Fréquence de comorbidité (%)			
Références	Âge (années)	Troubles anxieux	Troubles du comportement perturbateur	Tous troubles mentaux
Anderson et coll., 1987	11	70	79	79
McGee et coll., 1990	15	31*	33*	62*
Bird et coll., 1988	4-16	32	52**	76
Cohen et coll., 1993	9-18	44	68	96***
Lewinsohn et coll., 1993	14-18	21*	12*	42*

* sur la vie entière ; ** trouble hyperactivité avec déficit de l'attention exclu ; *** troubles de la personnalité inclus

anxieux comme l'angoisse de séparation, le trouble panique et les phobies ont été identifiés comme facteurs de risque pour les troubles dépressifs chez le sujet jeune. Le trouble anxieux précède l'EDM dans deux tiers des cas et persiste dans un cas sur deux après la rémission de l'épisode thymique (Ferro et coll., 1994).

Les dépressions à début précoce sont caractérisées par la fréquence, à l'âge adulte, des troubles de la personnalité (TP) associés. Cette relation entre l'âge de début des EDM et les TP concerne surtout les troubles du *cluster* B (personnalité antisociale, *borderline*, histrionique, narcissique), elle est modérée pour le *cluster* C et absente pour le *cluster* a (Fava et coll., 1996). La précocité des manifestations dépressives est également impliquée dans une fréquence accrue des problèmes interpersonnels, émotionnels et comportementaux à l'âge adulte (Giaconia et coll., 1994). Les relations entre troubles de la personnalité et EDM ont donné lieu à différentes hypothèses qui restent à explorer :

- la comorbidité dépression/trouble de la personnalité pourrait constituer un sous-type de trouble de l'humeur ;
- certains troubles de la personnalité pourraient être des facteurs de risque pour un trouble dépressif ;
- certains remaniements de la personnalité pourraient être la conséquence d'un trouble de l'humeur chronique ;
- le rôle des événements de vie dans la survenue d'une comorbidité dépression/trouble de la personnalité est à préciser.

Suicide et tentatives de suicide

Chez les enfants et adolescents déprimés, les idées suicidaires sont présentes dans 60 % des cas et les tentatives de suicide dans 39 % des cas. L'intensité de l'idéation suicidaire est corrélée à la sévérité de l'épisode dépressif. En revanche, la présence de tentatives de suicide n'est pas en relation avec cette variable (Mitchell et coll., 1988).

Les autopsies psychologiques de jeunes suicidés mettent en évidence des taux élevés de troubles psychiatriques, surtout de troubles dépressifs (dans 49 % à 61 % des cas) (Brent et coll., 1993). Les enfants et adolescents qui font des tentatives de suicide ont une fréquence élevée de troubles dépressifs, mais aussi de troubles du comportement perturbateur et d'abus ou de dépendance à des substances psychoactives. Par ailleurs, un antécédent de tentative de suicide est prédictif de la survenue d'un épisode dépressif dans l'année (Andrews et Lewinsohn, 1992).

Le diagnostic précoce des troubles de l'humeur chez l'enfant et l'adolescent peut ainsi se faire par le biais de la comorbidité ou à l'occasion d'une tentative de suicide. Les troubles comorbides ont souvent une expression clinique plus « bruyante » et peuvent, de ce fait, favoriser l'accès au soins. Une symptomatologie dépressive doit être recherchée par le clinicien en cas de troubles du comportement perturbateur, d'abus de substances, de troubles anxieux et, bien sûr, devant toute tentative de suicide ou idéation suicidaire exprimée. De même, le risque suicidaire doit être apprécié chez chaque enfant et adolescent déprimé.

Dysthymie

La dysthymie (ou trouble dysthymique) est un trouble chronique de l'humeur caractérisé par une dysphorie ou une irritabilité présente la plupart du temps. Dans le DSM-IV, la durée minimum d'évolution requise chez l'enfant et l'adolescent est de un an (tableau 15.VI), alors qu'elle est de deux ans chez l'adulte et dans la CIM-10.

En population clinique, la dysthymie du sujet jeune se distingue du trouble dépressif majeur par certaines caractéristiques :
- un âge de début plus précoce dans la dysthymie (8,7 ans *versus* 10,9 ans pour l'EDM dans l'étude de Kovacs et coll., 1994) ;
- la prédominance de certains symptômes : le sentiment d'être mal aimé, l'irritabilité, les colères et l'hyperphagie seraient plus marqués dans la dysthymie, contrairement à d'autres manifestations comme l'anhédonie, l'isolement social, les troubles de la concentration, les symptômes somatiques, les préoccupations morbides ou la culpabilité prédominant dans l'EDM ;
- le retentissement psychosocial est plus sévère dans la dysthymie (Ferro et coll., 1994).

Les études familiales soulignent la parenté entre dysthymie et EDM : Klein et coll. (1988) notent la fréquence des troubles dysthymiques à début précoce (avant 20 ans) chez les enfants de parents déprimés unipolaires. Comparés aux formes à début tardif, les dysthymies survenant avant 20 ans sont caractérisées par une évolution plus chronique, une comorbidité plus élevée (EDM et troubles anxieux) et un nombre plus élevé d'antécédents de troubles de l'humeur chez les apparentés de premier degré. Ces données confirment le

Tableau 15.VI : Critères diagnostiques du trouble dysthymique du DSM-IV (APA, 1994)

- Humeur dépressive (pouvant se traduire par une humeur irritable chez les enfants et les adolescents) présente pratiquement toute la journée, la majeure partie du temps, signalée par le sujet ou observée par les autres, pendant au moins deux ans (un an pour les enfants et les adolescents).
- Quand le sujet est déprimé, il présente au moins deux des critères suivants :
  - perte d'appétit ou hyperphagie ;
  - insomnie ou hypersomnie ;
  - baisse d'énergie ou fatigue ;
  - faible estime de soi ;
  - difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions ;
  - sentiment de perte d'espoir.
- Au cours d'une période de deux ans (un an pour les enfants et les adolescents), les critères de A et B n'ont jamais été absents pendant plus de deux mois consécutifs.
- Absence de signes en faveur d'un épisode dépressif majeur manifeste au cours des deux premières années (de la première année pour les enfants et les adolescents).
- N'a jamais présenté d'épisode maniaque, d'épisode hypomaniaque, d'épisode mixte franc.
- Non surajouté à un trouble psychotique chronique tel qu'une schizophrénie ou un trouble délirant.
- Les symptômes ne sont pas directement dus à l'effet physiologique d'une substance (une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou à un état pathologique somatique (hypothyroïdie par exemple).
- Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

NB : Quand il y a un épisode dépressif majeur (EDM) antérieur, celui-ci doit avoir été en rémission complète (absence de signes et de symptômes significatifs depuis deux mois) avant le développement de la dysthymie. Par ailleurs, après les deux ans de dysthymie (un an pour les enfants et les adolescents), des EDM peuvent se surajouter : dans ce cas, les deux diagnostics sont portés.

caractère non bénin de la dysthymie, en termes d'évolution et de retentissement psychosocial.

Dans un échantillon de la population générale, Goodman et coll. (2000) ne discriminent pas la dysthymie du trouble dépressif majeur sur la base de paramètres sociodémographiques, cliniques, familiaux ou en termes d'événements de vie. Ces données confirment celles de deux autres études en population générale comparant le trouble dysthymique et la dépression majeure et qui ne mettent en évidence que des différences dans l'âge de début et la durée d'évolution des deux troubles (Garrison et coll., 1992 ; Lewinsohn et coll., 1991). De plus, le profil de la comorbidité et la fréquence de la cooccurence des deux troubles indiquent également que la dysthymie et la dépression majeure sont des catégories diagnostiques apparentées. Dans l'étude de Kovacs et coll. (1984), 38 % des enfants et adolescents déprimés majeurs répondaient également aux critères de trouble dysthymique. Les données actuelles ne permettent donc pas de déterminer avec certitude si la dysthymie et l'épisode dépressif majeur sont ou non des formes cliniques différentes de la même pathologie.

Le trouble dysthymique a également été identifié dans une population clinique d'enfants préscolaires (2-6 ans) (Kashani et coll., 1997), mais d'autres études sont nécessaires pour préciser la phénoménologie de ce trouble au cours du développement.

Dans le trouble dysthymique, la comorbidité avec les troubles anxieux est évaluée à 36 % (Kovacs, 1997). Contrairement à ce qui est retrouvé avec l'EDM, les troubles anxieux surviennent dans trois quarts des cas après la dysthymie et persistent dans un quart des cas.

La « double dépression » qui fait référence à la cooccurrence d'un EDM et d'une dysthymie est retrouvée chez environ 20 % des déprimés majeurs et est associée à un retentissement fonctionnel plus marqué et à un risque accru de dépression récurrente (Ferro et coll., 1994). Dans une étude récente en population générale, Goodman et coll. (2000) confirment l'impact sévère de la double dépression sur l'adaptation psychosociale.

Le trouble dysthymique peut se compliquer d'un EDM (soit dans le cadre d'une « double dépression », soit après la rémission du trouble dysthymique). Dans les cinq ans, les enfants dysthymiques ont 75 % de risque d'avoir un EDM. L'évolution vers un trouble bipolaire est également observée dans 13 % des cas (Kovacs et coll., 1994).

Ces données confirment la non-bénignité de la dysthymie, en raison du caractère chronique du trouble, de son retentissement, mais aussi parce qu'il annonce, dans un certain nombre de cas, l'évolution vers un trouble de l'humeur récurrent uni- ou bipolaire. Le statut nosographique du trouble dysthymique et sa parenté avec la dépression majeure et le tempérament dépressif restent, cependant, à préciser.

Trouble bipolaire

La reconnaissance de la manie de l'enfant et son intégration dans une continuité avec le trouble bipolaire de l'adulte se sont faites tardivement. Cependant, des antécédents maniaques ou hypomaniaques dans l'enfance sont décrits chez 30 % des adultes bipolaires (Manzano et Salvador, 1993). D'après Geller et coll. (1994), près d'un tiers des enfants ayant eu un EDM évoluraient vers la bipolarité et chez 80 % d'entre eux, les premières manifestations maniaques seraient repérées avant la puberté. Des études plus récentes modèrent sérieusement ces résultats en montrant des pourcentages plus bas d'évolution vers la bipolarité de l'adolescence à l'âge adulte, aux alentours de 5 % (Weissman et coll., 1999 ; Fombonne et coll., 2001). Il se pourrait cependant que, chez le sujet jeune, les symptômes maniaques soient sous-diagnostiqués au profit des troubles du comportement perturbateur : dans l'étude de Weller et coll. (1995), environ 50 % des enfants ayant des troubles du comportement sévères remplissaient les critères de la manie ou de l'hypomanie. Ces chiffres élevés sont probablement aussi le reflet du manque de spécificité des instruments diagnostiques utilisés qui discriminent mal les trouble du comportement des symptômes maniaques et hypomaniaques.

Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques DSM-IV (tableau 15.VII) et CIM-10 sont identiques quel que soit l'âge. La durée minimale de l'épisode maniaque est d'une semaine dans les deux cas. En ce qui concerne l'hypomanie, le DSM-IV requiert une durée d'évolution de quatre jours au moins alors qu'aucun critère de durée précis n'est indiqué dans la CIM-10. L'épisode mixte, caractérisé par l'intrication ou l'alternance rapide de symptômes maniaques et dépressifs doit durer au moins deux semaines dans le DSM-IV, une semaine dans la CIM-10.

Tableau 15.VII : Critères diagnostiques de l'épisode maniaque du DSM-IV (APA, 1994)

- Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire)
- Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité suffisante :
  1. augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur ;
  2. réduction du besoin de sommeil (le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil) ;
  3. plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment ;
  4. fuite des idées ou sensation subjective que les idées défilent ;
  5. distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants) ;
  6. augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice ;
  7. engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (se lancer dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables par exemple).
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.
- La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.
- Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (une substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou une affection médicale générale (hypothyroïdie par exemple).

Le DSM-IV définit en outre deux sous-catégories de trouble bipolaire :
- trouble bipolaire I : présence ou antécédents d'un ou plusieurs EDM et au moins un antécédent d'épisode maniaque ou mixte ;
- trouble bipolaire II : présence ou antécédents d'un ou plusieurs EDM et au moins un antécédent d'épisode hypomaniaque (sans antécédents de manie ou d'épisode mixte).

Aspects développementaux

Si à partir de l'âge de 10 ans, la symptomatologie maniaque se rapproche de celle de l'adulte, des particularités cliniques sont fréquemment notées chez les enfants plus jeunes, en partie rapportées à des contraintes sociales et familiales plus marquées dans cette tranche d'âge. Deux études ont permis de préciser le tableau clinique de la manie prépubère (Wozniak et coll., 1995 ; Varanka et coll., 1988) :

- irritabilité et agressivité plus fréquentes que l'élation de l'humeur ;
- humeur labile, voire mixte ;
- fréquence des symptômes psychotiques non congruents à l'humeur ;
- évolution sub-chronique, intervalles libres peu nets avec persistance de troubles du comportement (intolérance aux frustrations, colères) ;
- fréquence des antécédents familiaux de troubles de l'humeur.

Devant un EDM de l'enfant et de l'adolescent, certains signes seraient prédictifs de l'évolution vers la bipolarité :
- la rapidité d'installation du trouble dépressif ;
- les antécédents personnels et familiaux de manie ;
- le virage de l'humeur sous traitement.

Trouble hyperactivité avec déficit attentionnel : diagnostic différentiel, prodrome ou comorbidité du trouble bipolaire ?

Le diagnostic de manie du sujet jeune est compliqué par la cooccurrence de troubles du comportement et par les similitudes cliniques entre ces deux catégories de troubles. Le diagnostic de trouble hyperactivité avec déficit attentionnel (THADA) est associé dans 90 % des cas et le trouble oppositionnel avec provocation et le trouble des conduites sont mis en évidence chez 70 % des enfants maniaques. La question d'une vulnérabilité familiale ou d'une base biologique commune à ces troubles demeure d'actualité. En dehors de la comorbidité des deux troubles, plusieurs hypothèses sont étudiées :
- l'hypothèse d'un sous-groupe de THADA constituant une forme prodromique d'hypomanie, susceptible d'évoluer vers un trouble bipolaire (Geller et Luby, 1997) ;
- l'hypothèse d'un sous-groupe de bipolaires, dont les troubles seraient précédés d'un THADA, ayant un trouble de l'humeur sévère, à début précoce, de pronostic défavorable (Biederman et coll., 1996).

Les principales différences cliniques entre manie et trouble hyperactivité avec déficit attentionnel sont résumées dans le tableau 15.VIII (d'après Vantalon, 1999).

Tableau 15.VIII : Principales différences cliniques entre manie et trouble d'hyperactivité avec déficit attentionnel (THADA) (d'après Vantalon et coll., 1999)

	Episode maniaque	THADA
Âge de début	Dès 6 ans	Dès la marche
Prodromes	Trouble des émotions	Trouble de l'attention
Evolution	Cyclique et chronique	Chronique, plusieurs années
Humeur	Euphorie et irritabilité	Sentiment de dévalorisation
Symptômes psychotiques	Parfois présents	Absents

Signes cliniques précoces et symptômes infracliniques

En l'absence d'études spécifiquement consacrées aux signes cliniques précoces des troubles de l'humeur chez le sujet jeune, nous traiterons essentiellement des symptômes infracliniques et de leurs rapports avec les troubles dépressifs avérés.

Dépressions subcliniques et démoralisation

Le terme de démoralisation a été proposé par Roberts (1987) pour qualifier une symptomatologie dépressive subclinique, généralement évaluée de façon dimensionnelle par des échelles d'autoévaluation. Les adolescents ayant une symptomatologie de ce type ont un risque accru de développer un trouble de l'humeur patent. Pour les adolescents ayant des scores de dépression élevés, l'incidence de l'EDM sur un an est de 16 % contre 6 % chez ceux n'obtenant pas de scores élevés (Clarke et coll., 1995). D'après l'étude de Roberts et coll. (1990), cette symptomatologie dépressive subclinique pourrait concerner entre 12 % et 31 % des adolescents de la population générale. La survenue d'un épisode thymique d'intensité clinique semble d'ailleurs intervenir assez rapidement après le dépistage d'un état de démoralisation - deux à trois mois après le dépistage de l'état de démoralisation dans l'étude de Clarke et coll. (1995), ce qui suggère que cet état pourrait être prodromal d'un état dépressif majeur ou d'un trouble dysthymique. Chez l'adulte, Johnson et coll. (1992) ont trouvé que le retentissement fonctionnel de ces états subcliniques était similaire à celui du trouble dépressif majeur.

Tempéraments affectifs sub-syndromiques

Les caractéristiques psychologiques et comportementales influencées par des déterminants génétiques ou constitutionnels inscrivent les individus dans des regroupements ou spectres dans lesquels une pathologie est en continuité avec un tempérament donné. Le tempérament est considéré ici comme une variante sub-syndromique de la pathologie. Ainsi, Akiskal (Akiskal et Akiskal, 1992 ; Akiskal, 1994) a décrit trois tempéraments affectifs principaux : cyclothymique, hyperthymique et dépressif qui possèdent des caractéristiques voisines des troubles francs de l'humeur. Ces tempéraments constituent, selon lui, des facteurs de prédisposition à la survenue d'un trouble thymique, le passage pouvant se faire à l'occasion de différentes situations : stress, prise de toxiques ou de certains médicaments, privation de sommeil.

Dans l'évolution des sujets cyclothymiques, Akiskal a rapporté la survenue fréquente d'un trouble bipolaire et note l'existence d'antécédents familiaux similaires à ceux des patients bipolaires. Chez certains de ces sujets cyclothymiques caractérisés par l'irritabilité, l'hyperréactivité émotionnelle et la prédominance des affects négatifs, il a isolé le tempérament irritable ou cyclothymie avec irritabilité prédominante.

Les sujets ayant un tempérament hyperthymique auraient un risque élevé d'évolution vers la bipolarité après un premier épisode dépressif (Akiskal, 1992). Tout comme les cyclothymiques, ces sujets auraient tendance à nier tout affect négatif et toute détresse émotionnelle. Leur comportement pourrait, de ce fait, favoriser certains événements tels que l'abus de stimulants, les situations de rupture affective, de perte et d'abandon, la réduction du sommeil, qui jouent un rôle dans la survenue d'épisodes dépressifs.

Au sein des troubles dépressifs d'évolution chronique, Akiskal individualise l'entité « dysthymie sub-affective » au vu des antécédents familiaux (souvent bipolaires), de la fréquence d'authentiques épisodes dépressifs et de virages maniaques induits par les antidépresseurs tricycliques. Cette entité sub-syndromique serait l'expression d'une dérégulation affective centrale au même titre que la cyclothymie et le tempérament hyperthymique. Ses caractéristiques cliniques comprennent entre autres le surinvestissement du travail. Le concept de « dysthymie sub-affective » dont le début est insidieux, antérieur à l'âge adulte, et l'évolution intermittente et chimio-sensible s'oppose à la « dysphorie caractérielle » dont le pronostic est plus péjoratif (Akiskal, 1994).

La fréquence des tempéraments affectifs décrits par Akiskal est estimée à 3 %-4 % dans la population générale, plus fréquente chez les apparentés de sujets bipolaires même prépubères, certaines études montrant, chez ces enfants, des réactions intenses et prolongées à des agents stressants mineurs (Akiskal et Mallya, 1987). Il existe une version française publiée d'un questionnaire destiné aux adultes explorant les tempéraments hyperthymiques, cyclothymiques, dépressifs et irritables (Hantouche et Akiskal, 1997).

Akiskal a élaboré plusieurs hypothèses relatives aux liens entre un fonctionnement affectif particulier et la survenue de troubles du spectre dépressif (Akiskal, 1994) :

- le tempérament dysthymique ou dépressif sous-tendrait les doubles dépressions à début précoce ;
- le tempérament hyperthymique sous-tendrait les dépressions pseudo-unipolaires de début plus tardif ;
- la cyclothymie prédisposerait aux cycles rapides ;
- le tempérament irritable favoriserait les dépressions « hostiles » ;
- un état mixte se manifesterait lorsqu'un état maniaque se produit à partir d'un tempérament dépressif.

Selon cet auteur, les tempéraments affectifs interviendraient dans la vulnérabilité aux troubles de l'humeur alors que les troubles de la personnalité définis selon le DSM-IV ainsi que les traits comportementaux tels que la rigidité et l'impulsivité témoigneraient plutôt de difficultés adaptatives secondaires.

Des études longitudinales comprenant l'évaluation des tempéraments affectifs en population générale ou chez des individus « à risque » sont nécessaires pour étayer les hypothèses formulées par Akiskal.

Vulnérabilité dépressive

L'apparition d'un trouble dépressif majeur est attribuée à la conjonction d'une vulnérabilité individuelle et/ou familiale et de facteurs précipitants tels que des événements de vie adverses.

Selon le modèle de vulnérabilité conditionnelle, celle-ci ne s'exprime que si le sujet est confronté à des conditions environnementales particulières (stress, événements de vie...). Dans le modèle de vulnérabilité additive, il s'agit d'une dimension allant de la résilience à la susceptibilité vis-à-vis du trouble.

Risque dépressif familial

De nombreuses études ont montré que les enfants de parents déprimés récurrents (unipolaires et bipolaires) avaient un risque accru d'EDM (Weissman et coll., 1988 ; Orvaschel, 1990). Ce risque apparaît d'autant plus élevé que le début des manifestations dépressives des parents était précoce : dans l'étude de Weissman et coll. (1988), le risque d'EDM chez les enfants de parents dont le début des troubles était précoce (avant 20 ans) était 1,5-1,7 fois supérieur aux enfants de parents dont le début des troubles était plus tardif. Le risque accru de trouble dépressif existe d'ailleurs chez l'enfant que le parent soit traité ou non. Des études longitudinales confirment la fréquence plus importante des EDM chez les enfants de déprimés uni- ou bipolaires, mais également un risque accru pour d'autres troubles : troubles du comportement perturbateur, troubles anxieux, abus de substances (Weissman et coll., 1992). Dans cette population, les difficultés interpersonnelles, l'échec scolaire et une faible estime de soi sont également plus fréquents que chez les témoins (Downey et Coyne, 1990). Par ailleurs, d'autres troubles mentaux parentaux sont également associés à l'EDM de l'enfant et de l'adolescent : c'est le cas de certains troubles anxieux (trouble panique et phobique), l'alcoolisme, les abus de substance et le trouble des conduites (Doyen et coll., 1997).

Les mécanismes du risque dépressif familial sont complexes et associent des effets directs et indirects, ces derniers pouvant par exemple être médiés par l'environnement familial. Les études d'agrégation familiale, de jumeaux et d'adoption suggèrent que les troubles dépressifs ont, au moins en partie, une base génétique. Un tiers de la variance de la symptomatologie dépressive des adolescents est expliqué par des facteurs génétiques (Rende, 1993). Cependant, l'agrégation familiale des troubles dépressifs pourrait également être le fait de facteurs indirects : une adversité familiale engendrée par la psychopathologie parentale, une prédisposition aux événements de vie (Goodyer, 1995). Deux facteurs psychosociaux sont souvent retrouvés dans les familles où l'un des parents a un trouble de l'humeur : la discorde conjugale et l'inadaptation des pratiques éducatives (Beardslee et coll., 1993). L'environnement familial, la psychopathologie du conjoint et l'adaptation sociale ont été analysés conjointement aux effets de la dépression récurrente à début précoce

chez l'un des parents dans l'étude de Warner et coll. (1995). Ils confirment l'augmentation du risque d'EDM chez les enfants de parents ayant une dépression récurrente (alors que, dans leur échantillon, cette augmentation n'est pas mise en évidence chez les enfants de parents ayant eu un seul épisode dépressif). Un abus d'alcool chez le conjoint augmente également le risque d'EDM chez l'enfant, surtout si une dépression récurrente existe déjà chez l'autre parent. D'autres auteurs soulignent également l'impact délétère sur l'enfant des troubles mentaux multiples chez les parents, qui pourraient être aggravés par un isolement social (Merikangas et coll., 1988). Par rapport aux enfants de mères ayant une maladie somatique chronique, les enfants de mères déprimées ont plus de cognitions négatives, une estime de soi plus faible et plus fréquemment un style d'attributions dépressif.

Dans l'étude de Warner et coll. (1995), la dysthymie n'est pas associée à la psychopathologie familiale, mais à un environnement familial chaotique. Dans le groupe contrôle (enfants de parents sans trouble mental), c'est le fonctionnement social de la famille qui est relié au risque d'EDM chez l'enfant.

Tempérament et vulnérabilité dépressive

La notion de tempérament fait référence aux variations interindividuelles de réactivité et de comportement, à base biologique, héritables et relativement stables dans le temps. L'étude des traits de tempérament permet une approche dimensionnelle de la vulnérabilité aux troubles dépressifs (mais non des troubles affectifs eux-mêmes). Ainsi, la valeur prédictive du trait vis-à-vis de la survenue d'un trouble affectif chez un individu donné ou dans une partie de la population est négligeable. Dans une optique de prévention, il est surtout nécessaire de connaître les conditions développementales qui sous-tendent l'expression clinique d'une vulnérabilité constitutionnelle.

La complexité des liens entre tempérament et psychopathologie est illustrée par Rothbart et coll. (1995) qui décrivent 14 interactions possibles dont les plus souvent citées sont :

- le trait de tempérament comme prédisposition vis-à-vis d'un trouble ;
- la psychopathologie résultant de l'interaction entre la personnalité des parents et celle de l'enfant (modèle du « *goodness of fit* ») ;
- le trait de tempérament influençant la survenue d'événements de vie ;
- le tempérament modifiant l'impact des événements de vie ;
- trait et trouble ayant une base génétique commune.

Chez l'adulte, des études longitudinales et familiales ont permis d'identifier des *patterns* de traits de tempérament prémorbides des troubles dépressifs récurrents : le névrosisme ou trait névrotique associant une labilité émotionnelle et une moindre résistance au stress, fréquemment retrouvé dans les études longitudinales menées en population générale (pour revue Purper-Ouakil et Guelfi, 1999).

Chez l'enfant, Buss et Plomin (1984) ont proposé un modèle de tempérament fondé sur trois dimensions : l'émotionnalité, l'activité et la sociabilité (modèle EAS). L'émotionnalité, dimension proche du trait névrotique, se réfère à une réactivité émotionnelle intense. L'activité comprend l'intensité et la fréquence des réponses motrices. La sociabilité est définie comme la tendance à rechercher la présence d'autrui. La timidité, quant à elle, est définie comme une tension devant l'étranger.

Les troubles dépressifs majeurs chez les enfants d'âge scolaire ont été associés à des niveaux élevés d'émotionnalité et des niveaux intermédiaires d'activité et de sociabilité (Goodyer et coll., 1993). Cent quatre-vingt-treize sujets de 11 à 16 ans ont participé à cette étude ; parmi ceux-ci, 19 (16 filles, 3 garçons) répondaient aux critères de dépression majeure selon le DSM-III-R. Les résultats montrent une corrélation significative entre un score élevé d'émotionnalité et l'existence d'un trouble dépressif chez les filles, ce qui n'est pas le cas pour les garçons. La même évaluation réalisée un an plus tard montre que les sujets ayant développé un trouble dépressif dans l'intervalle avaient tendance à avoir initialement des scores d'émotionnalité élevés.

Le rôle de l'émotionnalité dans la survenue de troubles anxieux et/ou dépressifs a aussi été avancé par Rende (1993) au terme d'une étude longitudinale chez 164 enfants de 1 à 7 ans. Des scores élevés d'émotionnalité chez les garçons et les filles ainsi que des scores bas de sociabilité chez les filles sont prédictifs de scores élevés d'anxiété et de dépression à 7 ans. L'émotionnalité de la petite enfance explique 4 % de la variance des troubles internalisés chez les garçons et 9 % chez les filles.

Caspi et coll. (1996) ont évalué le tempérament de 1 037 enfants et étudié leur devenir à l'âge adulte. Dans cette population, une inhibition marquée à l'âge de 3 ans était prédicitive de l'existence de troubles dépressifs à l'âge de 21 ans (OR = 2,2 $p < 0,01$ 95 % CI 1,2-3,9).

Certaines études ont été réalisées dans la fratrie d'enfants traités pour des troubles anxieux ou dépressifs. Dans cette population, la probabilité d'un diagnostic psychiatrique est trois fois plus élevée qu'en population générale. Une forte émotionnalité est associée à un risque élevé de troubles psychiatriques, quelle que soit la nature de ceux-ci (Kelvin et coll., 1996). Dans la population d'apparentés ainsi que dans le groupe contrôle issu de la population générale, une forte émotionnalité est associée à une comorbidité élevée et, plus spécifiquement, aux diagnostics de dysthymie et d'anxiété de séparation.

Plusieurs arguments existent donc pour impliquer l'existence d'une forte émotionnalité (et à un moindre degré une faible sociabilité et une forte inhibition) dans la survenue de troubles anxieux ou dépressifs. Cette vulnérabilité non spécifique aux troubles du spectre anxieux et dépressifs pourrait être médiée par différentes variables telles que le sexe et certains facteurs tels que le support social, l'estime de soi et le contexte environnemental (Windle, 1992).

Les données actuelles ne permettent pas de conclure quant aux mécanismes de causalité.

Traits cognitifs, relations interpersonnelles et vulnérabilité dépressive

Des facteurs autres que la présence de certains traits de tempérament peuvent être impliqués dans la vulnérabilité dépressive.

Schémas cognitifs dysfonctionnels

Les différentes théories cognitives de la dépression ont en commun de souligner le rôle des cognitions dans la genèse des réactions émotionnelles. Selon la théorie cognitive de Beck (1983), l'existence de schémas ou attitudes cognitives dysfonctionnelles est un facteur de risque dépressif acquis au cours du développement à la faveur d'expériences négatives précoces. Ces schémas cognitifs, souvent latents, sont réactivés par de nouveaux événements traumatisants ; cette réactivation s'accompagne de cognitions négatives du moi, du monde et du futur (triade cognitive) et de « pensées automatiques » entraînant une distorsion de la réalité sous la forme d'erreurs d'interprétation et de jugement.

Bien que l'existence d'attitudes cognitives dysfonctionelles soit généralement reconnue au cours de l'état dépressif et impliquée dans l'évolution sous traitement et la fréquence des rechutes dépressives, voire dans la chronicisation des troubles, les études prospectives visant à étayer le modèle de vulnérabilité ont donné des résultats variables.

Barnett et Gotlib (1988) ont mené une étude sur trois mois dans une population d'étudiants. Ni les scores d'attitudes dysfonctionnelles ni leur interaction avec les événements de vie n'étaient prédictifs des scores de dépression. Hammen et coll. (1990) ont montré que l'existence d'attitudes cognitives dysfonctionnelles chez des enfants « à risque », de parents uni- ou bipolaires, augmentait le risque de dépression dans les suites d'événements de vie négatifs. Les principales limites de ces études sont la faible durée du suivi, la difficulté de réactiver des schémas cognitifs dont certains semblent latents et le problème de la catégorisation des événements de vie qui peut parfois apparaître comme arbitraire.

Résignation apprise et désespoir

Le modèle de résignation apprise (*learned helplessness*) est un modèle issu des théories de l'apprentissage et du conditionnement social qui se caractérise par un déficit de réaction face à un événement source de stress (Seligman et Ovemaier, 1967). Il concerne les niveaux émotionnel, motivationnel et cognitif du fonctionnement psychique et résulte du sentiment qu'il n'existe pas de solution efficace pour éliminer la source de stress. La résignation apprise se définit donc comme la résultante d'expériences répétées d'insuccès entraînant l'abandon des efforts. Dans ce modèle, le facteur de vulnérabilité dépressive

consiste en l'attribution de causalité entre un événement (facteur de stress) et sa conséquence (résignation). Les relations entre facteurs de stress et dépression ont fait l'objet de différentes études qui montrent que les facteurs de stress rendent compte de 5 % à 20 % de la variance des troubles dépressifs (Robinson, 1995). Ces données indiquent l'existence de processus plus complexes qui ont donné lieu à des reformulations successives de la théorie de la résignation apprise. Plusieurs variables susceptibles de moduler les interactions stress-détresse chez l'adulte et le sujet jeune ont été décrites : l'estime de soi, les distorsions cognitives, l'anticipation négative de l'avenir, le style d'attribution et le lieu de contrôle. L'introduction de concept de lieu de contrôle, issu des travaux de Rotter (1966), est à la base d'une première modification de la théorie par Abramson et coll. (1978). Il se réfère au degré de maîtrise que le sujet perçoit par rapport à son environnement. L'existence d'un lieu de contrôle interne a été reliée à l'existence d'affects positifs alors qu'un lieu de contrôle externe a été relié aux affects négatifs. De la même façon, un style d'attribution négatif (le fait d'attribuer les événements négatifs à des facteurs internes et stables et les événements positifs à des facteurs externes) a été relié à l'existence d'une symptomatologie dépressive chez l'enfant et l'adolescent (Asarnow et Bates, 1988).

Dans une reformulation ultérieure de la théorie, Abramson et coll. (1989) postulent que les cognitions négatives constituent une vulnérabilité susceptible d'interagir avec les événements de vie adverses pour déclencher et maintenir une symptomatologie dépressive. Le concept central de cette théorie est celui de désespoir (*hopelessness*) qui associe des attentes négatives (le pire va arriver) à un sentiment d'impuissance (*helplessness*) (je ne peux rien faire pour changer la situation). Le désespoir serait une condition suffisante pour la survenue de la dépression. Un style d'attribution négatif contribuerait à la survenue de l'état de désespoir seulement si le sujet est confronté à un événement de vie adverse.

Metalsky et coll. (1993) ont testé ce modèle de vulnérabilité dans une population d'étudiants, chez lesquels étaient évalués l'estime de soi, le style d'attribution, la résignation, les affects dépressifs, et ce avant et durant quatre jours après réception des résultats de leurs examens semestriels. Les interactions entre l'échec aux examens, le style d'attribution et une faible estime de soi étaient prédictives d'affects négatifs prolongés.

Dans une méta-analyse des études consacrées au style d'attribution dans la dépression, Joiner et Wagner (1995) montrent que le style d'attribution négatif est associé à la dépression (dimensionnelle et catégorielle). Il y a également des arguments en faveur de la valeur prédictive de ce style cognitif vis-à-vis de la dépression. En revanche, l'hypothèse de vulnérabilité latente, selon laquelle les styles cognitifs deviendraient dépressogènes seulement lors de l'expérience d'événements de vie adverses n'est pas établie, les résultats des études étant variables.

Estime de soi

L'intérêt pour l'estime de soi et les relations entre un trouble de l'estime de soi et une vulnérabilité dépressive s'est développé au début des années quatre-vingt-dix. L'étude réalisée par Aro (1994) sur les facteurs de risque et de protection à l'égard des troubles dépressifs a porté sur 2 269 élèves évalués à 16 ans et à 22 ans par le questionnaire de dépression de Beck et une échelle d'estime de soi. Une symptomatologie dépressive a été mise en évidence chez 10 % des sujets à l'âge de 22 ans. Une mauvaise estime de soi à 16 ans a été identifiée comme trait prédictif de la survenue de dépression à 22 ans. Le soutien social intervient dans cette population comme facteur de protection puisqu'il diminue le risque de survenue d'une symptomatologie dépressive chez les adolescents rapportant une faible estime de soi à 16 ans.

Relations interpersonnelles

Les conceptualisations les plus récentes de la vulnérabilité dépressive incluent, aux côtés des facteurs affectifs et cognitifs, les relations interpersonnelles (Hammen et Rudolph, 1996). Le rôle des relations interpersonnelles dans la vulnérabilité dépressive est particulièrement central dans le modèle comportemental de Lewinsohn (1974), selon lequel le manque de renforcements externes et le déficit de compétence sociale créent une condition favorable pour l'apparition de troubles dépressifs. Plusieurs études soulignent l'importance des aspects de communication sociale dans les symptômes dépressifs de l'enfant et de l'adolescent selon une modalité bidirectionnelle. En effet, l'existence de troubles de la communication familiale et dans le groupe des pairs (Goodyer et coll., 1990) est prédictive de la survenue d'un trouble dépressif alors que la symptomatologie dépressive elle-même interfère avec le fonctionnement social et peut provoquer ou accentuer des réactions négatives de la part des pairs (Rudolph et coll., 1994). Le manque de support social et les difficultés de communication, notamment le rejet par les pairs, interagissent également avec des facteurs cognitifs tels que l'estime de soi (Cole et Turner, 1993) et le sentiment d'incompétence (Harter et coll., 1992 ; Rudolph et coll., 1997).

Pour généraliser ces résultats à l'état dépressif clinique, d'autres études sont nécessaires, puisque la plupart des travaux sur les facteurs de vulnérabilité cognitive concernent les affects dépressifs identifiés en population non clinique de façon dimensionnelle. De plus, même si l'existence de cognitions dépressives et d'une altération du fonctionnement interpersonnel a été montrée chez le jeune déprimé, les relations de causalité et leur rôle dans la modulation de la relation stress-détresse ne sont pas encore clairement établis.

Rôle des événements de vie dans la constitution des traits cognitifs

La plupart des modèles de vulnérabilité dépressive mettent l'accent sur le rôle des événements de vie dans la constitution de la personnalité « à risque ».

Une distinction est généralement établie entre les événements traumatiques précoces et tardifs ; les premiers étant considérés comme des facteurs de risque et les seconds comme des facteurs précipitants de la survenue d'une pathologie dépressive. Parmi les événements traumatiques précoces, les plus étudiés ont été les expériences de perte réelle ou symbolique, de maltraitance physique et/ou sexuelle. Le rôle de la perte précoce d'un parent dans la survenue de troubles dépressifs a donné lieu à de nombreux travaux dont la portée est cependant limitée par des difficultés méthodologiques et des résultats hétérogènes ; la plupart reposent sur un recueil rétrospectif des informations. Une méta-analyse (Patten, 1991) a permis d'estimer que la perte de la mère avant 11 ans doublait le risque de survenue d'un trouble dépressif. La spécificité des relations entre deuil et trouble dépressif n'est pas établie puisque la vulnérabilité semble concerner des aspects divers de la psychopathologie. De plus, tous les sujets ayant vécu des pertes ou des séparations prolongées ne développent pas de troubles dépressifs. L'association de plusieurs expériences de perte ou de séparation, tout comme une vulnérabilité perçue, associée à l'événement (Patten, 1991), auraient une meilleure valeur prédictive vis-à-vis de la survenue de troubles dépressifs au cours du développement. Plus que la perte parentale elle-même, c'est l'altération des soins parentaux consécutifs à la perte qui pourrait être en cause. Les études rétrospectives réalisées chez des sujets déprimés mettent d'ailleurs en évidence la fréquence des antécédents de dysfonctionnements dans les relations parents-enfants (Parker et coll., 1995). Ces anomalies concernent aussi bien des attitudes de rejet et une carence d'affection que des comportements de surprotection et de vigilance anxieuse. Elles sont souvent associées à l'existence d'un trouble dépressif chez les parents et semblent responsables d'une vulnérabilité générale à la psychopathologie plutôt qu'à un risque spécifiquement dépressif (Parker et coll., 1995 ; Doyen et coll., 1997).

Le rôle des liens précoces qui s'établissent entre les parents et leurs enfants est développé dans la théorie de l'attachement de Bowlby (1980). Armsden et coll. (1990) mettent en évidence des perturbations des relations d'attachement précoces chez les jeunes déprimés. Les interactions précoces sont impliquées par différents auteurs dans le développement des capacités d'intégration et de régulation émotionnelle de l'enfant (Hofer, 1994).

Certains auteurs ont mis en relation l'altération de l'estime de soi et l'existence de difficultés relationnelles avec les expériences traumatiques précoces (Andrews et Brown, 1993). L'existence de difficultés relationnelles (avec les pairs ou les proches) augmenterait le risque de survenue d'une symptomatologie dépressive dans les suites d'un événement traumatique précipitant, s'accompagnant d'un vécu d'impuissance. L'impact de ces facteurs de risque serait médié par l'altération de l'estime de soi.

Parmi les événements traumatiques précoces, les expériences de maltraitance sont l'objet d'une attention croissante. La fréquence des troubles dépressifs

chez les enfants victimes de maltraitance physique et/ou sexuelle a été soulignée par plusieurs études ; la prévalence de troubles dépressifs est de 20 % dans cette population (Famularo et coll., 1992). Cependant, le risque concerne aussi d'autres pathologies telles que l'état de stress post-traumatique et les troubles des conduites (Doyen et coll., 1997).

Si le rôle de certains événements de vie précoces semble significatif, bien que non spécifique, vis-à-vis de la survenue de troubles dépressifs, il est actuellement nécessaire de préciser leur impact en fonction des caractéristiques des individus et de leur environnement familial et social qui interviennent dans la modulation de la relation stress-détresse. De plus, certains événements de vie précoces qui ne sont pas immédiatement responsables de troubles dépressifs sont cependant susceptibles de jouer un rôle dans la survenue de troubles de l'humeur plus tard au cours du développement.

Dépistage et prévention des troubles dépressifs chez le sujet jeune

Le retentissement psychosocial et l'évolution parfois chronique ou récurrente des troubles de l'humeur chez l'enfant et l'adolescent incitent à prévenir le développement de ces troubles et le cas échéant à les dépister très précocement.

Dépistage des troubles dépressifs cliniques et subcliniques

Au vu des connaissances actuelles, la plupart des facteurs impliqués dans la vulnérabilité dépressive, tels que les traits de tempérament, ont une valeur prédictive faible vis-à-vis des troubles dépressifs ; évalués isolément, ils n'offrent pas d'intérêt pour le diagnostic précoce de troubles de l'humeur.

Les facteurs de risque les plus régulièrement cités dans le cadre des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent sont les suivants :
- l'existence d'une symptomatologie dépressive subclinique ;
- l'existence d'antécédents familiaux de dépression ou d'un autre trouble mental surtout chez les apparentés de premier degré ;
- des conditions psychosociales défavorables, un stress chronique ;
- l'existence d'autres troubles psychiatriques susceptibles de se compliquer de dépression (troubles anxieux, troubles du comportement perturbateur).

Une étude longitudinale sur quatre ans a examiné les variables prédictives des troubles dépressifs chez l'enfant et l'adolescent (Beardslee et coll., 1996). Les meilleurs prédicteurs parmi les paramètres étudiés, étaient le nombre total de troubles mentaux (non thymiques) chez les parents, la durée cumulée des épisodes dépressifs majeurs chez les parents et le nombre de troubles mentaux antérieurs à l'évaluation chez l'enfant. Le risque relatif de trouble de l'humeur

dans les quatre ans du suivi double lorsque plusieurs de ces prédicteurs sont présents (tableau 15.IX).

Tableau 15.IX : Prédicteurs des troubles dépressifs (EDM) chez l'enfant et l'adolescent (d'après Beardslee et coll., 1996)

Variables	Nombre de sujets	Développeront un EDM (%)
Trouble mental parent (non thymique)		
Aucun	58	12
Au moins un	81	32
EDM parent		
Aucun	89	18
Au moins un	50	34
Trouble mental enfant		
Aucun	62	16
Au moins un	77	30
Combinaison (somme des indicateurs)		
Aucun	27	7
1	38	18
2	52	25
3	22	50

Le rôle des symptômes dépressifs chroniques d'intensité modérée, soit subcliniques, soit s'intégrant dans un trouble dysthymique, dans la survenue des épisodes dépressifs majeurs est également souligné par différentes études. Chez l'enfant et l'adolescent, l'évolution du trouble dysthymique est marquée par la survenue d'EDM dans 75 % des cas à cinq ans (Kovacs et coll., 1994). De même, chez les sujets ayant des scores de dépression élevés à l'autoévaluation, une augmentation d'incidence des EDM est rapportée dans l'année qui suit l'évaluation (Lewinsohn et coll., 1988).

Keller et coll. (1991) ont montré que seul un quart des enfants et adolescents ayant un trouble dépressif bénéfice d'un traitement quel qu'en soit le type. Ces résultats soulignent l'importance du dépistage des formes subcliniques, mais également des formes cliniques de dépression qui demeurent largement sous-évaluées et sous-traitées, en particulier chez les sujets jeunes.

Instruments d'évaluation de la dépression applicables au dépistage

La procédure actuellement la plus employée pour le dépistage des troubles dépressifs dans de grands échantillons comprend deux étapes :

- une étape de dépistage par autoquestionnaires qui ont l'avantage d'être courts et simples à utiliser ;

- une étape permettant d'aboutir à un diagnostic et qui comprend un entretien diagnostique structuré ou semi-structuré.

Autoquestionnaires

Les questionnaires d'autoévaluation apprécient le vécu dépressif de l'enfant. Ils se présentent sous la forme d'items mesurant les symptômes dépressifs et sont proposés par écrit. Leur utilisation est en général difficile avant 7 ans. S'ils peuvent être appliqués au dépistage de sujets « à risque », ces instruments ne permettent en aucun cas de poser un diagnostic de trouble dépressif. Leurs corrélations avec les diagnostics cliniques est imparfaite.

Le *Children depression inventory* (CDI) (Kovacs et Beck, 1977) est un questionnaire adapté du *Beck depression inventory* (BDI) (Beck, 1961) de 27 items destiné aux 7-17 ans. Les items sont cotés de 0 à 2 selon leur sévérité et correspondent à l'état du sujet pendant les deux semaines précédant l'évaluation. Le CDI aide à identifier les enfants déprimés en population générale et permet d'apprécier l'évolution sous traitement. La concordance entre les scores du CDI et les critères diagnostiques du DSM-III-R est satisfaisante (Costello et Angold, 1988). Un score seuil de 19 permet d'identifier correctement 88 % de patients hospitalisés pour dépression et 90 % des témoins (Friedman et Butler, 1979). En population clinique, la valeur discriminante du CDI est moindre ; les scores des enfants déprimés et des enfants ayant une psychopathologie non thymique sont équivalents (Asarnow et Carlson, 1985). Le CDI évaluerait donc une dimension psychopathologique au sens large plutôt que la dépression. Le CDI est traduit en français et utilisé dans les études de suivi sous traitement. Une version pour les parents comprend une partie descriptive (27 items) et une partie destinée à évaluer la façon dont l'enfant est perçu par les parents (8 items) (Carlson et Cantwell, 1979).

Le *Beck depression inventory* (BDI) (Beck et coll., 1961) est un inventaire de dépression de 21 items destiné à l'adulte et également appliqué à l'adolescent. Chez l'adolescent en population non clinique, ses propriétés psychométriques sont satisfaisantes. Un score de 16 ou plus est un indicateur de dépression majeure dans ce type d'échantillon, alors que des scores compris entre 10 et 15 indiquent une symptomatologie dépressive légère à modérée (Barrera et Garrison-Jones, 1988). En revanche, la valeur discriminante de l'instrument en population clinique est variable selon les études. Dans un échantillon d'adolescents ayant des troubles psychiatriques, le BDI permet de classer correctement 81 % des déprimés majeurs avec 14 % de faux positifs et 5 % de faux négatifs (Strober et coll., 1981). Une nouvelle adaptation du BDI, le BDI-II a été élaborée pour correspondre aux critères diagnostiques du DSM-IV (Beck et coll., 1996). Les premières données de validation indiquent des propriétés psychométriques satisfaisantes, mais la valeur discriminante de l'échelle n'a pas fait l'objet d'études en population générale (Steer et coll., 1998).

La *Center for epidemiological studies depression scale* (CES-D) (Radloff et Locke, 1986) est un autoquestionnaire de 20 items développé chez l'adulte et appliqué chez l'adolescent dans un objectif de dépistage de la symptomatologie dépressive en population générale. Les items sont cotés de 0 à 3 selon leur intensité dans la semaine écoulée. Un score égal ou supérieur à 16 serait en faveur d'un trouble dépressif. La capacité de discrimination est correcte, même en population clinique, mais le seuil de sensibilité varie avec le sexe, la comorbidité psychiatrique ou somatique. La CES-D a été traduite en français et utilisée en population adolescente où la capacité de discrimination diffère selon le sexe, les manifestations dépressives étant plus facilement identifées chez les garçons (Bailly et coll., 1992a et b). Une version destinée à des sujets âgés de 9 à 16 ans a été dérivée de la CES-D. La CES-DC (*Center for epidemiological studies depression scale for children*) (Faulstich et coll., 1986) est également un instrument de dépistage en population générale. En population clinique, la CES-DC ne permet pas de différencier les enfants déprimés de ceux qui on un trouble mental non thymique.

Robert et coll. (1991) ont comparé le BDI et la CES-D en termes de concordance par rapport aux diagnostics cliniques de trouble dépressif majeur et de trouble dysthymique dans un échantillon d'adolescents issu de la population générale. Pour les épisodes actuels, la sensibilité et la spécificité des deux instruments sont satisfaisantes, mais la sensibilité diminue pour les épisodes passés. Les deux échelles détectent bien les vrais positifs (les faux négatifs sont rares), mais les vrais négatifs sont moins bien identifiés (les faux positifs sont nombreux). Les valeurs prédictives négatives sont plus élevées que les valeurs prédictives positives (tableau 15.X). Lorsque des scores au-dessus du seuil sont obtenus au cours de deux passations à dix jours d'intervalle, la valeur prédictive positive augmente. Pour l'ensemble des sujets, la concordance entre BDI et CES-D est de 87,8 % dont 77,6 % de vrais positifs. Le BDI identifie moins de faux positifs que la CES-D. Des formes à 4 items des deux échelles peuvent être utilisées sans diminution significative des valeurs prédictives.

Le *Mood and feelings questionnaire* (MFQ) (Costello et Angold, 1988) possède une échelle à 33 items développée pour le dépistage des adolescents et enfants déprimés en population générale qui évalue les critères DSM-III-R et CIM-10 au cours des deux semaines précédentes. Le MFQ est utilisable entre 8 et 18 ans. Les items sont cotés sur une échelle de 3 points. Un score supérieur à 29 pour la version enfant est évocateur de dépression majeure. Une version parents (MFQ-P) (score-seuil de 25) et une version courte à 11 items ont été adaptées. En population clinique, la proportion de faux négatifs est relativement élevée avec une spécificité supérieure à la sensibilité (89,7 % *versus* 59,2 % pour la version enfant) (Kent et coll., 1997).

Questionnaires en images

Le Dominic-R (Valla et coll., 2000) est un questionnaire en images informatisé destiné aux enfants âgés de 6 à 11 ans. Le stimulus visuel est complété par

Tableau 15.X : Prédiction du diagnostic de trouble dépressif (EDM) et de dysthymie avec les autoquestionnaires BDI et CESD (d'après Roberts et coll., 1991)

	Valeur (%)	
	BDI	CESD
EDM		
Sensibilité	83,7	83,7
Spécificité	80,9	75,2
VPP	10,2	8
VPN	99,5	99,4
Trouble dysthymique		
Sensibilité	88,9	77,8
Spécificité	79,6	74
VPP	2,3	1,6
VPN	99,9	99,8

BDI : *Beck depression inventory ;* CES-D : *Center for epidemiological studies depression scale ;* VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

une information auditive et écrite. La version informatisée permet de dépister les phobies, l'anxiété de séparation et généralisée, les troubles dépressifs et dysthymiques, l'hyperactivité avec déficit attentionnel, le trouble oppositionnel et le trouble des conduites. La fiabilité test-retest et la validité externe vis-à-vis du diagnostic clinique sont satisfaisantes.

Entretiens diagnostiques

Dans les entretiens structurés, les questions sont précises et à choix forcé ce qui permet de limiter la discordance interjuges.

Issu du *Diagnostic interview schedule*, le *Diagnostic interview schedule for children-revised* (DISC-R) (Shaffer, 1988) existe en version enfants et parents (264 items chacun). Il s'adresse aux enfants de 6 à 17 ans. Le DISC-R et sa version précédente le DISC sont traduits en français, mais non validés. Les études de validation anglo-saxonnes montrent que la validité et la fiabilité de l'instrument sont insuffisantes chez l'enfant, meilleures chez l'adolescent.

Le *Diagnostic interview of children and adolescents* (DICA) (Herjanic et Campbell, 1977) comprend 900 questions disponibles en version parents et enfants et est utilisable de 6 à 17 ans avec des items adaptés à l'âge de développement. Comparé aux autres entretiens diagnostiques, la validité du DICA semble moins bien établie.

Le *Children's interview for psychiatric syndromes* (ChIPS) (Weller et coll., 2000) est un entretien structuré destiné aux enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans, se référant au diagnostic DSM-IV et permettant une évaluation de l'adaptation sociale. Il existe une version parents et une version enfants. La durée de

passation est relativement modérée comparée aux autres instruments de ce type (50 minutes chez des patients hospitalisés, 20 minutes en population générale).

Les entretiens semi-structurés sont destinés au recueil des informations par un clinicien et génèrent des diagnostics fiables. La formulation des questions est indicative, ce qui permet une approche plus libre que les entretiens hautement structurés. La durée de passation des entretiens à visée diagnostique varie entre 60 et 120 minutes.

La version la plus récente des *Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children* (Kiddie-SADS) (Puig-Antich et Chambers, 1978) et *Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version* (K-SADS-PL) permet des diagnostics selon les critères du DSM-IV et sur la vie entière ; elle est traduite en français, mais non validée. Elle comporte un entretien de dépistage et cinq suppléments pour le diagnostic des troubles. L'entretien est réalisé avec les parents puis l'enfant ou l'adolescent. L'échelle de dépression de la K-SADS a une consistance interne et une fidélité test-retest et interjuges satisfaisante (Chambers et coll., 1985 ; Kaufman et coll., 1997).

L'*Interview schedule for children* (ISC) (Kovacs, 1985) est un entretien destiné aux enfants âgés de 8 à 17 ans et générant des diagnostics DSM-III-R. Peu de données de validation sont disponibles sur cet instrument.

Le *Children assessment schedule* (CAS) (Hodges et coll., 1982) est un entretien semi-structuré destiné à trois catégories d'âge (5-7 ans, 7-12 ans, 13-16 ans), particulièrement intéressant pour les enfants prépubères. Les données de validation sont satisfaisantes pour les troubles dépressifs et la concordance avec la K-SADS est bonne (Hodges et coll., 1990).

Le *Child and adolescent psychiatric assessment* (CAPA) (Angold et Costello, 2000) est un entretien semi-structuré dérivé de la K-SADS, mais destiné à explorer un plus grand nombre de symptômes et utilisable de 9 à 17 ans. La durée de passation est d'une heure pour les parents et les enfants. En dehors des symptômes psychiatriques, le CAPA permet aussi d'évaluer le retentissement psychosocial et le fonctionnement familial. La fidélité test-retest est comprise entre 0,55 (pour le trouble des conduites) et 1,00 (pour l'abus de substances psychoactives). Des versions pour le jeune adulte et l'enfant préscolaire, ainsi qu'un instrument de dépistage dérivé du CAPA sont en cours d'élaboration.

Évaluation de programmes de prévention

Lorsque le début des troubles est difficile à dater, comme c'est le cas dans la dépression, la distinction entre prévention primaire et intervention précoce est imprécise. Des symptômes dépressifs d'intensité légère ou modérée évalués de façon dimensionnelle peuvent être à la fois facteurs de risque et signes précoces d'un trouble dépressif patent.

Des programmes destinés à prévenir l'accentuation d'une symptomatologie dépressive chez des enfants et adolescents ont été développés à partir d'interventions cognitivo-comportementales initialement destinées à de jeunes déprimés.

Beardslee et coll. (1993) ont étudié l'intérêt de programmes de prévention chez des familles dont au moins un des parents avait un trouble dépressif. Ils ont comparé un programme de prévention à base cognitive et une information de deux séances d'une heure sur les troubles de l'humeur et leur retentissement familial. Bien que les deux groupes se soient déclarés satisfaits de l'aide reçue, les bénéfices étaient plus importants dans le groupe ayant participé au programme cognitif. Ce programme, centré sur la parentalité et les interactions parents-enfants, vise une meilleure compréhension de l'expérience dépressive par la famille et les enfants en particulier. Il s'accompagne d'une information concernant les facteurs de vulnérabilité, mais aussi de résilience associés aux troubles dépressifs et identifiables chez les enfants. Des entretiens avec le ou les enfants seuls et en présence des parents cherchent à prévenir les problèmes émotionnels et de comportement qui peuvent se manifester en réaction à la dépression d'un parent. En effet, l'enfant peut attribuer des interprétations erronées à une symptomatologie dépressive présente chez l'un ou l'autre de ses parents. Par exemple, l'anhédonie ou l'asthénie sont souvent comprises par l'enfant comme un rejet ou un désintérêt. L'enfant s'attribue souvent aussi la responsabilité des troubles. Les tentatives d'autonomisation peuvent également être vécues avec culpabilité. Au cours des entretiens, les parents sont encouragés à développer la résilience de leurs enfants.

Chez les enfants et adolescents chez lesquels une symptomatologie dépressive subclinique est mise en évidence par autoévaluation, différentes études ont été menées. Jaycox et coll. (1994) ont évalué l'effet d'une intervention de prévention organisée en milieu scolaire et destinée à des enfants obtenant des scores élevés de dépression. Ce programme combinant l'apprentissage de techniques cognitives de résolution de problèmes et de stratégies de communication sociale était associé à une réduction significative des scores de dépression persistant deux ans après l'intervention.

Clarke et coll. (1995) ont étudié un programme similaire dans la perspective de prévention d'un trouble dépressif catégoriel. Après exclusion des sujets ayant un trouble de l'humeur patent, les adolescents ayant des scores élevés à la CES-D ont été randomisés en deux groupes, l'un bénéficiant du programme de prévention, l'autre étant libre de poursuivre ou d'initier une démarche de soin quelconque. Le programme, adapté d'une intervention destinée aux adolescents déprimés (*Adolescent coping with depression course*, Clarke et coll., 1990), a comme objectifs le développement des capacités d'ajustement au stress (ou *coping*), la diminution des cognitions dépressives et des croyances irrationnelles. Les modalités comprennent trois séances hebdomadaires pendant cinq semaines au cours desquelles sont utilisés des débats et des jeux de rôle avec des groupes comprenant 6 à 11 participants. Sur un an de suivi,

l'incidence des EDM était réduite de moitié dans le groupe traité par rapport aux contrôles ; elle reste cependant deux fois plus élevée que celle de la population générale. L'intérêt, à plus long terme, de sessions de « renforcement », à un intervalle de quelques mois reste à préciser au moyen d'études à long terme. L'impact en termes d'économie de la santé doit également être évalué.

En conclusion, les troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent sont des affections potentiellement récurrentes et souvent associées à une comorbidité psychiatrique ou à des troubles du comportement. Leur retentissement sur l'adaptation psychosociale et affective ultérieure est important. Ces données justifient qu'une attention particulière soit portée au soins et à la prévention des troubles dépressifs, surtout chez les sujets jeunes. Les mesures thérapeutiques ou de prévention doivent tenir compte de la multiplicité des différents facteurs individuels et familiaux impliqués dans la vulnérabilité dépressive et de l'hétérogénéité de la symptomatologie dépressive elle-même. Cela indique la nécessité d'une offre de soins et d'actions de prévention diversifiées (dans leurs méthodes et leurs groupes-cibles) pour une adaptation optimale aux besoins individuels. L'évaluation en termes d'acceptabilité et d'efficacité est un parallèle indispensable au développement de ces programmes. Actuellement, les actions de prévention destinées aux enfants et adolescents « à risque » pour les troubles dépressifs ou à leurs familles, essentiellement basées sur des techniques cognitivo-comportementales, n'ont pas fait l'objet d'études dans le contexte français. L'adaptation et l'évaluation de programmes déjà existants seraient un préalable utile ; le développement de programmes originaux demande, quant à lui, le développement d'un axe de recherche clinique spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMSON LY, SELIGMAN MEP, TEASDALE J. Learned helplessness in humans : critique and reformulation. *J Abnorm Psychol* 1978, **87** : 49-74

ABRAMSON LY, METALSKY GI, ALLOY LB. Hopelessness depression : a theory-based subtype of depression. *Psychological Rev* 1989, **96** : 358-372

ACHENBACH TM, CONNERS CK, QUAY HC, VERHULST FC, HOWELL CT. Replication of empirically derived syndromes as a basis for taxonomy of child/adolescent psychopathology. *J Abnorm Child Psychol* 1989, **17** : 299-323

AKISKAL HS, MALLYA G. Criteria for the soft bipolar spectrum : treatement implications. *Psychopharmacol Bull* 1987, **23** : 68-73

AKISKAL HS, AKISKAL K. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. *In* : American Psychiatric Press Review of Psychiatry. TASSMAN A, RIBA MB eds, American Psychiatric Press, Washington DC, 1992, **11** : 43-62

AKISKAL HS. Temperament, personality and depression. *In* : Research in mood disorders : an update. HIPPIUS S, STEFANIS C eds, (Report of an international symposium held in Kraeplin's library, Nervenklinik der Universität München, Germany), Hogrefe and Huber publishers, Göttingen, 1994

ANDERSON JC, WILLIAMS S, MCGEE R. DSM-III disorders in preadolescent children : prevalence in a large sample from general population. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 69-76

ANDREWS JA, LEWINSOHN PM. Suicidal attempts among older adolescents : prevalence and co-occurence with psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 665-662

ANDREWS B, BROWN GW. Self-esteem and vulnerability to depression : the concurrent validity of interview and questionnaire measures. *J Abnorm Psychol* 1993, **102** : 565-572

ANGOLD A. Childhood and adolescent depression. II : Research in clinical populations. *Br J Psychiatry* 1988, **153** : 476-492

ANGOLD A, COSTELLO EJ. The Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 39-48

APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington DC, 1994. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4e édition. Traduction française par GUELFI et coll., Masson, Paris, 1996

ARMSDEN GC, MCCAULEY E, GREENBERG MT, BURKE PM, MITCHELL JR. Parent and peer attachment in early adolescent depression. *J Abnorm Child Psychol* 1990, **18** : 683-697

ASARNOW JR, CARLSON GA. Depression self-rating scale : utility with child psychiatric inpatients. *J Consult Clin Psychol* 1985, **53** : 491-499

ASARNOW JR, BATES S. Depression in child psychiatric inpatients : cognition and attributional patterns. *J Abnorm Child Psychol* 1988, **16** : 29-44

ARO H. Risk and protective factors in depression : a developmental perspective. *Acta Psychiatr Scand* 1994, **377** : 59-64

BAILLY D, ALEXANDRE JY, COLLINET C. Utilisation de la CES-D chez l'adolescent ; résultats préliminaires. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1992a, **40** : 486-496

BAILLY D, BEUSCART R, COLLINET C, ALEXANDRE JY, PARQUET PJ. Sex differences in the manifestations of depression in young people. A study of french high school students - Part I : prevalence and clinical data. *Eur Child Adolescent Psychiatr* 1992b, **1** : 135-145

BAILLY D. Le diagnostic de dépression chez l'enfant et l'adolescent : un problème résolu ? *Dépression* 1996, **2** : 13-16

BARNETT PA, GOTLIB IH. Psychosocial functioning and depression : distinguishing among antecedents, concomitants and consequences. *Psychological Bull* 1988, **104** : 97-126

BARRERA M, GARRISON-JONES CV. Properties of the Beck Depression Inventory as a screening instrument for adolescent depression. *J Abnorm Child Psychol* 1988, **16** : 263-273

BEARDSLEE WR, SALT P, PORTERFIELD K, ROTHBERG PC, VANDERVELDE P et coll. Comparison of preventive interventions for families with parental affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 254-263

BEARDSLEE WR, KELLER MB, SEIFER R, LAVORI PW, STALEY J et coll. Prediction of adolescent affective disorder : effects of prior parental affective disorders and child psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 279-288

BECK AT, WARD CH, MENDELSON M et coll. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961, **4** : 561-571

BECK AT. Cognitive therapy of depression : new perspectives. *In* : Treatment of depression : old controversies and new approaches. CLAYTON PJ, BARRETT eds, Raven Press, New York, 1983 : 265-290

BECK AT, STEER RA, BROWN GK. Manual for Beck Depression Inventory-II. Psychological Corporation, San Antonio TX, 1996

BIEDERMAN J, FARAONE SV, MICK E, WOZNIAK J, CHEN L et coll. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania : an overlooked comorbidity ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 997-1008

BIRD HR, CANINO G, RUBIO-STIPEC M, GOULD MS, RIBERA J et coll. Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 1120-1126

BOWLBY J. Loss, sadness and depression. Basic, New York, 1980

BRENT DA, PERPER JA, MORITZ G LIOTUS L, SCWEERS J et coll. Psychiatric risk factors for adolescent suicide : a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 11-16

BUSS AH, PLOMIN R. Temperament : early developing temperament traits. HILLSDALE NJ : l Erlbaum. Ass. 1984

CARLSON GA, CANTWELL D. A survey of depressive symptoms in a child and adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1979, **18** : 587-599

CARLSON GA, KASHANI JH. Phenomenology of major depression from childhood to adulthood : analysis of three studies. *Am J Psychiatr* 1988, **145** : 1222-1225

CASPI A, MAFFITT TE, NEWMAN DL, SILVA PA. Behavioral observations at 3 years predict adult psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1033-1039

CHAMBERS W, PUIG-ANTICH J, HIRSCH M, PAEZ P, AMBROSINI PJ et coll. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semi-structured interview : test-retest reliability of the Kiddie-SADS-P. *Arch Gen Psychiatry* 1985, **42** : 696-702

CLARKE GN, LEWINSOHN PM, HOPS H. Instructors manual for the Adolescent Coping with Depression Course. Castalia Press, Eugene OR, 1990

CLARKE GN, HAWKINS W, MURPHY M, SHEEBER LB, LEWINSOHN PM, SEELEY JR. Targeted prevention of unipolar depressive disorder in at-risk sample of high school adolescents : a randomized trial of a group cognitive intervention. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 312-321

COHEN P, COHEN J, BROOK JS. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence : 2. Persistence of disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 868-883

COLE DA, TURNER JE. Models of cognitive mediation and moderation in child depression. *J Abnorm Psychol* 1993, **102** : 271-281

COSTELLO EJ, ANGOLD A. Scales to assess child and adolescent depression : checklists, screens and nets. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 726-737

DOWNEY G, COYNE JC. Children of depressed parents : an integrative review. *Psychol Bull* 1990, **108** : 50-76

DOYEN C, MOUREN-SIMEONI MC, DUGAS M. Facteurs psychosociaux dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent. *In* : Les Dépressions de l'enfant et de l'adolescent : faits et questions. MOUREN-SIMEONI MC, KLEIN RG eds, Expansion Scientifique Publications, Paris 1997 : 270-291

DUGAS M. Trouble dépressif majeur et psychopathologie du développement. *In* : Les Dépressions de l'enfant et de l'adolescent : faits et questions. MOUREN-SIMEONI MC, KLEIN RG eds, Expansion scientifique publications, Paris, 1997 : 7-54

DUMAS JE. Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent. Ouvertures psychologiques. De Boeck et Larcier, De Boeck Université, Paris Bruxelles, 1999

FAULSTICH M, CAREY M, RUGGIERO M, ENYATT P, GRESHAM F. Assessment of depression in childhood and adolescence : an evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC). *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 1024-1027

FAMULARO R, KINSCHEREFF R, FENTON T. Psychiatric diagnoses of maltreated children : preliminary findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 863-867

FAVA M, ALPERT JE, BORUS JS, NIERENBERG AA, PAVA JA, ROSENBAUM JF. Patterns of personality disorder comorbidity in early-onset versus late-onset major depression. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1308-1312

FERRO T, CARLSON GA, GRAYSON P, KLEIN DN. Depressive disorders : distinctions in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33** : 664-670

FOMBONNE E, WOSTEAR G, COOPER V et coll. The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression : I. Psychiatric outcomes in adulthood. *Br J Psychiatry* 2001, **179** : 201-217

FRIEDMAN RJ, BUTLER LF. Development and evaluation of a test battery to assess childhood depression. Final Report to Health and Welfare. Canada, project 606, 1979 : 1533-1544,

GARBER J, KRISS MR, KOCH M, LINDHOLM L. Recurrent depression in adolescents : a follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 49-54

GARRISON CZ, ADDY CL, JACKSON KL, MCKEOWN RE, WALLER JL. Major depressive disorder ans dysthymia in young adolescents. *Am J Epidemiol* 1992, **135** : 792-802

GELLER B, FOX L, CLARK K. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6 to 12 years old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33** : 461-468

GELLER B, LUBY JL. Child and adolescent bipolar disorder : a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1168-1176

GIACONIA RM, REINHERZ HZ, SILVERMAN AB, PAKIZ B, FROA AK, COHEN E. Ages of onset of psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1994, **33** : 706-717

GOODMAN SH, SCHWAB-STONE M, LAHEY BB, SHAFFER D, JENSEN PS. Major Depression and Dysthymia in children and adolescents : discriminant validity and differential consequences in a community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 761-770

GOODYER I, WRIGHT C, ALTHAM P. The friendships and recent life events of anxious and depressed school-age children. *Br J Psychiatry* 1990, **156** : 689-698

GOODYER I, ASHBY L, ALTHAM PL, VIZE C, COOPER PJ. Temperament and major depression in 11 to 16 years olds. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 1409-1423

GOODYER IM. Life events and difficulties : their nature and effects. *In* : The Depressed Child and adolescent : developmental and clinical perspectives. GOODYER IM ed, Cambridge University Press, Cambridge, 1995 : 171-93

HAMMEN C, MARKS T, DEMAYO R, MAYOL A. Self-shemas and vulnerability to specific life stress in children at risk for depression. *Cognitive Therapy Research* 1990, **14** : 215-227

HAMMEN C, RUDOLPH KD. Childhood depression. *In* : Child Psychopathology. MASH EJ, BARKLEY RA eds, Guilford Press, New York, 1996

HANTOUCHE EG, AKISKAL HS. Outils d'évaluation clinique des tempéraments affectifs. *Encéphale* 1997, **23** : 27-34

HARTER S, MAROLD DB, WHITESELL NR. Model of psychosocial risk factors leading to suicidal ideation in young adolescents. *Devel Psychopathology* 1992, **4** : 167-188

HERJANIC B, CAMPBELL W. Differentiating psychiatrically disturbed children on the basis of a structured interview. *J Abnorm Child Psychol* 1977, **5** : 127-134

HODGES K, MCKNEW D, CYTRYN L, STERN L, KLINE J. The Child Assessment Schedule (CAS) diagnostic interview : a report on reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1982, **21** : 468-473

HODGES K, SAUNDERS WB, KASHANI J, HAMLETT K, THOMPSON RJ. Internal consistency of DSM-III diagnoses using the symptom scales of the Child Assessment Schedule. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 635-641

HOFER MA. Hidden regulators in attachment, separation and loss. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 1994, **59** (2-3, serial No. 240) : 192-207

JAYCOX LH, REIVICH KJ, GILLHAM J, SELIGMAN MEP. Prevention of depressive symptoms in school children. *Behav Res Ther* 1994, **32** : 801-816

JOHNSON J, WEISSMAN MM, KLERMAN GL. Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA* 1992, **267** : 1478-1483

JOINER TE, WAGNER KD. Attributional style and depression in children and adolescents : a meta-analytic review. *Child Psychol Rev* 1995, **15** : 777-789

KASHANI JH, SHERMAN DD, PARKER DR, REID JC. Utility of the Beck Depression Inventory with clinic-referred adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 278-282

KASHANI JH, ALLAN WD, BECK NC JR, BLEDSOE Y, REID JC. Dysthymic disorder in clinically referred preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1426-1433

KAUFMAN J, BIRMAHER B, BRENT D, RAO U, FLYNN C et coll. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) : initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 980-988

KELLER MB, LAVORI PW, BEARDSLEE WR, WUNDER J, RYAN N. Depression in children and adolescents : new data on undertreatment and a litterature review on the efficacy of available treatments. *J Affect Disord* 1991, **21** : 163-171

KELVIN RG, GOODYER IM, ALTHAM PME. Temperament and psychopathology amongst siblings of probands with depressive and anxiety disorders. *J Child Psychol Psychiatr* 1996, **37** : 543-550

KENT L, VOSTANIS P, FEEHAN C. Detection of major and minor depression in children and adolescents : evaluation of the Mood and Feelings Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 565-573

KLEIN DN, TAYLOR EB, DICKSTEIN S, HARDING K. The early late onset distinction in DSM-III-R dysthymia. *J Affect Disord* 1988, **14** : 25-33

KLEIN RG. Maladies dépressives de l'adolescent. *In* : Les Maladies dépressives. OLIE JP, POIRIER MF, LOO H eds, Flammarion, Paris, 1995 : 25-31

KLEIN RG. Dépressions atypiques chez l'adolescent. *In* : Les Dépressions de l'enfant et de l'adolescent : faits et questions. MOUREN SIMEONI MC, KLEIN RG eds, Expansion Scientifique Publications, 1997 : 80-84

KOVACS M. The Interview Schedule for Children (ISC). *Psychopharmacol Bull* 1985, **21** : 991-994

KOVACS M. Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 705-715

KOVACS M. Comorbidité dans la dépression. *In* : Les Dépressions chez l'enfant et l'adolescent. Faits et questions. MOUREN-SIMEONI MC, KLEIN RG eds, Expansion Scientifique Publications, Paris, 1997 : 130-43

KOVACS M, BECK AT. An empirical clinical approach towards definition of childhood depression. *In* : Depression in childhood : diagnosis, treatment and conceptual models. SCHULTERBRANDT JG, RASKIN A eds, Raven Press, New York, 1977 : 1-25

KOVACS M, FEINBERG TL, CROUSE-NOVAK MA. Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 229-237

KOVACS M, GATSONIS C, POLLOCK M, PARRONE PL. Childhood-onset dysthymic disorder : clinical features and prospective naturalistic outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 365-374

LEWINSOHN PM. A behavioral approach to depression. *In* : The Psychology of depression : contemporary theory and research. FRIEDMAN R, KATZ eds, Winston-Wiley, Washington DC, 1974 : 157-185

LEWINSOHN PM, HOBERMAN HM, ROSENBAUM M. A prospective study of risk factors for unipolar depression. *J Abnorm Psychol* 1988, **97** : 251-264

LEWINSOHN PM, ROHDE P, SEELEY JR, HOPS H. Comorbidity of unipolar depression : I. Major depression with dysthymia. *J Abnorm Psychol* 1991, **100** : 205-213

LEWINSOHN PM, HOPS H, ROBERTS RE, SEELEY JR, ANDREWS JA et coll. Adolescent psychopathology : I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol* 1993, **102** : 133-144

LIVINGSTON R, BACHA HS. Psychotic symptoms and suicidal behavior in hospitalized children. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1585-1586

MANZANO J, SALVADOR A. Antecedents of severe affective (mood) disorders : patients examined as children or adolescents and as adults. *Acta Pedopsychiatrica* 1993, **56** : 11-18

MCGEE R, FREEHAN M, WILLIAMS S, PARTRIDGE F, SILVA PA, KELLY J. DSM-III disorders in a large sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 611-619

MERIKANGAS KR, WEISSMAN MM, PRUSOFF BA, JOHN K. Assortative mating, social adjustment and cours of illness in primary affective disorders : psychopathology in offspring. *Psychiatry* 1988, **51** : 48-57

METALSKY GI, JOINER TE, HARDIN TS, ABRAMSON LY. Depressive reactions to failure in a naturalistic setting : a test of the hopelessness and self-esteem theories of depression. *J Abnorm Psychol* 1993, **102** : 101-109

MISES R, FORTINEAU J, JEAMMET P, LANG JL, MAZET P et coll. A french classification of mental disorders in children and adolescents. *Psychiatr Enfant* 1988, **31** : 67-134

MITCHELL J, MCCAULEY E, BURKE M, MOSS SJ. Phenomenology of depression in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 12-20

ORVASCHEL H. Early-onset psychiatric disorder in high-risk children and increased family morbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 184-188

PARKER G, HADZI-PAVLOVIC D, GREEWALD S, WEISSMAN M. Low parental care as a risk factor to lifetime depression in a community sample. *J Aff Disord* 1995, **33** : 173-180

PATTEN SB. The loss of a parent during childhood as a risk factor for depression. *Can J Psychiatry* 1991, **36** : 706-711

PUIG-ANTICH J, CHAMBERS W. The Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children. New York State Psychiatric Institute, New York, 1978

PURPER-OUAKIL D, GUELFI JD. Traits de personnalité prémorbides aux troubles de l'humeur. *In* : Personnalité et troubles de l'humeur. GUELFI JD, CORRUBLE E, DURET C, PHAM-SCOTTEZ A, PURPER-OUAKIL D eds, Références en psychiatrie, Doin Initiatives santé, 1999

RADLOFF LS, LOCKE BZ. The community mental health assessment survey and the CES-D scale. *In* : Community surveys of psychiatric disorders. WEISSMAN M, MEYER JK, ROSS CF eds, Rutgers University Press, New Brunswick, 1986 : 177-189

RENDE RD. Longitudinal relations between temperament traits and behavioral syndromes in middle childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 287-290

ROBERTS RE. Epidemiological issues in measuring preventive effects. *In* : Depression prevention : research directions. MUNOZ RF ed. Hemisphere, New York, 1987 : 45-68

ROBERTS RE, ANDREWS JA, LEWINSOHN PM, HOPS H. Assessment of depression in adolescents using the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale. *J Consult Clin Psychol* 1990, **2** : 122-128

ROBERTS RE, LEWINSOHN PM, SEELEY JR. Screening for adolescent depression : a comparison of depression scales. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 58-66

ROBERTS RE, LEWINSOHN PM, SEELEY JR. Symptoms of DSM-III-R major depression in adolescence : evidence from an epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 1608-1617

ROBINSON CJ. Personality-event teraction models of depression. *Eur J Psychiatry* 1995, **9** : 367-378

ROSENTHAL NE, SACK DA, GILLIN JC, LEWY AJ et coll. Seasonal affective disorder : a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 72-80

ROTHBART MK, AHADI SA. Temperament and the developement of personality. *J Abnorm Psychol* 1995, **103** : 55-66

ROTTER JB. Generalized expectancies for internal *versus* external control of reinforcement. *Psychol Monogr Gen Appl* 1966, **80** : 1-28

RUDOLPH KD, HAMMEN C, BURGE D. Interpersonal functioning and depressive symptoms in childhood : addressing the issues of specificity and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol* 1994, **22** : 355-371

RUDOLPH KD, HAMMEN C, BURGE D. A cognitive-interpersonal approach to depressive symptoms in preadolescent children. *J Abnorm Child Psychol* 1997, **25** : 33-45

RYAN ND, PUIG-ANTICH J, AMBROSINI P, RABINOVICH H, ROBINSON D et coll. The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 854-861

SELIGMAN MEP, OVERMAIER JB. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J Comp Physiol Psychol* 1967, **63** : 28

SHAFFER D, SCHWAB-STONE M, FISHER P, COHEN P, PIACENTINI J et coll. The Diagnostic interview schedule for children-revised version (DISC-R) : results of a field trial and proposals for a new instrument (DISC-2), National Institute for Mental Health, Division of epidemiology, Washington DC, 1988

STAVRAKAKI C, WILLIAMS EC, WALKER S, ROBERTS N. Pilot study of anxiety and depression in prepubertal children. *Can J Psychiatry* 1991, **36** : 332-338

STEER RA, KUMAR G, RANIERI WF, BECK AT. Use of the Beck Depression Inventory-II with adolescent psychiatric outpatients. *J Psychopathol Behav Assess* 1998, **20** : 127-137

STROBER M, GREEN J, CARLSON G. Utility of the Beck Depression Inventory with psychiatrically hospitalized adolescents. *J Consult Clin Psychol* 1981, **49** : 482-483

STROBER M, LAMPERT C, SCHMIDT S, MORRELL W. The course of major depressive disorder in adolescence I : recovery and risk of manic switching in a follow-up of psychotic and non psychotic subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 34-42

VALLA JP, BERGERON L, SMOLLA N. The Dominic-R : a pictorial interview for 6 to 11-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 85-93

VANTALON V, GOURION D, MOUREN-SIMEONI MC. Les Troubles dépressifs chez l'enfant : état des connaissances cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques. Références en psychiatrie, Doin éditeurs, Paris, 1999

VARANKA TM, WELLER RA, WELLER EB, FRISTAD MA. Lithium treatment of manic episodes with psychotic features in prepubertal children. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 1557-1559

WARNER V, MUFSON L, WEISSMAN MM. Offspring at high and low risk for depression and anxiety : mechanisms of psychiatric disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 786-796

WEISS B, NURCOMBE B. Age, clinical severity, and the differentiation of depressive symptomatology : a test of the orthogenetic hypothesis. *Dev Psychopathol* 1992, **4** : 115-126

WEISSMAN MM, WARNER V, WICKRAMARMATNE P, PRUSOFF BA. Early-onset depression in parents and their children. *J Affect Disord* 1988, **15** : 269-277

WEISSMAN MM, FENDRICH M, WARNER V, WICKRAMARMATNE P. Incidence of psychiatric disorder in offspring at high and low risk for depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 640-648

WEISSMAN MM, WOLK S, GOLDSTEIN BB, MOREAU D, ADAMS P et coll. Depressed adolescents grown up. *JAMA* 1999, **281** : 1707-1713

WELLER EB, WELLER RA, FRISTAD MA. Bipolar disorder in children : misdiagnosis, underdiagnosis, and future directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 709-714

WELLER EB, WELLER RA, FRISTAD MA, ROONEY MT, SCHECTER J. Children's Interview for Psychiatric Syndromes (ChIPS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 76-84

WHO (World Health Organization). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders : diagnostic criteria for research. Geneva, 1992. CIM-10/ICD-10, troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche. Traduction française par PULL et coll., Masson, Paris, 1994

WINDLE M. Temperament and social support in adolescence : interrelations with depressive symptoms and delinquent behaviors. *J Youth Adolescence* 1992, **21** : 1-21

WOZNIAK J, BIEDERMAN J, MUNDY E, MENNIN D, FARAONE SV. A pilot study of childhood-onset mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 1577-1583

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 débuter 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.I : 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'Alaghband-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 cénesthésiques, 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 inexpliquées 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 schizoaffectif 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 schizoaffectifs 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. Quatre-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 minime 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 minimes (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 minimes 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, ERLENMEYER-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 Psychiat* 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 Psychiat* 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 gruppe 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 varieta 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 pandysmaturation 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, ERLENMEYER-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**

17

Troubles des conduites alimentaires

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) se déclenchant à l'adolescence (anorexie mentale et boulimie) ont fait l'objet des études les plus nombreuses et les plus rigoureuses par rapport à d'autres troubles qui prennent cependant une certaine extension, en particulier dans les pays anglo-saxons (l'hyperphagie, le *craving*, le *binge eating disorder* et l'obésité) et par rapport aux TCA de l'enfance et de la préadolescence.

Le comportement alimentaire dépend de facteurs génétiques et psychologiques individuels, en étroite interaction avec des facteurs environnementaux familiaux et socio-culturels (Striegel-Moore et coll., 1986 ; Jimerson et coll., 1997 ; Stice, 1998 ; Corcos, 2000a). Il s'agit d'un modèle étiopathogénique polyfactoriel qu'il faut intégrer dans toute sa diversité lorsqu'on aborde les questions du dépistage et de la prévention. En matière de prévention, il convient de souligner la rapidité d'installation d'un autorenforcement biologique de la conduite (Bergh et Södersten, 1996 ; Corcos et coll., 2001) et de l'existence de complications sévères incluant des aggravations biologiques, des répercussions scolaires, professionnelles et/ou psychologiques. Ces différents troubles entretiennent et perpétuent l'affection et sont parfois des signes d'appel tardifs pour des TCA méconnus ou déniés.

Données épidémiologiques

Bien que l'anorexie et la boulimie suscitent un grand intérêt auprès des psychiatres, seule l'anorexie bénéficie à ce jour d'études épidémiologiques ayant un recul suffisant pour porter des conclusions.

Données sur l'anorexie

La fréquence de l'affection a fait l'objet de nombreuses interrogations ces dernières années. Il semblait en effet à de nombreux auteurs que celle-ci était en hausse sensible, en particulier depuis la fin des années soixante. L'intérêt croissant des psychiatres pour cette affection (comme en témoigne le nombre

de publications sur le sujet) et l'absence de consensus sur des critères diagnostiques (avant l'avènement dans les années soixante-soixante-dix du RDC ou *research diagnostic criteria*, du DSM et de la CIM-10) ont été à l'origine de nombreux biais dans l'évaluation rigoureuse de l'incidence de l'affection. Ces critères restent toujours problématiques quant à leur possibilité d'identification des troubles précoces (avant 16 ans) et des formes subsyndromiques (Nicholls et coll., 2000) puisqu'ils ne cotent que des formes avérées, déjà installées et souvent graves. Les deux catégories sus-mentionnées échappant en partie à l'identification par ces critères, peuvent correspondre à un phénomène d'imitation chez des sujets immatures et ont un pronostic généralement favorable. Cependant, cela n'exclut pas la possibilité que ces sujets évoluent jusqu'à une pathologie caractérisée à cause du potentiel d'autorenforcement biopsychologique inhérent à la conduite anorexique. Enfin, ces critères ne sont que partiellement adaptés à l'individualisation des cas masculins.

Aux États-Unis, l'anorexie mentale est la troisième maladie chronique chez l'adolescente (après l'obésité et l'asthme) ; la prévalence serait de 0,48 % dans la tranche des 15-19 ans (Lucas et coll., 1991). La prévalence vie entière est estimée à 0,5 % (Kendler et coll., 1991).

Une éventuelle augmentation de l'incidence dans la population générale n'est, à ce jour, pas démontrée.

Une évaluation menée en Angleterre sur dix ans, de 1971 à 1981, montre une augmentation des nouveaux cas féminins pendant la période considérée. Cependant, on ne peut pas affirmer que le risque morbide a changé puisque, dans le même temps, la population à risque (jeunes adolescentes) a constamment augmenté. Par ailleurs, dans l'analyse épidémiologique des cas d'anorexie hospitalisés, il faut différencier les nouveaux cas des réadmissions qui apparaissent nombreuses (Williams, 1987).

Une étude (Lucas et coll., 1991) portant sur l'incidence et la variation de l'affection à Rochester dans le Minnesota, sur une période de cinquante ans (1934-1984) montrait une augmentation depuis les années trente de la fréquence de l'anorexie mentale dans la population des adolescentes de 15 à 24 ans (avec une fréquence accrue des formes modérées comparativement au passé). Cette affection semble avoir été stable dans les populations de femmes plus âgées (en particulier si l'âge est supérieur à 25 ans) et chez les garçons. De plus, les auteurs soulignent que le nombre d'hospitalisations pour anorexie mentale a augmenté. Cependant, globalement, les auteurs concluent à l'absence de variations significatives. Même s'ils notent des diagnostics plus précoces et des hospitalisation plus nombreuses, ils récusent toute notion d' »épidémie ».

D'après Fombonne (1995), les TCA ont des taux d'incidence trop faibles (1 ‰-2 ‰) chez les femmes pour mettre en évidence une tendance évolutive car cela nécessiterait de très larges échantillons. Pour cette équipe, il n'y a pas

d'augmentation séculaire de l'incidence de l'anorexie mentale. La prévalence de l'anorexie mentale dans la tranche d'âge 15-19 ans est estimée entre 2 ‰ et 5 ‰.

Pour les deux formes cliniques plus rares, l'anorexie prépubère et l'anorexie tardive (chez une femme mariée, d'âge mûr, avec un ou plusieurs enfants), des données épidémiologiques manquent. Enfin, certains auteurs indiquent une légère augmentation des cas masculins, mais il n'y a pas d'étude probante sur le sujet.

Données sur la boulimie

Les études épidémiologiques sur la boulimie étant récentes et assez disparates dans leur méthodologie, on manque de recul pour confirmer ou infirmer l'idée probablement juste d'une augmentation récente de l'incidence du trouble. D'après les auteurs américains, la prévalence vie entière de la boulimie est comprise entre 1 % et 3 % (Kendler et coll., 1991 ; Garfinkel et coll., 1995). Il existerait une prévalence comparable de formes subsyndromiques dont le devenir est incertain.

Une étude portant, dans la même université, sur trois échantillons d'étudiants examinés par autoquestionnaire en 1980, 1983 et 1986 (Pyle et coll., 1986, 1991) met en évidence une augmentation relative de la prévalence de la boulimie entre 1980 (1 %) et 1983 (3,2 %), puis une faible diminution en 1986 (2,2 %). En revanche, une autre étude, également par autoquestionnaire, répétée à cinq ans d'intervalle dans la même *high school* aux États-Unis (Johnson et Connors, 1987 ; Johnson et coll., 1989) montre une baisse de la prévalence des symptômes boulimiques en général et une diminution du diagnostic avéré de boulimie, qui passe de 4,1 % en 1981 à 2,0 % en 1986.

Données sur les formes subsyndromiques

D'après une étude de Casper et Offer (1990), deux tiers des adolescentes américaines sont préoccupées par leur poids (contre 15 % des adolescents). L'intensité de ces préoccupations était corrélée avec des images de soi et de son corps plus péjoratives, ainsi qu'avec une humeur dépressive, indiquant clairement des problèmes psychopathologiques.

En France, dans une pré-enquête dans la Haute-Marne qui portait sur environ 3 500 élèves, les auteurs notaient que les préoccupations corporelles concernaient un tiers des jeunes filles ; 20 % avaient des conduites de restriction et de jeûne sans répondre aux critères décrits dans le DSM-III-R d'une pathologie déterminée, 3 % avaient des vomissements et des abus de laxatifs ou de diurétiques, près de 10 % une crise de boulimie hebdomadaire. On retrouvait un taux de prévalence de la boulimie telle que la catégorise le DSM-III-R de 1 % à 1,1 % et autour de 0,1 % pour l'anorexie mentale (Ledoux et coll., 1991).

Selon Kaplan et Sadock (1998), environ 5 % des jeunes femmes présentent des symptômes de boulimie sans répondre à l'ensemble des critères diagnostiques et les conduites de frénésie alimentaire apparaissent très fréquentes puisque observées dans plus de 40 % des cas dans une population de collégiennes aux États-Unis.

L'ensemble de ces données invite à considérer les TCA dans un continuum du normal – pathogène-pathologique (c'est-à-dire selon un aspect dimensionnel) plutôt que sur un mode catégoriel qui risque d'être réducteur. Le DSM-IV, classification la plus utilisée dans ces recherches, a tendance à caractériser principalement les états pathologiques avérés, c'est-à-dire les formes symptomatiques majeures, organisées et relativement stables, ne serait-ce que du fait des critères somatiques requis (poids, aménorrhée, fréquence des crises de boulimie...). Cette classification laisse donc de côté les formes subsyndromiques. Alors que dans les formes avérées la composante génétique est prévalente, dans les formes subsyndromiques, l'influence des facteurs environnementaux est plus forte. Les questions qui restent non résolues sont les suivantes : les formes subsyndromiques sont-elles aujourd'hui en augmentation du fait d'un contexte socioculturel favorable ? quelle place ces formes ont-elles dans une approche dimensionnelle développementale (du normal au pathologique) ? quel est leur devenir potentiel : autorenforcement et évolution vers les formes caractérisées ou abrasement et disparition ? Soulignons enfin que l'évaluation diagnostique des TCA doit tenir compte de l'avancée séculaire de l'âge d'apparition des règles et de l'augmentation moyenne de la masse corporelle des jeunes femmes dans nos sociétés occidentales.

Si une augmentation de l'incidence et de la prévalence était réellement constatée, les troubles du comportement alimentaire pourraient être considérés comme un nouveau mode préférentiel d'expression symptomatique des difficultés psychologiques à l'adolescence. rejoignant en cela d'autres troubles comme les conduites addictives (toxicomanie, alcoolisme) et les tentatives de suicide à répétition. L'augmentation parallèle des TCA et des conduites addictives serait un argument supplémentaire en faveur de la pertinence du concept d'addiction dans les TCA quelle que soit l'approche épidémiologique, comportementale, biologique ou psychodynamique qui l'argumente (Davis et Claridges, 1998 ; Corcos et coll., 2000d). Pour l'ensemble de ces conduites, les changements sociaux, de mode de vie, d'éducation, l'évolution des valeurs apparaissent comme des déterminants essentiels de cette évolution de fréquence. Néanmoins, la question de savoir pourquoi seuls certains sujets seront sensibles à ces changements et seront amenés à développer ces troubles (vulnérabilité génétique...) reste entière.

Une étude, sur de larges échantillons, de l'évolution des TCA reste à faire. Une étude spécifique sur l'évolution du *sex ratio* est également à promouvoir Elle devrait tenir compte (évolution des critères DSM et CIM-10) des formes subsyndromiques, des formes pré-adolescentes (âge inférieur à 16 ans) où on recrute en particulier certaines formes atypiques (phobie du vomissement,

phobie de la déglutition, opposition alimentaire). À ce titre, le questionnaire spécifique appelé GOSC (*great ormond street criteria*) de cette tranche d'âge (Nicholls et coll., 2000) semble prometteur dans les recherches futures. La dimension socioculturelle des troubles invite de plus à promouvoir l'étude de la fréquence des TCA dans les populations migrantes, en particulier pour la France chez les Français d'origine maghrébine de seconde génération.

Facteurs de risque

On entend par facteurs de risque les caractéristiques mesurables chez un sujet donné dans une population donnée qui précèdent le trouble observé dans cette population avec une fréquence significative. Facteur de risque ne signifie ni facteur de vulnérabilité spécifique, ni symptôme prémorbide ou facteur prédictif (si ce n'est potentiellement) et n'implique pas une valeur étiologique. La notion de facteur de risque est statistique dans une dimension collective. Elle n'a pas de valeur clinique prédictive à l'échelon individuel.

On divise les facteurs de risque en facteurs spécifiques du trouble alimentaire et en facteurs non spécifiques, c'est-à-dire qu'ils sont des facteurs de risque pour l'ensemble de la psychopathologie.

La vulnérabilité ne veut pas dire pathologie. Elle peut être utilisée par certains sujets pour être créatifs ou s'autoconstruire dans un mouvement d'affirmation, et utilisée par d'autres pour une autodestruction (fascination par le négatif comme moyen suprême de contrôle de la réalité menaçante).

C'est l'association de plusieurs facteurs de risque qui généralement favorise le développement d'un trouble (facteurs cumulatifs et interactifs entre eux).

Parmi les facteurs de risque spécifiques des troubles alimentaires, on trouve, en plus de la prédominance féminine, l'ethnie et l'adolescence. Concernant les autres facteurs, on note les facteurs socioculturels, familiaux et de vulnérabilité individuelle.

Comme nous le verrons, il n'y a pas de signes d'appel à proprement parler permettant un dépistage précoce d'un TCA avant un trouble avéré et les facteurs de risque existants, qui sont parfois confondus avec des signes d'appel, sont non spécifiques. Cette confusion facteur de risque/signe d'appel est préjudiciable pour des affections où la critérologie actuelle n'individualise pas un état prémorbide (contrairement à d'autres troubles comme la schizophrénie) et un stade de début des troubles (prodromes). Les facteurs de risque que nous allons développer doivent être considérés comme des marqueurs cliniques de vulnérabilité potentielle non spécifiques. Ils circonscrivent un « état mental à risque », mais le point de bascule vers une affection avérée reste indéterminé.

Facteurs socioculturels

Dans les pays occidentaux, la pression sociale véhiculée par les médias qui s'exerce sur les femmes autour de l'image du corps et du poids contribue au développement de pratiques alimentaires et corporelles abusives (régimes restrictifs draconiens, activité physique intense), qui favorisent, pour certaines femmes vulnérables, le début de conduites alimentaires pathologiques secondaires à l'instauration d'un régime.

L'augmentation de fréquence des TCA parallèle à celle des addictions en général pourrait sembler congruente avec un mode de société libérale.

Le rôle de tels facteurs est difficile à mettre en évidence, néanmoins plusieurs études ont montré que les pathologies alimentaires étaient plus fréquentes dans certains milieux où le corps est au centre de l'activité professionnelle (danseurs, mannequins, sportifs de haut niveau...).

L'incidence des TCA chez les non-Caucasiens résidents aux États-Unis (en particulier chez les Noirs, dont la relation au corps est sensiblement différente) est réduite. En effet, Neumark-Sztainer et coll. (1998) observent que l'on retrouve plus souvent régime et exercice physique chez les Caucasiens que chez les Noirs. De même, l'apparente augmentation de l'incidence dans les pays en voie de développement (Maghreb) va dans le sens de l'importance de l'impact socioculturel et de sa pénétrance en fonction de l'ethnie. Hill et Bhatti (1995) montrent que les jeunes Pakistanaises en Grande-Bretagne sont touchées par cette augmentation. Munford et coll. (1991) observent que les Asiatiques de 14-16 ans qui parlent plus la langue d'origine et qui maintiennent l'habit traditionnel ont des scores plus élevés à l'EAT (*eating attitude test questionnaire*) et au BSQ (*body sensations questionnaire*).

Facteurs génétiques

L'héritabilité, c'est-à-dire le poids des facteurs génétiques, est estimée à 50 %-70 %. Elle correspond à la part des facteurs causaux liés aux différences interindividuelles du génome (polymorphismes). La fréquence d'anorexie mentale serait 10 fois supérieure chez les apparentés au premier degré de femmes anorexiques que chez des sujets témoins (pour exemple, Strober et coll., 2000).

La vulnérabilité génétique ne repose pas sur un seul gène (l'allèle de vulnérabilité 5 HT2A est actuellement le plus cité). Plus le nombre de gènes en cause est élevé, plus la dispersion de la transmission à la génération suivante est importante. Un sujet ayant une vulnérabilité génétique, sur le 5 HT2A par exemple, a un risque relatif faible (x 1,8) en l'absence d'association avec d'autres susceptibilités génétiques (sur d'autres gènes) et des facteurs environnementaux favorisants. Il faut donc exclure la notion de gène candidat car la transmission est probablement oligogénétique voire polygénétique. Or ces conditions d'interactions sont rarement réunies, ce qui explique la dispersion

au bout de trois générations… le dernier sujet ayant autant de risque que dans la population générale.

La vulnérabilité génétique au TCA est vraisemblablement corrélée étroitement avec le risque de troubles dépressifs majeurs dans la famille. Seraient concernés 5 % à 10 % des troubles alimentaires pour lesquels un syndrome dépressif majeur est retrouvé chez les collatéraux. Les études sur l'association génétique au trouble obsessionnel compulsif (TOC) se développent (Cavallini et coll., 2000). La plupart des anorexiques et une partie des boulimiques sont dans une logique obsessionnelle défensive (Speranza et coll., 1999), avec une obsessionnalité plus importante en cas de comportement restrictif et une compulsivité plus importante en cas de comportement boulimique. La comorbidité TCA-TOC est donc importante, mais le lien psychopathologique apparaît non spécifique.

Il est probable que les formes endogènes avec dimension obsessionnelle et dépressive des troubles se recrutent préférentiellement chez les anorexiques mentales restrictives pures, tandis que les formes *borderline*, où l'influence de l'environnement est prévalente, se retrouvent plus volontiers chez les anorexiques mentales *purging-type* et les boulimiques. À cet égard, Halmi et coll. (2000) estiment que le « perfectionnisme » est une caractéristique clinique singulière et discriminante dans l'anorexie restrictive pure et qu'il renvoie à une vulnérabilité génétique.

L'anorexie mentale étant une maladie rare, les études de génétique doivent inclure un nombre très important de patients pour que les données soient interprétables. Il n'y a pas d'études d'adoption.

Prédominance féminine

Le *sex ratio* fortement féminin (Bailly, 1993) s'explique, en dehors de facteurs génétiques, par le rôle fondamental, dans ces affections, des transformations pubertaires tant physiques que psychologiques à cet âge, et le fait que la « problématique narcissique » (c'est-à-dire l'affirmation de soi, de son identité), centrale dans les TCA, se joue chez la femme au niveau de l'apparence, expliquant ainsi l'utilisation défensive du corps. Chez les garçons, cette problématique narcissique peut se jouer au niveau de l'affirmation virile (Brusset, 1990). Cette dimension psychopathologique concourt également à expliquer la prévalence féminine d'autres affections psychiatriques (hystérie, phobie, tentatives de suicide…) ou celle masculine de la délinquance ou des suicides avérés. Notons que le *sex ratio* évolue légèrement, avec un nombre croissant de garçons atteints. Cela pourrait s'expliquer en partie par l'apparition d'un modèle social androgyne qui se concrétise, chez les garçons affectés, par une plus grande féminité, un investissement plus important dans l'apparence corporelle, un choix d'orientation professionnelle singulier (danseur, mannequin) et par une plus grande incidence de l'homosexualité avérée à l'âge adulte.

Impact de la puberté

Les TCA apparaissent généralement dans la postpuberté bien que la prévalence dans l'enfance demeure totalement inconnue. Pour Hill et Bhatti (1995), à 9-10 ans déjà, plus d'une fille sur deux se préférait plus mince contre 28 % pour les garçons.

La phase la plus précoce de l'adolescence, marquée par les transformations psychiques et corporelles de la puberté, apparaît primordiale dans la problématique des TCA. Le refus pathologique des transformations du schéma corporel, tel qu'il est figuré dans l'anorexie et la boulimie, aura des conséquences progressives sur la nature des relations qu'entretient le patient avec les adultes, ses pairs et lui-même.

Quelques études ont cherché à mettre en évidence chez des sujets boulimiques des particularités du développement pubertaire, telles qu'une puberté précoce ou un surpoids (Killen et coll., 1992 ; Koff et Rierdan, 1993). D'autres ont évalué la manière dont ce développement avait été perçu (Striegel Moore et coll., 1986 ; Leon et coll., 1993 ; Killen et coll., 1994). Killen et coll. (1992) ont examiné, chez 971 sujets en première et deuxième année de collège (*junior high school*), les relations entre l'état de maturation sexuelle (critères de Tanner) et l'existence d'un trouble des conduites alimentaires de type boulimie. Plus de 80 % des sujets présentant une boulimie symptomatique étaient en avance du point de vue du développement pubertaire (stade IV ou V de Tanner). Les auteurs concluaient que la puberté pouvait être considérée comme un facteur de risque quant au développement des TCA.

La période de puberté n'est-elle pas cependant difficile chez toutes les jeunes filles (Ferron et coll., 1993) ? Et l'avance séculaire de l'âge de la puberté, ces dernières décennies, n'est pas négligeable (Alvin, 1993). Des sentiments de malaise face à son corps, face à soi-même et face aux autres doivent-ils être considérés comme la « crise » normale de l'adolescence, ou doivent-ils au contraire être reconnus comme des signes précoces de souffrance psychopathologique et, à ce titre, demander une attention thérapeutique avant même la constitution de troubles plus spécifiques ? Pour tenter de répondre à cette question, Corcos et coll. (2000c) ont comparé ce que disaient des jeunes filles boulimiques de la manière dont s'étaient déroulées les années de leur puberté à ce qu'en disaient des jeunes filles du même âge ne présentant pas de difficultés psychopathologiques particulières. Cette comparaison rétrospective a été possible grâce à l'utilisation de sections d'entretiens communes entre l'étude réalisée chez les collégiennes et les lycéennes de la Haute-Marne et celle des patientes du Réseau boulimie Inserm (Flament et Jeammet, 1999). Il s'agit d'une étude rétrospective cas-témoins, tentant d'appréhender le vécu personnel et relationnel des patientes boulimiques à une période charnière de leur vie, la puberté. Un certain nombre de traits se distinguent, avant même l'apparition de comportements alimentaires déviants chez les adolescentes qui deviendront boulimiques par rapport à celles pour lesquelles aucun trouble ne

se développera dans les années suivantes. Ces particularités touchent notamment le regard que ces jeunes filles portent sur elles-mêmes et sur leur corps au moment où elles subissent les changements pubertaires. L'image négative qu'elles ont alors de ces transformations s'associe à des préoccupations concernant le poids et à des conduites anorexiques plus fréquentes. On peut difficilement retenir l'hypothèse d'une surcharge pondérale qui focaliserait l'attention sur le corps, puisqu'il n'existe pas de différence de poids avant la puberté entre boulimiques et témoins. On peut penser que la puberté a un effet traumatique chez ces jeunes patientes, en ce qu'elle matérialise et figure corporellement une problématique antérieurement présente. Celle-ci serait déjà préorganisée autour de la sphère alimentaire. On peut à cet égard faire un lien entre des préoccupations familiales concernant le poids et l'alimentation et le souci particulier de ces adolescentes de leur apparence physique, puisque l'on constate essentiellement chez les apparentés au premier degré l'observance de régimes alimentaires en dehors de surpoids évidents.

L'existence d'un lien entre une inquiétude parentale, notamment maternelle, concernant le poids et l'alimentation et le développement d'un trouble des conduites alimentaires a d'ailleurs déjà été suggérée par certains auteurs (Rozin et Fallon, 1988 ; Pike et Rodin, 1991 ; Moreno et Thelen, 1993a). Au sein de la famille, on observe plus souvent chez les futures boulimiques que chez les jeunes filles témoins un renversement négatif des relations avec la fratrie et les pairs. Notons que les comportements tendant à reprendre la maîtrise du corps prennent le devant de la scène dès cet âge. Prédominent de même des attitudes de retrait, d'isolement social, alors que le domaine scolaire reste préservé, voire privilégié, et des relations moins positives avec les pairs que ne le voudrait le niveau de développement psychosexuel. Il semble pour les auteurs que ces manifestations soient le témoignage d'une dépressivité difficilement mentalisable et dont l'expression prend essentiellement une figuration comportementale et corporelle. Celle-ci permet d'éviter la représentation trop claire et douloureuse du conflit.

Ainsi, les futures boulimiques vivent plus difficilement que les autres ce moment clé de leur maturation physique et psychique que constitue la période pubertaire. Leur trouble se traduit peu par des perturbations bruyantes du comportement. Mais il est déjà focalisé sur l'image du corps et l'image de soi, intimement liées à cet âge, et sur des difficultés relationnelles tant avec la mère qu'avec le groupe social.

Cependant, il convient de rappeler que seules certaines dimensions psychologiques ont fait l'objet d'une investigation précise. Ainsi, la dépression notamment n'a pas pu être réellement étudiée, de façon rétrospective, dans la population des patientes et la population témoin. De même, il n'existe pas de données suffisantes pour explorer plus avant l'hypothèse d'une dépression maternelle qui fragiliserait ces jeunes filles face aux souffrances psychiques qui peuvent résulter des profondes transformations liées au processus d'adolescence. Si cette étude ne permet pas de dégager de manière univoque des

facteurs « prédictifs « à la puberté de l'apparition ultérieure d'un trouble du comportement alimentaire, elle montre tout de même un certain nombre de signes avant-coureurs, absents chez des témoins du même âge, qu'il convient peut-être de considérer comme des manifestations d'appel, auxquelles on pourrait répondre avant l'installation d'un tableau psychopathologique franc. Des études longitudinales prospectives concernant ces mêmes phénomènes permettraient d'explorer plus avant ces résultats.

Antécédents d'abus sexuels dans l'enfance

La question du rôle joué par les antécédents d'abus sexuels pendant l'enfance (ASE) dans la pathogenèse des TCA s'est posée initialement à partir d'observations cliniques individuelles. Des parallèles ont été faits entre la psychopathologie des TCA et les effets délétères des traumatismes sexuels subis pendant l'enfance sur l'estime de soi, l'image du corps, le développement psychosexuel et les relations interpersonnelles. Par la suite, un certain nombre de recherches ont été effectuées, qui tentaient d'objectiver les relations existant entre TCA et ASE. Diverses méthodes ont été employées. Plusieurs investigateurs se sont attachés à évaluer la fréquence des comportements alimentaires déviants chez les victimes d'ASE. Ils ont, pour la plupart, échoué à démontrer que les antécédents d'agression sexuelle favorisaient les TCA (Bailey et Gibbons, 1989 ; Calam et Slade, 1989 ; Beckman et Leonard Burns, 1990 ; Kinzl et coll., 1994). Seuls certains auteurs ont trouvé une association entre l'existence d'ASE et les scores à certaines échelles d'évaluation du comportement alimentaire (Smolack et coll., 1990) ou le diagnostic de boulimie (Hastings et Kern, 1994). D'autres investigateurs ont étudié la prévalence des antécédents d'ASE chez des patientes souffrant de TCA caractérisés. Leurs résultats ont été divergents, puisque les chiffres obtenus pouvaient aller de 7 % à 65 %, avec cependant une majorité d'études estimant la fréquence des antécédents d'ASE aux alentours de 30 % (Flament et coll., 2002), la fréquence des antécédents d'ASE en population indemne de trouble mental étant évaluée à 10 %. Les comparaisons de patientes boulimiques avec des sujets souffrant d'autres troubles psychiatriques ont montré peu de différences, ce qui tendrait à prouver que les relations entre ASE et TCA en termes de cooccurrence n'ont rien de spécifique.

Il importe de différencier abus sexuel intrafamilial et extrafamilial. Tracy et coll. (1996) montrent que les patientes (n = 390) avec antécédents d'abus sexuel intrafamilial ont souffert plus souvent de TCA (17 des 36 sujets, soit 47 %) que celles qui n'avaient pas d'antécédents d'ASE (30 des 142 sujets, soit 21 %), et que celles qui avaient des antécédents d'ASE extrafamilial (76 des 212 sujets soit 36 %).

Il semble également primordial de différencier atmosphère incestueuse et inceste avéré. Le pourcentage de violences sexuelles pendant l'enfance ou l'adolescence rapportées par les patientes de Flament et coll. (2002) est considérablement moins élevé que celui habituellement retrouvé dans des

populations de sujets souffrant de boulimie ou d'un TCA quel qu'il soit. Sur 299 patientes boulimiques, 31 (10 %) avaient subi des violences sexuelles pendant l'enfance ou l'adolescence, 15 (5 %) des manœuvres de séduction incestueuse, et 41 (14 %) des situations de rapproché affectif à connotation incestueuse sans passage à l'acte. Au total, 87 patientes (29 %) avaient souffert d'une forme d'abus sexuel physique ou psychologique. Cette différence peut s'expliquer par la définition restrictive du terme de « violence sexuelle » utilisé dans cette étude, par rapport à celui d' »abus sexuel ». En effet, le terme de « violence » impliquait que ne soient pris en compte que les événements pour lesquels les sujets avaient été soumis à une forte contrainte, physique ou psychologique. L'authenticité des dires des patientes, la réalité de l'événement étaient par ailleurs évaluées au terme d'un entretien prolongé. Enfin, les deux questions portant sur les antécédents de manœuvres de séduction incestueuse et de situations de rapproché symboliquement incestueux empêchaient que soient confondus des abus sexuels mis en acte et des événements plus subjectifs, plus subtils dans leur appréciation. Il est d'ailleurs notable que la seule étude qui ait pris en considération les atmosphères incestueuses afin de les distinguer au mieux d'événements traumatiques dans la réalité, retrouve des chiffres proches de celle de Flament, avec un pourcentage d'abus sexuels patents dans une population de femmes boulimiques égal à 7 % (Lacey 1990), c'est-à-dire voisin de celui observé dans la population générale.

Par ailleurs, on pourrait émettre l'hypothèse que, les données des études citées en référence ayant été obtenues dans des pays anglo-saxons (Flament et coll., 2002), des particularités ethno-culturelles expliquent les divergences entre celles-ci et les résultats français. Mais un certain nombre de recherches effectuées dans différents pays sur des populations non identifiées comme pathologiques tend à montrer qu'il n'existe pas de disparités géographiques majeures quant à la prévalence des abus sexuels, du moins entre les nations occidentalisées. Les différences observées seraient plutôt attribuables à la sensibilisation plus ou moins importante des gouvernements, des chercheurs ou des médecins au problème des sévices perpétrés sur les enfants (Finkelhor, 1994).

Par ailleurs, l'existence d'antécédents d'abus sexuel ne permet pas dans l'étude de Flament et coll. (2002) de prédire le diagnostic du type clinique de boulimie présenté. Cela va à l'encontre de plusieurs études qui montraient une moindre fréquence d'antécédents d'ASE chez les patientes présentant une symptomatologie anorexique dominante comparées aux boulimiques « pures » (Steiger et Zanko, 1990 ; Waller, 1991 ; Fullerton et coll., 1995). Mais les résultats ne sont pas totalement comparables. En effet, d'une part cette étude s'est référée à la critériologie du DSM-IV, plus restrictive que celle du DSM-III-R ; d'autre part, cette étude comprenait surtout des boulimiques et seulement un petit nombre d'anorexiques-boulimiques, contrairement aux travaux suscités.

Soulignons la comorbidité importante entre ASE et personnalité *borderline* (91 %). Les patientes TCA *borderline* avec ASE pourraient constituer un groupe clinique à part avec l'importance de la dimension impulsive et du risque suicidaire.

Enfin, il est important de rappeler l'apport de l'expérience clinique dans les TCA (Corcos, 2000b). Elle souligne que, dans bon nombre de cas, ce qui est perçu est la répression massive de la dimension sexuée et des liens érotiques parents-enfants tant du côté maternel (transmission du féminin *via* le maternel) que du côté paternel (répression ou attitude contre-œdipienne active).

Dimension dépressive et vulnérabilité narcissique

Quatre études longitudinales sur sept se rejoignent dans leurs conclusions : une baisse de l'estime de soi (*low self esteem or sense of ineffectiveness*) est prédictive d'un trouble du comportement alimentaire (Yager et coll., 1987 ; Striegel-Moore et coll., 1989 ; Button et coll., 1996 ; Keel et coll., 1997). Pour Léon et coll. (1993), les facteurs prédictifs les plus forts sont l'insatisfaction quant à l'image corporelle, une forte émotionnalité avec des affects négatifs, et un défaut de capacités introspectives.

Concernant la comorbidité TCA/dépression, Corcos et coll. (1995) constatent qu'au vu de la littérature récente, la prévalence excède de beaucoup celle retrouvée en population générale. Selon les études, elle se situe entre 11 % et 66 % au moment du diagnostic de TCA en ce qui concerne les épisodes dépressifs majeurs. Cette fréquence est accrue chez les patientes boulimiques. En effet, 13 articles dans la revue de Rosenthal et Hefferman (1986) insistent sur la fréquence des symptômes dépressifs chez les boulimiques.

Les rapports entre TCA et dépression font l'objet de deux hypothèses. Pour certains, comme Hudson et coll. (1983), les TCA, et surtout l'anorexie, seraient une forme de trouble thymique. D'autres, comme Strober et Katz (1987) soulignent que la précession de l'état dépressif par rapport à l'anorexie ou à la boulimie est loin d'être prouvée et que la plupart des symptômes dépressifs des patients sont probablement secondaires aux TCA eux-mêmes plutôt que dus à un épisode de type primaire.

Il n'est probablement pas simple pour le praticien d'évaluer chez ces patients la réalité, l'intensité, la gravité du tableau dépressif et on peut penser qu'un certain nombre de prescriptions d'antidépresseurs ne sont pas fondées sur la présence d'un vrai tableau de dépression majeure. En fait, ces troubles dépressifs découlent de ce « fonds dysphorique » (Vindreau et Ginestet, 1989) qui sous-tend les crises alimentaires, et que ces dernières s'efforceraient de moduler, l'allégeant à court terme, l'aggravant par la suite.

Concernant l'influence de la dépression, si celle-ci est souvent associée au TCA, elle n'est pas pour autant prédictive (Keel et coll., 1997) ; de fait, elle est souvent confondue avec une baisse de l'estime de soi. Le Réseau dépendance (Jeammet et coll., 2000) confirme la forte prévalence de trois types de

troubles distincts associés au TCA : les troubles de l'humeur (prévalence vie entière de 60 % à 80 % contre 20 % pour les témoins), les troubles anxieux (prévalence vie entière de 37 % à 75 % des cas *versus* 20 %), et les troubles de l'anxiété de séparation (prévalence vie entière de 14 % à 30 % *versus* 5 % ; vie actuelle, 15 %). Ces deux types de troubles anxieux ont une forte parenté avec une dépressivité et sont d'ailleurs justiciables d'un traitement antidépresseur.

Le DEQ (*depressive experience questionnaire*) de Blatt, utilisé dans le Réseau dépendance (Jeammet et coll., 2000), permet la mise en évidence d'une dimension singulière : la vulnérablité dépressive ou dépressivité ou indice de personnalité dépressive, conceptualisée par de nombreux auteurs. Dans cette étude, les sujets témoins ou addictifs ayant eu un trouble affectif dans le passé et ne présentant pas de trouble affectif actuel maintiennent des scores élevés au DEQ et non à l'échelle de Beck. Ce questionnaire permet donc la mise en évidence d'une « trace » d'expériences dépressives passées, sans qu'une symptomatologie dépressive persiste.

La notion de dépressivité nous semble ici féconde pour rendre compte des modalités de gestion thymique des affects. Le comportement alimentaire addictif, par sa tendance à s'autoentretenir et à s'autorenforcer jusqu'à se ritualiser, abrase les possibilités de recours à une élaboration psychique. Le travail de deuil ne se fait pas. La décompensation dépressive est ainsi évitée, mais la menace persiste.

Fonctionnement familial, interrelations précoces

La dynamique familiale est très fortement impliquée, mais on ne sait pas si c'est au niveau des facteurs primaires ou secondaires. Ce dont on est sûr, c'est que la façon dont l'entourage réagit à un trouble du comportement a une très grande importance pour l'adolescent toujours très sensible aux attitudes des autres. Il est certain que la dynamique familiale intervient, même s'il y a des différences entre les familles. Les familles de boulimiques sont plus désorganisées et on y retrouve des caractéristiques qui sont celles de leurs enfants. Les familles d'anorexiques ont davantage de problèmes d'anxiété, de maîtrise, les références à l'idéal y jouent un rôle beaucoup plus contraignant, bien que ces éléments ne soient pas d'une grande spécificité.

La fréquence des antécédents familiaux de troubles psychiatriques, dépression (25 % *versus* 8 %), addiction alcoolique, abus de produit illicite est avérée (Bailly, 1993). Elle est plus élevée chez les boulimiques que chez les anorexiques. Ces résultats indiquent que les TCA, l'alcoolisme et la toxicomanie, pourraient être considérés comme des équivalents dépressifs, et ce d'autant que le début des troubles affectifs dans les familles apparaît généralement antérieur à la survenue de ces trois addictions. De même, ces résultats évoquent une prédisposition génétique générale à ces trois addictions qui reste soumise à l'influence de l'environnement.

Reste le délicat sujet de l'identification et de la prise en charge de mères anorexiques qui sous-alimentent leurs enfants, avec le questionnement quant au devenir de ces enfants en matière de TCA. L'étude de Russel et coll. (1998) met en évidence sur 9 enfants (8 garçons et 1 fille) le fait que ceux-ci avaient souffert de privation de nourriture, s'accompagnant d'une réduction marquée du poids par rapport à l'âge chez 6 enfants et de la taille par rapport à l'âge chez 8 d'entre eux. Fait important : la reprise de croissance était corrélée au degré d'engagement simultané dans le traitement de la mère et de l'enfant. En particulier, la prise en charge à long terme d'une mère (hospitalisation, thérapie familiale) a permis une reprise de croissance chez ses deux garçons. Dans quelle mesure le devenir de ces enfants est-il à risque de TCA ? Waugh et Bulik (1999) qui ont comparé des enfants (1-4 ans) de mères anorexiques (enfants ayant un poids de naissance plus bas, et une croissance plus faible) et de mères témoins concluent que l'anorexie, sans être causale, contribue à favoriser une évolution pathologique sur une vulnérabilité génétique.

Si quelques études avaient l'air de dire qu'il y avait des antécédents de troubles alimentaires de la première enfance chez les adolescents souffrant de TCA, dans l'ensemble les troubles alimentaires dans l'enfance ne sont pas prédictibles d'une anorexie mentale.

Problématique d'attachement

Depuis une quinzaine d'années, à la suite des travaux de Bowlby (1982), puis de Main (1996) et de Fonagy et coll. (1996), se développent des études mettant en évidence l'importance de la qualité de l'attachement pour le développement de l'enfant et la formation de la personnalité. De même, d'autres s'intéressent à la fréquence des troubles de l'attachement dans la pathologie psychiatrique.

Cette approche est particulièrement importante puisqu'elle permet grâce à des méthodes d'évaluation de la nature de l'attachement qui ont fait la preuve de leur validité, d'objectiver des corrélations entre des troubles psychiatriques et des particularités de l'organisation du lien entre l'enfant et ses objets d'attachement. Elles objectivent également la stabilité du type d'attachement au cours de la vie montrant ainsi la force organisatrice des liens de l'enfance.

Il a été également souligné que, quelle que soit l'importance du lien aux pairs, les figures parentales demeurent la première source de sécurité dans les situations de détresse et que la majorité des adolescents maintenait ces figures d'attachement « en réserve » (Smith et coll., 1993). Les difficultés du lien d'attachement quelle qu'en soit la cause provoquent des attitudes inadaptées et rendent l'adolescent vulnérable à une réponse catastrophique en cas de difficultés relationnelles.

La classification des types d'attachement représente une manière de réfléchir sur l'organisation psychologique selon un continuum de régulation des affects et de structure.

À une extrémité de ce continuum, on trouve la catégorie « détaché », dans laquelle : l'expression libre des affects (en particulier négatifs) est minimale ; les structures pour réguler, contenir et supprimer les affects sont rigides et très organisées ; les émotions cognitives et souvenirs en rapport avec l'attachement sont hyperrégulés.

Certains auteurs suggèrent que ces stratégies de régulation visent à désactiver ou minimiser les affects qui pourraient menacer la relation. Malgré le fait que la catégorie « détaché » ne reflète pas en elle-même une pathologie, les sujets de cette catégorie décompensent plutôt sur des modes obsessionnel, schizoïde ou narcissique.

À l'autre extrémité du continuum, on trouve la catégorie « préoccupé ». Elle se caractérise par une expression des sentiments et des souvenirs en rapport avec l'attachement qui est maximale, avec donc un débordement par les affects, et par l'absence ou la faiblesse de structures de régulation des affects.

On peut comprendre ces stratégies comme des stratégies d'activation, d'augmentation des signaux affectifs destinés aux figures d'attachement afin d'obtenir réconfort et signes rassurants. Certains sujets de cette catégorie pourront être décrits d'un point de vue diagnostique comme hystériques ou limites du point de vue de l'organisation de leur personnalité.

La catégorie « *secure* » se situe à mi-distance dans ce continuum, avec une balance équilibrée entre structure et expression des affects. Les affects, incluant la gamme des affects négatifs, peuvent être reconnus et traités de façon souple et cohérente. Cela se reflète dans la cohérence du discours et dans la souplesse et la cohésion des représentations. Même si ces sujets peuvent développer des pathologies névrotiques, des manifestations d'anxiété ou de dépression, ils présentent rarement des troubles plus sévères du caractère.

La quatrième catégorie d'attachement, dite « non résolue », est plus difficile à situer sur ce continuum. D'un certain point de vue, elle peut évoquer les caractéristiques de l'attachement préoccupé en particulier par la désorganisation et l'incohérence. Cette proximité est confirmée par le fait que les sujets présentant une pathologie limite sont le plus souvent classés dans la catégorie non résolue ou préoccupée ou les deux. Ces deux catégories ont également été reliées à des histoires traumatiques ou de perte pendant l'enfance.

Il existe peu d'études sur l'organisation de l'attachement dans des populations d'adolescents ayant utilisé l'AAI (*adult attachment interview* de George et coll., 1996), outil le plus fiable d'évaluation de l'attachement chez l'adolescent et l'adulte. Les études les plus importantes ont été réalisées par Kobak et coll. (1991) et par Rosenstein et Horowitz (1996). La dernière porte sur une population de 60 adolescents hospitalisés en psychiatrie, soit pour des troubles de conduites (avec opposition), soit pour des troubles affectifs, l'abus de substance étant recherché dans les deux groupes. Tout d'abord, il apparaît que 97 % de ces adolescents souffrant de troubles psychiatriques présentent un attachement *insecure* : 47 % ont un attachement de type « détaché » et 50 %

ont un attachement de type « préoccupé ». À partir des données de la littérature, les auteurs avaient fait les hypothèses suivantes : les sujets ayant un attachement de type « détaché » excluent les affects et ont une tendance à développer des troubles dit « externalisés » ; les sujets ayant un attachement « préoccupé » débordés par leurs affects ont tendance à intensifier les manifestations de détresse et développeraient plutôt des troubles dits « internalisés ». C'est effectivement ce qu'ils ont retrouvé puisque la plupart des sujets présentant des troubles des conduites ont un style « détaché » et la plupart des adolescents souffrant d'un trouble affectif, lorsqu'il n'est pas comorbide avec un trouble des conduites, ont un style « préoccupé ».

En ce qui concerne les troubles des conduites alimentaires, on peut s'attendre à ce que les patientes se situent plutôt sur le versant « détaché », tout en considérant une fréquence importante de formes mixtes en particulier dans la boulimie. C'est ce que Kobak et coll. (1991) ont retrouvé en comparant des adolescentes souffrant de troubles des conduites alimentaires à des adolescentes déprimées. Cependant, Fonagy et coll. (1996), chez un petit échantillon de patientes adultes, ont retrouvé au contraire une nette prépondérance du style « préoccupé », avec au premier plan dans 13 cas sur 14 un style « non résolu ». Les auteurs notent chez les patientes un haut degré d'idéalisation des parents et un score faible à la RSF (*reflextive self fonction scale*). Ces résultats doivent toutefois être interprétés en tenant compte du fait que, dans cette étude, l'existence d'une comorbidité dépressive n'est pas précisée. De plus, dans ces deux études la proportion d'anorexiques et de boulimiques n'est pas indiquée.

Sharpe et coll. (1998) soulignent qu'un attachement *insecure*, caractérisé par une mésestime personnelle (*low self esteem and decreased sense of worth*) et un sentiment de rejet par les autres (*heightened impression of rejection by others*), favorise l'identification à des modèles sociaux standard en particulier concernant l'alimentation et l'image du corps. Ce type d'attachement accentue également le développement de préoccupations pondérales et corporelles. Ainsi, les patients *insecure* ($n = 97$) ont des préoccupations pondérales plus importantes ($p < 0{,}01$) que les patients *secure* ($n = 208$). Mais cette étude ne met pas en évidence de différence significative concernant la perception de l'image corporelle.

Candelori et Ciocca (1998) ont étudié les résultats de l'AAI chez 36 patients adolescents hospitalisés pour TCA. Ces patients, pour moitié âgés de 17 ans, se répartissent en trois groupes : 12 ANR (anorexie nerveuse restrictive), 12 BN (boulimie nerveuse), 12 ANBP (anorexiques boulimiques). Les ANR sont sous-représentés dans la catégorie « non résolu » et les BN dans la catégorie préoccupé. Les ANBP sont plus souvent dans le groupe préoccupé. Les auteurs concluent à l'individualisation des anorexies restrictives pures en termes d'attachement. Ce que les études génétiques avançaient également.

Trouble de la personnalité

Une étude récente, parmi les plus rigoureuses sur le plan méthodologique, réalisée sur un échantillon de 210 sujets, retrouve une prévalence de 27 % de troubles de la personnalité dans les TCA (Herzog et coll., 1991). Les anorexiques-boulimiques ont plus souvent une pathologie de la personnalité (39 %) comparées aux boulimiques (21 %) et aux anorexiques (22 %). Le type de pathologie appartient plus souvent au *cluster* C (personnalités évitantes, dépendantes, obsessives compulsives et passives-agressives) pour les anorexiques chez lesquelles on ne retrouve pas de personnalité *borderline*. Les sujets boulimiques au contraire se situent essentiellement dans le *cluster* B (personnalités *borderline*, histrioniques, narcissiques et antisociales). Une difficulté méthodologique apparaît évidente dans ces études : les crises boulimiques sont incluses dans les critères DSM-III-R de la personnalité *borderline*. Ainsi, selon les études, on retrouve 44 % de patientes *borderline* (n = 18) chez Gwirtsman et coll. (1983) ; et 1,9 % chez Hudson et coll. (1983) (n = 52). Enfin, Hatsukami et coll. (1986), et Lacey et Evans (1986), observant chez les patientes boulimiques des conduites multi-impulsives et des troubles du caractère, les classent volontiers dans des registres d'état limite.

Plusieurs caractéristiques cliniques sont communes à la boulimie et à la personnalité *borderline* : l'instabilité affective, l'impulsivité, la consommation de substances, des conduites pathologiques tels que le vol, les tentatives de suicide.

L'approche psychanalytique tend de même à rapprocher les deux troubles. Ainsi, du point de vue psychopathologique, les conduites addictives en général et la boulimie en particulier présentent de nombreux traits communs aux états limites : instabilité relationnelle liée à une forte tendance à la destructivité dans la relation d'objet, nature particulière de l'angoisse (angoisse de séparation plus qu'angoisse de castration, angoisse d'intrusion plus qu'angoisse de pénétration), défaut ou dysfonctionnement des mécanismes de défense névrotique contre l'angoisse, dimension de déni et de clivage ; peu de mentalisation, crudité des fantasmes…

Du point de vue étiopathogénique, on évoque dans les deux cas des « abus sexuels » au sens d'une sollicitation précoce de la libido, d'une provocation à la génitalisation précoce, alors que l'état de maturation du moi est insuffisant. « L'excès socioculturel de provocations représentatives d'allure sexuelle dans les états limites ; en réalité défensives pour les adultes, mais reçues par l'enfant comme vraiment sexuelles, c'est-à-dire étranges et étrangères à son champ imaginaire sur l'instant, c'est-à-dire encore inassimilables à ce moment prégénital de leur maturation affective et imaginaire… » (Bergeret, 1995). Waller (1993) a étudié 100 femmes présentant des TCA (59 boulimiques, 21 anorexiques de type boulimique, 20 anorexiques restrictives). Chez ces femmes, les antécédents d'abus sexuels et le diagnostic de personnalité *borderline* étaient associés avec une plus grande fréquence des crises de boulimies.

L'objectif du Réseau dépendance 2000 (Jeammet et coll., 2000) était d'identifier les caractéristiques de personnalité communes à des sujets présentant différents types de troubles addictifs, et de les distinguer de ceux de sujets témoins issus de la population générale. Tous les patients hospitalisés ou ambulatoires présentant un trouble DSM-IV contemporain d'anorexie mentale (n = 183), de boulimie (n = 112), de dépendance à l'alcool (n = 237) et de dépendance aux substances psychoactives (n = 165) ont été évalués à l'aide du MMPI II (*Minnesota multiphasique personality inventory* II) et comparés à 679 sujets témoins appariés sur l'âge, le sexe, et le statut socio-professionnel des patients. Chaque groupe de troubles addictifs diffère significativement du groupe témoin sur chacune des dix échelles du MMPI. Entre les troubles addictifs, on retrouve des différences pour les échelles hypochondrie et dépression (scores plus élevés dans les groupes anorexiques et boulimiques), psychopathie (plus élevée dans le groupe des dépendants aux substances psychoactives), psychasthénie (plus élevée dans les groupes des anorexiques, boulimiques, et alcooliques) et hypomanie (plus élevée pour les groupes dépendants aux substances psychoactives et à l'alcool). Une analyse discriminante montre que les groupes de patients anorexiques et dépendants aux substances psychoactives sont les plus homogènes (avec respectivement 73 % et 59 % des sujets correctement classés selon ce modèle) alors que les groupes des alcooliques et des boulimiques sont plus hétérogènes (avec seulement respectivement 4,8 % et 29 % des sujets correctement classés).

Ces résultats montrent que, comparés à des témoins, de fortes proportions de sujets addictifs de tous types présentent des scores pathologiques sur de nombreuses échelles du MMPI. Cependant, les différences inter- et intragroupes sont importantes à prendre en compte dans le pronostic et le traitement de ces différents types de troubles.

Ce même Réseau dépendance a montré que la prévalence de la personnalité dépendante (mesurée par l'inventaire de dépendance interpersonnelle de Hirschfeld) est de 4,24 % chez les témoins pour 37,52 % chez les addictifs, la différence étant significative. Parmi les addictifs, les proportions sont de 41,2 % chez les anorexiques, de 50 % chez les boulimiques, de 36,6 % chez les alcooliques et de 28,3 % chez les toxicomanes.

De plus, il existe une association significative entre personnalité dépendante et anxiété de séparation qui devra être confirmée par des études prospectives.

Dimensions psychopathologiques

Une des définitions de l'alexithymie est la recherche par le patient de sensation, (Jeammet et coll., 2000). L'étude de la dimension recherche de sensation montre un gradient décroissant si l'on considère, dans l'ordre : des sujets toxicomanes, des alcooliques et/ou des boulimiques et des anorexiques. Il est à noter que les sujets anorexiques ne diffèrent pas d'avec les individus témoins sur le plan de l'alexithymie.

Il existe des différences aux sous-scores en fonction du sexe. On note, par exemple, une recherche d'expériences plus marquée chez les femmes et une désinhibition plus importante chez les hommes.

Les patients addictifs sont beaucoup plus alexithymiques que les témoins, en particulier les patients alcooliques. Les chiffres du Réseau concernant les TCA sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature sur le sujet (50 % à 70 % des cas).

Il existe une forte corrélation entre l'échelle de Beck (échelle de désespoir) et celle de TAS-20 (*Toronto alexithymie scale*) chez les sujets addictifs. On n'observe pas de différence majeure aux sous-échelles de la TAS-20, dans les différents groupes pathologiques. Mais une étude plus approfondie est en cours.

Comorbidité-coaddiction

L'ensemble des auteurs souligne la fréquence non négligeable d'une comorbidité addictive chez les patients souffrant de boulimie : drogues, alcool et à un moindre degré médicaments psychotropes comme les amphétamines, les tranquillisants, voire les barbituriques, mais le choix du produit est sans doute très influencé par la « culture » médico-sociale.

L'abus de substances psychoactives est estimé entre 30 % et 37 % des cas chez les patientes boulimiques, et entre 12 % et 18 % des cas chez les patientes anorexiques, selon l'*American association of psychiatry* (2000). L'impulsivité chez ces patientes semble par ailleurs expliquer en partie leur prédisposition à consommer des toxiques. En effet, les patientes souffrant de troubles du comportement alimentaire et d'une addiction présentent plus fréquemment des comportements impulsifs, tels que les gestes suicidaires, la kleptomanie et l'abus de laxatifs (Hatsukami et coll., 1986). Cependant, quelques études n'ont pas montré cette comorbidité (Fairburn et Cooper, 1984 ; Viesselman et Roig, 1985). De même, il y a une moindre consommation de psychotropes chez les patients anorexiques sans épisodes boulimiques associés.

Holderness et coll. (1994) publient une revue très complète de la comorbidité addictive dans les TCA en rassemblant 51 études entre 1977 et 1991. Ils montrent que l'association consommation ou abus de substances psychoactives est plus forte chez les boulimiques que chez les patientes anorexiques restrictives pures et que les anorexiques avec épisodes boulimiques rapportent plus de substances consommées ou de dépendances que les anorexiques restrictives pures. Selon ces 51 études, 20 % à 25 % des boulimiques ont une histoire de dépendance alcoolique ou à un autre produit psychoactif. Inversement, 20 % des femmes ayant une histoire de dépendance à un toxique souffrent ou ont souffert de conduites boulimiques ou d'une boulimie avérée. Récemment, une étude prospective longitudinale montrait que les patientes boulimiques avaient 7 fois plus de risque de développer une coaddiction que les patientes anorexiques restrictives pures (Strober et coll., 1997).

Parmi les études mettant en évidence une consommation de substances psychoactives chez les boulimiques, Pyle et coll. (1981) montrent que 32,4 % des 34 boulimiques suivies en ambulatoire utilisent plus ou moins régulièrement des amphétamines, alors que 20,6 % abusent de ces médicaments de façon intermittente. Weiss et Ebert (1983) comparent 15 boulimiques à des témoins et retrouvent 60 % de consommatrices d'amphétamines parmi les boulimiques contre 20 % chez les témoins ($p <$ à 0,005) et 26 % de consommatrices de barbituriques parmi les boulimiques contre 0 % chez les témoins. Enfin, ils montrent une consommation plus importante chez les boulimiques des produits suivants : LSD, POP, alcool, colle, tranquillisants, cigarettes. Leon et coll. (1985), sur une population de 37 boulimiques (dont 13 avec antécédents d'anorexie mentale), retrouvent une utilisation excessive de barbituriques, marijuana, amphétamines et/ou « pilules » amaigrissantes chez 46 % d'entre elles. Garfinkel et coll., (1980) montrent une différence significative entre anorexiques et anorexiques boulimiques quant à la consommation de « *street drug* » (c'est-à-dire cocaïne, amphétamines, barbituriques, marijuana) : 28,6 % chez les anorexiques boulimiques ($n = 68$) contre 11,6 % chez les anorexiques ($p < 0,05$). Garner et coll. (1985) remarquent également une différence, mais non significative quant à la consommation des mêmes « *street drug* » dans trois groupes de 59 patientes chacun : 51 % de consommatrices chez les boulimiques, 40 % chez les anorexiques boulimiques, 19 % pour les anorexiques. Plus récemment, Wiederman et Pryor (1996), comparant 134 anorexiques (anorexiques restrictives pures et anorexiques boulimiques) à 320 boulimiques, retrouvent 17,8 % de consommatrices d'amphétamines chez les boulimiques contre 3 % chez les anorexiques ; 13,8 % de consommatrices de tranquillisants chez les boulimiques contre 2,2 % chez les anorexiques. Dans cette étude, indépendamment du diagnostic, la sévérité de la restriction calorique était corrélée positivement avec l'utilisation d'amphétamines, la gravité des conduites boulimiques avec la prise de tranquillisants et les purges avec la prise d'alcool, de cocaïne et de cigarettes.

Par ailleurs, plusieurs études (25 dans la revue de Holderness, 1994) se sont intéressées, au-delà de la « simple » consommation, à l'abus de substance entraînant elle-même une dépendance et/ou faisant l'objet d'un traitement spécifique. Hudson et coll. (1992) montrent que 6 % des boulimiques ($n = 49$) sont également dépendantes aux amphétamines, 13 % pour les anorexiques ($n = 16$) et 28 % pour les anorexiques boulimiques ($n = 25$).

Plus récemment, ont été effectuées des études contre témoins. Stern et coll. (1992) retrouvent ainsi 15 % de « *substance abuse disorder* » (abus de toxiques) chez 34 femmes souffrant d'anorexie ou d'anorexie-boulimie, contre 3 % chez les témoins. Welch et Fairburn (1996), comparant 102 boulimiques à 204 témoins, retrouvent une différence très significative ($p < 0,003$) quant à l'abus d'amphétamines (6 % des boulimiques ont effectué plus de cinq prises d'amphétamines depuis un mois contre 0,5 % chez les témoins) et une différence un peu moins marquée ($p < 0,001$) quant à l'abus de benzodiazépines (5 % des

patients boulimiques ont effectué plus de cinq prises de benzodiazépines depuis un mois contre 0,5 % chez les témoins).

Holderness (1994), dans sa revue de la littérature, cite cinq études rendant compte de la fréquence des TCA parmi une population initialement traitée ou suivie pour une autre dépendance. Il apparaît que 8 % à 40,7 % (médiane 20 %) des patients traités pour une dépendance présentent aussi un TCA. Hudson et coll. (1992) avaient montré que chez 386 patients hospitalisés pour une dépendance, 15 % des 143 femmes et 1 % des 243 hommes souffraient d'un TCA. Dans cette étude, la proportion de TCA était supérieure à celle de la population générale, mais n'était pas différente de celle d'une population psychiatrique tout venant.

Dans une perspective diachronique, soulignons l'étude originale de Wiseman et coll. (1999) qui comparent deux populations de patients (ambulatoire ou hospitalisée) présentant un TCA (n = 71). L'auteur n'a pas inclus d'anorexiques restrictives pures, considérant que chez elles l'abus de substance était trop rare. La première population avait un TCA puis sont survenues d'autres conduites de dépendance, la seconde population abusait de toxiques avant de présenter un TCA. Dans le premier groupe, il y avait 14,8 % d'abus de sédatifs et d'anxiolytiques ; dans le second le pourcentage passait à 26,32 % ; cette fréquence était similaire en ce qui concerne la consommation de « stimulants ». Ce deuxième groupe était dépendant en moyenne à 2,8 produits (dont des psychotropes) alors que le premier l'était à 1,61 produits (différence $p < 0,001$). Cette chronologie reflète bien une problématique commune qui a ses variantes en fonction des profils psychopathologiques sous-jacents. La chronologie est également tout à fait pertinente à prendre en compte si l'on veut tenter de mesurer l'impact d'une rencontre médicale (influence d'une prescription, du discours médical sur la dépendance aux psychotropes...).

Les études internationales rendent compte d'une surconsommation de psychotropes chez les patients boulimiques (hétéroprescription et autoprescription), mais il semble difficile de différencier les consommateurs réguliers des abuseurs (pour cause de problèmes méthodologiques et de définition entre autres).

L'enquête Inserm-Réseau dépendance (Jeammet et coll., 1991), comparant une population de patients (n = 226 dont 149 anorexiques et 77 boulimiques) et des témoins (n = 620) (Nezelof et coll., 2000) montre que la consommation de psychotropes est le reflet à la fois de la prescription (pour un trouble comorbide ou la régulation d'un syndrome de sevrage) et du détournement du médicament psychotrope à des fins addictives. Plus de la moitié (51,7 %) des anorexiques, 41,5 % des boulimiques, 65 % des alcooliques et 58,8 % des toxicomanes en sont des consommateurs réguliers. Les patients dépendants se distinguent des témoins consommateurs réguliers par le fait qu'ils sont significativement plus déprimés à l'échelle de Beck, plus alexithymiques, plus en recherche de sensations au test de Zuckerman et plus dépendants à l'échelle de dépendance affective. Les patients consommateurs réguliers apparaissent par

ailleurs significativement plus déprimés que les patients non consommateurs. Si on maintient l'hypothèse que c'est la dimension dépressive qui conditionne en partie la prise régulière de psychotropes, il apparaît que cette dimension dépressive est en partie colmatée chez les témoins par la prise de psychotropes, alors quelle n'est pas colmatée dans le groupe de patients qui cherche à le faire par une conduite addictive.

L'étude plus spécifique du groupe des TCA montre, contrairement aux données de la littérature, que les anorexiques sont plus consommatrices régulières de psychotropes (51,7 %) que les boulimiques (41,5 %). Cependant, ceci est à mettre en rapport avec la prescription médicale. En effet, si l'on considère l'autoprescription, il apparaît alors que les boulimiques consommant régulièrement des psychotropes le font dans 29,5 % des cas par autoprescription, alors que cette autoprescription ne concerne que 13 % de la consommation régulière des anorexiques. Le mode restrictif ou purgatif du TCA intervient également : la consommation régulière de psychotropes des patientes ayant un TCA de type purgatif (anorexique ou boulimique) est liée dans 25 % des cas à l'autoprescription ; alors que pour les TCA de type restrictif, l'autoprescription ne représente que 11 % de la consommation régulière. Il apparaît par ailleurs que les anorexiques consommatrices régulières se distinguent significativement des non-consommatrices par le fait qu'elles sont plus alexithymiques, plus déprimées à l'échelle de Beck, plus dépendantes à l'IDI (inventaire de dépendance interpersonelle de Hirschfeld). En revanche, il n'y a pas de différence significative pour la recherche de sensations. Ces dimensions psychiques renseignent probablement sur la capacité d'observance et la tolérance d'un soutien environnemental.

Fairburn et coll. (1999) publient une étude sur un nombre important de sujets divisés en trois groupes. Le premier présentait des troubles alimentaires, avec deux sous-groupes : le sous-groupe d'anorexiques mentales (n = 67) et celui des boulimiques (n = 102). Il a été comparé à un premier groupe témoin sans pathologie avérée de 204 sujets et à un deuxième groupe témoin de 102 sujets présentant des troubles psychiatriques, notamment dépressifs ou psychotiques. Les sujets qui ont des troubles alimentaires se distinguent assez nettement des sujets sains par les facteurs de vulnérabilité personnelle et les facteurs environnementaux. Les facteurs de vulnérabilité personnelle sont des caractéristiques qui touchent l'enfance et les troubles psychiques prémorbides. Il y en a davantage que dans le groupe témoin. Pour les facteurs environnementaux, on trouve plus de problèmes parentaux, plus d'événements traumatiques ou de ruptures dans le développement de l'enfant, plus d'abus sexuels. Surtout, tout ce qui est un facteur de risque d'un trouble psychiatrique de l'adulte accroît le risque d'anorexie ou de boulimie, mais c'est le facteur de la dépression qui est le plus significatif. Les facteurs de risque sont donc peu spécifiques et différencient peu les troubles alimentaires des autres troubles psychiatriques ce qui est très intéressant par rapport au sujet de la prévention. Si on regarde les facteurs

qui différencient spécifiquement les anorexiques des autres troubles psychiatriques, on trouve une autoévaluation très abaissée et un perfectionnisme élevé. Dans le cas de la boulimie, on trouve une plus grande vulnérabilité aux influences familiales ou sociales valorisant les régimes et la minceur, qui n'est pas retrouvée pour l'anorexie mentale. Il existe également chez les sujets boulimiques une plus grande fréquence de remarques négatives de l'entourage sur leur apparence physique ainsi que plus d'obésité dans leur enfance et chez les parents. Enfin, les règles surviennent un peu plus précocement.

Préventions

Les premiers essais de prévention ont été d'ordre éducatif. Ces programmes (*patient education and counselling*) adoptent un modèle comportemental où se mêlent des informations sur la nutrition, les effets négatifs des restrictions alimentaires et de l'obésité, des « enseignements » sur la reconnaissance et l'expression des émotions, des informations sur la pression sociale... avec, en particulier, l'obsession de la minceur. Rapidement ces programmes se sont enrichis de la participation des anciens patients ou des patients en voie de guérison pour informer leurs camarades. Or tous ces travaux d'information pédagogique se sont avérés inefficaces et ce pour deux raisons. La première, c'est l'absence de restructuration cognitive préalable des patientes à qui ils s'adressaient. Ainsi, l'information, aussi juste soit-elle, ne « passait pas » auprès de patientes enfermées dans un système cognitif clos. La seconde est l'effet de fascination qu'ont exercé ces informations, en particulier lorsque l'on soulignait les dangers de ces comportements. Autrement dit, l'excitation générée a suscité des identifications masochistes.

D'autres auteurs mettent en exergue ce risque (Killen et coll., 1994 ; Piran, 1997). Carter et coll. (1997) qui analysent un nouveau programme de prévention visant à éviter les restrictions alimentaires démontrent son effet contre-productif et délétère. Smolak et Levine (1994), Smolak et coll. (1998) notent de même que le comportement alimentaire n'est pas changé à l'issue de la participation à un programme. Tout ceci n'empêche pas les programmes de prévention de se multipler tels « *Girls in the 20s* » (Moreno et Thelen, 1993b ; Neumark-Sztainer, 1996 ; Huon et coll., 1997 ; Friedman, 1998). En tout état de cause, cette approche pragmatique, collective, plaquée fait l'impasse sur l'histoire individuelle et les aménagements économiques consentis par l'appareil psychique et contribue à couper le sujet de sa problématique interne.

S'appuyant sur le peu de résultats, voire l'échec, de ces approches, une équipe australienne, (Huon et coll., 1998) propose un changement radical. Elle suggère de cesser de se centrer sur les dangers et de s'occuper beaucoup plus d'apprendre aux jeunes à gérer un certain nombre de risques auxquels ils sont confrontés. On sait en effet que ceux qui ont des troubles alimentaires se retrouvent plus fréquemment dans des milieux où les pairs, les camarades sont

eux-mêmes très préoccupés par les questions de poids et d'image de soi. De même, on sait qu'il y a des groupes à risque comme les sportifs de haut niveau ou les danseurs. Dans ces derniers cas, la part qui revient au fait que ce soient des personnalités à risque qui sont attirées par ces métiers et celle qui revient à la pratique du métier qui renforce cette vulnérabilité restent indéterminées. En fait, les deux phénomènes sont probablement impliqués. Cet auteur propose d'organiser des groupes de parole dans un esprit socratique de formation de ces jeunes à la pratique des risques. Pour autant, il n'y a toujours pas d'évaluation de ces programmes.

On a donc beaucoup de difficultés à individualiser des facteurs objectifs sur lesquels on puisse agir d'une manière relativement simple. Le fait est que cela est particulièrement difficile pour des comportements aussi complexes que ceux qui apparaissent à l'adolescence. L'expérience du suivi de ces patients montre en effet que leur comportement peut changer brusquement en fonction d'une rencontre, d'un événement, dans un sens positif comme dans un sens négatif. Ils sont hypersensibles à l'engagement et plus encore à la déception générée par l'autre. Un certain nombre de sujets, pour des raisons très diverses, sont profondément restés dépendants d'un apport extérieur pour leur équilibre interne. Les « éduquer » (attirer à l'extérieur, étymologiquement), surtout lorsque cela vient des adultes, exerce un effet d'attraction sur ceux qui sont les plus vulnérables.

Les sujets capables de se soucier d'eux-mêmes, de se projeter de façon positive dans l'avenir ; en d'autres termes, ceux qui sont le moins dans l'opposition, ceux qui ont le moins besoin de prévention, entendront ce message. Mais pour les autres qui sont vraiment à risque, il n'est pas sûr que cela n'exerce pas plutôt un effet d'attraction ; attraction de la différence, attraction de cette recherche de soi-même par la prise de risque. La jeunesse vulnérable est facile à séduire même avec une négation. Dès que l'on valorise un risque, il exerce un effet de fascination car c'est la reconnaissance par les adultes d'un mode d'expression. Si on pose le suicide ou les TCA comme cause nationale, on valorise aussi un moyen d'expression à la fois reconnu par les adultes, mais qui permet aussi de se différencier d'eux et de les mettre en échec. C'est la fascination par le négatif surtout quand il est pointé comme tel par les adultes. Pour tous ceux qui sont encore en phase de développement, c'est-à-dire dans un moment de grande sensibilité à l'image qu'on leur renvoie d'eux-mêmes, le risque, si cette image n'est pas positive, est la tentation de l'inverser (à défaut d'être grand dans la réussite, il est possible d'être grand dans l'échec). La prévention, telle qu'elle est généralement conçue, repose sur une croyance implicite de ceux qui la font que ceux auxquels elle s'adresse partagent les mêmes objectifs : aller bien et se conserver en bonne santé pour s'insérer le mieux possible dans la société et y réussir. L'expérience montre que chez ceux qui sont en souffrance, qui ont été profondément déçus, quels qu'en soient les motifs, le désir est inaccessible voire impensable comme tel, en tout cas perçu comme irréalisable. Le résultat est qu'être eux-mêmes ne peut s'exprimer que

sur ce mode, vécu de l'extérieur comme négatif et alliant un autosabotage et une attaque de leurs potentialités notamment au moyen de la prise de risque. Faire ce que les adultes désignent comme dangereux, sinon interdit, c'est s'affirmer en échappant à l'emprise de ces adultes, et cela offre, de plus, l'avantage de les inquiéter et de rendre ces adolescents dévalorisés visibles aux yeux de la société et objets de préoccupations.

De plus, la focalisation de la prévention sur un risque donné : la toxicomanie, le sida, la tentative de suicide, les troubles alimentaires... a un effet à la fois dérisoire et écrasant, comme si les adultes ne montraient de la vie qu'une série de catastrophes qu'il s'agirait d'apprendre à éviter. Fait notable, il n'y a pas d'études sur les facteurs de résilience dans les TCA.

Pour les auteurs psychanalytiques mettant en exergue l'interaction de la psychopathologie parentale sur le développement de l'enfant, c'est à ce niveau que la prévention serait la plus efficace. D'un point de vue pratique, il apparaît nécessaire de mieux dépister les troubles des conduites alimentaires durant la grossesse, non seulement pour prévenir des complications physiques chez la mère et l'enfant, mais aussi pour entourer cette période clé du développement psycho-affectif de l'enfant à risque si la mère est à nouveau entravée dans sa problématique. La prévention vise essentiellement à aider les parents à apporter à leurs enfants la sécurité relationnelle et l'ouverture sur l'extérieur dont ils ont besoin pour se développer. Bien sûr, toute la question est comment le faire et a-t-on les moyens de le faire ? On ne peut maîtriser ce genre de paramètres, mais on peut en montrer l'importance et en favoriser l'expression en les donnant comme priorité sociale et en favorisant notamment les échanges entre parents sur ce sujet. Un relais pourrait être créé pour les enfants en mettant en place dans les écoles, des groupes de parole autour de la santé présentée comme un capital qu'ils peuvent apprendre à gérer. Gérer leur santé, mais aussi les risques inhérents à la vie et dont les adultes ne pourront pas toujours les préserver. En somme, leur donner le plus précocement possible un rôle actif dans cette gestion tout en leur montrant que cela leur appartient, plus qu'aux adultes très vite impuissants dans ce domaine. L'accent ne serait plus mis sur l'interdit ou le mauvais, mais sur la préservation de leur capacité de se réaliser et d'avoir des satisfactions et du plaisir.

Il existe un certain nombre de clignotants quand un sujet commence à s'enfermer dans un comportement répétitif qui a des effets négatifs, cette répétition même doit nous interroger et ouvrir sur un regard tiers.

En résumé, s'il existe bien des facteurs de vulnérabilité, ils ne prédisent pas le mode d'expression de la difficulté psychique et la forme psychiatrique que celle-ci va prendre au moment de l'adolescence. Dans ces conditions, prévenir est difficile.

Échelles d'évaluation des TCA

Il faut rappeler qu'aucun outil d'évaluation ne permet de faire un diagnostic. On peut distinguer : les questionnaires spécifiques de la boulimie, instruments de dépistage épidémiologique et clinique et, pour certains d'entre eux, mesures de la sévérité des symptômes ; les questionnaires de comportements alimentaires couramment utilisés, notamment pour l'anorexie mentale.

Questionnaires spécifiques de la boulimie

Les questionnaires spécifiques de la boulimie validés (pour la version anglaise) sont le BULIT (*Bulimia test*) (Smith et Thelen, 1984) et le BITE (*Bulimic inventory test Edimburg*) (Henderson et Freeman, 1987). Ce dernier questionnaire est clair, facile d'administration, et a été bien étudié sur le plan métrologique. C'est un relativement bon instrument de dépistage en épidémiologie et en clinique, grâce au score de symptômes.

Questionnaires de comportements alimentaires

Les deux questionnaires de comportements alimentaires les plus largement utilisés sont l'EAT (*Eating attitude test*) (Garner et Garfinkel, 1979 ; Garner et coll., 1982) et l'EDI (*Eating disorders inventory*) qui sont des autoquestionnaires, originellement en anglais (Garner et coll., 1982), mais traduits en français (Criquillon-Doublet et coll., 1995). Chacun comporte une sous-échelle plus spécifique de la boulimie. Ils ont fait l'objet d'études de validation (en anglais et parfois en français) pour l'anorexie mentale, mais non pour la boulimie et ils ont pour l'une et l'autre un faible pouvoir prédicteur positif. D'autres questionnaires de comportements alimentaires moins usités sont également disponibles comme, par exemple, l'EDE (*Eating disorder examination*).

EAT

C'est le plus ancien et le plus utilisé. Il en existe deux versions, la version originale à 40 items et une version abrégée à 26 items (les deux versions sont d'ailleurs fortement intercorrélées). Il existerait une version à 12 items. Il comporte trois sous-échelles : restriction alimentaire, boulimie et obsession de la nourriture, contrôle de la prise alimentaire. Ce questionnaire permet, selon les auteurs eux-mêmes, d'identifier des « troubles du comportement alimentaire cliniquement significatifs », mais pas de reconnaître les « cas » d'anorexie, ni de boulimie. Il est également utilisé comme mesure de sévérité des symptômes, et mesure de changement avec le temps ou le traitement. Il existe une version française de l'EAT, qui a été validée (Garrot et coll., 1987).

EDI

C'est une échelle d'autoévaluation construite pour étudier les caractéristiques cognitives et comportementales des sujets présentant des TCA. Ce questionnaire permet d'estimer la fréquence avec laquelle les sujets s'attribuent d'éventuelles particularités, dans les modalités mêmes de l'alimentation ou les attitudes alimentaires, et permet d'étudier les caractéristiques psychologiques des sujets souffrant de boulimie et d'anorexie. Il comporte 64 items à 6 degrés (toujours, habituellement, souvent, quelquefois, rarement, jamais) qui se répartissent en 8 sous-échelles (désir de minceur, boulimie, insatisfaction corporelle, sentiment d'inefficacité, perfectionnisme, méfiance interpersonnelle (défiance vis-à-vis d'autrui) conscience intéroceptive (de soi), peur de la maturité). L'EDI est dans sa deuxième version. Il tente d'isoler et de mesurer des caractères psychologiques propres à l'anorexie et à la boulimie.

Dans la boulimie, ces deux échelles classiques de comportements alimentaires, EAT et EDI, présentent donc un double intérêt, descriptif et évolutif. Mais elles sont insuffisantes à elles seules car peu spécifiques du syndrome boulimique lui-même.

EDE (Eating disorder examination 12.OD)

L'EDE est un entretien diagnostique semi-structuré permettant l'évaluation de la psychopathologie des TCA. Il est composé de 13 items diagnostiques qui permettent d'établir un diagnostic actuel d'anorexie mentale ou de boulimie selon les critères du DSM-IV, et de 22 items descriptifs répartis en quatre sous-échelles (tableau 17.I). À partir de ces 22 items, l'EDE fournit trois niveaux de description des données concernant la psychopathologie actuelle (quatre dernières semaines) des TCA : des scores aux items individuels (en termes de fréquence ou de sévérité du comportement) ; des scores pour chacune des quatre sous-échelles ; et un score total qui est une mesure de la sévérité globale de la psychopathologie des TCA (Cooper et Fairburn, 1987).

Les autres questionnaires d'évaluation des TCA disponibles sont présentés dans le tableau 17.II.

Outils de dépistage rapide

Morgan et coll. (1999) proposent un questionnaire en cinq dimensions, rapide et fiable (sensibilité 100 % ; spéficité 87,5 %), qui permettrait de suspecter une anorexie mentale ou une boulimie, et serait particulièrement utile pour un dépistage précoce par les omnipraticiens non spécialistes. Ce questionnaire, appelé SCOFF, se réfère au questionnaire CAGE (acronyme pour *Cutting down, Annoyance by criticism, Guilty feeling, Eye-openers*), utilisé dans le dépistage de la consommation excessive d'alcool. Le SCOFF comprend donc cinq questions :

- S pour *sick* (vomir) : vous faites-vous vomir parce que vous vous sentez mal d'avoir trop mangé ?

Tableau 17.I : Sous-échelles de l'*eating disorder examination* version 12.OD

Restriction
Restriction alimentaire
Jeûne
Eviction de certains aliments
Règles diététiques
Estomac vide
Préoccupation concernant l'apparence physique
Ventre plat
Importance de l'apparence physique
Préoccupations concernant l'apparence physique ou le poids
Insatisfaction concernant l'apparence physique
Peur de prendre du poids
Malaise à la vue de son corps
Eviter de se montrer
Sentiment d'être gros
Préoccupation concernant l'alimentation
Préoccupations concernant la nourriture, l'alimentation ou les calories
Peur de la perte de contrôle de l'alimentation
Manger en public
Manger en cachette
Culpabilité vis-à-vis de l'alimentation
Préoccupation concernant le poids
Importance du poids
Réaction à la demande de pesée
Préocccupations concernant l'apparence physique ou le poids
Insatisfaction concernant le poids
Désir de perdre du poids

Tableau 17.II : Autres questionnaires d'évaluation des TCA

Référence	Test
	Eating disorder belief questionnaire (EDBQ), ancien
Ruggeri et coll., 2000	*Inventory for the screening of eating disorders* (ISED), sûrement le plus récent de tous
	Three-factor eating questionnaire (TFEQ), ancien
Anderson et coll., 1999	*Multifactorial assesment of eating disorders symptoms* (MAEDS)
	Anorexia nervosa inventory for self-rating (ANIS), ancien
	Sociocultural attitudes towards appearance questionnaire (SATAQ), ancien
	Eating behaviour severity scale (EBSS), très ancien
	Eating styles questionnaire (ESQ), très ancien
	Body attitude test (BAT), très ancien
	Body satisfaction scale (BSS), non spécifique
	Body image avoidance questionnaire (BIAQ), non spécifique

- C pour *control* (contrôle) : vous inquiétez-vous d'avoir perdu le contrôle de ce que vous mangez ?
- O pour *one stone* (*stone* : unité de poids anglaise = 6,348 kg) : avez-vous perdu récemment plus de 6 kg en 3 mois ?

- F pour *fat* (gros) : pensez-vous que vous êtes grosse alors que d'autres vous trouvent trop mince ?
- F pour *food* (nourriture) : diriez-vous que la nourriture domine votre vie ?

Ce questionnaire a été testé chez 116 patientes de 18 à 40 ans (68 anorexiques et 48 boulimiques selon les critères du DSM-IV) et chez 96 témoins. Une réponse positive à au moins 2 des 5 questions donnait une sensibilité à 100 % pour l'anorexie mentale et la boulimie avec une spécificité de 87,5 %. Dans ce test, 12 des 96 personnes témoins ont été considérées comme atteintes, alors que ce n'était pas le cas comme cela a été confirmé par le BITE. Les auteurs concluent qu'il est très utile pour suspecter, et non diagnostiquer un TCA. L'étude de validation du test sur une population plus large est en cours de même que la validation française de ce questionnaire.

Échelles évaluant le devenir des sujets atteints de TCA

Certaines échelles ont été spécialement développées pour étudier le devenir des patientes anorexiques.

Scores de Morgan et Russell

En 1975, Morgan et Russell utilisent un score de devenir général tenant compte du poids et des menstruations au moment du *follow-up*. Le *general outcome* est ainsi défini :
- bon devenir : si le poids est maintenu à 15 % du poids moyen et que les menstruations sont régulières ;
- intermédiaire : si le poids a atteint les 15 % du poids moyen, mais pas de manière constante, ou qu'il persiste une anormalité des menstruations ;
- mauvaise évolution : si le poids est inférieur à 15 % du poids moyen et ne l'a jamais atteint, et si l'aménorrhée persiste.

Des modifications lui ont été appliquées par d'autres auteurs. Morgan et Russell, en 1975, travaillent sur un autre score, nommé *average outcome score*, tenant compte d'autres facteurs : restriction alimentaire, préoccupation de l'image du corps, poids, menstruations, état mental, attitude face à la sexualité, comportement sexuel, buts recherchés dans les relations personnelles, attitude face aux menstruations, relations familiale, émancipation par rapport à la famille, activités sociales en dehors de la famille et de l'emploi. En 1988, ils publient le *Morgan/Russell assessment schedule*, qui inclut en plus des critères précédents la préoccupation de l'image du corps (Morgan et Hayward, 1988).

Score clinique global

Validé par Garfinkel et coll. en 1977, le *global clinical score* permet de catégoriser le mode d'évolution de patientes anorexiques en se basant sur les critères

définis par Morgan et Russell en 1975. Il sera utilisé dans la plupart des études. Il tient compte de l'évolution : du poids par rapport au poids moyen observé au même âge, chez un sujet de taille identique et de même sexe ; des menstruations ; des habitudes alimentaires ; de l'adaptation sociale et de l'éducation ou de l'emploi. De ces 5 items sera tiré un score global permettant de catégoriser le devenir des patientes ayant présenté un trouble alimentaire. Le score global définit une excellente évolution, une bonne amélioration, une symptomatique ou évolution intermédiaire, une mauvaise évolution. Un score inférieur à 8 définira en pratique une bonne évolution. Une mauvaise évolution définit la chronicité de l'anorexie.

Autres scores

Ratnasuriya et coll. (1991) utilisent un score général ne tenant compte que des critères de poids et de menstruations. Un bon devenir est attendu si le poids est égal à 100 % (plus ou moins 15 %) du poids moyen et si les menstruations sont normales. Le devenir attendu est intermédiaire si le poids est de 75 % à 100 % et/ou s'il existe une anormalité des menstruations. Enfin, une mauvaise évolution est attendue si le poids est inférieur à 75 % du poids normal et s'il existe une aménorrhée. De plus, il classe dans les mauvaises évolutions l'existence de boulimies.

Jeammet et coll. (1991) utilisent une version qui tient compte de l'alimentation, du poids, des menstruations, de l'état mental, de la capacité d'*insight*, des relations familiales, des relations sexuelles, des contacts sociaux en dehors de la famille, de l'occupation professionnelle et des conduites addictives. Cette échelle nécessite pour les items « état mental » et « *insight* » une appréciation clinique par un observateur expérimenté.

Réflexion sur les critères diagnostiques

Les critères permettant de diagnostiquer l'anorexie mentale (tableau 17.III) ou la boulimie (tableau 17.IV) souffrent de quelques critiques, et la question du facteur poids dans l'anorexie ou celle de l'adaptation des critères diagnostiques aux enfants et adolescents semblent de bons exemples des difficultés de manipulation de ces critères diagnostiques d'une étude à l'autre.

Walsh et Devlin (1988) ont proposé une version simplifiée de ces critères diagnostiques des TCA (tableau 17.V).

Question du poids

Jusque dans les années soixante, les critères de définition de l'anorexie mentale (tableau 17.III) incluaient une perte de poids de plus de 25 % due à une cause psychologique quelle qu'elle soit et donc des désordres psychiatriques

Tableau 17.III : Critères diagnostiques de l'anorexie mentale

Critères DSM-IV

- Refus de maintenir un poids corporel au niveau ou au-dessus d'un poids minimum normal pour l'âge et la taille avec, par exemple :
  1) perte de poids visant à maintenir un poids corporel inférieur à 85 % du poids attendu
  2) incapacité à prendre du poids pendant la période de croissance, conduisant à un poids corporel inférieur à 85 % du poids attendu.
- Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, alors que le poids est inférieur à la normale.
- Perturbation de la perception de son poids ou de son apparence corporelle. Influence excessive du poids ou de l'apparence corporelle sur l'estime de soi, ou déni de la gravité de la maigreur actuelle.
- Chez les femmes pubères, aménorrhée, c'est-à-dire absence d'au moins 3 cycles menstruels consécutifs (une femme est considérée comme aménorrhéique si les règles ne surviennent qu'après administration d'hormones, par exemple d'œstrogènes)

Si l'épisode est actuel uniquement, spécifier le type :

D. restrictif : pendant l'épisode actuel d'anorexie mentale, le sujet n'a pas présenté régulièrement de crises de boulimie ni de comportements purgatifs (c'est-à-dire vomissements provoqués ou usage abusif de laxatifs, diurétiques ou lavement).

E. boulimique/purgatif : pendant l'épisode actuel d'anorexie mentale, le sujet a présenté régulièrement de crises de boulimie et de comportements purgatifs (c'est-à-dire vomissements provoqués ou usage abusif de laxatifs, diurétiques ou lavement).

Critères de Russel

- perte de poids induite par le sujet (résultat principalement de l'évitement volontaire de nourriture) ;
- l'idée exagérée que l'obésité est un état redoutable en est une caractéristique psychopathologique ;
- troubles endocriniens spécifiques après la puberté ou retard pubertaire.

Critères de Feighner

- début avant 25 ans ;
- anorexie accompagnée d'un amaigrissement de 25 % du poids du corps idéal ;
- vomissements auto-induits.

telle la schizophrénie. Les critères de Feighner utilisés dans les plus anciennes études impliquaient une perte de poids de 25 % ; plus tard le DSM-III-R introduira la notion de différence de 25 % du poids attendu, pour la taille et l'âge, puis le DSM-IV ramènera la perte du poids par rapport au poids attendu à 15 %.

Le critère a du DSM-IV concernant la perte de poids (« impossibilité de maintenir son poids à 85 % du poids attendu ») peut servir d'exemple pour montrer la difficulté d'une cotation objective et uniformisée d'une étude à l'autre, le poids attendu dépendant de l'âge et de la taille. Il est précisé que l'on peut se servir pour cette estimation des tables de croissance pédiatriques. Les modes de calculs du poids idéal ou attendu ne sont pas toujours spécifiés dans les études. Le poids attendu devrait se calculer sur la courbe de croissance personnelle de chaque individu, mais ces données sont souvent manquantes. Selon le mode de calcul, on peut privilégier soit le rapport à la taille, soit le rapport à l'âge.

Steinhausen et coll. (1991) utilisent comme critère un poids de 20 % au-dessous du poids standard pour l'âge respectif du groupe. Il ne tient donc plus compte de la taille. Par cette méthode, il risque d'obtenir une surestimation

Tableau 17.IV : Critères diagnostiques de la boulimie

Critères DSM-IV

- Survenue récurrente de crises de boulimie (« *binge eating* »)

Une crise de boulimie répond aux 2 critères suivants :

- absorption, en une période de temps limitée (par exemple moins de 2 heures) d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des personnes absorberaient en une période de temps similaire et dans des circonstances similaires ;
- sentiment de perte de contrôle du comportement alimentaire pendant la crise (par exemple, sentiment que l'on ne peut pas s'arrêter de manger, ou contrôler ce que l'on mange ou combien l'on mange).
- Comportements compensatoires inappropriés et récurrents visant à prévenir la prise de poids, tels que : vomissements provoqués, usage abusif de laxatifs, diurétiques, lavements, ou autres médications, jeûne, ou exercice physique excessif.
- Les crises de boulimie et les comportements compensatoires inappropriés surviennent, en moyenne, au moins 2 fois par semaine pendant 3 mois.
- L'estime de soi est excessivement influencée par l'apparence corporelle et par le poids.
- Le trouble ne survient pas exclusivement pendant des épisodes d'anorexie mentale.

Si l'épisode est actuel uniquement, spécifier le type :

- restrictif : pendant l'épisode actuel de boulimie, le sujet a eu recours à d'autres comportements compensatoires inappropriés, tels que le jeûne ou l'exercice physique excessif, mais jamais régulièrement aux vomissements provoqués ou à l'usage abusif de laxatifs, diurétiques, ou lavements ;
- purgatif : pendant l'épisode actuel de boulimie, le sujet a eu recours régulièrement aux vomissements provoqués ou à l'usage abusif de laxatifs, diurétiques, ou lavements.

Critères de Russel

- puissant et impérieux besoin de se gaver, avec des épisodes de gavage ;
- évitement des effets caloriques des aliments en utilisant les vomissements, l'abus de purgatif ou les 2 ;
- peur morbide de devenir trop gros.

Tableau 17.V : Critères diagnostiques simplifiés de l'anorexie mentale et de la boulimie

Anorexie mentale

Poids corporel volontairement maintenu à un niveau inférieur à la normale ;
Peur intense de grossir ou de devenir gros ;
Aménorrhée (chez la femme).

Boulimie

Au moins 2 grandes crises de boulimie incontrôlée par semaine ;
Comportements compensatoires inappropriés (par exemple vomissements provoqués) ;
Estime de soi influencée par l'apparence corporelle et le poids.

Crises de boulimie

Au moins 2 grandes crises de boulimie incontrôlée par semaine ;
Pas d'utilisation régulière de comportements compensatoires inappropriés ;
Détresse prononcée par rapport aux crises de boulimie.

d'anorexie sur le critère du poids parmi les plus grandes et une sous-estimation parmi les plus petites.

Toutes les études ne précisent pas leur calcul de perte de poids et on peut donc constater que même des critères se voulant stricts et objectifs laissent encore une part d'interprétation au clinicien, part qui devrait être plus souvent argumentée pour une réelle comparaison des données. Pour les cliniciens,

cette question de l'importance du poids perdu reste secondaire par rapport aux dimensions psychopathologiques sous-jacentes au trouble (déni, maîtrise, fantasme boulimique, anorexie globale touchant tous les investissements).

Adaptation des critères diagnostiques aux enfants et aux jeunes adolescents

Les critères diagnostiques du DSM-IV et de la CIM-10 ne sont pas adaptés aux enfants et adolescents. Nicholls et coll. (2000) proposent une nouvelle classification, le GOS (*Great ormond street*) *criteria* (tableau 17.VI). La question du diagnostic précoce des troubles est d'importance puisqu'elle conditionne le pronostic.

Tableau 17.VI : Critères diagnostiques du *Great ormond street*

Anorexie mentale Perte de poids voulue (comportement d'évitement vis-à-vis des aliments, vomissements autodéclenchés, entraînement sportif excessif, recours abusif aux laxatifs...) Opinions anormales sur le poids ou la silhouette Préoccupation morbide à propos du poids ou de la silhouette		
Trouble émotionnel phobique focalisé sur l'évitement alimentaire	**Alimentation sélective**	**Dysphagie fonctionnelle**
Le comportement d'évitement vis-à-vis des aliments n'est pas lié à un trouble affectif primaire	Limitation qualitative de l'alimentation depuis au moins 2 ans	Comportement d'évitement vis-à-vis des aliments
Perte de poids	Refus d'essayer de nouveaux types de nourriture	Crainte d'avaler, de s'étouffer ou de vomir
Les troubles de l'humeur ne remplissent pas les critères d'un trouble affectif primaire	Pas d'opinions anormales concernant le poids ou la silhouette	Pas d'opinions anormales sur le poids ou la silhouette
Pas d'opinions anormales sur le poids ou la silhouette	Pas de crainte d'étouffer ou de vomir	Pas de préoccupation morbide à propos du poids ou de la silhouette
Pas de préoccupation morbide à propos du poids ou de la silhouette	Le poids peut être bas, normal ou élevé	Pas de maladie organique cérébrale ou de psychose
Pas de maladie organique cérébrale ou de psychose		
	Syndrome de refus obstiné Refus catégorique de manger, boire, marcher, discuter ou prendre soin de soi Résistance importante vis-à-vis de toute tentative d'aide	
Boulimie Épisodes boulimiques et purgatifs récurrents Sentiment de perte de contrôle Opinions anormales sur le poids ou la silhouette Préoccupation morbide à propos du poids ou de la silhouette		

En résumé, les critères DSM ou CIM-10 sont satisfaisants par rapport à ceux de Feighner. Ils reposent sur l'évaluation de manifestations symptomatiques validées statistiquement donc répondant essentiellement à une description comportementale plus que psychopathologique du trouble. La dimension impulsivité/compulsivité n'est pas indiquée dans la liste des critères alors qu'elle apparaît être une donnée clinique centrale. L'échappement des formes subsyndromiques dans cette catégorisation est probable : anorexie mentale à poids moyen, anorexie mentale avec règles (contraception, dépression), boulimie (critère de durée arbitraire). Les formes mixtes sont les plus fréquentes. Les critères sont inadaptés pour l'enfant. L'évaluation des TCA dans une approche catégorielle cote essentiellement les formes avérées (formes avec dimension dépressive, TOC). Elle n'inclut pas les comportements anorexiques ou boulimiques extrêmement fréquents ou les aménagements alimentaires dans un contexte dépressif réactionnel ou situationnel. Or les comportements ne sont pas sans risque d'autorenforcement bio-psycho-social. Dans quel contexte bio-psychologique la bascule se fait-elle ? Ainsi, dans le cadre d'une approche dimensionnelle de ces troubles (notion d'un continuum normal-pathogène-pathologique), il serait intéressant d'individualiser les facteurs de déviance.

Prévention des complications

Il s'agit de la prévention des complications secondaires à la dénutrition, aux conduites purgatives et à la renutrition (Corcos et coll., 2001) (tableau 17.VII).

Les complications des TCA sont encore, dans un nombre non négligeable de cas, à l'origine du dépistage d'un TCA méconnu ou dénié. En matière de prévention dans les TCA, celle des complications somatiques secondaires à la dénutrition s'impose. En dehors d'une surveillance régulière bien conduite (ne se substituant pas à la prise en charge psychothérapeutique), des bilans réguliers sont nécessaires, comprenant en particulier pour les évolutions chroniques : IRM cérébrale, ostéo-densitométrie, bilan endocrinien complet, électrocardiogramme, bilan hydro-électrolytique, bilan gastro-œsophagien. À l'issue de ceux-ci, certaines prescriptions s'avèrent nécessaires (œstro-progestatifs, biphosphonates de troisième génération, rééquilibration hydroélectrique...).

En conclusion, si les études catégorielles centrées sur les facteurs de risque pris isolément, notamment psychiatriques, ont leur intérêt, elles apparaissent cependant limitées, tout comme les études sur les facteurs psychosociaux, événementiels ou traumatiques. En effet, un événement traumatique n'a évidemment pas le même impact et effet sur des sujets différents et sur un même sujet à des moments différents. Tout ce qui a contribué très tôt à

Tableau 17.VII : Complications rencontrées dans les troubles du comportement alimentaire

Désordres hydro-électrolytiques et métaboliques
- hypokaliémie, alcalose hypochlorémique
- hyponatrémie, hypoglycémie
- hypomagnésémie
- cholestérol total et le LDL- cholestérol négativement corrélés au BMI
- carence en zinc et en cuivre

Anomalies cardiovasculaires et pulmonaires
Anomalies cardiovasculaires cliniques
- hypotension artérielle (orthostatique +)
- bradycardie, tachycardie

Anomalies cardiovasculaires électriques
- Allongement de l'espace QT et autres anomalies non spécifiques

Anomalies cardiovasculaires échographiques
- prolapsus de la valve mitrale et plus rarement de la valve tricuspide
- diminution de la masse ventriculaire gauche
- épanchement péricardique

Anomalies pulmonaires
- pneumomédiastin

Complications stomatologiques et digestives
- déminéralisation de l'émail dentaire, hypertrophie parotidienne (vomisseuse +)
- œsophagites, et exceptionnellement syndrome de Mallory-Weiss, achalasie, rupture œsophagienne avec médiastinite (syndrome de Boerhaave)

Complications gastro-intestinales (rares)
- dilatation aiguë de l'estomac, syndrome de l'artère mésentérique supérieure

Complications hépatiques
- élévation des transaminases, rare insuffisance hépato-cellulaire
- pancréatite de renutrition

Complications osseuses, retard de croissance
- ostéopénie, ostéoporose et fractures osseuses : les facteurs favorisant l'ostéopénie dans l'anorexie sont la carence œstrogénique, la diminution de l'*insulin like growth factor* I (IGF I), la carence d'apport en calcium et en vitamine D, l'hypercorticisme et l'activité physique excessive
- retard de croissance et retard pubertaire (formes pré-pubères)

Tableau 17.VII (suite)

Anomalies neurologiques
- élargissement des espaces cérébrospinaux externes, dilatation des ventricules latéraux, atrophie cérébrale (réversibilité ?)
- neuropathie sensitivomotrice par compression (rare)

Complications urologiques et néphrologiques
Complications rénales
- diminution de la filtration glomérulaire, insuffisance rénale fonctionnelle
- diabète insipide infraclinique, avec anomalies dans la régulation de l'hormone antidiurétique ou insensibilité à son action
- néphrolithiase, néphropathie tubulointerstitielle avec acidose tubulaire de type 1 en cas d'hypokaliémie prolongée, rhabdomyolyse consécutive à une hypokaliémie ou une hypophosphorémie, insuffisance rénale terminale (exceptionnellement)

Complications urologiques
- augmentation de la fréquence des symptômes urinaires : pollakiurie, incontinence urinaire, infections urinaires

Anomalies et complications hématologiques et immunologiques
Perturbations hématologiques
- leucopénie, thrombopénie, anémie normocytaire arégénérative (hypoplasie médullaire)

Perturbations immunologiques et sensibilité aux infections
- protection diminuée contre les infections
- perturbations de l'immunité cellulaire, baisse du complément sérique

Syndrome de renutrition inappropriée (ensemble des complications de la renutrition)
- hypophosphorémie, hypokaliémie, hypomagnésémie et perturbations du métabolisme du glucose

Anomalies gynéco-obstétricales
- fertilité diminuée (dimension psychogène ?)
- augmentation des taux de prématurité et de la mortalité périnatale

vulnérabiliser l'individu, en ne lui permettant pas de développer des ressources internes à visée de protection et de défense a pour conséquence de le rendre plus dépendant des aléas de son lien avec l'environnement.

L'absence de spécificité des facteurs de risque des TCA et des déviations alimentaires en général, conduit à promouvoir des recherches sur les facteurs susceptibles de favoriser le début et la pérennisation du trouble. Ces facteurs psychologiques individuels, rendant le sujet vulnérable à la pression sociale autour de la minceur, interagissent avec des facteurs génétiques. Les études sur les facteurs protecteurs ou de résilience sont également à promouvoir. Enfin, des recherches psychologiques et biologiques sur la dimension addictive du trouble devraient se développer (Jeammet et coll., 2000).

Quant aux programmes éducationnels pour les parents, les professeurs, les médecins visant à permettre une détection précoce des troubles, nous avons indiqué qu'il valait mieux privilégier la réflexion sur les comportements à risque plutôt que de cibler l'attention sur des troubles spécifiques et ainsi risquer de les valoriser. Cette réflexion doit prendre en considération le fait que chez certaines personnes se mettre en danger est nécessaire pour s'épanouir et que la culpabilité quant au plaisir ressenti génère l'attaque du corps.

Au total, il importe de promouvoir dans les recherches une perspective systémique écologique du développement humain et de favoriser des stratégies de prévention fondées sur une meilleure compréhension développementale.

Le dépistage des TCA avérés ne pose pas de problèmes majeurs. Les outils sont fiables, relativement spécifiques et sensibles. Le dépistage et le traitement précoces, qui pourraient améliorer le pronostic, demeurent problématiques du fait de :

- la non-adaptation des échelles à des enfants et des préadolescents et à la population masculine ;
- le retard à la consultation psychiatrique : déni de la patiente, complicité familiale, médicale et sociale, effet de fascination de cette pathologie sur les différents intervenants. Une étude est à promouvoir pour évaluer la durée du trouble avant le premier contact avec un service de soins (deux ans en moyenne et plus importante pour la boulimie que pour l'anorexie). Ceci est particulièrement important en termes de prévention, car il y a incontestablement une influence négative de la durée des troubles avant le début du traitement sur le pronostic (verrouillage biologique, psychologique et social) ;
- la multiplication, encore trop fréquente, des examens paracliniques dans des consultations spécialisées, qui fait longtemps errer le diagnostic et enferme le patient et sa famille dans l'hypothèse d'un trouble organique, déviant la dimension psychologique de l'affection et donc la détresse du patient ;
- le suivi psychiatrique, quand il est proposé, est facilement interrompu (intérêt de la thérapie bifocale).

BIBLIOGRAPHIE

ALVIN P. Approche physiologique. Adolescence. Dossier documentaire Inserm, Nathan 17-20, Paris, 1993

APA (American Psychiatric Association). Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1

ANDERSON DA, WILLIAMSON DA, DUCHMANN EG, GLEAVES DH, BARBIN JM. Development and validation of a multifactorial treatment outcome measure for eating disorders. *Assessment* 1999, **6** : 7-20

BAILEY CA, GIBBONS SJ. Physical victimization and bulimic-like symptoms : is there a relationship ? *Deviant Behav* 1989, **10** : 335-352

BAILLY D. Recherche épidémiologique, troubles du comportement alimentaire et conduites de dependance (Epidemiologic research, eating disorders, and addictive behaviors). *Encephale* 1993, **19** : 285-292

BECKMAN KA, LEONARD BURNS G. Relation of sexual abuse and bulimia in college women. *Int J Eat Disord* 1990, **9** : 487-492

BERGERET J. La dépression et les états vraiment limites dans la clinique psychanalytique comtemporaine. *In* : Narcissisme, œdipe et violence. PUF, Paris, 1995

BERGH C, SODERSTEN PER. Anorexia nervosa, self starvation and the reward of stress. *Nat Med* 1996, **2** : 21-22

BOWLBY J. Attachment and loss : retrospect and prospect. *Am J Orthopsychiatry* 1982, **52** : 664-678

BRUSSET B. Les vicissitudes d'une déambulation addictive (Essai métapsychologique). *Rev Fr Psychanal* 1990, **54** : 671-687

BUTTON EJ, SONUGA-BARKE EJ, DAVIES J, THOMPSON M. A prospective study of self-esteem in the prediction of eating problems in adolescent schoolgirls : questionnaire findings. *Br J Clin Psychol* 1996, **35** : 193-203

CALAM RM, SLADE DS. Sexual experience and eating problems in fernale undergraduates. *Int J Eat Disord* 1989, **8** : 391-397

CANDELORI C, CIOCCA A. Attachment and eating disorders in psychotherapeutic issues. *In* : Eating disorders ; models, methods and results, UNIVERSO ed, Rome 1998 : 139-153

CARTER JC, STEWART DA, DUNN VJ, FAIRBURN CG. Primary prevention of eating disorders : might it do more harm than good ? *Int J Eat Disord* 1997, **22** : 167-172

CASPER RC, OFFER D. Weight and dieting concerns in adolescents ; fashion or symptom ? *Pediatrics* 1990, **86** : 3

CAVALLINI MC, BERTELLI S, CHIAPPARINO D, RIBOLDI L. Complex segregation analysis of OCD in 141 families of eating disorder prabands with and without OCD. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 384-391

COOPER Z, FAIRBURN C. The Eating Disorder Examination : a semi-structured interview for the assessment of the specific psychopathology of eating disorders. *Int J Eating Disord* 1987, **6** : 1-8

CORCOS M, ATGER F, FLAMENT M, JEAMMET PH. Boulimie et dépression. *Rev Neuropsychiatr Enfant Adolesc* 1995, **43** : 391-400

CORCOS M. Le Corps Absent. *In* : Approche psychosomatique des troubles des conduites alimentaires. Coll. Psychismes, Dunod, sept. 2000a

CORCOS M, JEAMMET PH. Les conduites de dépendance. *EMC Psychiatrie* 2000b, 37-216-G-30 : 6

CORCOS M, FLAMENT M, GIRAUD MJ, LEDOUX S, JEAMMET PH. Early psychopathological manifestations on bulimia nervosa. A retrospective comparison of the period of puberty in bulimic an cotrol girls. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000c, **9** : 151-121

CORCOS M, NEZELOFF S, BIZOUARD P, GIRARDON N, JEAMMET PH. Pertinence du concept d'addiction dans les TCA. *Annales Medecine Interne Addiction* 2000d, **151** : 353-360

CORCOS M, GUILBAUD O, CHAOUAT G, JEAMMET PH. Cytokines and anorexia nervosa. Accepted *Psychosomatic Medicine* 2001

CORCOS M, BOCHEREAU D, DE TOURNEMIRE R, CAYOL V, JEAMMET PH. Déviations du comportement alimentaire à l'adolescence. *EMC Endocrinol Nutr*, 10-308-D.10, 2001, 6p

CRIQUILLON-DOUBLET S, DIVAC S, DARDENNE R, GUELFI JD. Le Eating disorder inventory. In : Psychopathologie quantitative. GUELFI JD, GAILLAC V, DARDENNE R eds, Masson., Paris, 1995, 249-260

DAVIS C, CLARIDGES G. The eating disorders as addiction : a psychobiogical perspective. *Add Behav* 1998, **23** : 463-475

FAIRBURN CG, COOPER PJ. The clinical features of bulimia nervosa. *Br J Psychiatry* 1984, **144** : 238-246

FAIRBURN CG, COOPER Z, DOLL HA. Risk factors for anorexia nervosa. Three integrated case-control comparisons. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 468-476

FERRON C, BON N, LAURENT-BEQ A, SPYCKERELLE Y, DESCHAMPS JP. Évolution de l'image du corps à l'adolescence. Déterminants psycho-sociaux et effets comportementaux. *Arch Fr Pédiatr* 1993, **50** : 155-161

FINKELHOR D. Abus sexuel et santé sexuelle chez l'enfant : nouveaux dilemmes pour le pédiatre. Compte rendu de congrès. *J Suisse Med* 1994, **124** : 2320-2330

FLAMENT M, JEAMMET PH. La Boulimie, réalités et perspectives. Masson, Paris, 1999 : 394

FLAMENT M, CORCOS M, GIRAUD MJ, JEAMMET PH. Sexual abuse and eating disorders. *Psych Res* 2002 (submitted)

FOMBONNE E. Eating disorders : Time trends and possible explanatory mechanisms in psychosocial disorders in young people time trends and their cause. RUTTER M AND SMITH JD eds, Academia Europea, 1995

FONAGY P, LEIGH T, STEELE M, STEELE H, KENNEDY R et coll. The relation of attachment status, psychiatric classification, and response to psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1996, **64** : 22-31

FRIEDMAN SS. Girls in the 90s : A gender-based model for eating disorder prevention. *Patient Education & Counseling, Special Issue : Women's health* 1998, **33** : 217-224

FULLERTON DT, WONDERLICH SA, GOSNELL BA. Clinical caracteristics of eating disssorder patients who report sexual or physical abuse. *Int J Eat Disord* 1995, **17** : 243-249

GARFINKEL PE, MOLDOFSKY H, GARNER DM. The Outcome of anorexia nervosa : significance of clinical features, body image, and behaviour modification. *In* : Anorexia nervosa. VIGERSKY RA ed, Raven Press, New York, 1977

GARFINKEL PE, MOLDOFSKY H, GARNER DM. The heterogencity of anorexia nervosa. Bulimia as a distinct group. *Arch Gen Psychiatry* 1980, **37** : 36-40

GARNER DM, GARFINKEL PE. The Attitude Test : an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979, **9** : 273-279

GARNER DM, OLMSTED MP, BOHR Y, GARFINKEL PE. The Eating Attitude Test : psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med* 1982, **12** : 871-878

GARNER DM, GARFINKEL PE, O'SHAUGHNESSY M. The validity of the distinction between bulimia with and without anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 581-587

GARROT G, LANG F, ESTOUR J, PELLET J, GAUTHEY C, WAGON C. Étude de la EAT. Échelle d'auto-évaluation de l'anorexie mentale dans une population témoin et dans une population d'anorexiques. *Ann Medicopsychol* 1987, **145** : 258-264

GEORGE C, KAPLAN N, MAIN M. Adult attachment interwiew (3 Rd Ed), unpublished manuscript, Department of psychology, University of California, Berkely, 1996

GOTESTAM KG, AGRAS WS. General population-based epidemiological study of eating disorders in Norway. *Int J Eat Disord* 1995, **18** : 119-126

GWIRTSMAN HE, ROY BYRNE P, YAGER J, GERNER RH. Neuroendocrine abnormalites in bulimia. *Am J Psychiatry* 1983, **140** : 559-563

HALMI KA, SUNDAY SR, STROBER M, KAPLAN A, WOODSIDE B et coll. Perfectionism in anorexia nervosa : variation by clinical subtype, obsessionality an pathological eating behavior. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 11

HASTINGS T, KERN JM. Relationships between bulimia, chilhood sexual abuse, and family enviromnent. *Int J Eat Disord* 1994, **15** : 103-11L

HATSUKAMI D, MITCHELL JE, ECHERT E, PYLE R. Characteristics of patients with bulimia only, bulimia with affective disorders and bulimia with substance abuse problems. *Addict Behav* 1986, **11** : 399-406

HENDENSON M, FREEMAN CPL. A self-rating scale for bulimia : The « BITE ». *Br J Psychiatry* 1987, **150** : 18-24

HERZOG DB, KELLER M, LAVORY P, KENNY G, SACKS N. The prevalence of personality disorders. In 210 women with eating disorders. *Clin Psychiatry* 1991, **53** : 147-152

HILL AJ, BHATTI R. Body shape perception and dieting in preadolescent British Asian girls : links with eating disorders. *Int J Eat Disord* 1995, **17** : 175-183

HOLDERNESS CC, BROOKS-GUNN J, WARREN MP. Co-morbidity of eating disorders and substance abuse, review of the literature. *Int J Eat Disord* 1994, **16** : 1-34

HUDSON JI, POPE HG, JONAS JM, YURGELUN-TODD D. Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective depression. *Psychiatry Res* 1983, **9** : 345-354

HUDSON JI, WEISS RD, POPE HG. Eating disorders in hospitalised substance abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992, **18** : 75-85

HUON GF, RONCOLATO WG, RITCHIE JE, BRAGANZA C. Prevention of dieting-induced disorders : Findings and implications of a pilot study. *Eat Disord J Treatment Prevention* 1997, **5** : 280-293

HUON GF, BRAGANZA C, BROWN LB, RITCHIE JE, RONCOLATO WG. Reflections on prevention in dieting-induced disorders. *Int J Eat Disord* 1998, **23** : 455-458

JEAMMET PH, BRECHON G, PAYAN C. Le devenir de l'anorexie mentale : une étude prospective de 129 patients évalués au moins 4 ans après leur première admission. *Psychiatrie de l'Enfant* 1991, **2** : 381-442

JEAMMET PH, CORCOS M, FLAMENT M. Individualisation de dimensions communes aux conduites de dépendance. Réseau dépendance Inserm, Rapport Inserm, 2000

JIMMERSON DC, WOLFE BE, METZGER DE, FINKELSTEIN DM, COOPER TM, LEVINE JM. Decreased serotonin function in bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 529-534

JOHNSON C, CONNORS ME. Diagnostic survey for eating disorders. *In* : The Etiology and treatment of bulimia nervosa. JOHNSON C, CONNORS ME eds,. Basic Books Inc, New York, 1987 : 174-194

JOHNSON CL, TOBIN DL, LIPKIN J. Epidemiologic changes in bulimia behavior among female adolescents over a five-year period. *Int J Eat Disord* 1989, **8** : 647-656

KAPLAN HI, SADOCK BJ. Synopsis de psychiatrie Psychoneurobiologie et psychiatrie. WILLIAMS, WILKINS eds, Masson, Paris, 1998

KEEL PK, FULKERSON JA, LEON GR. Disordered eating precursors in pre- and early adolescent girls and boys. *J Youth Adolesc* 1997, **26** : 203-216

KENDLER KS, MACLEAN C, NEALE M, KESSLER R, HEATH A, EAVES L. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 1627-1637

KILLEN JD, HAYWARD C, LITT I, HAMMER LD, WILSON DM et coll. Is puberty a risk factor for eating disorders ? *Am J Dis Child* 1992, **146** : 323-325

KILLEN JD, HAYWARD C, WILSON DM et coll. Factors associated with eating disorder symptoms in a community sample of 6th and 7th grade girls. *Int J Eat Disord* 1994, **15** : 357-367

KINZL JF, TRAWEGER C, GUENTHER V, BIEBL W. Family background and sexual abuse associaied with eating disorders. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1127-1131

KOBAK RR, SUDLER N, GAMBLE W. Attachment and depressive symptoms during adolescence : a developmental pathway analysis. *Dev Psychopathol* 1991, **3** : 461-474

KOFF E, RIERDAN J. Advanced pubertal development and eating disturbance in early adolescent girls. *J Adolesc Health* 1993, **14** : 433-439

LACEY JH, EVANS BA. The impulsivist ; a multiimpulsive personnality disorder. *Br J Addict* 1986, **81** : 641-649

LACEY JH. Incest, incestuous fantasy and indecency. A clinical catchment area study of normal-weight bulimic women. *Br J Psychiatry* 1990, **57** : 399-403

LEDOUX S, CHOQUET M, FLAMENT M. Eating disorders among adolescents in an unselected French population. *Int J Eat Disord* 1991, **10** : 81-89

LEON GR, CARROLL K, CHERNYK B, FINN S. Binge eating and associated habit patterns within college student and identified bulimic population. *Int J Eat Disord* 1985, **4** : 43-57

LEON GR, FULKERSON JA, PERRY CL, CUDECK R. Personality and behavioral vulnerabilities associated with risk status for eating disorders in adolescent girls. *J Abnorm Psychol* 1993, **102** : 438-444

LUCAS AR, BEARD CM, O'FALLON WM, KURLAND LT. The 50 years trend in the incidence of anorexia nervosia in Rochester, Minnesota, in a population based study. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 917-922

MAIN M. Introduction to the special section on attachment and psychopathology : 2. Overview of the field of attachment. *J Consult Clin Psychol* 1996, **64** : 237-243

MORENO A, THELEN MH. Parental factors related to bulimia nervosa. *Addict Behav* 1993a, **18** : 681-689

MORENO AB, THELEN MH. A preliminary prevention program for eating disorders in a junior high school population. *J Youth Adolesc* 1993b, **22** : 109-124

MORGAN J, RUSSELL GF. Value of family abckground and clinical features as predictors of long-term outcome in anorexia nervosa : a 4 year follow-up study of 41 patients. *Psychol Med* 1975, **5** : 355-371

MORGAN J, HAYWARD AE. Clinical assessment of anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1988, **152** : 367-371

MORGAN J, REID F, LACEY JH. The SCOFF questionnaire : assessment of a new screning tool for eating disorders. *Br Med J* 1999, **319** : 1467-1468

MUNFORD DB, WHITEHOUSE AM, PLATTS M. Sociocultural correlates of eating disorders among Asian schoolgirls in Bradford. *Br J Psychiatry* 1991, **158** : 222-228

NEUMARK-SZTAINER D. School-based programs for preventing eating disturbances. *J Sch Health* 1996, **66** : 64-71

NEUMARK-SZTAINER D, STORY M, DIXON LB, MURRAY DM. Adolescents engaging in unhealthy weight control behaviors : are they at risk for other health-compromising behaviors ? *Am J Public Health* 1998, **88** : 952-955

NEZELOF S, BIZOUARD P, TACCOEN Y, CORCOS M, VENISSE JL et coll. Psychotropic drug consomption and dependent behaviours. Communication WPA, International Jubilee Congress, Paris, 2000

NICHOLLS D, CHATER R, BRYAN LASK. Children into DSM don't go : A comparison of classifcation systems for eating disorders in childhood and early adolescence. *Int J Eat Disord* 2000, **28** : 317-324

PIRAN N. Prevention of eating disorders. Directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 1997, **33** : 419-423

PIKE KM, RODIN J. Mothers, daughters and disordered eating. *J Abnor Psychol* 1991, **100** : 198-204

PYLE RL, MITCHELL JI, ECKERT ED. Bulimia : A report of 34 cases. *J Clin Psychiatry* 1981, **42** : 60-64

PYLE RL, HALVORSON PA, NEWMAN PA, MITCHELL JE. The increasing prevalence of bulimia in freshman college students. *Int J Eat Disord* 1986, **5** : 631-647

PYLE RL, NEUMAN PA, HALVORSON PA, MITCHELL JE. An ongoing cross-sectional study of the prevalente of eating disorders in freshman college students. *Int J Eat Disord* 1991, **10** : 667-677

RATNASURIYA RH, EISLER I, SZMUKLER GI, RUSSELL GFM. Anorexia nervosa : outcome and prognostic factors after 20 years. *Br J Psychiatry* 1991, **158** : 495-502

ROSENSTEIN DS, HOROWITZ HA. Adolescent attachment and psychopathology. *J Consult Clin Psychol* 1996, **64** : 244-253

ROSENTHAL NE, HEFFERMAN MM. Bulimia, carbohydrate craving, and depression : a central connection ? *In* : Nutrition and the brain. WURTMAN RJ, WURTMAN JJ eds, Raven Press, New York 1986, **7** : 139-166

ROZIN P, FALLON A. Body image, attitudes to weight and misperceptions of figure preferences of the opposite sex : a comparison of men and women in two generations. *J Abnorm Psychol* 1988, **97** : 342-345

RUGGERI M, FAVARO A, SANTONASTASO P. Inventory for the Screening of Eating Disorders (ISED). *Epidemiol Psichiatr Soc* 2000, **9** : 70-76

RUSSEL GF, TREASURE J, EISLER I. Mothers with anorexia nervosa who underfeed their children : their recognition and management. *Psychol Med* 1998, **28** : 93-108

SHARPE TM, KILLEN JD, BRYSON SW, SHISSLAK CM, ESTES LS et coll. Attachment style and weight concerns in preadolescent and adolescent girls. *Int J Eat Disord* 1998, **23** : 39-44

SMITH C, THELEN MH. Development and validation of a test for bulimia. *J Consul Clin Psychol* 1984, **52** : 863-872

SMITH C, FELDMAN SS, NASSERBAKHT A, STEINER H. Psychological characteristcis and DSM-III-R diagnosis at 6 years follow-up adolescent anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolec Psychiatry* 1993, **32** : 1237-1245

SMOLAK L, LEVINE MP. Toward an empirical basis for primary prevention of eating problems with elementary school children. *Eat Disord* 1994, **2** : 293-307

SMOLAK L, LEVINE MP, SCHERMER F. A controlled evaluation of an elementary school primary prevention program for eating problems. *J Psychosom Res* 1998, **44** : 339-353

SPERANZA M, CORCOS M, LEVI G, JEAMMET PH. Obsessive compulsive symptoms as a correlate of severity in the clinical presentation of eating disorders : measuring the effects of depression. *In* : Eating and weight disorders studies an anorexia, bulimia and obesity. KURTIS ed, 1999, **4** : 121-126

STEIGER H, ZANKO M. Sexual traumata among eating-disorderred, psychiatric, and normal female groups. *J Interpersonal Violence* 1990, **5** : 74-86

STEINHAUSEN HC, RAUSS-MASSON C, SEIDEL R. Follow-up studies of anorexia nervosa : A review of four decades of outcome research. *Psychol Med* 1991, **21** : 447-454

STERN S, DIXON KN, SANSONE RA, LAKE MD, NEMZER E, JONES D. Psychoactive substance use disorder in relatives of patients with anorexia nervosa. *Compr Psychiatry* 1992, **33** : 207-212

STICE E. Modeling of eating pathology and social reinforcement of the thin- ideal predict onset of bulimic symptoms. *Behav Res Ther* 1998, **36** : 931-944

STRIEGEL-MOORE RH, SILBERSTEIN LR, RODIN J. Toward an understanding of risk factors for bulimia. *Am Psychol* 1986, **41** : 246-263

STRIEGEL-MOORE RH, SILBERSTEIN LR, FENSCH P, RODIN J. A prospective study of disordered for bulimia. *Am Psychol* 1989, **41** : 246-263

STROBER M, KATZ JL. Do eating disorders and affective disorders share a common etiology ? A dissenting opinion. *Int J Eat Disord* 1987, **6** : 171-180

STROBER M, FREEMAN R, BOWER S, RIGOLI J. Binge eating in anorexia nervosa predicts later onset of substance use disorder : a ten year prospective longitudinal follow-up of 95 adolescents. *J Youth Adolesc* 1997, **25** : 519-532

STROBER M, FREEMAN R, LAMPERT C, DIAMOND J, KAYE W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa : evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 393-401

TRACY D, BOST-WICK B, SCOTT D, WALLACE, SEAN M, O'HALLORAN. Effects on intrafamilial sexual assault on eating behaviors. *Psychol Rep* 1996, **79** : 531-536

VIESSELMAN JO, ROIG M. Depression and suicidality in eating disorder. *J Clin Psychiatry* 1985, **46** : 118-124

VINDREAU C, GINESTET D. Les effets des psychotropes lors des troubles du comportement alimentaire. *Confrontations psychiatriques* 1989, **31** : 257-279

WALLER G. Sexual abuse as a factor in eatings disorders. *Br J Psychiatry* 1991, **159** : 664-671

WALLER G. Sexual abuse and eating disorders. Borderline personality as a mediating factor ? *Br J Psychiatry* 1993, **162** : 771-775

WALSH BT, DEVLIN MJ. Eating Disordres : progress and problems. *Science* 1988, **280** : 1387-1390

WAUGH E, BULIK C. Offspring of women with eating disorders. *Int J Eat Disord* 1999, **25** : 123-133

WEISS GL, LARSEN DL, BAKER WK. The development of health protective behaviors among college students. *J Behav Med.* 1996, **19** : 143-61

WEISS SR, EBERT MH. Psychological and behavioral characteristics of normal-weight bulimics and normal-weight controls. *Psychosomatic Med* 1983, **45** : 293-303

WELCH SL, FAIRBURN CG. Impulsivity or comorbidity in bulimia nervosa. *Br J Psychiatry* 1996, **169** : 451-458

WIEDERMAN MW, PRYOR T. Substance use among women with eating disorders. *Int J Eat Disord* 1996, **20** : 163-168

WILLIAMS PK. The epidemic of anorexia nervosa : another medical myth. *Lancet* 1987, **1** : 205-257

WISEMAN CV, SUNDAY SS, HALLIGAN P, KORN S, BROWN C, HALMI KA. Substance Dependence and eating disorders : Impact of sequence on comorbidity. *Compr Psychiatry* 1999, **40** : 332-336

YAGER J, LANDSVERK J, EDELSTEIN CK. A 20 months follow-up study of 628 women with eating disorders I. Course and severity. *Am J Psychiatry* 1987, **144** : 1172-1177

Synthèse

En introduction de la synthèse, le groupe d'experts souhaite rappeler qu'au sein des spécialités médicales, la psychiatrie se distingue par certaines caractéristiques. Dans la pratique clinique, l'évaluation des troubles psychiatriques est empreinte de plus de subjectivité que l'évaluation d'autres troubles qui peut être validée par un dosage biologique ou la mesure d'un marqueur fonctionnel (pression artérielle, par exemple).

Les définitions des troubles mentaux et les critères qui les délimitent sont essentiellement fondés sur l'accord d'une communauté de spécialistes. Les classifications qui ont été élaborées, tels le diagnostic DSM-IV et la CIM-10, ont été plusieurs fois remaniées au fil de l'évolution des connaissances. Les troubles mentaux, mêmes définis aujourd'hui sur la base de critères internationalement reconnus, restent hétérogènes dans leur nature étiopathogénique. C'est pourquoi le terme de maladie qui sous-entend généralement un mécanisme étiologique établi ne sera pas utilisé. Par ailleurs, l'approche catégorielle de ces classifications ne rend pas toujours compte du continuum de cas intermédiaires, à la symptomatologie incomplète ou atypique.

L'analyse des données de la littérature internationale met en lumière de multiples facteurs susceptibles d'intervenir dans la survenue des troubles mentaux. Il est toutefois nécessaire de rester prudent quant à l'établissement de liens de causalité, beaucoup de ces facteurs pouvant être aussi bien causes que conséquences du trouble considéré, ou ne lui être qu'indirectement reliés.

Enfin, la question des interactions entre l'environnement, y compris relationnel et affectif, et les facteurs de prédisposition génétique est au cœur du débat. Cette expertise s'est ainsi attachée à replacer ces données dans le contexte des avancées scientifiques récentes qui ouvrent des perspectives prometteuses pour la compréhension des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent.

L'épidémiologie dans le domaine des troubles mentaux nécessite des outils évalués

L'épidémiologie permet d'étudier la fréquence des pathologies dans divers groupes de populations (épidémiologie descriptive), d'en rechercher les facteurs de risque (épidémiologie analytique) et d'évaluer les actions préventives ou thérapeutiques (épidémiologie d'intervention et évaluative).

Les objectifs de l'épidémiologie descriptive sont de mesurer la prévalence (cas présents) et l'incidence (cas nouveaux) des troubles dans une population

donnée, et d'en suivre l'évolution, de décrire les caractéristiques de ces troubles ainsi que leur répartition (par âge, par sexe...) et d'utiliser ces données pour identifier des groupes prioritaires pour la prévention ou la prise en charge. Il faut distinguer les études menées sur des populations particulières et celles menées sur des échantillons représentatifs de la population générale. Les études en population sont plus faciles à mener dans des communautés de petite taille, comme par exemple l'île de Wight au sein de laquelle une étude a été menée sur l'ensemble des enfants de 10 à 12 ans. Quelques études longitudinales examinant le développement de cohortes d'enfants suivis de la naissance à l'âge adulte ont fourni des données sur l'incidence de troubles mentaux à différents âges et, grâce à une mesure prospective des facteurs de risque, sur les mécanismes biologiques, psychologiques et sociaux aboutissant aux développements psychopathologiques. La qualité des données dépend de la précision des définitions utilisées, des sources d'information, de la nature des populations étudiées, des méthodes d'enquête et des outils diagnostiques. La méthodologie des enquêtes en psychiatrie est devenue aujourd'hui plus sophistiquée sur le plan des techniques d'échantillonnage et d'analyse des données. De nombreux instruments et méthodes d'évaluation ont été mis au point pour l'épidémiologie psychiatrique chez l'enfant et l'adolescent, qui peuvent également être utilisés pour la recherche clinique.

Toute classification dans le domaine de la santé mentale présente des limites puisqu'il n'existe pas de critère étalon (*gold standard)*, mais est néanmoins nécessaire. La classification catégorielle du *Diagnostic and statistical manual of mental diseases* (DSM) établie pour l'adulte par l'Association américaine de psychiatrie place les individus dans la catégorie des normaux ou des pathologiques. La classification dimensionnelle (par exemple le CBCL, C*hild behavior checklist*) place les enfants sur des continuum émotionnels ou comportementaux qui vont du plus normal au plus pathologique. Bien qu'établis sur des bases théoriques différentes, ces deux types de classifications partagent une symptomatologie relativement proche et une approche par nombre de symptômes ou de critères qui conduit à définir des scores et des seuils. La classification DSM, utilisée dans la majorité des études internationales publiées en langue anglaise, est de fait la classification de référence en pathologie mentale. Ceci présente l'avantage, au plan épidémiologique, de permettre la comparaison des résultats de nombreuses études. La classification internationale des maladies (CIM-10) de l'Organisation mondiale de la santé, qui n'est pas non plus spécifique de l'enfant, établit des correspondances avec la classification DSM. Ces instruments d'évaluation de la psychopathologie ont été testés avec succès dans plusieurs contextes culturels ; cependant, le caractère transculturel d'une classification n'est pas reconnu par tous. En France, la Classification des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA), qui s'inspire des théories psychanalytiques, est essentiellement utilisée en clinique et peu en recherche, même si un certain nombre d'équivalences permettent des comparaisons avec la CIM-10.

Un enfant sur huit souffre d'un trouble mental en France

Les études épidémiologiques réalisées depuis trente-cinq ans, principalement dans les pays développés, sont essentiellement des enquêtes transversales permettant d'estimer la morbidité globale liée aux troubles mentaux. Ces enquêtes reposent souvent sur un protocole en deux phases. Dans la première, tous les enfants sélectionnés sont soumis à un dépistage des troubles par l'intermédiaire de questionnaires remplis par les professeurs, les parents et, à partir de l'âge de 11 ans, les adolescents eux-mêmes. Dans un second temps, les enfants ayant des scores élevés ou bas participent à une phase d'entretiens plus approfondis destinée à établir la présence ou l'absence d'un trouble mental, et à mesurer la sensibilité et la spécificité des instruments de dépistage. Cette seconde phase nécessite de faire appel à des enquêteurs formés (cliniciens ou non) et à des instruments diagnostiques de fiabilité et de validité démontrées. Les taux de participation à ces enquêtes sont généralement très élevés. Les taux de prévalence sont rapportés pour les périodes de 3 à 12 mois avant l'enquête, ou parfois sur la vie entière.

La prévalence des troubles mentaux communs (y compris les troubles des conduites) varie de 5 % à 25 %, et la moyenne des taux effectuée à partir des résultats de 49 enquêtes a été estimée à 12,5 %. Une enquête française chez l'enfant d'âge scolaire a donné une estimation très voisine (12,4 %). Ces taux concernent deux grands groupes de troubles, émotionnels (troubles anxieux, troubles de l'humeur) et comportementaux (hyperactivité, troubles oppositionnels), dont la fréquence est à peu près comparable et voisine de 5 % à 6 %. D'après ces enquêtes, seule une minorité d'enfants ayant des troubles sont en contact avec des services spécialisés.

En France, les études épidémiologiques sur les troubles mentaux sont relativement rares (une étude sur les troubles communs, une sur la dépression, trois sur l'autisme et les troubles apparentés, une sur la boulimie). Les taux de prévalence sont généralement du même ordre de grandeur que les estimations internationales : 4,4 % pour la dépression chez l'adolescent et 1 % pour la boulimie chez l'adolescente. Une enquête réalisée à Chartres sur plus de 2 000 enfants âgés de 6 à 11 ans rapporte une prévalence de 5,9 % pour les troubles émotionnels et de 1 % pour l'hyperactivité. Enfin, trois études réalisées dans différentes régions indiquent une prévalence de l'autisme allant de 0,045 % à 0,054 %. Concernant les troubles des conduites alimentaires, la prévalence pourrait être au moins 5 fois supérieure aux données du tableau, dans la mesure où il est probable que seules les formes d'anorexie restrictive pure ont été recensées.

L'accumulation de données épidémiologiques en psychiatrie depuis une quarantaine d'années a permis d'examiner les changements séculaires dans l'incidence de plusieurs troubles mentaux. Les données internationales suggèrent une augmentation des troubles dépressifs, mais aussi des suicides, des troubles des conduites et des abus d'alcool et de substances psychoactives dans les

Prévalence des troubles mentaux chez l'enfant : données issues des études internationales

Troubles	Âge (années)	Prévalence moyenne (%)	Intervalle commun de variation entre les études (%)
Autisme et autres TED	0-19	0,27	0,2-0,6
Hyperactivité	5-14	2	1-5
	15-19	1	–
Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)	8-12	0,15	–
	13-19	1	0,6-3
Troubles anxieux	5-19	5	2-10
Troubles de l'humeur	6-12	0,5	0-2
	13-19	3	1-5
Boulimie	17-19	1	0,5-4
Anorexie	15-19	0,18	0-1,3
Schizophrénie, troubles bipolaires[1]	5-12	0,004	–
	13-14	0,1	–
	15-19	0,5	–

TED : troubles envahissants du développement ; [1] le fait que les études aient souvent examiné la prévalence de toutes les psychoses, incluant à la fois troubles bipolaires et schizophrénie, explique que la prévalence soit donnée pour l'ensemble des deux troubles

Estimation du nombre d'enfants et d'adolescents souffrant d'un trouble mental en France*

	Tranches d'âges					
	0-2 ans	3-5 ans	6-10 ans	11-14 ans	15-19 ans	Total
Population	2 175 326	2 154 419	3 736 596	3 110 095	3 967 703	15 144 139
Autisme et autres TED	2 969	5 882	10 201	8 491	10 832	38 374
Hyperactivité		14 296	74 732	62 202	39 677	190 907
TOC			3 432	17 939	39 677	61 048
Troubles anxieux		35 740	186 830	155 505	198 385	576 459
Dépression			15 143	34 995	127 703	177 841
Anorexie					3 571	3 571
Boulimie					12 218	12 218
Schizophrénie et troubles bipolaires				1 624	19 839	21 583

* : en raison d'une tendance importante à la comorbidité (un sujet a souvent plusieurs troubles simultanément), on ne peut pas additionner les chiffres du tableau par colonnes pour estimer la morbidité globale liée à ces troubles

générations nées après la Seconde Guerre mondiale. Pour l'autisme et les troubles apparentés, l'absence de programme de surveillance épidémiologique de la population ne permet pas d'examiner cette question. Il ne semble pas que la prévalence de l'anorexie mentale augmente. Quant à la boulimie, de

définition très récente, la base de données épidémiologiques est trop limitée pour estimer l'évolution de sa prévalence.

D'après les taux de prévalence relevés dans les études internationales, on peut estimer le nombre de jeunes vivant en France souffrant d'un trouble mental (hors troubles des conduites).

Parmi les déterminants sociodémographiques, le sexe et l'âge influencent particulièrement la prévalence des troubles mentaux

Parmi les caractéristiques individuelles ou collectives susceptibles d'influer directement ou indirectement sur l'état de santé, les facteurs sociodémographiques et les habitudes de vie jouent un rôle très important.

Le sexe et l'âge, qui sont en étroite relation avec la santé, ont un statut particulier vis-à-vis des troubles mentaux. Il existe des mécanismes hormonaux spécifiques selon le sexe, qui sont impliqués dans les mécanismes de développement du système nerveux. Par ailleurs, en raison des modifications neurobiologiques intervenant au cours du développement cérébral et mental, l'âge ne peut apparaître que comme un facteur déterminant.

Jusqu'à 12-13 ans, dans les secteurs infanto-juvéniles de psychiatrie, les garçons sont plus nombreux que les filles, puis ces dernières deviennent majoritaires et resteront tout au long de leur vie plus consommatrices de soins. L'avant et l'après puberté marquent ainsi une frontière pour les troubles de l'humeur. Ces troubles touchent autant les garçons que les filles avant la puberté, puis les filles deviennent deux fois plus nombreuses à exprimer ainsi leur vulnérabilité. De même, les troubles des conduites alimentaires concernent avant tout les adolescentes. Le profil « sexe et âge » est différent pour les troubles schizophréniques et autistiques. Cinquante à 60 % des garçons schizophrènes ont eu leur première admission avant 25 ans, contre 30 % environ des filles. Celles-ci débutent en moyenne leur maladie 3 à 4 ans plus tard. Pour les troubles autistiques, les garçons sont toujours majoritaires. Il semble que leur surreprésentation soit plus forte encore quand l'autisme n'est pas associé à un retard mental.

Le milieu social, qu'il soit apprécié à travers la profession ou le milieu d'éducation, est fréquemment relié à la santé. La schizophrénie a longtemps été associée aux classes sociales défavorisées, mais les études récentes ont montré que la dérive sociale était plus la conséquence de la maladie que l'inverse. En effet, avant l'apparition des premiers signes, les schizophrènes ont un niveau scolaire proche de celui de leurs pairs. Après l'installation de la maladie, la dérive sociale a lieu rapidement. Les pères des patients ont des profils professionnels semblables à ceux de la population générale, mais la majorité des enfants présentant ces troubles n'atteignent pas leur niveau. L'autisme, dans

les études anciennes, a souvent été associé à des milieux sociaux favorisés, peut-être du fait d'une plus forte implication des parents de ces milieux dans les associations. Actuellement, avec une meilleure détection des cas dans la population, les enfants autistes sont retrouvés dans tous les milieux. Les troubles de l'humeur chez les adolescents apparaissent le plus souvent indépendamment du milieu social des parents. Toutefois, la difficulté de concentration, la perte d'intérêt et la fatigue induites par ces troubles peuvent amener des étudiants à ne pas terminer leur cursus et à hypothéquer ainsi leur avenir social. Aucun lien privilégié n'apparaît entre milieu social et trouble des conduites alimentaires.

La plupart des nations ont connu au cours du XXe siècle des mouvements migratoires d'une ampleur considérable : mouvements internes des campagnes vers les villes, avec une concentration de population entraînant une promiscuité dans les transports et l'habitat collectif, par exemple, ainsi que des modifications structurelles des familles, mouvements externes, mettant en contact des populations d'origine géographique de plus en plus éloignée. D'une façon générale, les taux de pathologies apparaissent plus élevés en ville qu'en milieu rural. En ce qui concerne les sujets schizophrènes, des études ont mis en évidence une élévation des taux en rapport avec la densité de population observée tant dans leur lieu de naissance que dans celui où ils ont été élevés. L'immigration est le plus souvent due à des raisons économiques et concerne des populations saines mais qui peuvent, dans les pays d'accueil, se trouver confrontées à des stress multiples. Elle peut aussi toucher des sujets ayant déjà des troubles qui les amènent à quitter leur communauté, voire à aller chercher des soins ailleurs. Des études ont mis en évidence des taux plus élevés de troubles schizophréniques et autistiques chez les enfants de migrants. Ceci pourrait être lié à des facteurs autres que sociodémographiques. L'appartenance à une minorité ethnique ne semble un facteur de risque pour les troubles de l'humeur que si elle s'accompagne de problèmes socioéconomiques. Les troubles des conduites alimentaires peuvent être l'expression de conflits d'adaptation lorsqu'ils touchent préférentiellement les adolescentes issues de milieux traditionnels.

Enfin, il faut souligner que l'évaluation de la morbidité est susceptible d'évolution du fait des changements des modes de vie, de nouvelles découvertes thérapeutiques et des modifications des prises en charge et des classifications nosographiques. La médication antipsychotique permet ainsi à un certain nombre de patients d'être de nos jours suivis en ambulatoire, donc de n'être pas repérés par les secteurs institutionnels de soins. D'une façon générale, les mentalités ont évolué et les nouvelles générations acceptent mieux que leur problème soit d'ordre psychologique. On peut suggérer également l'influence des médias dans le recours à la consultation et à l'accès aux soins.

Des événements de la période anté- et périnatale pourraient avoir un impact sur le développement des troubles mentaux

Les résultats des études épidémiologiques suggèrent que la grossesse et la naissance constituent une période critique au cours de laquelle des événements perturbant le développement du système nerveux central augmenteraient la vulnérabilité pour un large spectre de troubles mentaux. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Les données les plus étayées concernent les variations saisonnières et géographiques des naissances et les complications au cours de la grossesse ou de l'accouchement. Un excès de naissances hivernales chez les personnes souffrant de schizophrénie a été mis en évidence de manière reproductible par de nombreuses enquêtes conduites à travers le monde. Les travaux menés sur des personnes souffrant d'autisme suggèrent l'existence de pics de naissance de ces sujets au printemps ou en été. Ce phénomène reste toutefois inexpliqué : ces variations saisonnières pourraient être liées à des facteurs de risque environnementaux (température, photopériode, virus saisonnier, facteurs nutritionnels, toxiques et éventuellement facteurs psychosociaux eux-mêmes soumis à des variations saisonnières...). Plus récemment, des études ont montré que la naissance dans des zones à haute densité urbaine pourrait aussi être un facteur de risque indépendant pour la schizophrénie. Là encore, les mécanismes sous-tendant cette association ne sont pas identifiés.

Des études cas-témoins et des études de cohortes ont montré que les sujets souffrant de schizophrénie ont été exposés environ deux fois plus souvent à des complications pré- et perpartum que les sujets indemnes de ces troubles. De tels antécédents sont d'autant plus fréquemment retrouvés que le trouble est précoce. Même s'il n'existe pas d'association spécifique, les complications les plus souvent observées sont celles susceptibles d'induire des lésions anoxo-ischémiques fœtales ou néonatales, telles qu'une prématurité ou un petit poids de naissance. Des antécédents plus fréquents de problèmes au cours de la grossesse ou de l'accouchement ont également été identifiés chez les personnes souffrant de troubles psychotiques de l'humeur. L'association de telles complications avec une vulnérabilité pour les troubles psychotiques au sens large du terme est bien étayée. Il semble peu probable que cette association soit artéfactuelle, liée à un tiers facteur tel que certaines caractéristiques psychopathologiques maternelles augmentant à la fois et de manière indépendante le risque de complications au cours de la grossesse et de l'accouchement et le risque d'induire des perturbations du développement psychoaffectif de l'enfant. Des lésions cérébrales de type hémorragique-ischémique pourraient être impliquées dans le déterminisme de cette vulnérabilité. Les données concernant les antécédents obstétricaux dans les autres troubles (autisme, hyperactivité, trouble des conduites alimentaires) sont plus parcellaires et moins

reproductibles. Il est toutefois vraisemblable que l'exposition à des complications pré- et perpartum pourrait augmenter de manière non spécifique la vulnérabilité pour plusieurs types de troubles mentaux.

D'autres facteurs de risque périnatals ont été identifiés, mais avec un degré de certitude moindre que pour les variations saisonnières des naissances ou l'exposition à des complications pré- et perpartum. Les données concernant l'exposition intra-utérine au virus de la grippe et le risque ultérieur de schizophrénie sont contradictoires. Toutes les études positives reposent sur une méthode écologique, où l'exposition est évaluée de manière probabiliste en tenant compte de la fréquence des cas dans la population générale, mais sans que soit connue à l'échelon individuel l'exposition réelle des sujets souffrant de schizophrénie. Les études de cohortes où l'exposition individuelle est documentée sont toutes négatives, mais leurs résultats sont difficilement interprétables du fait du petit nombre de sujets inclus. Des données plus solides, car reposant sur une documentation sérologique individuelle de l'exposition, concernent les relations entre exposition intra-utérine au virus de la rubéole et augmentation du risque de schizophrénie et d'autisme. Ces études sur l'exposition au virus de la rubéole sont toutefois en petit nombre. Les résultats isolés ayant mis en évidence des relations entre exposition à d'autres agents infectieux pendant la période périnatale (virus de la poliomyélite, virus de la méningite à coxsackie B5) et schizophrénie demandent à être confirmés.

Une étude conduite sur les conséquences de la famine qui a sévi aux Pays-Bas pendant la Seconde Guerre mondiale a montré que les sujets exposés pendant le premier trimestre de vie intra-utérine à des carences nutritionnelles sévères présentaient un risque accru de schizophrénie. Une association a également été identifiée entre exposition à la famine aux deuxième et troisième trimestres de vie intra-utérine et risque accru de trouble de l'humeur. Cette étude s'appuie également sur une méthode écologique, et ne permet pas de prendre en compte tous les facteurs de confusion potentiels. Les relations entre carences nutritionnelles et augmentation de la vulnérabilité pour les schizophrénies et les troubles de l'humeur ne peuvent actuellement qu'être considérées comme possibles. L'hypothèse étiopathogénique évoque le rôle des carences nutritionnelles dans une perturbation neurodéveloppementale, sur le modèle des carences en folates perturbant le développement du tube neural.

Les données concernant le possible rôle délétère de l'exposition à des substances psychoactives (tabac, alcool, cannabis, cocaïne…) sont plus éparses. Quelques études cas-témoins suggèrent que l'exposition intra-utérine au tabac pourrait augmenter la vulnérabilité pour l'hyperactivité. Les études sur les conséquences de l'exposition aux autres substances psychoactives illicites et licites reposent sur des méthodes peu rigoureuses, et leurs résultats sont donc difficilement interprétables.

Quelques études ont mis en évidence une association entre risque accru de schizophrénie et exposition à des facteurs de risque psychoaffectifs pendant la

grossesse, tels que des stress intenses ou une dépression maternelle. Ces résultats demandent à être confirmés par d'autres études.

Il paraît actuellement plausible que la période anté- et périnatale soit une période à risque au cours de laquelle l'exposition à des facteurs perturbant le développement cérébral pourrait augmenter la vulnérabilité pour les troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. Plusieurs questions restent toutefois en suspens : quel est le rôle des interactions entre facteurs de risque génétiques et environnementaux ? quel est l'impact des variations séculaires de la fréquence des facteurs de risque environnementaux, tels que les complications au cours de la grossesse ou de l'accouchement ? quel est le devenir psychique des enfants de très petit poids de naissance ? Quelques études suggèrent que ces enfants pourraient présenter un risque accru d'hyperactivité. Une autre question sans réponse concerne le fait que des variations géographiques importantes existent dans la fréquence de certains facteurs de risque environnementaux (complications pré- et perpartum ou carences nutritionnelles), alors que l'incidence de troubles tels que la schizophrénie est relativement constante d'un pays à l'autre.

Une susceptibilité génétique est mise en évidence dans la plupart des troubles mentaux

Une grande majorité des troubles mentaux chez l'enfant est de nature polyfactorielle. Les facteurs génétiques actuellement incriminés peuvent donc augmenter un risque, favoriser ou modifier l'expression d'un trouble, mais non l'expliquer totalement ou le provoquer : on parle ainsi de susceptibilité génétique, c'est-à-dire de facteurs génétiques interagissant avec d'autres facteurs, en particulier environnementaux.

Assez peu d'études génétiques ont porté spécifiquement sur les troubles mentaux de l'enfant, en dehors de l'autisme, de l'hyperactivité et de l'anorexie mentale, ces troubles étant plus typiques de l'enfant et de l'adolescent. Les troubles se développant souvent plus tard (schizophrénie, troubles de l'humeur...) sont essentiellement étudiés chez l'adulte, puisque de grands échantillons sont nécessaires. Par ailleurs, les troubles mentaux sont évalués avec un meilleur recul à l'âge adulte. Les évaluations du risque individuel et de l'héritabilité sont donc marquées par ces limites.

La génétique moléculaire est actuellement à une phase d'avancement intermédiaire : suffisamment riche pour permettre de soulever de nouvelles hypothèses (étiologiques comme cliniques) grâce aux statistiques (groupes de cas), mais pas suffisamment solide pour aider au diagnostic (cas individuels). Pour quelques années encore, la référence au poids des facteurs génétiques se limitera donc essentiellement aux antécédents familiaux.

Le meilleur indice est en cela l'augmentation du risque chez les apparentés d'un individu atteint. Il s'agit d'un risque relatif, comparant le risque des apparentés d'individus sains au risque de pathologie chez les apparentés d'individus malades (λS). On utilise en général les antécédents familiaux au premier degré (parents, frères et sœurs, enfants), les degrés de parenté plus éloignés étant moins informatifs. Pour l'autisme, par exemple, le risque de retrouver le trouble chez un apparenté de l'individu atteint est 40 fois plus élevé que ce même risque dans la parenté d'un individu sain.

Augmentation du risque de trouble chez les apparentés au premier degré d'un individu atteint

Pathologie	Risque (λS)	Intervalle de confiance à 95 %
Autisme*	40,0	20,0-150,0
Anorexie mentale	15,6	5,33-41,8
Schizophrénie**	10,0	?
Trouble panique**	7,41	5,65-10,32
Troubles obsessionnels compulsifs**	4,34	2,23-8,45
Hyperactivité	4,12	3,34-5,09
Dépression	2,04	1,37-3,02

* : calcul approximatif basé sur une estimation et non sur des données exclusivement ; ** : calcul effectué sur des échantillons comprenant des adultes

On voit qu'il existe un gradient de risque dans ces pathologies mais que, en règle générale, tous ces troubles ont une composante familiale. Néanmoins, plusieurs facteurs ont un rôle important pour les différences de risque relatif. Les données sur l'héritabilité présentent plusieurs applications pratiques :

- pour l'identification de groupes à risque, le facteur « antécédent familial » est souvent utilisé pour centrer la recherche sur les groupes à plus haut risque ;
- en cas d'hésitation diagnostique, l'existence de ce facteur de risque (antécédents familiaux au premier degré) fournit un élément de plus au clinicien ;
- pour un sujet atteint, l'existence d'antécédents familiaux renseigne sur le phénotype clinique (en général sévérité, précocité d'atteinte, comorbidité…).

Si les études familiales peuvent donner un indice de l'héritabilité, le poids des facteurs génétiques additifs (synonyme d'héritabilité au sens large) est mieux évalué par les études de jumeaux et d'adoption.

Globalement, on peut distinguer l'autisme, pour lequel toutes les études concluent à l'existence de facteurs génétiques ayant un rôle essentiel dans le déterminisme du trouble, l'hyperactivité et l'anorexie mentale, qui possèdent une forte héritabilité et, enfin, la schizophrénie, les troubles de l'humeur (surtout les troubles bipolaires) et les troubles anxieux (avec essentiellement les TOC et le trouble panique), dont l'héritabilité est moyenne.

Héritabilité des troubles mentaux de l'enfant estimée à partir des études publiées

	Héritabilité (%)		
Pathologie	Moyenne estimée*	Minimum	Maximum
Autisme	80	50	91
Hyperactivité	70	50	91
Anorexie mentale	70	50	76
Schizophrénie**	50	35	75
Trouble panique**	40	30	45
Dépression	40	0 (avant 3 ans)	78 (adolescence)
Troubles obsessionnels compulsifs**	40	20	70

* : calcul basé sur une estimation et non sur des données exclusivement ; ** : calcul effectué sur des échantillons comprenant des adultes

L'héritabilité témoigne plus de l'impact du facteur « génétique » que du poids potentiel de tel ou tel gène candidat. Ainsi, l'anorexie mentale a une héritabilité estimée à environ 70 %, mais l'allèle de vulnérabilité le plus impliqué à l'heure actuelle n'augmente le risque d'anorexie mentale que de 1,8.

De très nombreuses études ont cherché à identifier les gènes candidats, avec des résultats pour le moment décevants.

Il est (tout au plus) vraisemblable que ces différents gènes candidats ont un rôle dans la pathologie citée, bien que le plus souvent le poids et la spécificité de ces marqueurs restent peu clairs. Les résultats les plus solides concernent l'un des polymorphismes du gène D4 codant pour le récepteur dopaminergique D2 *like*, actuellement décrit dans l'hyperactivité, avec onze réplications d'études positives (par association ou par liaison) confirmées par une méta-analyse. Toutefois, la prédictivité reste modérée puisque la présence d'un polymorphisme du gène D4 multiplie par deux environ le risque d'hyperactivité. Les gènes candidats testés pour schizophrénie et troubles de l'humeur sont nombreux ; les résultats des études sont rarement répliqués plus de deux fois. Il n'existe pas d'homogénéité dans les différentes méta-analyses pour les autres gènes candidats.

Les régions candidates sont proposées sur la base de l'existence d'anomalies caryotypiques présentes en excès chez les sujets atteints. Les études ont essentiellement porté sur l'autisme : le caryotype (déméthylé pour faciliter le repérage de l'X fragile) doit faire partie de l'examen systématique des enfants autistes, surtout en cas de retard mental associé. Le développement des techniques cytogénétiques de type FISH (hybridation *in situ* par fluorescence) devrait permettre de repérer plus facilement de petites anomalies (translocations) passées inaperçues jusque-là.

Gènes candidats potentiels

	Trouble panique*	Dépression et troubles bipolaires	Hyperactivité	Anorexie mentale	Troubles obsessionnels compulsifs*	Autisme	Schizophrénie*
Gènes candidats	5-HTT, COMT, MAO-A	Nombreux	DRD4, DAT	5HT2A	5-HTT	HRas, NF1, HLA	Nombreux
Réplication		Oui (> 10)	Oui	Oui	Oui	Non	Oui (> 10)
Régions candidates	Non	Oui	Non	Non	Non	X, 15, 7	18p, 22q11
Réplication		Oui				Oui	Oui
Criblage	En cours	> 50 études	En cours	En cours	En cours	5 études	⩾ 50 études
Réplication		12q, 13q, 18p, 18q, 21q, Xq				7 (indirecte)	5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 22q

* : études menées sur des échantillons comprenant des adultes ; 5-HTT : transporteur de la sérotonine ; COMT : catéchol-O-méthyl transférase ; MAO : monoamine-oxydase ; DRD4 : récepteur de la dopamine D4 ; DAT : transporteur de la dopamine ; HRas : *Harvey-Ras* ; NF1 : *Neurofibromatosis type 1* ; HLA : *Human leukocyte antigen*

Enfin, le criblage du génome (ou tour du génome) consiste à rechercher une cotransmission de segments chromosomiques et de la pathologie d'une génération à l'autre, dans des familles où plusieurs individus sont atteints. Cette recherche ne présuppose pas que telle ou telle région sera plus spécifiquement transmise (sondes anonymes). Ces études ont beaucoup gagné en puissance (sondes de plus en plus nombreuses, criblage de plus en plus serré, nombre de familles de plus en plus grand) ; les troubles plus fréquents chez l'adulte (schizophrénie et troubles de l'humeur) ont été les premiers analysés. Les études montrent de nombreuses régions impliquées, mais elles sont rarement répliquées de manière comparable. L'autisme n'est étudié que depuis peu, avec quelques travaux encourageants autour du chromosome 7. L'héritabilité très élevée rend l'approche par criblage du génome valable, mais la rareté de l'autisme nécessite de larges études collaboratives, difficiles à mettre en place. Le criblage du génome est en cours pour l'essentiel des autres troubles mentaux.

La morbidité psychiatrique parentale est aussi un facteur de risque, aspécifique, pour les troubles mentaux de l'enfant

Au-delà de la transmission génétique d'une certaine vulnérabilité, la morbidité psychiatrique parentale est un facteur de risque aspécifique pour les troubles mentaux de l'enfant. Lorsqu'il s'agit de la mère, les anomalies du fonctionnement neuro-humoral impliquées dans sa maladie peuvent agir sur le développement du cerveau *in utero*. Par ailleurs, la pathologie psychiatrique parentale peut s'accompagner de carences de soin et d'interaction avec le

jeune enfant, de modèles parentaux non épanouissants ou encore d'une augmentation des problèmes de maltraitance. Cette morbidité parentale semble avoir des effets délétères de type cumulatif, puisque plus la psychopathologie est lourde chez les parents, plus les enfants semblent à risque, pour des pathologies plus sévères et plus précoces.

Les enfants de parents ayant une dépendance alcoolique ont un risque augmenté de troubles externalisés (troubles du comportement, hyperactivité...), et présentent également des scores d'anxiété et de dépression plus élevés, une mauvaise estime de soi et des difficultés dans les interactions sociales. En ce qui concerne l'abus d'alcool par la mère, on retrouve bien sûr la place de l'alcoolisme maternel en tant que facteur de risque périnatal, avec son cortège de troubles développementaux dont le tableau complet forme le syndrome d'alcoolisation fœtale.

Les enfants de mères souffrant d'un trouble mental (troubles de l'humeur, schizophrénie...) présentent significativement plus de troubles intériorisés (troubles anxiodépressifs) que les enfants témoins ou dont la mère a d'autres problèmes de santé. La fréquence des antécédents familiaux de troubles mentaux chez les sujets atteints de troubles du comportement alimentaire est également avérée. Elle est plus élevée chez les boulimiques que chez les anorexiques. Le risque peut exister dès la naissance, car une mère schizophrène ou dépressive, par exemple, ne peut établir une relation satisfaisante avec son enfant (inexpression du visage, absence de sourires et de dialogue, manque de contacts physiques), ce qui peut perturber de façon durable le développement affectif et cognitif du bébé. Ainsi, dans certains contextes d'élevage à l'occidentale, la dépression maternelle pourrait contribuer à développer un trouble de l'attachement, lui-même impliqué dans la vulnérabilité dépressive chez l'enfant. Cependant, toutes les études ne retrouvent pas de relation entre dépression maternelle et type d'attachement insécure ; il n'est pas exclu que l'un et l'autre soient des facteurs de risque indépendants de dépression chez l'enfant. Les troubles de l'attachement (attachement insécure) ont été également identifiés comme facteurs de risque des troubles des conduites alimentaires. Des études plus fines portant sur des aspects spécifiques de l'attachement sont nécessaires pour préciser leur éventuel rôle étiologique.

Le divorce des parents, la disparition d'un membre de la famille, les relations conflictuelles parents/parents ou parents/enfants ont également été retrouvés comme facteurs de risque de morbidité ultérieure chez l'enfant.

Les enfants de couples divorcés ou séparés sont susceptibles de faire l'expérience de multiples facteurs de stress : détresse émotionnelle des parents, moindre disponibilité pour l'enfant ; difficultés économiques, changement de statut social ; déménagement, changement d'école ; persistance de conflits entre les parents ; recomposition des familles. À court terme, le divorce des parents est associé à un risque augmenté de psychopathologie générale chez l'enfant, à travers des symptômes aussi bien externalisés (troubles visibles du

comportement) qu'internalisés (troubles anxiodépressifs). Toutefois, les études longitudinales montrent que ce risque est repérable bien avant la séparation effective des parents, et semble plus en relation avec les conflits parentaux qu'avec le divorce lui-même. L'impact à long terme du divorce sur les troubles de l'humeur semble indirect, lié à la discorde conjugale plus qu'à la séparation en elle-même, et en relation avec des trajectoires développementales déviantes. Si la relation entre conflits conjugaux et troubles de l'adaptation de l'enfant est bien démontrée, il faut noter que la majorité des enfants qui vivent ce type de situation ne développent pas de troubles.

D'après les études, la perte de la mère avant l'âge de 11 ans est associée à un risque significatif de troubles dépressifs à l'âge adulte (OR = 2,3 pour les femmes). Ce risque existe probablement aussi pour la perte du père, mais la plupart des données disponibles concernent des échantillons féminins. Les facteurs génétiques constituent ici une source de confusion, dans la mesure où le décès précoce du parent peut également être en rapport avec un trouble mental. La fréquence de décès d'un proche (parent, frère, sœur), est également plus importante parmi les familles d'adolescentes anorexiques que parmi les familles témoins.

Des relations conflictuelles parents/enfants (attitude de rejet ou manque de soins et d'attention de la part des parents, insatisfaction maternelle) ont été rapportées dans les études comme pouvant être source de problèmes psychologiques chez les enfants, dont l'anxiété, la dépression, l'hyperactivité et les troubles du comportement. Les troubles de la communication intrafamiliale ont parfois été tenus pour déterminants dans l'éclosion de la schizophrénie. Mais le comportement des parents d'enfant schizophrène pourrait être, en partie au moins, déterminé par les difficultés de communication que présente leur enfant. Il est difficile de déterminer si les relations conflictuelles parents/enfants sont causées ou aggravées par la pathologie.

La maltraitance et la violence intrafamiliales sont généralement associées à une constellation de différents types de difficultés familiales telles que les problèmes sociaux (pauvreté, désorganisation sociale, chômage, décès), la psychopathologie parentale (dépression, schizophrénie...), ou encore les conflits conjugaux. Cette pléiade de facteurs impliqués dans l'émergence d'une maltraitance physique ou psychique rend difficile l'estimation de ses conséquences directes sur l'équilibre affectif de l'enfant. Les abus sexuels dans l'enfance sont associés à un risque élevé de psychopathologie à l'âge adulte : par rapport aux sujets n'ayant pas subi de sévices sexuels, le risque de troubles anxieux et dépressifs chez les femmes est deux fois plus important, et le risque de tentative de suicide vingt fois plus important, quel que soit le type d'abus sexuel. L'impact des violences intrafamiliales au cours de l'enfance sur la dépression récurrente à long terme est médié par des dysfonctionnements chroniques dans les relations affectives à l'âge adulte. Les apparentés des enfants déprimés-maltraités ont une prévalence sur la vie entière de troubles dépressifs neuf fois plus importante. Les auteurs soulignent l'importance de la

vulnérabilité dépressive familiale, le risque étant probablement majoré par l'existence d'antécédents de maltraitance. Les relations entre antécédents d'abus sexuels dans l'enfance et troubles des conduites alimentaires n'ont, en termes de cooccurrence, rien de spécifique.

Le style éducatif et les interactions parents-enfant, en général, font intervenir des facteurs génétiques (des parents et des enfants), des facteurs d'environnement partagé (dans l'éducation commune à la fratrie) et des facteurs d'environnement non partagé (dans ce que les interactions parents-enfant ont de spécifique pour chaque enfant d'une fratrie). Dans les troubles internalisés, il semble que les interactions spécifiques jouent un rôle important, alors que, dans les troubles externalisés, ce sont surtout les facteurs d'environnement partagé qui sont incriminés.

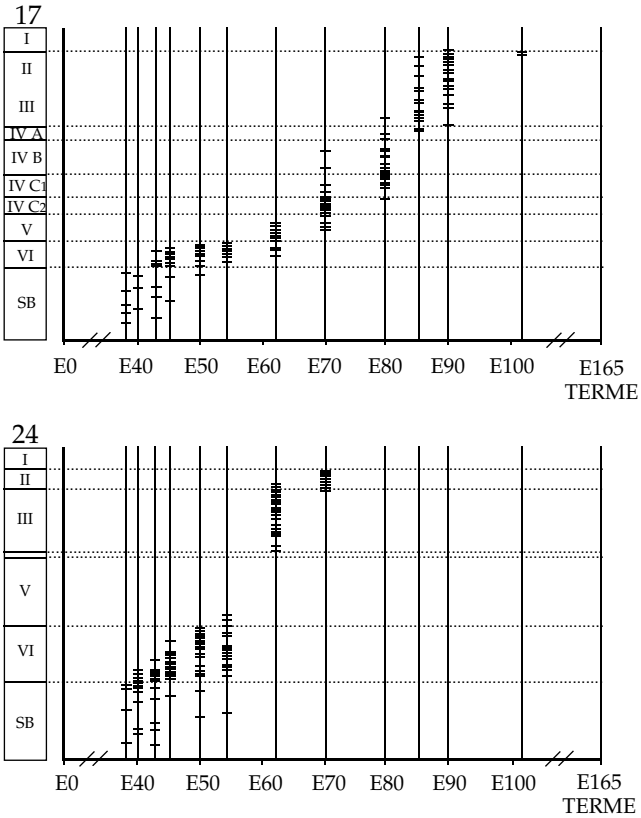
Les mécanismes d'action des facteurs familiaux non génétiques demeurent à investiguer. Le sexe, les caractéristiques individuelles et le macroenvironnement semblent jouer un rôle dans l'impact différentiel des facteurs de risque familiaux.

Le développement du système nerveux central implique une interaction gène-environnement

Le développement du système nerveux central résulte de la réalisation de programmes génétiques aux différentes étapes ontogéniques. Le développement cérébral débute avec l'individualisation d'une plaque neurale au début de la troisième semaine post-conceptionnelle et s'achève à l'adolescence. Il persiste toutefois une production neuronale tout au long de la vie, cette neuronogenèse tardive étant bien démontrée au niveau du bulbe olfactif et du gyrus dentelé ; son importance au niveau du néocortex associatif reste à démontrer. Les facteurs d'environnement (moléculaire, cellulaire, de l'organisme, de l'individu...) durant la période prénatale, mais surtout après la naissance (avec des implications potentielles pour le grand prématuré), vont moduler l'expression des programmes génétiques.

Les grandes étapes du développement cérébral peuvent se résumer ainsi : production des précurseurs neuraux, production neuronale, migration neuronale, mort neuronale programmée, production des neurites (axones et dendrites), élimination des neurites excédentaires, synaptogenèse, élimination et stabilisation sélective des synapses, gliogenèse (production des astrocytes et oligodendrocytes), myélinisation, angiogenèse. Il faut noter que ces différentes étapes développementales se déroulent selon des calendriers propres à chaque structure cérébrale et que, au sein d'une même structure cérébrale, il peut exister une hétérochronie pour un même phénomène ontogénique.

Les processus de mort-survie neuronale, d'élagage-maintenance des neurites et de stabilisation-élimination des synapses sont particulièrement sensibles et



Chronologie de la production des précurseurs neuronaux dans différentes couches néocorticales : hétérochronie de migration entre les régions corticales des aires 17 et 24 chez le singe (d'après Rakic, 1995)
Les neurones ont été marqués à différentes périodes embryonnaires, du jour embryonnaire E40 à E165 (axe horizontal). Sur l'axe vertical sont indiquées les différentes couches du cortex en chiffres romains.

contrôlés par les facteurs de l'environnement (stimuli visuels, auditifs, tactiles, douloureux..., facteurs nutritionnels, médicaments...). L'organisation de la cytoarchitecture des réseaux neuronaux est en partie indépendante de l'activité électrique et en partie modulée par cette activité électrique.

Pour réaliser ces différents processus développementaux, le cerveau a recours à des outils moléculaires pouvant avoir un rôle tout à fait différent dans le fonctionnement du cerveau mature. Une même molécule pourra également avoir des rôles variables d'une étape ontogénique à une autre et des molécules antagonistes dans le cerveau mature, comme le glutamate et le GABA (acide γ-aminobutyrique), peuvent avoir une action synergique sur le cerveau en développement. On assiste donc, au cours de l'ontogenèse cérébrale, à une superposition de la mise en place progressive des patrons d'expression des

molécules qui contrôleront les fonctions du cerveau mature et de l'intervention orchestrée et séquentielle de certaines de ces molécules pour réguler cette structuration du cerveau de type adulte (stade postpubertaire). Dès lors, la perturbation au cours du développement cérébral d'un facteur donné pourra avoir trois types de conséquences :

- une anomalie de la mise en place du patron d'expression adulte de ce facteur et un fonctionnement adulte anormal des systèmes utilisant ce facteur ;
- une déviance des programmes de développement aboutissant, dans le cerveau mature, à un dysfonctionnement de systèmes pouvant ne plus avoir de lien fonctionnel avec le facteur initialement perturbé ;
- une combinaison des deux phénomènes précédents.

Parmi les grands acteurs moléculaires du développement cérébral potentiellement impliqués dans certaines pathologies psychiatriques, on peut citer le système glutamatergique et le monoxyde d'azote (NO), les systèmes aminergiques (dopamine, sérotonine, catécholamines et leurs récepteurs), les facteurs de croissance comme le *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), certains neuropeptides tels le peptide vasoactif intestinal (VIP) et les opioïdes. L'influence du stress (agissant par l'intermédiaire d'une production accrue de glucocorticoïdes) et des cytokines sur plusieurs de ces facteurs semble actuellement acquise. La perturbation de ces mécanismes peut survenir à n'importe quel stade du développement cérébral. Il est clair que les conséquences fonctionnelles vont dépendre de l'étape développementale incriminée.

La connaissance des processus développementaux du système nerveux central a largement bénéficié des progrès majeurs en biologie cellulaire et moléculaire. La description de modèles animaux d'anomalies du développement du cerveau a connu un essor extraordinaire ces vingt dernières années. En revanche, l'émergence de modèles animaux spécifiques de pathologies psychiatriques est restée relativement anecdotique, en raison probablement de la grande difficulté de corréler les manifestations observées chez les animaux de laboratoire avec les signes cliniques présentés par les patients atteints de maladies psychiatriques. Enfin, peu d'études neuropathologiques (et surtout celles reposant sur l'utilisation d'outils moléculaires modernes) sont disponibles en psychiatrie de l'enfant.

Des perturbations neurobiologiques sont observées dans certains troubles mentaux

Les troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent correspondent à la survenue d'un processus pathologique au cours d'une phase de développement du système nerveux central (embryonnaire ou postnatale), durant laquelle les phénomènes de plasticité sont particulièrement importants. Les modifications induites s'inscrivent alors dans ce processus développemental et certains facteurs environnementaux peuvent laisser une trace « neurobiologique »

dont il sera difficile de déterminer, *a posteriori*, son origine acquise ou constitutionnelle. Ainsi, les observations d'anomalies neurobiologiques ou neuropathologiques correspondent à des « cicatrices », de l'anomalie elle-même ou de ses conséquences directes ou indirectes (notamment le dépassement d'une période critique rendant impossible une maturation), ou d'un processus de surcorrection (une réinnervation aberrante, par exemple).

L'approche neurobiologique correspond à l'étude des modifications neuronales et des neurotransmissions (monoamines, acides aminés excitateurs, facteurs peptidiques et trophiques…). Elle est en fait indissociable de l'approche pharmacologique (substances modificatrices du comportement, étude de récepteurs, test dynamique de provocation), de l'approche neuropathologique (modifications visibles sur des pièces histologiques *postmortem*) et de l'approche endocrinologique (régulation de facteurs peptidiques).

Les troubles mentaux survenant chez l'enfant se répartissent en deux types. On peut isoler les troubles de l'adulte débutant dès l'enfance, comme les troubles de l'humeur, la schizophrénie ou les troubles anxieux. Se pose alors la question de la spécificité de la pathologie observée chez l'enfant par rapport à l'adulte : s'agit-il simplement d'un même trouble exprimé différemment selon l'âge de survenue ou s'agit-il d'un trouble lié à des processus physiopathologiques différents ? Le deuxième type de troubles mentaux comprend des pathologies plus spécifiques de l'enfant telles que les troubles envahissants du développement (autisme) et l'hyperactivité. En termes étiologiques, on reconnaît plus volontiers à ces dernières pathologies une vulnérabilité endogène « innée », où le poids des facteurs génétiques est important. En revanche, les troubles anxiodépressifs semblent plus volontiers s'inscrire dans un modèle où interviennent des facteurs environnementaux révélant un terrain génétique particulier.

Il n'existe pas à ce jour de troubles mentaux de l'enfant dont les mécanismes physiopathologiques sont clairement élucidés. Par ailleurs, les données existantes montrent un certain chevauchement des localisations anatomiques des anomalies observées ou des systèmes de neurotransmission impliqués dans des troubles individualisés par la nosographie classique. Ainsi, des anomalies de l'hippocampe de nature similaire ont été notées pour la dépression, la schizophrénie et le trouble post-traumatique. Par ailleurs, des anomalies de la sérotonine sanguine ont été retrouvées dans le trouble autistique et la dépression, mais également dans la schizophrénie, le trouble obsessionnel compulsif, l'anxiété et les troubles du comportement alimentaire. Ces anomalies peuvent être soit le processus causal des troubles, soit des modifications associées aux anomalies étiologiques.

L'évolution des concepts concernant les maladies psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent s'oriente principalement vers la reconnaissance de l'inscription des anomalies physiopathologiques directement dans le processus développemental. De façon concomitante, un défaut d'adaptation et/ou de plasticité neuronale postnatale en réponse à un processus physiopathologique

(maturation pubertaire) ou à un stress environnemental est aujourd'hui étudié comme mécanisme possible expliquant certains troubles mentaux. C'est dans cette perspective que s'inscrit l'étude des modifications de certaines protéines impliquées dans la différenciation et la survie neuronale (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor,* ou autres cytokines), dans la reconnaissance entre les cellules (N-CAM, protéine reeline) ou dans le maintien de l'intégrité du cytosquelette (MAP, *microtubule associated protein*). On reconnaît aujourd'hui à ces différentes protéines, ou à des protéines apparentées, un rôle dans les processus de plasticité au-delà même de la période développementale.

Le modèle de vulnérabilité acquise en période postnatale repose sur l'importance des modifications fonctionnelles et/ou structurales liées à la plasticité postnatale, condition nécessaire pour une adaptation adéquate d'un sujet à son environnement. Le modèle de stress précoce chez l'animal (déprivation maternelle) est particulièrement intéressant pour explorer les troubles anxieux ou dépressifs. L'étude du trouble anxieux post-traumatique chez l'homme ou l'animal a montré l'implication de la régulation de l'axe hypothalamocorticotrope ou l'induction d'anomalies structurales par des stress (modification de l'arbre dendritique, voire du nombre de cellules par neurotoxicité *via* le système glutamatergique).

Les troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent, comme ceux de l'adulte, apparaissent donc dans l'ensemble polyfactoriels et possiblement hétérogènes dans leurs mécanismes étiologiques. Le modèle de vulnérabilité où certains facteurs environnementaux interagissent avec un terrain génétiquement prédisposé pourrait rendre compte de plusieurs troubles mentaux, notamment des troubles anxieux et dépressifs ou encore de certains troubles psychotiques. Ces études ont montré en particulier l'intervention de facteurs hormonaux, de facteurs peptidiques ayant un rôle trophique dans la plasticité neuronale ou synaptique et leur traduction en termes de neurotransmission. L'étude du patron d'expression de ces différents peptides sur des pièces histologiques *postmortem*, mais surtout dans des modèles animaux, devrait apporter des renseignements importants pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques des troubles mentaux.

L'approche cognitive permet de décomposer les mécanismes du fonctionnement mental, normal ou pathologique

La psychologie cognitive recouvre l'étude expérimentale du fonctionnement mental normal ou pathologique et de son développement. Le terme cognitif désigne ici l'ensemble des mécanismes impliqués dans les fonctions mentales, conscientes ou non (mécanismes des perceptions, d'attention, de décision, des différentes sortes de mémoire, d'imagination, du rêve, du langage, de l'initiation et de la planification de l'action...). Il englobe donc aussi les aspects

émotionnels des conduites et des états mentaux. Ce domaine scientifique a pris sa place dans le cadre plus général des neurosciences cognitives, à la jonction du fonctionnement mental et de ses substrats neurobiologiques.

Comme pour toute approche des systèmes biologiques, la compréhension des phénomènes pathologiques exige d'effectuer un va-et-vient entre l'étude du normal et celle du pathologique. La méthodologie générale est voisine de celle utilisée pour comprendre les fonctions vitales : elle consiste à décomposer les fonctions mentales en mécanismes de transformation de l'information, à identifier les régions cérébrales, les réseaux de neurones et les neurotransmetteurs et neuromodulateurs impliqués. Cette « dissection » des fonctions se fait grâce à des tâches mentales très précises : ainsi, l'étude des différentes composantes de l'attention chez l'adulte et l'enfant normal permet de commencer à identifier les mécanismes perturbés et ceux qui sont préservés dans différents syndromes.

Chez l'adulte, les études du fonctionnement mental dans le cas de lésions cérébrales focales montrent des dissociations entre diverses compétences mentales qui apparaissent *a priori* intimement liées. Ceci conduit à individualiser différents modules fonctionnels. Un « module » correspond à un grand réseau de neurones traversant plusieurs régions corticales primaires, secondaires ou associatives. Les composantes de ce réseau sont spécialisées dans le traitement de divers types d'informations, les unes peu intégrées, les autres très intégrées. Le module « reconnaissance des visages », par exemple, comporte chez l'adulte un réseau dont certaines composantes interviennent dans des activités visuelles élémentaires (représentation de courbes, d'horizontales, de contrastes faibles ou forts...) et complexes (représentation de formes) ; une partie seulement de ce réseau intervient essentiellement, ou même exclusivement, dans le traitement des visages. La perturbation d'un module peut ainsi avoir des effets cruciaux mais laisser intactes d'autres fonctions très proches. Des lésions peuvent ainsi entraîner des troubles graves de la reconnaissance perceptive des objets tout en épargnant la perception des visages et les représentations mentales de ces objets ; inversement, la perte de la reconnaissance des visages familiers et de l'apprentissage de visages nouveaux (prosopagnosie) peut coexister avec une capacité préservée de reconnaissance des expressions des émotions faciales ; la conservation de la reconnaissance de l'identité de visages familiers peut aller de pair avec la perte du sentiment de familiarité avec les personnes reconnues. De même, les troubles de lecture provenant de « dyslexie phonologique » laissent intact le maniement des symboles mathématiques et arithmétiques.

Parmi les données obtenues chez l'adulte, pertinentes pour aider à comprendre certains syndromes mentaux de l'enfant, les diverses fonctions du cortex préfrontal et les troubles associés à ses lésions ont joué un rôle important. Chez l'adulte, le cortex préfrontal a essentiellement une activité de filtrage et de sélection, de focalisation de l'excitation et de l'inhibition des réseaux impliqués dans les émotions et des réseaux des cortex postérieurs impliqués dans le

traitement des informations sur l'environnement et dans la fabrication des représentations mentales explicites ou implicites, réelles ou imaginaires du monde. Les connaissances sur le développement de ces fonctions chez l'enfant sont pauvres, d'autant qu'il existe une hétérochronie de maturation des réseaux corticaux. Par exemple, les cortex postérieurs maturent plus rapidement que le cortex préfrontal. Mais différents réseaux du cortex préfrontal et leurs connexions avec divers réseaux des cortex postérieurs maturent à différentes périodes du développement. Comme les réseaux du cortex préfrontal ne se développent pas tous au même rythme, on comprend que certains contrôles et utilisations des traitements de l'information et des représentations mentales puissent se développer normalement alors que d'autres fonctionnent anormalement.

La question s'est posée de savoir si le développement mental consistait en l'évolution avec l'âge de divers modules indépendants les uns des autres, avec pour corollaire l'idée que chaque pathologie mentale pourrait être caractérisée par un déficit dans des modules spécifiques : on connaît par exemple l'existence de troubles de la parole sans autres troubles cognitifs. L'étude de la capacité de « représentation de l'état mental d'autrui » (ou « théorie de l'esprit »), réalisée chez de jeunes enfants sains, a ainsi permis de proposer que l'autisme infantile consisterait en un déficit touchant spécifiquement et essentiellement cette fonction de représentation. Toutefois, plusieurs études conduites chez des enfants autistes révèlent une variabilité dans cette compétence ; de plus, certaines données suggèrent l'existence de déficits dans des mécanismes sensoriels beaucoup plus élémentaires (vision du mouvement, perception visuelle configurale des figures complexes) et d'anomalies du fonctionnement neurophysiologique encore mal identifiées. Les troubles comportementaux observés chez l'enfant autiste dans des fonctions mentales complexes pourraient ainsi être la conséquence de perturbations précoces de mécanismes élémentaires de traitement de l'information. Compte tenu de la cascade de mécanismes intervenant dans l'organisation cérébrale au cours de son développement, l'idée qu'une anomalie du développement cérébral intervenant très précocement dans la construction du cerveau (pendant la période prénatale) puisse exclusivement affecter le développement d'un « module » mental unique de très haut niveau n'est pas une hypothèse très plausible. Néanmoins, il existe une certaine indépendance entre le développement de différentes fonctions mentales. C'est cette relative indépendance qui permet de développer des procédures de rééducation ciblées sur certains syndromes.

La ressemblance entre deux comportements (ou compétences) et l'antériorité chronologique de l'un sur l'autre dans le développement ne sont pas la preuve que le premier comportement est une phase intermédiaire nécessaire à l'apparition du deuxième : ainsi, la marche à quatre pattes n'est pas une étape obligatoire avant la marche debout ; l'existence de capacités perceptives permettant la compréhension de phénomènes physiques chez le nourrisson avant l'âge de 5 mois montre que ce n'est pas la manipulation seule des objets

qui permet à l'enfant de découvrir leurs propriétés ; les enfants ayant des troubles moteurs périphériques (par exemple dus à la poliomyélite) peuvent développer des compétences visuo-spatiales normales (autrement dit, le rôle instructif de l'environnement manipulable s'inscrit probablement dans des organisations neuroperceptives préalables) ; chez le nourrisson, la production des sons du langage est postérieure à leur organisation perceptive, contrairement à ce que l'on a longtemps cru. Ceci ne signifie cependant pas que le développement de l'activité motrice ne modifie pas les représentations et actions mentales spatiales ou vocales : il se peut par exemple que les troubles visuo-spatiaux importants observés chez des enfants présentant des déficits développementaux de coordination résultent en partie des troubles de coordination motrice, à moins qu'ils aient tous deux la même cause pathologique. Il en va de même dans d'autres secteurs. La réactivité du nouveau-né aux expressions émotionnelles de l'adulte n'implique pas que ces dernières soient le déterminant exclusif des conduites socio-affectives ultérieures de l'enfant.

La méconnaissance des « ancêtres » d'un comportement rend difficile l'identification des prémisses d'un dysfonctionnement au cours du développement. Une absence apparente de prémisses comportementales peut signifier soit qu'il n'en existe pas, soit qu'elles ne sont pas recherchées dans le secteur de compétences pertinent. Ainsi, les signes d'autisme chez l'enfant avant l'âge de 18 mois ne sont pas encore identifiés ; de même, le repérage des troubles attentionnels avec hyperactivité avant l'âge de 4 ans est difficile.

L'imagerie cérébrale fonctionnelle permet de suivre les modifications avec l'âge des activités métaboliques régionales ou les transformations des signaux électrophysiologiques au cours d'une tâche cognitive (potentiels évoqués cognitifs). L'ensemble des résultats des études suggère d'une part que la maturation corticale procède par vagues successives affectant des réseaux impliquant plusieurs cortex, et non pas région par région, et d'autre part que les *patterns* d'activation neuronale observés au cours d'une tâche ne sont chez l'enfant que partiellement identiques à ceux de l'adulte. L'étude des corrélats cérébraux des activités mentales révélées par les tâches « marqueurs » permet de localiser chez le sujet sain les réseaux de neurones impliqués dans cette activité mentale et de localiser par comparaison les dysfonctionnements chez les patients, ou de repérer, dans la suite des événements de traitement du signal, le moment précis où survient l'anomalie de fonctionnement. Ainsi, on a montré que la lecture de mots est associée à une activité corticale anormale chez les dyslexiques : les réseaux de neurones dans les régions temporopariétales et occipitotemporales gauches sont beaucoup moins activés que leurs homologues droits chez les dyslexiques, alors qu'il sont plus activés chez les normolecteurs. De même, l'enregistrement de potentiels évoqués chez des adolescents schizophrènes au cours d'une tâche « marqueur » révèle le caractère anormal de certaines composantes électrophysiologiques.

L'imagerie cérébrale fonctionnelle informe sur les corrélats cérébraux d'une anomalie mentale à l'âge de l'examen, mais pas sur les processus par lesquels la

pathologie s'est développée. Par exemple, observer une hypoperfusion d'une zone corticale donnée permet de localiser les réseaux de neurones fonctionnant de façon anormale, mais pas de déterminer à quelle étape de leur développement ces réseaux sont devenus anormaux. Dans certains cas, cependant, des repères temporels peuvent exister, comme par exemple lorsque des anomalies de migration neuronale dans une région précise sont observées.

Une des questions principales qui se posent pour le développement mental de l'enfant concerne les effets à long terme de l'environnement sur le cerveau et l'organisation de ses fonctions. À l'heure actuelle, on est contraint d'inférer les effets de l'environnement socioaffectif à partir de ce que l'on connaît des effets des caractères physiques et « cognitifs » de l'environnement. Les effets des caractères socioaffectifs de l'environnement sont en effet difficiles à étudier, contrôler et manipuler chez l'être humain comme chez d'autres espèces. Un certain nombre de caractéristiques de l'environnement lumineux et sonore, universellement rencontrées et exceptionnellement absentes, sont nécessaires pour le développement et l'organisation des cortex primaires, de la vision, de l'audition... La durée pendant laquelle ces effets demeurent possibles et celle pendant laquelle leur absence a peu d'effets nocifs sont encore mal connues : un certain nombre de facteurs de croissance jouent un rôle dans le maintien temporaire de la plasticité. Des modifications des arborisations dendritiques et de la densité synaptique sont observées selon l'enrichissement ou l'appauvrissement de l'offre environnementale. L'effet des expériences précoces sur les compétences cognitives comme sur l'organisation corticale a été démontré dans certains secteurs de compétences : la langue maternelle diminue la sensibilité différentielle aux sons qui lui sont étrangers (on observe une chute vers l'âge de 10 mois de la capacité à discriminer des sons étrangers à la langue de l'environnement). Un déficit périphérique dans les voies visuelles peut avoir des conséquences importantes à long terme : on trouve parfois des caractéristiques proches de certains traits autistiques chez des enfants atteints d'une cécité congénitale périphérique. Par ailleurs, des enfants opérés vers l'âge de 4 mois d'une cataracte bilatérale opaque présentent encore à l'adolescence un mode de traitement particulier de l'information visuelle, particularité attribuée à la privation de vision pendant les premiers mois de vie. Dans d'autres cas, en fonction de l'âge, de l'état de maturation du cortex et de la durée de l'interaction considérée, une privation sensorielle ou une stimulation nocive peuvent ne pas avoir d'effets, ou seulement à court terme (chez le rat par exemple, les effets sur le développement des petits de quelques épisodes de fort stress de la mère prégnante sont moins durables que les effets d'un stress léger mais répété).

Sinon par l'intermédiaire des effets peu spécifiques du stress, les effets spécifiques d'environnements sociaux ou affectifs anormaux ont très peu été étudiés systématiquement. Il convient de distinguer dans les effets possibles des environnements affectivo-cognitifs anormaux les effets massifs, qui peuvent éventuellement modifier peu spécifiquement le développement cérébral. Par

exemple, il semble que les stimulations somesthésiques, en particulier, déclenchent, à côté de phénomènes d'apprentissage spécifique au cours des échanges, des mécanismes plus ou moins aspécifiques qui peuvent avoir un rôle trophique ou globalement renforçateur. Une privation massive de stimulations risque de diminuer de façon trop importante ces effets non spécifiques. Les maltraitances douloureuses, déclenchant des cascades de mécanismes plus ou moins aspécifiques agressifs pour le système nerveux, ou bien encore le secouage, sont d'autres sources d'effets massifs nocifs pour le développement cérébral. Il peut d'autre part exister des effets plus subtils, plus spécifiques, qui orientent et spécifient fonctionnellement les réseaux neuronaux, par des mécanismes parfaitement normaux, et contribuent au développement d'attitudes et d'habitudes affectives, culturelles ou familiales variées, nocives ou non. Il n'a encore jamais été démontré que des attitudes adultes socialement admises sont suffisantes pour provoquer chez des enfants des effets développementaux aussi dévastateurs et spécifiques que ceux retrouvés dans les syndromes retenus dans cette expertise.

Les troubles des apprentissages peuvent traduire un dysfonctionnement du développement cognitif

Les retards et les troubles des apprentissages peuvent apparaître isolément, c'est-à-dire en dehors de tout autre trouble d'activités mentales et sans corrélats neuro-anatomiques identifiés (lésions cérébrales précoces, infirmité motrice cérébrale, épilepsie), ou faire partie d'un tableau complexe de troubles (autisme infantile, psychoses, déficits attentionnels). Ils retentissent sur le devenir scolaire, social et affectif des enfants et des adolescents.

La question du retard et des troubles des apprentissages peut être abordée en s'appuyant sur des modèles cognitifs du développement, qui ont comme objectifs de décrire l'architecture fonctionnelle des différents systèmes de traitement de l'information implantés dans un cerveau en développement, de préciser la nature des représentations sur lesquelles s'effectuent ces traitements et de spécifier les traitements rapides de l'information accomplis par les différentes composantes impliquées dans ces architectures.

L'approche cognitive se propose de « localiser » des lésions fonctionnelles au cours du traitement de l'information afin de rendre compte de la nature du déficit que l'observation des manifestations en surface ne permet pas de déceler. Elle décrit des systèmes de traitement de l'information au sein desquels les états mentaux doivent être expliqués. Selon cette approche, le dysfonctionnement spécifique est causé par des facteurs génétiques et environnementaux et perturbe le développement cérébral ; il y a un lien entre le progrès dans la compréhension des domaines et des mécanismes de développement normal cérébral et le progrès dans la compréhension des pathologies liées au développement ; si les fonctions mentales ont été souvent considérées

comme modulaires, on sait que les différents modules réagissent différemment aux perturbations liées au développement.

Les caractéristiques des troubles spécifiques du développement du langage sont-elles le résultat d'un déficit unique ou bien de la combinaison de déficits à plusieurs niveaux d'analyse et de traitement (mauvaise représentation phonologique dans le lexique, incapacité à programmer la parole à la sortie et/ou incoordination de la commande motrice qui contrôle la parole) ? Chez l'adulte avec trouble acquis, ces niveaux peuvent être différemment altérés, mais il n'est pas sûr que l'effet du mauvais fonctionnement d'un de ces niveaux soit suffisamment développé chez l'enfant, par exemple le niveau du traitement temporel auditif, du système phonologique et de l'analyse des représentations linguistiques, particulièrement lexicogrammaticales. Deux types de dyslexies correspondent à l'arrêt d'un stade spécifique de la lecture : la dyslexie de développement est liée à un arrêt de la phase logographique et donc à la non-maîtrise de la phase phonologique, et la dysorthographie de développement est liée à la non-maîtrise de la phase orthographique. Il existe trois types de troubles spécifiques du calcul, le déficit du transcodage numérique des noms de nombres entendus en chiffres, le déficit de la construction des faits arithmétiques et le déficit de la mémoire procédurale (mémoire de raisonnement).

Les déficits attentionnels des enfants et des adolescents et les particularités de la mémoire repérées à partir des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale permettent d'envisager non seulement l'existence d'un trouble des fonctions exécutives mais aussi des troubles du comportement associés. L'approche cognitive du développement, en mettant ainsi au jour les processus mentaux qui sous-tendent les comportements, peut donc contribuer à affiner les stratégies diagnostiques et pronostiques et à définir les actions de dépistage et d'intervention précoce des retards et troubles spécifiques des apprentissages.

Des anomalies morphologiques et fonctionnelles cérébrales sont associées aux dysfonctionnements cognitifs de certains troubles mentaux

L'imagerie du cerveau au cours des troubles mentaux est un domaine relativement nouveau. Son développement est un corollaire des progrès de l'imagerie médicale durant la dernière décennie, pour les méthodes d'acquisition comme d'analyse d'images. Les résolutions spatiale et temporelle accessibles n'ont cessé de s'améliorer, et sont actuellement de l'ordre du millimètre pour les mesures morphologiques et de la seconde pour les mesures fonctionnelles. Les contraintes techniques de ces dernières imposent immobilité et activité mentale expérimentalement contrôlées.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire devrait être privilégiée pour évaluer la morphologie et le fonctionnement du cerveau chez l'enfant et

l'adolescent. En effet, la qualité des mesures effectuées en l'absence de tout produit de contraste et de rayonnement ionisant est propre à cette technique. La faisabilité des examens du fonctionnement cérébral avec l'IRM fonctionnelle augmente avec l'âge et devient plus facilement interprétable à l'adolescence. À côté de la simple inspection des images par un examinateur, les méthodes informatisées d'analyse permettent de localiser et de quantifier sans l'intervention d'un jugement subjectif les changements de morphologie ou de fonctionnement dans chacun des « volumes » élémentaires, appelés voxels, dont la somme constitue l'image. Cette méthode d'analyse objective est actuellement utilisée en recherche mais, en devenant utilisable à l'échelon de l'individu, elle pourrait peu à peu concerner la routine diagnostique.

L'utilité de l'imagerie de la morphologie cérébrale est démontrée dans le diagnostic différentiel des affections neurologiques se révélant par des symptômes psychiatriques. Ainsi, chez l'adulte, environ 17 % de lésions neurologiques ont pu être dépistées lors d'un examen de ce type, effectué à la demande d'un psychiatre suspectant une affection neurologique, en l'absence de tout syndrome cliniquement constitué. À défaut d'étude rétrospective, cette proportion n'est pas bien documentée chez l'enfant.

Les indications de l'imagerie morphologique en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent sont actuellement les troubles du mouvement d'étiologie inconnue, les troubles de l'humeur sévères ou les troubles psychotiques ne répondant pas aux traitements conventionnels, l'anorexie mentale (pour éliminer une pathologie pituitaire) et les états confusionnels d'origine inconnue. L'imagerie de la morphologie cérébrale pourrait constituer l'un des éléments orientant le diagnostic étiologique des retards mentaux et jouer un rôle dans le bilan des addictions (alcoolisme et toxicomanies).

Les autres applications de l'imagerie cérébrale en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent relèvent de la recherche. La survenue de troubles mentaux chez des sujets en développement rend indispensable l'acquisition d'informations sur la maturation cérébrale régionale normale. Elle a donc été étudiée par ces méthodes d'imagerie chez des enfants et des adolescents normaux. Des variations de l'activité cérébrale régionale mesurée par la consommation de glucose ou les débits sanguins ont été démontrées. Ces variations semblent en rapport avec les stades du développement cérébral. Ainsi, la consommation de glucose, qui mesure l'activité énergétique régionale, est très basse à la naissance, similaire à celle de l'adulte vers l'âge de 2 ans, et deux fois plus élevée à l'âge de 3-4 ans. Elle reste stable jusqu'à l'âge de 9 ans, puis diminue progressivement pour atteindre les valeurs adultes à la fin de l'adolescence. Chez l'enfant, l'accroissement de l'activité des différentes régions du cerveau paraît correspondre à l'acquisition de compétences cognitives, en accord avec ce que l'on sait de la spécialisation fonctionnelle de ces régions. De même, des variations morphologiques régionales commencent à être décrites, en particulier au cours de l'adolescence, où des diminutions régionales de la taille des régions cérébrales frontales pariétales ou sous-corticales sont contemporaines des

acquisitions propres à cette période. Il ne serait donc pas surprenant que l'imagerie révèle des modifications cérébrales anatomiques au cours des troubles neurodéveloppementaux. Ainsi, 25 % des causes de retard mental qui interfèrent avec le développement cérébral s'accompagnent d'altérations organiques détectables. Mais, en l'absence de banques de données concernant les images de l'anatomie cérébrale, permettant les études statistiques nécessaires, il est encore trop tôt pour juger de la spécificité diagnostique des anomalies régionales.

Chez des adolescents et de jeunes adultes souffrant d'un trouble de l'apprentissage portant sur la lecture, la dyslexie phonologique, la forme d'une région du cerveau impliquée dans le traitement des mots (*planum temporale*) apparaît anormalement symétrique sur les IRM anatomiques. Des recherches sont encore nécessaires afin d'estimer la valeur de telles observations dans le dépistage de ce type de troubles.

Dans les affections relevant classiquement de la psychiatrie de l'enfant, les méthodes d'imagerie cérébrale transforment la compréhension de l'implication du cerveau dans les troubles mentaux. Des anomalies morphologiques et fonctionnelles du cerveau ont en effet été montrées dans plusieurs affections. Ainsi, l'autisme de l'enfant semble associé à des anomalies du fonctionnement cérébral : des diminutions de la taille du cervelet ont été mises en évidence dans plusieurs études, ainsi que des hypofonctionnements de régions temporales impliquées dans la perception et l'intégration auditives.

Les données récentes de la recherche en imagerie soulignent l'implication de l'encéphale dans d'autres troubles mentaux relevant de la psychopathologie du développement. Dans les schizophrénies à début précoce, des anomalies morphologiques ont été mises en évidence par les méthodes d'analyse statistique des images : ce sont surtout les régions de matière grise dites « limbiques » dont la taille apparaît diminuée. Une diminution du volume de matière grise a également été signalée dans les régions frontales. Les anomalies fonctionnelles ont quant à elles été mises en évidence surtout dans les cortex associatifs de haut ordre, antérieurs et postérieurs, correspondant au cortex associatif hétéromodal, impliqué dans les fonctions intégratives supérieures, comme l'attention, le langage, la mémoire de travail et les fonctions exécutives. Le développement du cortex hétéromodal est plus tardif que celui des autres régions cérébrales, et pourrait ne s'achever qu'à l'adolescence ou chez le jeune adulte. La meilleure hypothèse pour rendre compte de modifications cérébrales ainsi distribuées (entre le système limbique et le cortex hétéromodal) est celle d'anomalies du développement cérébral se produisant en deux « vagues », l'une précoce, durant la grossesse, la période néonatale ou la petite enfance, et qui pourrait concerner les régions limbiques, l'autre, plus tardive, durant l'adolescence, et qui serait liée aux altérations anatomofonctionnelles du cortex associatif hétéromodal. Cette hypothèse, issue des données récentes apportées par l'imagerie cérébrale, ne préjuge pas de l'influence respective des facteurs génétiques ou environnementaux. Les informations apportées par

l'imagerie cérébrale dans la schizophrénie soulignent que l'inférence de causalité en termes de « maladie » n'est pas nécessairement l'objectif principal des recherches en imagerie fonctionnelle. Il importe moins de savoir si une anomalie dans tel ou tel ensemble de régions « explique la schizophrénie », que de décrire la ou les régions dont l'activité module une fonction cognitive élémentaire dont l'altération se trouve liée à la pathologie schizophrénique. Certaines recherches thérapeutiques s'orientent vers la modification de l'activité de ces structures : il pourrait s'agir d'évaluer des effets pharmacologiques, de certaines formes de psychothérapies, mais aussi celui de nouvelles méthodes comme la stimulation magnétique transcrânienne, qui commencent à être étudiées dans la schizophrénie chez l'adulte, avec des résultats encourageants.

Dans le trouble obsessionnel compulsif, des diminutions de taille de régions situées au centre du cerveau (putamen, thalamus) ont été documentées. Lorsque les troubles obsessionnels ont un début infanto-juvénile, il est probable que le caractère répétitif, stéréotypé et chronique des obsessions et des compulsions soit lié à des anomalies du développement des régions impliquées dans le contrôle de la sélection des réponses comportementales, comme les cortex frontobasal et cingulaire, et que leurs relations fonctionnelles avec les noyaux gris centraux soient altérées. Des mécanismes analogues sont également suspectés dans le syndrome de Gilles de la Tourette.

Dans le syndrome d'hyperactivité de l'enfant et de l'adolescent, des altérations de l'incorporation d'un précurseur des catécholamines, la 18F-dopa, ont été signalées dans des régions du tronc cérébral et médiofrontales. Or ce trouble peut être relativement amélioré par des stimulants du système dopaminergique.

Au cours des troubles alimentaires, en particulier lors des phases d'anorexie mentale, des « pseudo-atrophies » peuvent être détectées sur les images de l'anatomie cérébrale. Initialement considérées comme réversibles lors de la correction des désordres nutritionnels, les méthodes plus récentes d'imagerie de la substance grise ne permettent plus d'être aussi affirmatif : il est possible qu'une partie des anorexiques n'aient pas une restitution *ad integrum* de leur matière grise, même après la reprise d'une alimentation et d'un poids normaux.

Les recherches en imagerie fonctionnelle visant à cartographier les régions impliquées dans les fonctions cognitives ou émotionnelles sont actuellement réalisées chez des adultes n'ayant en général pas d'affection psychiatrique. Cependant, plusieurs résultats peuvent avoir des implications théoriques touchant la psychiatrie de l'enfant. Ainsi, certains ensembles de régions cérébrales, notamment les complexes frontocingulaires, sont impliqués dans les fonctions contrôlant les stratégies de réalisation de tâches cognitives (fonctions dites exécutives) et dans l'intégration des émotions. Par conséquent, il est possible que les particularités des conditions affectives d'apprentissage ou d'identification données par les parents (absence d'aide pour résoudre les conflits émotionnels, mauvaise protection contre les émotions de détresse, ou

contradictions entre des conduites émotionnelles) puissent avoir des conséquences sur le développement d'ensembles de régions cérébrales impliqués dans des fonctions cognitives. Ainsi, les recherches en imagerie cérébrale fonctionnelle suggèrent que le développement cérébral dans le domaine affectif pourrait être intimement lié à la qualité de l'acquisition des capacités cognitives. Dans le contexte théorique de l'approche des troubles mentaux de l'enfant, l'imagerie cérébrale fonctionnelle apparaît donc dans une situation charnière : la résolution de ce type d'hypothèse permettrait de créer des ponts entre les approches théoriques anciennes et les approches plus scientifiques de la psychopathologie. La confirmation de ce type d'hypothèse nécessite d'étudier la régulation des interactions entre les différentes régions cérébrales.

Les données déjà obtenues illustrent les potentialités de l'imagerie cérébrale dans les domaines de l'aide au diagnostic, de la recherche physiopathologique, et même de l'évaluation thérapeutique dans le cadre des troubles mentaux de l'enfant.

Comment envisager le dépistage précoce de l'autisme au cours des deux premières années de vie ?

L'autisme implique des troubles qualitatifs dans trois domaines majeurs du développement qui sont le développement du langage et de la communication, le développement des relations sociales, le développement des activités de jeu et des intérêts. L'accent mis sur la nature qualitative des anomalies du développement dans l'autisme renvoie à une différenciation entre les notions de retard et de déviance pour caractériser le développement autistique. Un retard plus ou moins sévère peut être observé dans le développement de fonctions importantes, mais ce qui définit l'autisme est la notion de déviance dans le développement : les compétences, à quelque niveau qu'elles se situent chez un enfant et à un moment donné, et une fois pris en compte le retard, ne sont pas utilisées de manière fonctionnelle. Ainsi, le retard d'apparition du langage est la règle chez l'enfant autiste jeune, mais il est également observé dans un grand éventail de troubles non autistiques du développement. Cependant, l'enfant autiste ne compense pas son absence de langage par les moyens habituels utilisés par les enfants pour communiquer avant que le langage soit établi. Ainsi, l'enfant autiste n'utilise pas de gestes pour se faire comprendre, ne pointe pas ce qui l'intéresse pour le montrer à ses parents, et ses stratégies pour communiquer avec son entourage sont souvent difficiles à comprendre. En somme, le trouble atteint l'ensemble des fonctions de communication, et pas seulement le langage. En d'autres termes, le niveau absolu de développement du langage compte moins pour le diagnostic de l'autisme que les profondes difficultés à utiliser les outils communicatifs pour permettre la communication avec autrui. Quant aux relations sociales, elles sont profondément altérées chez la personne autiste, et associent des symptômes qui vont de

l'absence de regard et de sourire social, d'un repli sur soi, d'un manque marqué d'affection pour les autres ou d'émotions paradoxales, à des anomalies plus subtiles comprenant des difficultés durables à initier et à maintenir des relations interpersonnelles et des amitiés.

Dans le passé, les enfants souffrant de syndromes autistiques n'étaient souvent diagnostiqués qu'au moment de l'entrée à l'école primaire. Actuellement, dans la plupart des pays, l'âge moyen auquel les enfants sont désormais évalués et diagnostiqués a baissé et se situe aux environs de 3-4 ans. Il est extrêmement difficile de faire le diagnostic de l'autisme chez des enfants très jeunes (de moins de 1 an), car leur répertoire comportemental est trop restreint pour identifier avec fiabilité les symptômes typiques du syndrome autistique. Ainsi, les anomalies de la communication et du langage sont beaucoup plus difficiles à repérer chez un enfant d'âge préverbal. Il en est de même pour les anomalies des interactions sociales qui tendent à être plus visibles lorsque l'enfant commence à fréquenter une crèche ou une garderie. Cependant, la plupart des parents commencent à s'inquiéter du développement de leur enfant avant son second anniversaire, typiquement aux alentours de 15-18 mois, en particulier s'ils sont déjà parents d'un enfant plus grand et donc plus aptes à identifier de manière précoce les premiers symptômes d'un développement anormal. Il existe donc une période souvent prolongée entre les premières inquiétudes parentales et la confirmation diagnostique.

Le dépistage de l'autisme et des troubles envahissants du développement (TED) peut être conçu à trois niveaux, qui requièrent chacun des stratégies et des outils différents. Le premier niveau est celui du dépistage systématique en population générale, sans que les enfants participant à ce dépistage n'aient montré de difficultés développementales particulières ni que leurs parents ou ceux qui en ont la charge n'aient manifesté d'inquiétudes spéciales. Le deuxième niveau concerne la détection précoce de l'autisme chez des enfants pour lesquels des problèmes de développement de nature et de sévérité variables ont déjà été identifiés. Ce niveau de dépistage correspond par exemple à des consultations auprès de professionnels spécialisés dans des troubles du développement (orthophonistes, neurologues, psychomotriciens, psychologues, psychiatres...), qui pourraient bénéficier de l'existence d'instruments séparant les troubles autistiques du développement de ceux d'une autre nature (comme par exemple des troubles spécifiques du langage). Enfin, le troisième niveau représente l'activité d'évaluation et de diagnostic d'équipes spécialisées dans le diagnostic des TED, qui confirment ou non la présence de la pathologie chez l'enfant se présentant avec une forte suspicion d'un tel trouble. Dans une large mesure, cette distinction entre les trois niveaux est arbitraire et reflète l'organisation des services médicaux et les filières de consultation plutôt qu'une caractéristique propre aux TED. La mission du système de santé est d'assurer, pour un enfant donné, une transition rapide entre les différents niveaux de dépistage qui devraient à chaque étape offrir

une expertise suffisante pour répondre aux questions posées par un développement atypique. L'évaluation diagnostique est un temps important pour les enfants ayant un TED ainsi que pour leurs parents, et permet de mettre en place les premiers traitements. L'importance de la précocité du diagnostic et des premières interventions est soulignée par de récents travaux montrant des gains substantiels sur les plans du développement cognitif et du langage, lorsque les programmes éducatifs sont suffisamment intenses (> 20 heures/semaine) et débutés précocement.

Il convient de développer la formation des médecins de première ligne au dépistage des manifestations précoces des TED et d'enrichir le contenu des examens de santé systématiques par des actions et questions ciblées sur leur détection. Des recommandations analogues ont été faites récemment en Grande-Bretagne et en Amérique du Nord. Des questions types dans les trois domaines du développement où les symptômes de TED se manifestent pourraient être introduites dans l'examen médical systématique des enfants de moins de 3 ans. La présence de signes d'alerte absolue, même s'ils ne sont pas exclusivement spécifiques des TED, devrait alors déclencher un examen secondaire.

Signes d'alerte absolue des troubles envahissants du développement

- Pas de babillage à 12 mois
- Pas de gestes (pointage, au revoir de la main...) à 12 mois
- Pas de mots à 16 mois
- Pas de combinaisons de deux mots spontanées (pas seulement écholaliques) à 24 mois
- N'importe quelle perte de compétence (de langage ou sociale) à tout âge

Le CHAT (*Checklist for autistic toddler*) est le premier instrument développé à des fins de dépistage systématique chez des enfants de 18 mois dans la population générale en Grande-Bretagne. Il comprend des questions sur le jeu social, l'intérêt pour les autres enfants, le jeu symbolique, le pointage protodéclaratif, l'attention conjointe. Il contient également des questions contrôles (par exemple sur le jeu physique et corporel) qui ne devraient pas être affectées dans l'autisme, et des questions permettant d'indexer la présence d'un retard mental ou moteur associé. Le M-CHAT (*Modified-checklist for autism in toddlers*) est une extension du CHAT orientée vers les enfants de 24 mois. Il possède de meilleures qualités métrologiques que le CHAT, repose sur le parent seulement et ne nécessite pas de participation directe ni de formation des professionnels. Les coûts de son emploi sont donc réduits. Des études sont néanmoins encore nécessaires pour évaluer pleinement ses propriétés.

Le développement d'instruments de dépistage répond au besoin, reconnu dans tous les pays, d'améliorer l'identification et la détection des TED à un âge précoce. La question est par exemple de savoir si un dépistage des enfants est

possible avant leur premier anniversaire. La mise au point d'un équivalent du CHAT utilisable au cours de la première année est actuellement en cours. En attendant, les instruments existants fournissent un guide conceptuel et pratique aux professionnels non spécialisés, qu'ils peuvent incorporer avec profit dans l'étude de problèmes de développement portés à leur connaissance.

Comment repérer l'hyperactivité en période préscolaire ?

L'hyperactivité de l'enfant est une des pathologies dans lesquelles le dépistage précoce peut permettre la mise en place de stratégies thérapeutiques dont l'efficacité à court et moyen terme a été démontrée. L'hyperactivité constitue une des causes les plus fréquentes de consultation pour troubles du comportement chez l'enfant. Selon les classifications, elle est nommée « trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité » (DSM-IV), « hyperkinésie » (CIM-10), « instabilité psychomotrice » (Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent). Les deux premières classifications ont été utilisées dans de nombreuses études qui constituent le corpus principal de la littérature internationale actuellement disponible.

La définition de l'hyperactivité dans ces deux classifications est construite sur la base de critères clairement identifiables et reproductibles, permettant un repérage du syndrome et une validité interjuges de bonne qualité. Trois dimensions du syndrome sont principalement reconnues : l'hyperactivité motrice, constituée d'une agitation incessante, d'une incapacité à rester en place quand les conditions l'exigent (notamment en milieu scolaire) et une activité désordonnée et inefficace ; le déficit attentionnel, caractérisé par l'incapacité de terminer une tâche, la fréquence des oublis, la distractibilité et le refus ou l'évitement des tâches exigeant une attention soutenue ; enfin, l'impulsivité, définie par la difficulté à attendre, le besoin d'agir et la tendance à interrompre les activités d'autrui. La caractéristique principale du syndrome concerne le retentissement de ces différentes manifestations du trouble sur le fonctionnement de l'enfant dans différentes situations (scolarité, activités domestiques, activités de loisir). Des formes cliniques peuvent être différenciées en fonction de la symptomatologie principale : formes avec hyperactivité prédominante, formes avec inattention prédominante et formes mixtes.

Sur le plan épidémiologique, les formes mixtes sont les plus fréquentes, avant les formes marquées principalement par l'hyperactivité motrice. Néanmoins, la question reste soulevée de la chronologie et de la reconnaissance des manifestations. Ainsi, l'inattention pourrait être repérée plus difficilement ou plus tardivement, car moins observable en l'absence de contraintes, notamment celles liées aux apprentissages.

Si la moyenne d'âge où le diagnostic est généralement posé est de 7 ans, les travaux suggèrent un début précoce du trouble qui pourrait dans certains cas

être observé dès l'âge de 3 ans. Les premières manifestations sont généralement comportementales, de type agitation et intolérance à la frustration. Néanmoins, le repérage des difficultés attentionnelles chez le jeune enfant est difficile. En outre, il existe un décalage entre l'apparition des premières manifestations cliniques et leur retentissement sur le fonctionnement de l'enfant, celui-ci n'étant effectif que plus tardivement.

Les études épidémiologiques suggèrent une forte prédominance masculine du trouble. Ces données semblent tempérées actuellement par la reconnaissance de formes chez la fille, qui pourraient être plus marquées par les problèmes attentionnels, donc moins repérables. En outre, les formes chez la fille seraient moins associées à d'autres troubles du comportement tels que les troubles oppositionnels ou les troubles des conduites.

D'autres formes ont été décrites qui sont susceptibles d'être isolées du tableau primaire. Certaines, associées à des conditions somatiques, avec des tableaux de troubles du comportement proches de l'hyperactivité, ont été décrites dans des pathologies neurologiques évolutives ou chez des enfants ayant des antécédents néonataux significatifs (souffrance néonatale, petit poids de naissance…). Des formes alliant les manifestations de l'hyperactivité à des troubles du développement ont également été observées : ainsi, certains auteurs isolent un trouble où se retrouve un déficit conjoint de l'attention, du contrôle moteur et de la perception. Sur le plan clinique, ces formes se caractériseraient par l'existence de symptômes neurologiques mineurs, de troubles de la coordination motrice et de difficultés visuo-spatiales. Elles restent actuellement discutées dans leur individualisation et ont à faire la preuve de leurs différences, notamment en termes de réponse thérapeutique.

L'une des caractéristiques importantes de l'hyperactivité est la fréquence de l'association du trouble à d'autres pathologies (comorbidité), estimée entre 50 % et 75 % des cas. Les pathologies les plus fréquemment retrouvées sont les autres troubles du comportement (troubles oppositionnels, caractérisés par des comportements d'opposition systématique en milieu familial le plus souvent, et troubles des conduites, qui associent une agressivité et des comportements antisociaux). La coexistence de troubles émotionnels (troubles anxieux et/ou dépressifs) est également relevée dans 20 % à 40 % des cas. Enfin, d'autres associations sont à signaler, l'une, fréquente, avec les troubles des apprentissages (notamment du langage écrit), l'autre, plus rare, avec les tics moteurs et/ou vocaux, et qui pose de réels problèmes thérapeutiques.

L'ensemble de ces données suggère que le diagnostic d'hyperactivité ne peut être posé qu'au terme d'une évaluation soigneuse. La procédure diagnostique associe l'entretien avec les parents, l'observation de l'enfant et les évaluations de l'entourage élargi, notamment à partir des informations provenant de l'école. Cette procédure principalement clinique est efficacement complétée par l'emploi d'échelles d'évaluation qui permettent la quantification des manifestations principales du trouble, observables dans diverses situations (domicile familial, école…). Il existe actuellement des outils disponibles en français,

validés, qui permettent une telle évaluation. Les plus connus sont les échelles de Conners dont trois versions sont disponibles (parents, enseignants, forme abrégée). Un inventaire comportemental est également très utilisé, le *Children behavior checklist*. D'autres échelles existent, mais qui ont moins fait l'objet d'études de validité. L'utilisation de tests cognitifs d'attention reste limitée, en pratique courante, aux formes avec déficit attentionnel prédominant s'accompagnant d'une gêne scolaire importante.

Au total, l'hyperactivité est une pathologie handicapante de l'enfant. Le début est souvent précoce, mais le diagnostic ne peut être posé que lorsque l'ensemble des manifestations cliniques est réuni et que le retentissement est significatif. Celui-ci dépend de l'environnement de l'enfant et des exigences auxquelles il peut être confronté. Ceci explique que le début des apprentissages scolaires est souvent un élément de révélation du trouble. L'interrogation fréquente est celle de la normalité ou non des manifestations observées. La réponse ne peut venir que d'un bilan soigneux et standardisé de l'enfant. La précocité du début, le caractère parfois non spécifique des motifs d'alerte justifient que médecins généralistes et enseignants soient informés, sinon formés, à la réalité de cette pathologie de l'enfant, du fait notamment de leur rôle potentiel dans le dépistage.

Comment réduire le délai entre l'apparition des premiers symptômes du trouble obsessionnel compulsif et son diagnostic ?

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une pathologie non rare de l'enfant et de l'adolescent, dont l'âge moyen de début est de 10 ans et le *sex ratio* équilibré. Le TOC n'a été individualisé en tant qu'entité pathologique que récemment chez l'enfant, en dépit de descriptions anciennes. Il est caractérisé par son caractère handicapant sur le fonctionnement de l'enfant et par le délai important entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Ce retard au diagnostic vient d'une part de la difficulté à distinguer les manifestations obsessionnelles-compulsives du trouble des rituels développementaux fréquents au cours du développement, et d'autre part du caractère souvent non spécifique des manifestations d'appel chez l'enfant. Ces deux aspects justifient une approche diagnostique particulièrement rigoureuse.

Le TOC chez l'enfant partage de nombreuses similarités cliniques avec la forme rencontrée chez l'adulte. Sur le plan diagnostique, les critères proposés par le DSM-IV sont reconnus comme opérationnels dans ces tranches d'âge. Ils nécessitent la présence d'obsessions et/ou de compulsions presque tous les jours, sur une période d'au moins deux semaines. Les symptômes ressentis par le sujet comme le produit de ses propres pensées sont répétitifs, désagréables et reconnus comme exagérés ou absurdes, associés à des efforts de résistance du

sujet et entraînant une réduction momentanée de l'anxiété ; ces manifestations, à l'origine d'une détresse significative et/ou d'une perte de temps (supérieure à une heure par jour), interfèrent de façon significative avec le fonctionnement du patient. Chez l'enfant, le DSM-IV souligne que la reconnaissance du caractère morbide de ces pensées n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic.

Les formes mixtes, obsessionnelles et compulsives, sont les plus fréquentes chez l'enfant. Des compulsions de lavage, de vérification et de répétition sont le plus souvent retrouvées. Quant aux obsessions, elles concernent principalement la peur de la contamination ou de l'agression, et sont souvent à thématique sexuelle ou religieuse.

La comorbidité du TOC chez l'enfant est importante, puisqu'elle se retrouve dans 60 % à 75 % des cas. Les troubles les plus fréquemment associés sont les autres troubles émotionnels, troubles anxieux et troubles dépressifs. Les autres pathologies du spectre obsessif-compulsif, comme la trichotillomanie (fait de s'arracher les cheveux) ou l'onychophagie (fait de se ronger les ongles), peuvent également se rencontrer chez l'enfant. La présence de tics moteurs chez les enfants ayant un TOC est particulièrement fréquente (20 % à 30 %). L'association avec une maladie des tics moteurs chroniques ou d'un syndrome de Gilles de la Tourette est plus rare (4 % à 5 %), mais est cependant surreprésentée par rapport à la population générale. Cette association pourrait représenter une forme particulière de TOC tant sur le plan clinique (début précoce, prédominance masculine) que sur le plan physiopathologique (vulnérabilité génétique commune).

La mise en évidence de la fréquence d'antécédents d'infections à streptocoques ß-hémolytiques chez les enfants atteints de TOC suggère des hypothèses étiopathogéniques immunitaires pour un sous-groupe de ces patients. Ceux-ci pourraient être caractérisés par une vulnérabilité immunitaire particulière, marquée par l'antigène lymphocytaire D8/17. Ce mécanisme serait commun à des tableaux cliniques différents regroupés sous le terme de PANDAS (*Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*).

La difficulté initiale du diagnostic, l'importance du retentissement de la pathologie et la pluralité des mécanismes impliqués justifient une évaluation soigneuse des enfants atteints de TOC. Le diagnostic reste une démarche clinique, mais il existe actuellement des outils, à type d'échelles d'évaluation, bien validés pour ces enfants. La plus courante est l'échelle YBOCS (*Yale-Brown obsessive compulsive scale for children*), qui est une échelle d'hétéroévaluation. Il existe également une adaptation pour l'enfant de l'inventaire d'autoévaluation de Leyton. La recherche systématique de pathologies associées psychiatriques et neurologiques est largement recommandée.

Au total, les études de ces dernières années soulignent la relative fréquence et le retentissement à court et à long terme de cette pathologie chez l'enfant. Si

les particularités liées à l'âge méritent d'être soulignées, ces mêmes études soulignent aujourd'hui la stabilité développementale de ce trouble, même si les formes précoces pourraient répondre à une étiopathogénie particulière.

Quels éléments retenir pour un dépistage précoce des troubles anxieux ?

Les désordres émotionnels de l'enfant sont le plus souvent difficilement perçus par l'entourage (parents, enseignants) qui a tendance à minimiser la gravité des troubles. Plusieurs études montrent que la plupart des enfants présentant des troubles anxieux ne sont pas reconnus, et qu'ils ne sont pas (ou mal) traités. Un délai de plusieurs années est généralement constaté entre le début des troubles et la mise en place d'une prise en charge adaptée. Parfois, ce n'est qu'à l'occasion de la survenue de complications (troubles de l'adaptation sociale, refus scolaire, troubles du comportement, troubles dépressifs, troubles liés à l'utilisation de substances, troubles du comportement alimentaire) que les troubles anxieux sont repérés. Du fait de la fréquence des plaintes somatiques associées aux troubles anxieux et de la méconnaissance du diagnostic, ces enfants peuvent aussi être soumis à des explorations inutiles et à des traitements abusifs, comportant des dommages propres.

L'anxiété est non seulement un phénomène normal, mais aussi un élément utile et un facteur d'adaptation. Au cours de l'enfance et de l'adolescence, des formes normales d'anxiété, correspondant aux différents stades du développement atteints, vont ainsi être observées. Aux troubles anxieux tels que l'anxiété de séparation, la phobie sociale ou les phobies spécifiques, s'oppose une anxiété développementale dans des registres homologues : mais distinguer ces troubles anxieux des peurs développementales normales n'est pas toujours facile.

Le trouble anxiété de séparation est le trouble anxieux le plus fréquemment retrouvé chez l'enfant et l'adolescent. L'âge moyen de début du trouble se situe aux alentours de 6-7 ans, même si un début à l'adolescence n'est pas rare. S'il peut être spontané, il survient le plus souvent à la suite d'un événement de vie stressant entraînant une modification dans le profil d'attachement de l'enfant. La caractéristique essentielle du trouble anxiété de séparation consiste en un tableau clinique dans lequel la perturbation principale est une anxiété excessive lorsque l'enfant est séparé des personnes auxquelles il est principalement attaché. Son diagnostic repose sur trois ordres de signes : des manifestations de détresse intense lors des séparations ou lorsqu'une séparation est à redouter ; des ruminations et des préoccupations morbides portant surtout sur l'intégrité de la famille et sur l'intégrité de l'enfant lui-même ; une nostalgie du chez soi et un intense désir de réunion familiale. L'idée d'une continuité entre

l'angoisse de séparation développementale (réaction de détresse normale observée chez les bébés séparés de la présence physique de leur figure principale d'attachement) et le trouble anxiété de séparation est aujourd'hui implicitement admise. Deux types de critères sont utilisés pour les distinguer sur le plan chronologique : le trouble anxiété de séparation apparaît soit comme la persistance anormalement prolongée d'une angoisse de séparation ayant débuté au cours de la période appropriée du développement, soit comme la résurgence de réactions d'anxiété à la séparation à un âge où celles-ci sont normalement modérées ou absentes ; par ailleurs, le trouble anxiété de séparation se distingue aussi de l'angoisse de séparation développementale par l'intensité de ses manifestations et de son retentissement sur le fonctionnement de l'enfant. Le trouble anxiété de séparation s'observe plus fréquemment chez les filles que chez les garçons. S'il peut disparaître spontanément, son évolution s'étale typiquement sur plusieurs années avec une alternance de périodes de rémission et d'exacerbation favorisées par des facteurs déclenchants. Des études de plus en plus nombreuses semblent indiquer qu'il pourrait représenter un facteur prédisposant particulièrement important au développement ultérieur de troubles anxiophobiques et dépressifs.

L'âge moyen de début de la phobie sociale est compris entre 12 et 15 ans, mais on relève deux pics de fréquence, l'un aux alentours de 5 ans et l'autre aux alentours de 13 ans. La caractéristique clinique essentielle de la phobie sociale est une peur persistante et intense des situations dans lesquelles l'enfant est en contact avec des gens non familiers ou exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui (l'anxiété doit survenir en présence d'autres enfants et pas seulement dans les relations avec les adultes). Chez l'enfant, la phobie sociale est généralement diffuse et concerne la peur de ne pas savoir se défendre, d'être le « bouc émissaire », d'être rejeté, de ne pas avoir d'amis. Les situations redoutées en relation avec le cadre scolaire sont particulièrement fréquentes (crainte de prendre la parole, de passer au tableau, de lire à haute voix, de demander des renseignements, de faire du sport, de participer à une sortie ou à une activité de groupe). Chez l'adolescent, elle peut revêtir un caractère plus spécifique. Elle concerne alors surtout l'apparence physique, les contacts avec le sexe opposé, le fait de parler à des figures d'autorité et les performances sociales et/ou intellectuelles. Distinguer la phobie sociale des peurs sociales développementales et de la timidité (qui est une conduite non pathologique particulièrement fréquente chez l'enfant et l'adolescent) n'est pas toujours facile ; ces enfants, très discrets et réservés en classe, sont rarement signalés par les enseignants. Certains signes doivent attirer l'attention : une peur persistante de l'inconnu ou de l'étranger alors que les relations avec les personnes familières sont de bonne qualité, une peur persistante du jugement de la part des proches, un retrait persistant vis-à-vis des adultes non familiers et des enfants du même âge. En définitive, c'est surtout l'intensité du sentiment de souffrance et l'importance du retentissement des manifestations d'anxiété sociale sur les habitudes de l'enfant, ses relations avec autrui et ses

activités sociales et/ou scolaires qui orienteront vers le diagnostic de phobie sociale. L'évolution de la phobie sociale se fait toujours sur un mode chronique.

La plupart des phobies spécifiques (peur du noir, des animaux, d'une blessure possible, du sang, du dentiste, des examens…) se rencontrent durant l'enfance, l'âge moyen de début du trouble se situant en général entre 6 et 12 ans. La caractéristique clinique essentielle des phobies spécifiques est une peur intense et persistante à caractère irraisonné, déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou à une situation spécifique. La confrontation ou l'anticipation de la confrontation au stimulus phobogène provoque alors chez l'enfant une crainte ou une peur excessive, se traduisant sur le plan physiologique par des phénomènes neurovégétatifs intenses. En règle générale, plus la phobie est sévère, plus les comportements d'évitement sont extensifs et peuvent interférer avec le fonctionnement de l'enfant. Sur le plan qualitatif, il semble qu'il n'existe pas de différence de nature entre les phobies spécifiques et les peurs développementales. C'est dire que le diagnostic de phobie spécifique repose avant tout sur des critères d'ordre quantitatif : persistance du trouble (au moins six mois), sévérité du trouble (intensité du sentiment de souffrance de l'enfant, importance du retentissement du trouble sur ses habitudes). Chez l'enfant, les phobies spécifiques sont instables. Elles peuvent survenir sans raison apparente et s'éteindre tout aussi mystérieusement. Certaines phobies, comme les phobies du sang et des blessures corporelles, peuvent cependant persister jusqu'à l'âge adulte. L'attitude de l'entourage joue un rôle important dans l'évolution du trouble.

Les attaques de panique se définissent comme des crises d'anxiété paroxystique, de survenue brutale et d'évolution brève, associant des manifestations somatiques et cognitives (ces dernières pouvant cependant manquer chez le jeune enfant). Des attaques de panique isolées sont fréquemment observées, en particulier chez l'adolescent. Le trouble panique se caractérise par des attaques de panique récurrentes et inattendues, s'accompagnant de l'un des symptômes suivants : crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique, préoccupations à propos des implications possibles des attaques de panique ou bien de leurs conséquences, changement de comportement important en relation avec les attaques de panique. En raison de leurs manifestations cardiaques, respiratoires, digestives et neurologiques, les attaques de panique chez l'enfant et l'adolescent posent de difficiles problèmes de diagnostic différentiel avec diverses affections organiques et sont souvent méconnues. La méconnaissance de ce trouble à cet âge de la vie conduit encore fréquemment à des errements diagnostiques, à la multiplication des examens invasifs et des traitements abusifs, et à un retard à l'application d'une thérapeutique adaptée. Si d'authentiques troubles paniques ont été rapportés chez l'enfant prépubère, l'âge moyen de début du trouble se situe en général entre 15 et 19 ans. Les
 études rétrospectives plaident en faveur d'une évolution chronique du trouble,

dominée par des dépressions récurrentes et le développement d'une agoraphobie avec un évitement extensif. Le trouble panique s'observe plus fréquemment chez les filles que chez les garçons.

Le trouble hyperanxiété de l'enfant est considéré comme l'équivalent du trouble anxiété généralisée chez l'adulte. Son âge moyen de début se situe aux alentours de 8-9 ans. Le trouble hyperanxiété se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (comme le travail ou les performances scolaires), survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois, ces préoccupations étant difficiles à contrôler pour le sujet. De plus, au moins un des symptômes suivants doit être présent : agitation ou sensation d'être survolté ou à bout, fatigabilité, difficultés de concentration ou trous de mémoire, irritabilité, tension musculaire, perturbations du sommeil. Environ 50 % des enfants hyperanxieux continueraient à présenter des difficultés au moment de l'adolescence. Pour certains auteurs, il s'agirait là d'un état prodromique annonciateur d'autres perturbations.

Pendant longtemps, l'existence de l'état de stress post-traumatique chez l'enfant a été ignorée, les parents, les enseignants et même les professionnels de la santé ayant tendance à minimiser l'impact traumatique des événements stressants auxquels l'enfant peut être confronté. Typiquement, les événements capables d'engendrer un état de stress post-traumatique chez l'enfant et l'adolescent incluent le fait d'être victime ou témoin de violences. Mais un enfant peut également développer un état de stress post-traumatique par la confrontation indirecte à une expérience stressante, événement auquel il a échappé de peu, décès ou accident d'un proche auquel il n'a pas assisté. Le développement du trouble est alors favorisé par l'évocation répétée et détaillée de l'événement par l'entourage ou les médias. Pour certains auteurs, les réactions d'un enfant à un événement stressant ne dépendraient pas tant de son degré d'exposition au risque que de son vécu et de son ressenti au moment de l'événement ou à l'occasion de son évocation. La symptomatologie de l'état de stress post-traumatique se regroupe toujours autour de trois dimensions principales : reviviscence de l'événement, conduites d'évitement et émoussement de la réactivité générale, hyperactivité neurovégétative. Chez l'enfant, il est fréquent cependant que le tableau clinique ne soit pas complet. Tous les auteurs s'accordent à dire que, quelle que soit la symptomatologie présentée, ces enfants doivent être traités tant les conséquences de ce trouble sur le fonctionnement de l'enfant et sur son développement ultérieur sont importantes. Il est habituel de décrire chez l'enfant deux formes cliniques principales de l'état de stress post-traumatique, en fonction de la nature du traumatisme subi : l'enfant peut être exposé à un seul événement traumatisant (traumatismes de type 1 : catastrophe naturelle, enlèvement, accident...) ou être soumis à des traumatismes répétés (traumatismes de type 2 : maltraitance physique, abus sexuels, guerre, internement...). Dans les traumatismes de type 2, la mise en place de mécanismes de défense et d'adaptation (déni, répression des affects, identification à l'agresseur, agressivité retournée contre

soi…) va conduire à des modifications progressives de la personnalité. Le début du trouble survient habituellement immédiatement ou peu de temps après l'événement traumatique. Il peut cependant parfois survenir après une période de latence de quelques mois, voire de quelques années, durant laquelle une symptomatologie moins spécifique serait fréquente (troubles du sommeil, irritabilité, retrait social…). Une anxiété de séparation ou une hyperanxiété apparue à la suite d'un événement traumatique doit faire craindre une évolution vers un état de stress post-traumatique de survenue différée. Si l'intensité des symptômes post-traumatiques semble le plus souvent s'atténuer avec le temps, dans 50 % des cas environ le trouble persisterait au-delà de 12 mois après le traumatisme. Une symptomatologie post-traumatique initiale sévère apparaît fortement prédictive d'une évolution prolongée. De même, certains stimuli rappelant l'événement et la survenue de nouveaux événements stressants peuvent contribuer à réactiver la symptomatologie et à pérenniser le trouble.

Si des instruments spécifiquement destinés aux enfants et aux adolescents ont été élaborés pour faciliter le dépistage et le repérage clinique des troubles anxieux, leur utilisation pose encore de nombreux problèmes. Les autoquestionnaires, construits pour permettre une quantification de l'anxiété, ne peuvent en aucun cas être utilisés dans un but diagnostique : fournissant une mesure de l'intensité générale de l'anxiété de l'enfant, ils ne permettent pas de discriminer les enfants présentant un trouble anxieux des enfants présentant d'autres diagnostics psychiatriques. Seuls les entretiens diagnostiques standardisés permettent une évaluation précise des troubles anxieux. Leur fiabilité apparaît cependant plutôt moyenne avant l'âge de 12 ans et leur utilisation doit être réservée à des praticiens qualifiés et entraînés.

Quels éléments retenir pour un dépistage précoce des troubles de l'humeur ?

Le retentissement psychosocial et l'évolution parfois chronique ou récurrente des troubles de l'humeur de l'enfant et de l'adolescent imposent leur reconnaissance précoce et un traitement adapté. La prévalence des troubles dépressifs augmente à l'adolescence en même temps qu'apparaît une prédominance féminine des troubles. Le trouble bipolaire débute à l'adolescence dans 30 % des cas. L'expression clinique de la symptomatologie dépressive peut varier au cours du développement ; elle est généralement d'autant plus « comportementale » que le sujet est jeune. La clinique se rapproche de celle de l'adulte dans les formes sévères et à l'adolescence. Les « symptômes nucléaires » de la dépression (humeur dépressive, idées suicidaires, ralentissement psychomoteur…) sont les moins influencés par l'âge. Les classifications internationales utilisent les mêmes critères, à quelques adaptations près, quel que soit l'âge du sujet, mais pourraient de ce fait sous-diagnostiquer les troubles dépressifs chez

le sujet jeune. En dehors de la symptomatologie dépressive elle-même, avec ses variations développementales, la comorbidité psychiatrique ou une tentative de suicide sont des points d'appel importants pour un diagnostic précoce.

Chez l'enfant et l'adolescent, le taux de comorbidité est élevé : les troubles anxieux et les troubles du comportement perturbateurs (troubles oppositionnels, trouble des conduites, hyperactivité) sont les catégories diagnostiques les plus fréquemment associées aux troubles de l'humeur. Ils précèdent en général le trouble de l'humeur, contrairement à l'abus de substances qui peut survenir dans l'évolution. Les liens entre l'hyperactivité et le trouble bipolaire sont à préciser. Les troubles comorbides ont une expression clinique souvent plus « bruyante » que les symptômes dépressifs et peuvent favoriser l'accès aux soins. C'est aussi le cas pour les tentatives de suicide qui concernent environ 40 % des enfants et des adolescents déprimés.

En dehors du diagnostic précoce d'un trouble dépressif avéré, le repérage d'enfants et d'adolescents « à risque » pour un trouble de l'humeur pourrait avoir un intérêt en termes de prévention. L'apparition d'un trouble dépressif majeur est attribuée à la conjonction d'une vulnérabilité individuelle et/ou familiale et de facteurs précipitants tels que des événements de vie. De nombreuses variables familiales, tempéramentales et cognitives participent à la vulnérabilité dépressive. Cependant, leur valeur prédictive et leur spécificité vis-à-vis de la survenue d'un trouble de l'humeur est variable. Par exemple, plusieurs arguments existent pour impliquer l'existence d'une forte émotionnalité (et à un moindre degré une faible sociabilité et une forte inhibition) dans la survenue de troubles du spectre anxiodépressif. La faible valeur prédictive de ce trait de tempérament le rend cependant inapplicable à une démarche de prévention. Il faut donc s'intéresser davantage aux conditions qui facilitent l'expression de la vulnérabilité en termes de psychopathologie : certaines d'entre elles présentent un intérêt pour le diagnostic précoce et la prévention des troubles de l'humeur de l'enfant et de l'adolescent.

Facteurs de vulnérabilité aux troubles de l'humeur utilisables en prévention

- Symptomatologie dépressive subclinique, qui peut être accessible à une évaluation dimensionnelle
- Antécédents familiaux de dépression ou d'un autre trouble mental, surtout chez les apparentés de premier degré. L'impact d'un trouble dépressif d'un parent peut être direct, par l'intermédiaire de facteurs génétiques, ou indirect, par l'altération des soins parentaux, par exemple
- Conditions psychosociales défavorables, stress chronique
- Autres troubles mentaux susceptibles de se compliquer de dépression

La procédure actuellement la plus employée pour le dépistage des troubles dépressifs dans de grands échantillons comprend deux étapes : un dépistage par autoquestionnaire suivi d'un entretien diagnostique structuré ou semi-structuré.

Comment prédire l'évolution d'un comportement alimentaire vers une forme pathologique ?

Le comportement alimentaire dépend de facteurs génétiques et psychologiques individuels, en étroite interaction avec des facteurs environnementaux familiaux et socioculturels. Les troubles des conduites alimentaires (TCA) s'inscrivent donc dans un modèle étiopathogénique polyfactoriel qu'il faut bien intégrer dans sa diversité pour aborder les aspects du dépistage et de la prévention.

Les données épidémiologiques invitent à considérer les troubles des conduites alimentaires comme un continuum du normal au pathologique, dans un aspect dimensionnel plutôt que sur un mode catégoriel seul. En effet, l'approche catégorielle cote essentiellement les formes avérées, mais n'inclut pas les comportements anorexiques ou boulimiques extrêmement fréquents ou les aménagements alimentaires dans un contexte dépressif réactionnel ou situationnel. Or ces comportements ne sont pas sans risque d'autorenforcement, et peuvent évoluer vers des formes pathologiques organisées. Environ 5 % des jeunes femmes présentent des symptômes d'anorexie mentale sans répondre à l'ensemble des critères diagnostiques et les conduites de frénésie alimentaire apparaissent très fréquentes (40 % par exemple d'une population de collégiennes aux États-Unis). Concernant la France, dans une préenquête qui portait sur 35 000 élèves en Haute-Marne, les auteurs relevaient que les préoccupations corporelles concernaient un tiers des jeunes filles, 20 % avaient des conduites de restriction et de jeûne sans répondre aux critères d'une pathologie déterminée, 3 % avaient des vomissements et des abus de laxatifs ou de diurétiques et près de 10 % une crise de boulimie hebdomadaire.

Une comorbidité entre troubles du comportement alimentaire et dépression est démontrée : la prévalence de la dépression dans ces troubles excède de beaucoup celle retrouvée en population générale. Selon les études, 11 % à 66 % des jeunes femmes chez qui est porté un diagnostic de troubles des conduites alimentaires souffrent d'un épisode dépressif majeur, la fréquence étant plus élevée chez les patientes boulimiques. Dans quatre études longitudinales sur sept, une baisse de l'estime de soi précède la survenue d'un trouble du comportement alimentaire. En revanche, la dépression fréquemment associée, souvent confondue avec une baisse de l'estime de soi, n'est pas en elle-même prédictive de troubles des conduites alimentaires. L'ensemble des auteurs soulignent la fréquence non négligeable d'une comorbidité addictive chez les patients souffrant de boulimie : drogues, alcool et, à un moindre degré, médicaments psychotropes comme les amphétamines, les tranquillisants voire les barbituriques. L'abus de substances psychoactives est estimé entre 30 % et 37 % des cas chez les patientes boulimiques, et entre 12 % et 18 % des cas chez les patientes anorexiques (à titre de comparaison, moins de 20 % des adolescents consommateurs de substances psychoactives développent un abus ou une dépendance).

La période de l'adolescence chez les filles constitue un facteur de risque de survenue de troubles alimentaires. Les futures anorexiques et boulimiques vivent plus difficilement que les autres la période pubertaire, moment clé de leur maturation physique et psychique. Leurs difficultés semblent déjà focalisées sur l'image du corps et l'image de soi, intimement liées à cet âge.

Le rôle des facteurs socioculturels est difficile à mettre en évidence, même si plusieurs études ont montré que les pathologies alimentaires étaient plus fréquentes dans certains milieux où le corps est au centre de l'activité professionnelle (danseurs, mannequins, sportifs de haut niveau...). L'augmentation parallèle de fréquence des troubles des conduites alimentaires, des addictions et des conduites suicidaires semble en adéquation avec l'adoption de modes de vie occidentaux. La dimension addictive et sociale des troubles des conduites alimentaires est ainsi mise en exergue.

La fréquence des antécédents familiaux de troubles mentaux chez des patients présentant un trouble du comportement alimentaire est avérée : dépression (25 % *versus* 8 %), addiction alcoolique, abus de drogue. Elle est plus élevée chez les boulimiques que chez les anorexiques. La dynamique familiale est très fortement impliquée, mais on ne sait pas si c'est au niveau des facteurs primaires (« la famille est partiellement à l'origine du trouble alimentaire ») ou secondaires (« le trouble alimentaire de la jeune fille perturbe la dynamique familiale »). Les familles de boulimiques sont plus désorganisées et on y retrouve des caractéristiques qui sont celles de leurs enfants. Les familles d'anorexiques ont davantage de problèmes d'anxiété, de maîtrise, les références à l'idéal y jouent un rôle beaucoup plus contraignant, bien que ces éléments ne soient pas d'une grande spécificité. Le rôle des abus sexuels pendant l'enfance dans la pathogenèse des troubles des conduites alimentaires a été évoqué, environ 30 % des patientes présentant de tels antécédents. En revanche, les comparaisons de patientes boulimiques avec des sujets souffrant d'autres troubles mentaux ont montré peu de différences, ce qui tendrait à prouver que les relations entre abus sexuels pendant l'enfance et troubles des conduites alimentaires en termes de cooccurrence n'ont rien de spécifique.

Les facteurs de vulnérabilité génétique s'expriment essentiellement dans les troubles avec dimension obsessionnelle et dépressive correspondant aux anorexies mentales restrictives pures. Le « perfectionnisme » est un trait de personnalité fréquent dans l'anorexie. Les personnalités de type *borderline*, chez lesquelles l'influence de l'environnement est prévalente, se retrouvent plus volontiers dans les anorexies mentales *purging type* et chez les boulimiques. Une étude récente, réalisée sur un échantillon de 210 sujets, rapportait une prévalence de 27 % de troubles de la personnalité dans les troubles des conduites alimentaires ; les anorexiques-boulimiques avaient plus souvent une pathologie de la personnalité (39 %) que les boulimiques (21 %) et les anorexiques (22 %). Les anorexiques (pour lesquelles on ne retrouve pas de personnalité *borderline)* appartiennent le plus souvent au cluster C (personnalités évitantes, dépendantes, obsessives compulsives et passives-agressives),

alors que les sujets boulimiques se situent essentiellement dans le cluster B (personnalités *borderline*, histrioniques, narcissiques et antisociales). De fait, plusieurs caractéristiques cliniques sont communes à la boulimie et à la personnalité *borderline* : l'instabilité affective, l'impulsivité, la consommation de substances et les conduites pathologiques telles que le vol ou les tentatives de suicide.

Une étude publiée par une équipe anglaise a recherché des facteurs de vulnérabilité qui pourraient être spécifiques : les sujets anorexiques se différencient des sujets souffrant d'autres troubles mentaux par une autoévaluation très abaissée et un perfectionnisme élevé ; chez les sujets boulimiques, on trouve une plus grande vulnérabilité aux influences familiales ou sociales valorisant les régimes et la minceur (qui n'est pas retrouvée pour l'anorexie mentale), une plus grande fréquence de remarques négatives de l'entourage sur leur apparence physique ainsi que plus d'obésité dans leur enfance et chez les parents ; enfin, les règles surviennent un peu plus précocement. Ces facteurs de vulnérabilité semblent dessiner un « état mental à risque », mais le point de transition vers une affection avérée reste indéterminé.

Comment identifier au cours de l'enfance les signes prédictifs d'un risque schizophrénique ?

La schizophrénie est une maladie qui débute en règle générale à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Si la validité du diagnostic de schizophrénie chez l'enfant apparaît maintenant clairement établie, sa survenue à cet âge de la vie n'en demeure pas moins relativement rare : on estime que la prévalence des schizophrénies à début précoce, durant l'enfance, est 50 fois inférieure à celle des schizophrénies débutant à l'âge adulte.

L'émergence de la psychopathologie développementale et les données issues des études sur les enfants à risque de schizophrénie ont conduit à poser clairement le problème de l'expression différentielle de ce trouble en fonction de l'âge et des stades du développement. Dans le même ordre d'idée, les similitudes cliniques observées entre les formes à début précoce et les formes habituelles de schizophrénie ont également conduit à envisager les hypothèses étiopathogéniques dans une perspective développementale.

Selon le modèle neurodéveloppemental actuellement proposé, les anomalies affectant le développement cérébral au cours des premières années de vie resteraient relativement silencieuses sur le plan clinique pendant une longue période, l'apparition des symptômes caractéristiques du trouble étant liée aux remaniements cérébraux de la maturation normale lors de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Ces hypothèses ont conduit à de nombreuses recherches visant à repérer les signes prédictifs précoces d'une évolution ultérieure vers la schizophrénie.

De nombreuses études rétrospectives ont tenté de retracer l'histoire prémorbide des sujets adultes ayant développé une schizophrénie. Leurs résultats apparaissent extrêmement disparates, les symptômes retrouvés dans l'enfance des sujets schizophrènes étant 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, troubles du comportement, troubles anxieux. Des études de cohorte, plus récentes, confirment cependant que l'enfance des sujets futurs schizophrènes se différencie nettement de celle de la population générale sur de nombreux points : retard et troubles du développement psychomoteur, déficits cognitifs, troubles du comportement. À ce titre, les difficultés relationnelles et d'adaptation sociale (préférence pour les jeux solitaires pouvant être observée avant même l'âge de 4 ans, perturbations particulièrement marquées dans les relations avec les pairs et les adultes non familiers, pauvreté du fonctionnement social à l'âge de 16-18 ans) apparaissent comme l'un des précurseurs les plus fréquemment retrouvés chez les enfants et les adolescents qui vont à l'âge adulte développer une schizophrénie. Indépendamment des difficultés relationnelles, une méfiance et une susceptibilité anormales apparaissent également comme un facteur de risque particulièrement important pour le développement ultérieur d'une schizophrénie (cette dernière donnée étant à rapprocher des expériences passées rapportées par les patients adultes schizophrènes qui se décrivent durant l'enfance comme particulièrement méfiants et susceptibles).

Des études ont été menées sur l'évolution d'enfants qui, ayant un parent schizophrène, présentent un risque majoré de présenter le trouble. Ces travaux montrent que les enfants qui développent effectivement une schizophrénie à l'âge adulte présentent, comparativement à des témoins, des retards dans différents domaines du développement et une moins bonne adaptation sociale. Plusieurs études ont individualisé un syndrome dysmaturatif, appelé « pandysmaturation », 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. Ce syndrome regroupe 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. Dans le même ordre d'idée, les adolescents à haut risque de schizophrénie présenteraient significativement plus fréquemment des anomalies physiques minimes (augmentation du périmètre crânien, hypertélorisme) et des signes neurologiques mineurs (en particulier dans le domaine de l'intégration sensorielle). D'autres signes ayant une valeur prédictive significative ont également été retrouvés chez ces enfants : déficits neuropsychologiques affectant la mémoire verbale, l'attention et la motricité globale ;

troubles du comportement ; difficultés d'adaptation sociale (enfants décrits comme solitaires, passifs, nerveux, rejetés par les autres, ayant des problèmes de discipline).

Plus récemment, plusieurs études se sont intéressées à la nature des symptômes prodromiques survenant au cours de l'année précédant le premier épisode psychotique. Le symptôme le plus fréquemment retrouvé semble être le retrait social. Cependant, de nombreux autres symptômes peuvent également être observés : troubles du sommeil, anxiété, irritabilité, humeur dépressive, affects émoussés ou inappropriés, baisse de l'attention et des capacités de concentration, symptômes obsessionnels-compulsifs, idées suicidaires, idées et comportements bizarres, incurie.

Pris séparément, les signes prédictifs et annonciateurs des formes habituelles de schizophrénie retrouvés dans toutes ces études apparaissent en réalité peu spécifiques et peuvent être observés chez des enfants et des adolescents qui développeront d'autres troubles mentaux. Il n'en demeure pas moins que l'étude des enfants atteints de schizophrénie confirme l'idée selon laquelle la symptomatologie pourrait varier en fonction des stades du développement. Ainsi, les enfants atteints de schizophrénie présentent-ils 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 inexpliquées 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.

Toutes ces données ont conduit ces dernières années à l'élaboration de programmes d'interventions précoces. Ces dernières posent cependant, en l'état actuel des connaissances, de nombreux problèmes éthiques : risque d'effets iatrogènes (stigmatisation sociale, effets indésirables des neuroleptiques), « faux positifs » et manque de données sur leur efficacité et le coût.

Des programmes éducatifs complets peuvent réduire les handicaps cognitifs, communicatifs, sociaux et comportementaux de l'autisme

Le but des approches éducatives dans l'autisme et les autres troubles envahissants du développement est de permettre à l'enfant de réaliser au mieux son potentiel et de favoriser son indépendance et son intégration dans la société, tout en diminuant l'incidence des handicaps secondaires.

L'élevage et l'éducation de ces enfants requièrent des savoir-faire spéciaux qui ne font pas partie du répertoire ordinaire des compétences parentales, et qui

vont même souvent au-delà des techniques régulièrement enseignées dans les cursus traditionnels de formation professionnelle. L'efficacité des interventions dépend de la disponibilité et de la formation adéquate de professionnels compétents et organisés dans des services accessibles.

Les principes des traitements éducatifs visent à améliorer les compétences communicatives de l'enfant, en développant son langage, et en utilisant différents systèmes pour augmenter les capacités communicatives (signes, *Picture exchange communication system*, symboles visuels, gestes...). La promotion des interactions sociales est une autre composante fondamentale du programme éducatif, en développant des compétences sociales dans des interactions très intenses et très structurées entre l'enfant et un adulte. Secondairement, ces compétences sont progressivement transférées dans d'autres relations duelles, dans des milieux plus écologiques et naturels, et enfin avec les pairs de même âge dans des groupes plus larges. La réduction des activités routinières et obsessionnelles est un troisième volet de l'intervention, de façon à limiter le temps passé par l'enfant dans des activités répétitives marquées par l'isolement social, l'absence de référence aux autres et d'observation de l'environnement matériel et humain qui, à cet âge, est une source importante d'informations nécessaires au développement.

Le programme éducatif doit être individualisé, en soutenant dans le court terme les compétences émergentes, et en réévaluant périodiquement les acquis et les besoins nouveaux. La collaboration étroite avec le milieu familial est une caractéristique de toutes les interventions éducatives, qui vise notamment à faciliter la généralisation des compétences à des contextes variés, ce qui est souvent difficile pour ces enfants. En outre, une collaboration effective entre professionnels et familles permet de réduire le niveau de stress de ces dernières, et de mener une vie familiale aussi harmonieuse que possible où chaque membre de la famille (en particulier les frères et sœurs) peut s'épanouir normalement.

Les programmes d'intervention précoce semblent dans l'ensemble être associés à des gains substantiels dans le développement cognitif et du langage des enfants souffrant de TED, gains généralement maintenus après la fin du traitement. Un âge précoce pour le début du traitement semble être une condition nécessaire à l'efficacité de ces interventions. Des programmes assurant un traitement à hauteur de 20 à 25 heures par semaine sont associés à des résultats positifs. Des gains importants étant obtenus par des programmes qui pourtant diffèrent substantiellement par leur philosophie et leur méthode, il est possible qu'ils aient en commun certains principes et méthodes éducatifs dont l'identification est bien sûr maintenant impérative. Si un âge précoce de début du traitement est nécessaire, il est actuellement difficile d'affirmer que le traitement doit commencer à 2 ans plutôt qu'à 3 ans. Des résultats également importants étant obtenus dans des programmes administrés à la maison et dans des centres professionnels, il est difficile de prescrire formellement le lieu optimal où ces interventions doivent commencer. Le choix des familles à cet

égard doit être respecté. De plus, quel que soit le lieu, il faut une coopération étroite entre professionnels et parents sur une longue période de temps. Même si un programme commence à la maison, son but est en général de préparer l'enfant à la vie et aux apprentissages en milieu scolaire, de faciliter pour lui la transition de la maison à l'école, de progressivement diminuer le niveau de soutien et de favoriser l'exercice de ses compétences dans des milieux et situations de plus en plus naturels et variés. Plusieurs auteurs notent que les progrès sont souvent plus impressionnants chez les enfants ayant de meilleures capacités communicatives et cognitives avant l'intervention que chez certains enfants qui ont souvent un niveau de fonctionnement général plus bas au départ. En d'autres termes, il existe des facteurs liés à l'équipement biologique et psychologique de l'enfant qui interagissent avec la réponse au traitement.

Les premiers résultats d'évaluation des programmes d'éducation indiquent donc que des interventions très précoces (avant 4 ans et si possible plus tôt encore) mènent à des progrès considérables. La méthodologie de chacune des études évaluatives a certaines limites, mais la convergence des résultats d'une étude à l'autre semble indiquer que des gains substantiels, notamment sur les plans cognitif et communicatif, peuvent être obtenus avec des interventions éducatives suffisamment précoces et intenses. Il persiste un certain nombre de questions que les travaux de recherche en cours sont en train d'examiner. Ainsi, l'intensité optimale de l'intervention, l'âge auquel elle devrait être mise en place pour en maximiser les effets, le lieu idéal de l'intervention (maison ou classe), la nature des composants du programme éducatif qui sont absolument nécessaires à son efficacité, l'applicabilité de ces programmes à tous les enfants atteints de TED, et leurs effets à long terme, méritent d'être étudiés plus avant.

Des programmes de prévention adaptés au niveau de risque de l'enfant vis-à-vis des troubles anxieux ou de l'humeur sont en développement

Les recherches empiriques portant sur l'étiologie des troubles anxieux chez l'enfant ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque (antécédents familiaux de troubles affectifs, fréquence des événements de vie stressants auxquels l'enfant est confronté...). Différents programmes de prévention ont été développés, fondés le plus souvent sur des techniques cognitivo-comportementales, dont le but est de réduire l'impact de ces facteurs de risque tout en optimisant les compétences de l'enfant en termes de stratégies d'ajustement et d'adaptation. Les interventions peuvent porter sur l'enfant lui-même, sur ses parents et/ou sur son environnement. Plusieurs types de programmes peuvent être envisagés en fonction des populations visées : certains s'adressent à l'ensemble de la population des enfants et des adolescents (prévention dite « universelle »), d'autres aux enfants et aux

adolescents supposés présenter des facteurs de risque (prévention dite « sélective »), d'autres encore aux enfants et aux adolescents à haut risque présentant des marqueurs cliniques et/ou biologiques de vulnérabilité ou manifestant déjà des symptômes d'anxiété (prévention dite « indiquée »). Si l'évaluation de ces programmes donne des résultats plutôt encourageants, des études complémentaires s'avèrent indispensables pour préciser l'efficacité à long terme de ce type d'action.

Des programmes de prévention des troubles de l'humeur commencent à être développés à partir d'interventions cognitivo-comportementales initialement développées pour de jeunes déprimés. Un premier type de programmes est destiné à des familles dont au moins l'un des parents souffre d'un trouble dépressif ; il est centré sur la parentalité et les interactions parents-enfant. Un second type d'interventions est proposé à des enfants et des adolescents chez lesquels une symptomatologie dépressive subclinique est mise en évidence par des questionnaires d'autoévaluation. Ils combinent l'apprentissage de techniques cognitives de résolution de problèmes, de stratégies de communication sociale et la lutte contre les schémas cognitifs dépressogènes. Les évaluations de ces programmes, encore peu nombreuses, montrent des résultats encourageants au moins à court terme, mais qui concernent surtout les participants ayant initialement les scores de dépression les plus élevés.

Recommandations

Faire en sorte que chaque enfant ait la meilleure chance d'un départ en bonne santé dans la vie est un objectif majeur en santé publique. La santé mentale, partie intégrante de la santé en général, est essentielle au développement de l'enfant et à la réussite des apprentissages.

Dès le début du XXe siècle, les examens de santé pour l'entrée à l'école ont été introduits en Europe. Tout d'abord centrés sur la réduction de la malnutrition, les maladies et les handicaps physiques qui pouvaient compromettre l'éducation scolaire des enfants, ces bilans de santé se sont ensuite étendus à l'examen du développement psychomoteur de l'enfant.

En France, le dépistage des troubles mentaux en population générale doit pouvoir s'appuyer sur le dispositif existant de surveillance systématique des enfants depuis la naissance jusqu'à l'adolescence. Ce dispositif doit bénéficier des avancées des connaissances sur le développement de l'enfant et de la mise au point d'indicateurs validés. Il doit également prendre en considération les facteurs de risque qui peuvent être associés aux troubles mentaux.

Il apparaît nécessaire aujourd'hui d'engager tous les professionnels de l'éducation et de la santé à promouvoir la santé mentale des enfants et de les former à reconnaître les signes précoces des problèmes émotionnels et de comportement. À l'issue de la synthèse, le groupe d'experts préconise ainsi d'informer et de former tous les acteurs en contact avec les enfants : les parents, les enseignants et les éducateurs, les plus à même de repérer les premiers signes d'un trouble mental ; les médecins généralistes, les pédiatres, les médecins scolaires et de PMI, capables de reconnaître un tel trouble et d'orienter l'enfant vers les structures adaptées pour le diagnostic et la prise en charge ; enfin les pédopsychiatres, susceptibles de transférer les résultats de la recherche à leur pratique clinique.

La prise en charge en milieu spécialisé des enfants et adolescents présentant des signes d'appel de troubles mentaux doit apporter toutes les garanties d'expertise pour un diagnostic rapide permettant une intervention précoce. Elle doit également s'accompagner d'un suivi pour prévenir l'apparition d'autres troubles puisque les comorbidités sont très fréquentes. Enfin, les enfants dont un parent, un frère ou une sœur est suivi pour un trouble mental doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Le groupe d'experts souligne la nécessité d'avoir une meilleure connaissance de la situation française en termes de prévalence, d'incidence et d'évolution des troubles mentaux et pour cela de valider des outils de dépistage des troubles dans le contexte français. Il pointe l'intérêt d'études longitudinales

pour identifier l'impact de différents facteurs (génétiques et d'environnement) et leurs interactions dans le développement des troubles mentaux ; il note également la pertinence de recherches cliniques sur la valeur prédictive de certains signes précoces. La recherche des mécanismes sous-tendant les troubles mentaux doit intégrer les différentes disciplines explorant le fonctionnement du cerveau (neurobiologie, imagerie, neurocognition, psychologie expérimentale…) et s'appuyer également sur de nouveaux modèles animaux d'anomalies du développement.

Former et informer

SENSIBILISER LES PARENTS, LES ENSEIGNANTS ET LES ÉDUCATEURS AU REPÉRAGE DE TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT CHEZ L'ENFANT

Certains jeunes parents sont démunis quant à la reconnaissance d'un trouble mental chez leur premier enfant. Des émissions de télévision, comme des magazines, contribuent grâce à une bonne vulgarisation à sensibiliser les parents sur des troubles auparavant peu expliqués. La santé mentale n'est plus perçue comme autrefois, les mentalités ayant d'une façon générale évolué et les nouvelles générations acceptant mieux que leur problème soit d'ordre psychologique. Le groupe d'experts préconise la mise en place sur Internet d'un site institutionnel d'information des futurs parents.

Pour initier le dialogue avec le médecin ou le pédiatre, les parents pourraient être amenés à faire part de leurs observations sur le comportement de leur enfant à travers le remplissage d'un questionnaire commenté avec le médecin lors de chaque visite. Le groupe d'experts recommande que soient déterminés des items (au nombre maximum de dix, compte tenu du temps dont le médecin dispose) devant figurer sur ce questionnaire destiné aux parents.

Les livrets d'évaluation déjà disponibles dans certaines écoles maternelles pourraient constituer un outil précieux pour la mise en évidence de dysfonctionnements dans le développement sensorimoteur, cognitif et affectif de l'enfant. Le groupe d'experts recommande que les items repris dans les livrets d'évaluation en maternelle soient analysés et (re)formulés de telle manière qu'ils permettent une évaluation objective du statut développemental de l'enfant.

AMÉLIORER LA CAPACITÉ DES MÉDECINS (GÉNÉRALISTES, PÉDIATRES, MÉDECINS SCOLAIRES ET DE PMI) À ORIENTER LES ENFANTS SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ATTEINTS D'UN TROUBLE MENTAL

Le premier examen du nourrisson (dans les huit premiers jours) est effectué par un pédiatre dans 90 % des cas. Les examens des deux premières années de

l'enfant sont effectués dans 60 % des cas par un médecin généraliste. Ensuite, les médecins de PMI et les médecins scolaires prennent le relais. La formation initiale des médecins comporte actuellement un nombre d'heures de formation à l'enseignement des troubles mentaux insuffisant compte tenu de la prévalence de ces troubles en population générale. Les psychologues devraient également disposer d'un enseignement suffisant permettant la reconnaissance des troubles mentaux. Le groupe d'experts recommande que soit recherchée une adéquation entre la formation dispensée au cours des études médicales et psychologiques et la nature du travail qui attend les différents professionnels dans leur pratique auprès des enfants. Il recommande de renforcer et d'homogénéiser dans l'ensemble des facultés françaises les formations au développement cognitivo-socio-affectif des enfants. Une telle adéquation devrait donner la possibilité aux praticiens de dépister un trouble mental chez un enfant afin de l'orienter vers un spécialiste.

Le médecin généraliste ou le pédiatre doit disposer du temps nécessaire pour apprécier, entre autres choses, la qualité des interactions du bébé ou de l'enfant avec son entourage. Le groupe d'experts recommande que soit reconnu le temps passé au repérage de facteurs de risque et des signes d'un trouble mental éventuel par l'inscription de l'acte médical à la nomenclature.

PROMOUVOIR LA FORMATION CONTINUE DES PÉDOPSYCHIATRES AUX CONNAISSANCES NOUVELLES SUR LES TROUBLES MENTAUX DE L'ENFANT

Les pathologies telles que autisme, hyperactivité, troubles anxieux, troubles de l'humeur, troubles du comportement alimentaire, troubles obsessionnels compulsifs, schizophrénie sont parmi celles qui nécessitent les prises en charge les plus lourdes en termes de santé publique. Un diagnostic tardif est souvent péjoratif pour le pronostic. Il apparaît donc nécessaire de donner les moyens aux pédopsychiatres de reconnaître précocement ces troubles chez l'enfant.

Les avancées des connaissances scientifiques dans les domaines du repérage des facteurs de risque environnementaux et génétiques, des bases biologiques du développement cérébral, les apports des sciences cognitives et de l'imagerie fonctionnelle contribuent à une meilleure compréhension des dysfonctionnements mentaux. Les résultats de la recherche doivent pouvoir être tranférés rapidement à la pratique clinique.

Pour améliorer le diagnostic des troubles mentaux chez l'enfant, le groupe d'experts recommande que les spécialistes bénéficient des nouvelles avancées scientifiques et médicales, par une diffusion et un enseignement des connaissances acquises. Par exemple, les données issues de l'imagerie cérébrale des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent, et plus généralement celles qui concernent la maturation cérébrale, ne font pas partie de l'enseignement classique des études de spécialisation du psychiatre, ni du pédopsychiatre. La participation des chercheurs à des activités d'enseignement permettrait d'actualiser les connaissances dispensées aux étudiants en spécialité.

Dépister en population générale

COMPLÉTER LE DISPOSITIF FRANÇAIS DE SURVEILLANCE SYSTÉMATIQUE DE LA SANTÉ MENTALE DE L'ENFANT

Des réglementations, différentes selon les pays, existent quant à la surveillance de l'enfant. En France, des examens systématiques obligatoires sont pratiqués à la naissance, au 9e mois et au 24e mois, à 5-6 ans (avant l'entrée en primaire) puis à 11-12 ans. D'autres examens sont recommandés ou proposés sans être obligatoires (examen au 4e mois, examen à 18-24 mois en Île-de-France seulement, examen à 3-4 ans)

Pour les examens se déroulant au cours des deux premières années, il pourrait être intéressant de disposer d'un outil permettant l'établissement d'un « score » de développement. Une rupture dans l'évolution de ce score, et non pas la position de l'enfant par rapport à une « moyenne », pourrait constituer le vrai signal d'alarme. Le groupe d'experts recommande que des indicateurs du développement sensorimoteur, cognitif et émotionnel de l'enfant soient intégrés aux items des examens des deux premières années de vie ; ces indicateurs devraient au préalable être déterminés par un groupe de travail *ad hoc*.

L'examen du calendrier de surveillance des deux premières années révèle une absence de suivi systématique entre 9 mois et 24 mois. Or un certain nombre de pathologies émergent à cet âge, en particulier l'autisme et les troubles du langage. Le groupe d'experts recommande d'étudier la possibilité d'intégrer un examen médical de l'enfant au cours de sa deuxième année (vers 18 mois). Par ailleurs, l'examen du 24e mois est probablement trop précoce pour dépister d'éventuels troubles du langage. Un examen vers l'âge de 30 mois permettrait ce dépistage.

Pour les examens se déroulant en début de scolarisation (à la maternelle), il conviendrait de sensibiliser les enseignants à explorer la richesse lexicale de l'enfant par la création de quelques items permettant de reconnaître d'éventuels dysfonctionnements. Le groupe d'experts attire l'attention sur l'intérêt d'un tel repérage puisque les troubles éventuels sont susceptibles de retentir sur le début des apprentissages scolaires. Par ailleurs, l'hyperactivité est probablement repérable dès l'âge de 3 ou 4 ans.

L'examen avant l'entrée en primaire est important, il est l'occasion pour le médecin scolaire de porter son attention sur les troubles attentionnels et comportementaux. Des troubles du langage, passés inaperçus lors du premier examen de maternelle, peuvent toujours être dépistés. Le groupe d'experts recommande que l'examen médical obligatoire d'entrée au primaire soit réalisé avec un contenu homogène entre les différents établissements scolaires, et en présence des enseignants et des parents. Il préconise également d'établir un

livret conçu comme un outil pour les infirmières, médecins scolaires, enseignants et parents, qui contribuerait à leur information sur les troubles pouvant s'exprimer à cet âge.

À l'adolescence, plusieurs troubles peuvent apparaître, comme les troubles du comportement alimentaire, le trouble panique ou encore la consommation de substances psychoactives qui justifient un examen systématique des adolescents. Le groupe d'experts attire l'attention sur l'intérêt du bilan de l'adolescence, avant la fin de la scolarité obligatoire, dans tous les établissements scolaires en France. Ce dépistage devrait être accompagné d'actions d'éducation à la santé.

DÉVELOPPER DES OUTILS PERMETTANT LE REPÉRAGE DES TROUBLES MENTAUX DANS LE CADRE DE LA SURVEILLANCE SYSTÉMATIQUE DE L'ENFANT

Au 9e mois, l'attention, la mémoire et les capacités d'apprentissage peuvent être explorées grâce à différents outils normalisés, utilisables aujourd'hui par des psychologues formés au très jeune âge. Un déficit dans certaines de ces capacités peut laisser présager de difficultés ultérieures sérieuses, et nécessiter un suivi particulier. Le groupe d'experts recommande que soient intégrés dans l'examen du 9e mois des indicateurs permettant l'évaluation de l'attention et de la mémoire.

À l'examen sytématique du 24e mois, quelques nouveaux items peuvent être intégrés qui permettraient de repérer des troubles autistiques. Il existe en effet des données montrant l'intérêt de certains outils de dépistage de l'autisme utilisables dès l'âge de 18 mois. Le groupe d'experts recommande que dans l'examen systématique du 24e mois de nouveaux items soient établis pour le repérage de l'autisme à partir des instruments actuels validés dans le contexte français.

Aux examens de 4 ans (maternelle) et de 6 ans (avant l'entrée au primaire), il est possible de dépister les enfants hyperactifs puisque les manifestations d'hyperactivité peuvent être décelées dès l'âge de 3 ans. Il convient de préciser que les enfants chez lesquels une hyperactivité est repérée à l'âge de 3 ou 4 ans n'évolueront pas systématiquement vers un trouble patent avec retentissement sur les apprentissages, qui ne serait donc pas diagnostiqué ultérieurement. Les indicateurs utilisés doivent permettre de repérer les manifestations de type moteur (chutes, accidents domestiques et de la voie publique, incapacité à rester en place, difficulté à se concentrer sur les tâches nécessitant une attention d'une durée inférieure à 10 minutes...) et les difficultés d'acquisition du langage (retard de la parole). Le groupe d'experts recommande la mise au point d'une mallette d'évaluation du développement, simple d'utilisation par le médecin généraliste ou le pédiatre (type jeu d'encastrement) qui permettrait de repérer en particulier les enfants hyperactifs au cours des examens de 4 ans et de 6 ans.

À l'âge de 11-12 ans, le repérage des troubles attentionnels et des troubles anxieux chez le préadolescent peut s'appuyer sur une baisse importante des résultats scolaires en 6e ou 5e : l'enfant n'arrive plus à apprendre. Le groupe d'expert recommande de considérer la chute des résultats scolaires comme un signe d'appel des troubles attentionnels et des troubles anxieux à l'âge de 11-12 ans.

Pour le bilan à l'adolescence, les troubles du comportement alimentaire pourraient être dépistés dès l'âge de 12,5-13 ans, à l'aide de cinq questions établies à partir d'un outil comme le SCOFF (*Sick, control, one stone*[1], *fat, food)*. La validation de ce questionnaire en population générale et en France est en cours. Il ne peut s'agir que du repérage de formes avérées d'anorexie et de boulimie. Le dépistage des troubles de l'humeur (à partir de 15-16 ans) et celui des troubles anxieux pourraient être effectué sur la base de quelques items prédictifs définis à partir d'outils évalués en population générale. Le groupe d'experts recommande d'adapter au contexte français les outils de dépistage déjà validés en population générale pour les 12-17 ans, et permettant le repérage des troubles de l'humeur, des troubles anxieux et des troubles du comportement alimentaire.

Le repérage de troubles mentaux dans le cadre des bilans systématiques en population générale doit nécessairement se poursuivre par un suivi chez le spécialiste, seul à même de poser un diagnostic.

PRENDRE EN CONSIDÉRATION CERTAINS FACTEURS DE RISQUE DANS LE CADRE DE LA SURVEILLANCE EN POPULATION GÉNÉRALE

Les stress répétés, en milieu familial ou extrafamilial, deuils, divorce, maltraitance, déménagements, hospitalisations, les situations catastrophiques, le stress de l'environnement scolaire, certaines pathologies graves et chroniques, des carences affectives, une inadaptation culturelle peuvent être des facteurs de risque dans le développement de certains troubles. Le groupe d'experts recommande que des facteurs de risque environnementaux familiaux attirent l'attention des personnels médicaux chargés de la surveillance en population générale.

Les enfants ayant des antécédents néonatals significatifs (souffrance fœtale, très petit poids de naissance, grande prématurité, exposition à des toxiques) ont un risque plus élevé de développer des troubles mentaux. L'exposition aux complications pré- et postpartum pourrait augmenter de manière non spécifique la vulnérabilité pour plusieurs types de troubles. Le groupe d'experts recommande d'être particulièrement attentifs aux enfants ayant été exposés à des événements traumatiques pendant la période anté- et périnatale.

1. Unité de poids anglaise valant 6,348 kg

Orienter vers des soins spécialisés

ÉVALUER ET SUIVRE EN MILIEU SPÉCIALISÉ LES ENFANTS PRÉSENTANT DES SIGNES D'APPEL DE TROUBLES MENTAUX OU DES APPRENTISSAGES

Les enfants présentant des signes d'alerte d'autisme (retard du développement, du langage, écholalie, bizarrerie, problèmes d'interactions sociales...) doivent être adressés à des centres de diagnostic pour bénéficier d'un bilan. Ce bilan cognitif du langage et de la communication doit inclure des recherches systématiques de facteurs neurologiques, une étude du caryotype, un bilan métabolique et éventuellement une IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire). La prise en charge précoce des enfants constitue une prévention des handicaps secondaires. Au-delà de la période préscolaire, une décision est à prendre quant à l'orientation vers l'éducation spécialisée ou non. Le groupe d'experts recommande de développer des centres d'expertise pour le diagnostic d'autisme et des centres d'accueil pour autistes avec des professionnels ayant reçu une formation spécifique. Ces centres doivent être en nombre suffisant pour les enfants, les adolescents et les adultes.

Pour les enfants présentant des signes précoces d'hyperactivité, il existe des protocoles de diagnostic standardisés basés sur la recherche de profils comportementaux. Le groupe d'expert recommande une évaluation systématique du langage et des fonctions cognitives chez les enfants présentant des signes d'hyperactivité ainsi que la recherche systématique des troubles des conduites, des troubles émotionnels et des tics. Il existe des traitements efficaces qui évitent les handicaps secondaires.

Les enfants présentant des signes d'appel de troubles obsessionnels compulsifs (lenteur, rituel de lavage et crainte de la contamination, difficultés scolaires) et/ou des tics sont d'autant plus à suivre qu'il existe des antécédents familiaux de ces mêmes pathologies. Le groupe d'experts recommande d'effectuer chez les enfants présentant des tics et des signes d'appel de TOC un bilan avec des outils validés pour les populations cliniques afin d'établir le diagnostic avec une recherche sytématique d'autres pathologies, telles que la dépression qui est très fréquemment associée.

Chez les adolescentes, une aménorhée, une perte de poids d'au moins 10 %, des variations pondérales brutales, une préocupation excessive autour de l'image du corps, de l'alimentation et de la diététique, ainsi qu'une mauvaise estime personnelle doivent être considérées comme des signes d'appel d'un comportement anorexique ou boulimique. D'autres signes comme les vomissements, le suivi drastique de régimes ou une activité physique intense témoignent d'un risque supérieur. Un suivi de l'indice de masse corporelle permet de repérer les risques physiques. Le groupe d'experts recommande que le milieu médical (médecins, pédiatres, gynécologues, gastroentérologues...) soit sensibilisé aux risques physiques et psychologiques graves inhérents aux troubles du

comportement alimentaire, en particulier pour les anorexiques qui sont souvent prises en charge très tardivement. Le médecin ne doit pas hésiter à questionner l'adolescente sur ses habitudes alimentaires et envisager une prise en charge psychiatrique rapide.

Les signes d'appel des troubles de l'humeur (tristesse, repli, idéation suicidaire, fléchissement des résultats scolaires, perte d'intérêt) doivent être connus des infirmières et médecins scolaires. Le groupe d'experts recommande qu'une tentative de suicide soit systématiquement considérée comme un signe d'appel de troubles de l'humeur. L'hospitalisation doit être l'occasion d'une rencontre avec un psychiatre, mais également celle d'une mise en place d'un suivi avec le médecin traitant en association avec un psychologue ou psychothérapeute afin de prévenir les rechutes. L'accès aux soins des enfants déprimés est insuffisant actuellement. Les intervenants sont peu formés à des psychothérapies brèves qui peuvent être efficaces. Le nombre de centres d'évaluation et de soins est trop limité.

Les signes d'appel des troubles anxieux (plainte somatique, conduite d'évitement, timidité, atittude réservée face aux adultes et autres enfants, troubles du sommeil, difficultés de séparation...) sont souvent banalisés et considérés comme transitoires par l'entourage. Le groupe d'experts recommande de faciliter l'accès aux soins des enfants présentant des signes d'appel de troubles anxieux et d'encourager la formation des professionnels susceptibles de prendre en charge les enfants.

Les signes d'appel de schizophrénie (troubles du langage, troubles psychomoteur, instabilité, colères inexpliquées, réponse bizarre à l'environnement, sensibilité accrue dans les relations interpersonnelles, difficultés d'adaptation scolaire) sont des signes non spécifiques qui vont s'enrichir à l'adolescence d'autres troubles plus spécifiques (trouble du cours de la pensée, idées délirantes, phénomènes hallucinatoires, discordance affective...). La schizophrénie de l'enfant et de l'adolescent est largement méconnue des professionnels de santé aujourd'hui et une faible attention est portée aux signes précoces, ce qui entraîne un diagnostic tardif. Le groupe d'experts recommande qu'un intérêt particulier soit appporté aux actions de formation des personnels médicaux chargés de la prise en charge de patients présentant des signes d'appel de schizophrénie.

EFFECTUER UN SUIVI EN MILIEU SPÉCIALISÉ DES ENFANTS PRÉSENTANT DES TROUBLES MENTAUX EN VUE DE PRÉVENIR L'APPARITION D'AUTRES TROUBLES

Les enfants présentant certains troubles mentaux (hyperactivité, TOC, troubles anxieux, troubles des apprentissages...) doivent être considérés comme à risque de développer d'autres troubles mentaux (troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles des conduites) ou des comportements à risque (tentatives de suicide, abus de substances psychotropes...). La période de l'adolescence et le

passage à l'âge adulte représentent des périodes à risque de développer une pathologie additionnelle pour les enfants autistes. Compte tenu de l'importance des comorbidités, le groupe d'experts recommande de suivre très régulièrement les enfants présentant un trouble mental en vue de prévenir l'apparition d'un autre trouble.

EFFECTUER UN SUIVI EN MILIEU SPÉCIALISÉ DES ENFANTS DE FAMILLES ATTEINTES DE TROUBLES MENTAUX

Des antécédents familiaux de troubles psychiatriques constituent un risque pour un individu de développer le même trouble. Globalement, on peut distinguer l'autisme, pour lequel le déterminisme génétique est important (héritabilité de 80 % en moyenne), puis l'hyperactivité et l'anorexie mentale, et enfin la schizophrénie, les troubles de l'humeur (surtout les troubles bipolaires, pour lesquels l'importance des antécédents familiaux est maximale dans la tranche d'âge 7-15 ans) et les troubles anxieux (essentiellement les TOC et le trouble panique) dont l'héritabilité est modérée.

Les familles dont l'un des membres est atteint d'autisme, et ce jusqu'à la troisième génération, doivent être considérées à risque. Tout nouvel enfant doit être particulièrement bien suivi afin de pouvoir bénéficier d'un diagnostic éventuel et d'une prise en charge précoces. Avant l'âge de 2 ans, les parents jouent un rôle important dans le repérage des troubles et comme acteurs dans les interventions mises en place. Le groupe d'experts recommande une évaluation annuelle, pendant la période préscolaire, de tout enfant d'une famille ayant un membre atteint d'autisme.

Les antécédents familiaux d'alcoolisme, de toxicomanie ou de troubles de l'humeur doivent être considérés comme des facteurs de risque de survenue de troubles mentaux chez l'enfant, troubles qui ne sont pas nécessairement de même nature. Le groupe d'experts recommande que les professionnels de santé en charge des adultes souffrant d'un trouble mental soient attentifs au développement psychologique des enfants des sujets atteints. Le groupe d'experts recommande également de développer des actions de prévention destinées aux familles, du type de celles ayant déjà démontré leur efficacité dans le suivi des enfants dont l'un des parents souffre d'un trouble récurrent de l'humeur (dépression unipolaire ou bipolaire).

Développer des recherches

DÉVELOPPER DES OUTILS ADAPTÉS AU CONTEXTE FRANÇAIS POUR LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les études épidémiologiques pourraient bénéficier du développement de versions validées en France d'outils d'évaluation des troubles mentaux de l'enfant

mis au point dans d'autres pays, et de la formation de personnels à l'utilisation de ces outils. Par exemple, pour l'autisme, des outils diagnostiques utilisables dès la première année existent qui doivent être validés dans le contexte français.

De nombreux questionnaires d'évaluation de la santé mentale chez l'enfant existent pour les parents, les enseignants et les jeunes eux-mêmes, ainsi que de nombreuses échelles pour la mesure de troubles mentaux spécifiques. Des instruments diagnostiques standardisés utilisés par des professionnels formés permettent d'évaluer les troubles mentaux d'une manière compatible avec les nosographies internationales. Des outils existent également pour mesurer des facteurs de risque de nature variée (événements de vie, relations familiales, caractéristiques individuelles...). Le groupe d'experts recommande le développement de versions françaises des instruments existants et leur standardisation dans notre contexte culturel. La standardisation de ces outils, utiles en recherche clinique et épidémiologique, nécessite l'implication de professionnels pour la traduction, la validation et la collecte de données, tant sur des échantillons de consultants qu'en population générale. La diffusion de ces outils ainsi que l'accès à des séminaires de formation à leur utilisation devraient être facilités pour les praticiens et chercheurs en santé mentale.

DÉVELOPPER DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES PRÉVALENCES DES TROUBLES MENTAUX EN FRANCE ET LEUR ÉVOLUTION

L'examen des données épidémiologiques internationales en psychiatrie a depuis une quarantaine d'années permis de détecter une évolution dans l'incidence de plusieurs troubles mentaux, pouvant impliquer divers éléments (évolution des populations, amélioration des prises en charge, modification des classifications nosographiques...). Le groupe d'experts recommande que des enquêtes transversales sur plusieurs tranches d'âge de la population soient régulièrement effectuées en France pour détecter des changements séculaires dans l'incidence des troubles mentaux.

DÉVELOPPER DES RECHERCHES SUR LES FACTEURS DE RISQUE SOCIODÉMOGRAPHIQUES DES TROUBLES MENTAUX

Parmi les déterminants sociodémographiques, le sexe et l'âge influent particulièrement sur la santé. Ainsi, l'incidence, l'expression et les mécanismes mêmes des troubles mentaux varient fréquemment selon le sexe. Les garçons semblent toujours plus vulnérables que les filles aux pathologies du développement. À l'adolescence, la vulnérabilité vis-à-vis des autres troubles mentaux est en général augmentée chez les filles. Enfin, à l'âge adulte, les hommes présentent plus souvent des pathologies externalisées, et les femmes des pathologies internalisées. Le groupe d'experts recommande de développer des études sur les facteurs étiopathogéniques (génétiques, familiaux partagés, environnementaux) spécifiques au sexe.

DÉVELOPPER DES COHORTES POUR ÉTUDIER L'IMPACT DE DIFFÉRENTS ÉVÉNEMENTS AU COURS DE LA PÉRIODE ANTÉ- ET PÉRINATALE ET DE L'ENFANCE

L'impact de l'exposition intra-utérine à des agents neurotropes (substances psychoactives, hormones de synthèse comme le Distilbène®, toxiques environnementaux) sur le développement mental de l'enfant reste peu connu. De même, l'influence et les éventuels mécanismes d'action des facteurs environnementaux, sociaux, affectifs pendant la grossesse ont peu été étudiés.

Les enfants de très petit poids de naissance sont à haut risque de perturbations neurodéveloppementales. Le groupe d'experts recommande que le devenir mental des enfants de petit poids de naissance soit évalué, y compris au moment de la puberté, à travers la réalisation d'études de cohortes se prolongeant au-delà de la petite enfance.

L'impact sur le devenir de l'enfant des troubles mentaux parentaux à la fois durant la grossesse et les premières années de vie doit être évalué. Par exemple, le groupe d'experts recommande d'étudier l'influence de la dépression post-partum (définie d'après les critères du DSM-IV) de la mère sur le développement affectif et cognitif de l'enfant.

L'influence des interactions parents/enfants (discordances, carences et incohérences éducatives et affectives) dans la survenue de troubles mentaux a essentiellement fait l'objet d'observations cliniques et non d'études contrôlées. Le groupe d'experts recommande la constitution de cohortes afin d'évaluer l'influence de la qualité des échanges entre parents et enfants sur le développement de troubles mentaux.

ENCOURAGER LA RÉALISATION D'ÉTUDES EN PSYCHIATRIE GÉNÉTIQUE

Le poids des facteurs génétiques dans les troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent, démontré essentiellement dans les études étrangères, dépend en partie de l'influence de l'environnement (milieu, période d'étude) sur l'expression des gènes impliqués. Le groupe d'experts recommande de promouvoir en France des enquêtes de type étude de jumeaux, d'adoption ou de suivi d'enfants à haut risque. Ces études permettront de mieux définir le phénotype des troubles et devront s'enrichir des autres approches cognitives et psychosociales.

Les différents troubles mentaux étant complexes et polyfactoriels, le groupe d'experts recommande de focaliser les recherches en psychiatrie génétique sur certains sous-groupes phénotypiques homogènes (par exemple hyperactivité, anorexie mentale, autisme...) dont l'héritabilité est supérieure à 70 %.

INCLURE DANS LES ÉTUDES LONGITUDINALES LA RECHERCHE DE MARQUEURS NEUROBIOLOGIQUES, NEUROCOGNITIFS ET GÉNÉTIQUES

Certains troubles de l'adolescent ou de l'adulte jeune s'expriment durant l'enfance, mais de façon peu spécifique ou méconnue. Pour la délimitation des syndromes cliniques et prodromiques le groupe d'experts recommande le développement d'études longitudinales intégrant des mesures cliniques, psychopathologiques, biologiques, neurocognitives et obtenues par l'imagerie. Le couplage de ces études endophénotypiques avec celles de marqueurs génétiques peut également aider à la délimitation syndromique et à l'identification des composantes à déterminisme plus simple. C'est une étape préalable indispensable à l'identification des facteurs étiologiques environnementaux (stress, utilisation de substances psychoactives…) ou génétiques. L'évolution des altérations constatées en imagerie et leur éventuelle modification après intervention pourraient constituer un moyen d'évaluation des méthodes de prise en charge utilisées (cognitives, pharmacologiques, apprentissages, stimulations…).

ÉTUDIER LES INTERACTIONS GÈNES-ENVIRONNEMENT DANS LA SURVENUE D'UN TROUBLE MENTAL

L'exposition à des facteurs de risque environnementaux ou familiaux pourrait favoriser l'expression d'un trouble mental chez des enfants ayant une vulnérabilité génétique ou acquise. À l'opposé, il existe des facteurs de protection et de résilience, génétiques ou environnementaux.

Le groupe d'experts recommande d'incorporer dans les études de cohortes l'exploration d'une vulnérabilité génétique, par des protocoles de génétique moléculaire. De simples prélèvements endobuccaux ont beaucoup simplifié le recueil d'ADN, et les techniques modernes autorisent des évaluations génétiques à grande échelle.

Le groupe d'experts recommande également de réaliser, au sein d'une cohorte d'enfants appartenant à la population générale, suivis de la naissance au début de l'âge adulte, une étude des interactions gènes-environnement et la recherche de polymorphismes de quelques gènes candidats dans ces études prospectives. Il recommande d'évaluer, par exemple, les perspectives d'utilisation du polymorphisme du gène codant pour le récepteur dopaminergique D2 *like* (D4) comme complément diagnostique de l'hyperactivité.

Les facteurs de vulnérabilité génétique s'expriment dans les troubles mentaux non seulement en interaction avec des circonstances environnementales, mais également vraisemblablement *via* des tempéraments encore mal connus. Le groupe d'experts recommande de favoriser l'étude conjointe de plusieurs facteurs de risque (tempérament, environnement, génétique) et de différents marqueurs (neurobiologiques, neurocognitifs et d'imagerie) pour mieux en mesurer les interactions.

METTRE EN PLACE DES ÉTUDES POUR DÉTERMINER LA VALEUR PRÉDICTIVE DE CERTAINS SIGNES PRÉCOCES DANS LE DÉVELOPPEMENT DE TROUBLES MENTAUX

Concernant l'autisme, les comportements observés au cours de la première année de vie pourraient informer sur le risque de développement ultérieur du trouble mental. Le groupe d'experts recommande de rechercher les comportements qui, durant les premiers mois de la vie, pourraient être les bons « ancêtres » des comportements altérés chez le jeune enfant autiste.

Une des difficultés majeures du diagnostic précoce de l'hyperactivité est de distinguer les manifestations précoces de cette pathologie de l'expression psychocomportementale non pathologique liée au développement. Le groupe d'experts recommande l'étude longitudinale du développement des processus attentionnels et du contrôle moteur. L'hétérogénéité de l'expression symptomatique et du devenir de l'hyperactivité conduit à promouvoir des études sur les facteurs cliniques, cognitifs ou environnementaux. Ces recherches doivent s'inscrire dans une perspective multidisciplinaire croisant les données issues des recherches clinique et expérimentale.

Les enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs sont difficiles à repérer avant l'âge de 8-9 ans. En effet, l'enfant n'est pas capable avant cet âge de décrire ses pensées pathologiques. Cependant, il existe des signes non spécifiques comme agitation, repli, agressivité, opposition qui apparaissent plus précocement. Le groupe d'experts recommande d'étudier la valeur prédictive des signes non spécifiques observés chez les enfants développant des troubles obsessionnels compulsifs.

Pour les troubles du comportement alimentaire, la période pubertaire est une phase critique. Le groupe d'experts recommande que soit effectuée une recherche sur les facteurs de risque qui se cristallisent à cet âge (estime de soi dans ses liens avec l'image du corps ; perfectionnisme ; addiction ; trouble de l'expression émotionnelle) en relation avec la survenue des troubles du comportement alimentaire.

Concernant la schizophrénie, la survenue de certains troubles en période prépubertaire devrait alerter et permettre le suivi et l'orientation de l'enfant. Le groupe d'experts recommande qu'une étude visant à estimer la valeur prédictive des symptômes tels que bizarreries du langage, troubles cognitifs, anomalies perceptives, troubles de l'adaptation sociale soit menée pour la schizophrénie.

Concernant les troubles internalisés (troubles de l'humeur et troubles anxieux) de l'enfant et de l'adolescent, leur retentissement psychosocial, l'évolution parfois chronique ou récurrente, ainsi que leur comorbidité importante (troubles des conduites, hyperactivité…) imposent leur reconnaissance précoce et un traitement adapté. En dehors d'un diagnostic précoce, le repérage d'enfants et d'adolescents « à risque » pour un trouble de l'humeur pourrait avoir un intérêt en termes de prévention. Le groupe d'experts recommande

d'étudier pour les troubles de l'humeur et les troubles anxieux, la valeur prédictive de certains signes précoces parfois décrits dans la littérature (tempérament inhibé, timidité, réactivité émotionnelle excessive, difficulté de relations interpersonnelles...) afin d'évaluer l'intérêt d'un dépistage systématique en population générale et de la mise en place d'actions de prévention ou d'interventions précoces.

Le devenir des troubles mentaux de l'enfant ou de l'adolescent à l'âge adulte reste souvent mal cerné. Il peut également y avoir passage d'un trouble à un autre. La chronologie d'évolution est variable selon les individus et dépend de facteurs de risque et de résilience. Le groupe d'experts recommande le suivi longitudinal, sur le long terme, des enfants présentant un trouble mental, et la prise en considération, dans ce suivi, des interventions qui ont été mises en place.

ÉVALUER DES ACTIONS DE PRÉVENTION DANS DES GROUPES À RISQUE

Chez les enfants « à risque » de troubles de l'humeur ou anxieux, des actions préventives pourraient être mises en place, adaptées de programmes cognitivo-comportementaux ou systémiques existants ou nouvellement développés. Ces enfants « à risque » sont les apparentés de sujets atteints, les sujets ayant une symptomatologie internalisée encore peu exprimée, les enfants et adolescents soumis à des stress chroniques (conditions de vie défavorables, échec scolaire, divorces conflictuels...). Au-delà de la prévention des troubles du spectre anxiodépressif, des interventions de prévention pourraient également concerner des dimensions affectives ou comportementales plus générales, associées ou précédant les troubles patents, tels les comportements de prise de risque, les tentatives de suicide, les difficultés relationnelles ou encore les stress chroniques. Le groupe d'experts recommande l'évaluation de programmes de prévention des troubles internalisés dans des populations « à risque », dans le contexte français.

STRUCTURER LA RECHERCHE SUR L'IMAGERIE CÉRÉBRALE DES MALADIES MENTALES

L'association de différentes pathologies mentales avec des anomalies du développement et de la maturation cérébrale semble extrêmement probable, et l'imagerie est l'un des meilleurs moyens pour la mettre en évidence *in vivo*. Cependant, les recrutements de patients psychiatriques sont généralement en nombre limité, et de telles recherches impliquent souvent de rassembler des informations standardisées de façon longitudinale dans le temps. Cela pourrait être facilité par la centralisation et la création de banques régionales de données d'imagerie, dans, ou proches de centres rassemblant les compétences permettant leur analyse. Le groupe d'experts recommande, préalablement à l'évaluation de l'imagerie dans le domaine du diagnostic précoce de pathologies ciblées, la constitution de banques de données d'imagerie. Dans le cas de

certains troubles mêmes dénués de signes neurologiques associés (dyslexie, autisme, anorexie avec une certaine gravité de dénutrition), le groupe d'experts recommande d'étudier l'apport de l'imagerie anatomique et fonctionnelle dans le diagnostic.

RECHERCHER LES MÉCANISMES SOUS-TENDANT LES TROUBLES MENTAUX

L'imagerie anatomique, fonctionnelle, métabolique et l'étude des neurotransmetteurs et de l'anatomie fonctionnelle cognitive peuvent aider à la compréhension des mécanismes éthiopathogéniques sous-tendant les troubles mentaux. Au cours de tâches mentales précises, différentes techniques d'imagerie cérébrale permettent de repérer l'existence d'anomalies dans le fonctionnement des réseaux de neurones impliqués dans les activités mentales examinées.

Des modifications du fonctionnement cérébral associées à des altérations des fonctions cognitives ont été mises en évidence dans l'autisme, certains troubles anxieux comme le trouble obsessionnel-compulsif, ou encore dans des troubles attentionnels comme l'hyperactivité de l'enfant. Les affections psychotiques (schizophrénies) ou dépressives, en cours d'exploration par l'imagerie anatomo-fonctionnelle chez l'adulte, sont peu étudiées au moment de leur installation chez le jeune. L'étude des altérations ou des déviations du débit sanguin, de l'activité métabolique régionale, de l'activité électrophysiologique recueillie par les potentiels évoqués, pendant le développement cérébral et au cours de ces troubles, est une étape indispensable à la connaissance de leur physiopathologie.

Le groupe d'experts recommande d'approfondir les connaissances concernant la mise en place et la maturation physiologique des systèmes neurocognitifs, afin de rechercher les mécanismes sous-tendant leur dysfontionnement. De même, il recommande de préciser et de localiser les effets médicamenteux en fonction des modifications comportementales cliniques observées.

DÉVELOPPER DES MODÈLES ANIMAUX D'ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT

Les mécanismes physiopathologiques cérébraux impliqués dans le lien entre perturbations précoces du neurodéveloppement et augmentation de la vulnérabilité vis-à-vis des troubles psychiatriques restent mal connus. Il en est ainsi de l'impact des processus de maturation cérébrale, en particulier au cours de l'adolescence, sur ces perturbations neurodéveloppementales précoces. Les études omettent souvent la dimension évolutive des troubles mentaux de l'enfant, en rapport avec la notion de plasticité neuronale. Certains modèles expérimentaux, animaux ou cellulaires, ont été développés pour comprendre les mécanismes physiopathologiques au niveau moléculaire ou cellulaire. Les recherches récentes chez l'animal ont ainsi permis de modifier notablement les concepts théoriques et les connaissances des mécanismes de remaniement

neuronaux, au cours du développement comme au cours de la vie postnatale. Des modèles animaux permettraient en outre d'utiliser les connaissances acquises sur le plan génétique et moléculaire, et de tester certaines thérapeutiques, en particulier celles agissant sur le développement et la pérennisation des troubles. Par ailleurs, la recherche de nouveaux marqueurs de différentes psychopathologies chez l'enfant permettrait de poser de nouvelles hypothèses étiopathogéniques testables chez l'animal.

Le groupe d'experts recommande le développement de modèles animaux d'anomalies du développement et leur exploration neurobiologique, comportementale et par imagerie cérébrale. Ces recherches bénéficieraient d'un rapprochement entre neurobiologistes du développement et comportementalistes, et en général de collaborations entre la recherche clinique et fondamentale.

Génétique et psychiatrie infantile : présent et futur

Au tout début de la génétique psychiatrique, les études sur les jumeaux et sur les enfants adoptés furent essentielles pour déterminer le poids des influences génétiques sur la prédisposition à chaque type de trouble psychiatrique. En effet, la communauté scientifique n'accordait encore aucun rôle significatif aux facteurs génétiques ; cette époque est désormais révolue. Il est actuellement tout à fait établi que les facteurs génétiques jouent un rôle dans la plupart, sinon dans toutes les formes de psychopathologie, et celles pour lesquelles la composante génétique est la plus forte sont désormais bien connues. L'hypothèse selon laquelle les facteurs génétiques peuvent avoir une influence sur les différences individuelles de comportement et entraînerait une plus grande sensibilité aux riques liés à l'environnement est restée longtemps controversée.

Il est désormais admis que les facteurs génétiques jouent un rôle dans la variabilité individuelle des comportements humains, et pas seulement dans la prédisposition aux maladies. Ainsi, les facteurs génétiques influent sur la probabilité qu'un individu puisse s'adapter à un divorce ou réagir à des événements de vie stressants, ou fasse preuve d'un comportement parental inadapté (Jockin et coll., 1996 ; Plomin, 1994). Ces résultats ont d'importantes implications pour les méthodes de recherche à utiliser pour évaluer les risques liés à l'environnement. Les arguments scientifiques sont désormais réunis et devraient être acceptés, mais il est vrai que l'on dispose encore de peu de données sur l'héritabilité de certains traits. Cependant, la réalisation de nouvelles études destinées uniquement à obtenir ces données manquantes offre peu d'intérêt.

Différents domaines de recherche sont en revanche plus intéressants et présentent un intérêt potentiel pour les recherches futures : interaction entre l'inné et l'acquis (hérédité-environnement) ; continuité entre normalité et pathologie ; définition phénotypique ; comorbidité ; continuité/discontinuité dans l'évolution de la pathologie. Les interactions gènes-environnement peuvent être importantes dans les deux sens. Par exemple, les facteurs génétiques peuvent diminuer la sensibilité aux facteurs de stress environnementaux, comme le suggèrent les résultats concernant la relation entre les événements de vie et la survenue d'une dépression (Silberg et coll., 2001), ainsi que l'association entre les comportements parentaux inadaptés et les comportements antisociaux (Crowe, 1974 ; Cadoret et coll., 1995). À l'inverse, si les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux agissent selon des voies

indépendantes, il est possible que les influences génétiques jouent un rôle mineur quand les conditions environnementales sont les plus défavorables, comme l'indiquent les résultats d'une étude (certes à reproduire) portant sur les effets d'un milieu socio-éducatif défavorisé sur l'intelligence (Rowe et coll., 1999). Les caractéristiques des dimensions psychologiques peuvent fournir de bons indicateurs sur la prédisposition à un trouble donné ; cependant, l'influence des facteurs génétiques intervenant au niveau de la population située à l'extrémité de la courbe de distribution et au niveau de la population moyenne peut parfois différer. C'est ce que Dale et coll. (1998) ont observé dans une étude portant sur les retards de langage à l'âge de 2 ans ; ces résultats demandent cependant à être reproduits.

Concernant de nombreux troubles psychiatriques graves, il a été démontré que la prédisposition génétique s'étendait bien au-delà de la catégorie diagnostique définie par l'existence du handicap majeur. Cela est apparu clairement, par exemple, dans le cas de l'autisme (Lord et Bailey, 2002) et dans le syndrome de Gilles de la Tourette (Leckman et Cohen, 2002). Les études génétiques quantitatives peuvent être très utiles pour la définition des frontières de ces phénotypes étendus.

La comorbidité, c'est-à-dire la survenue concomitante de troubles psychiatriques supposés distincts (Angold et Angold, 1999 ; Caron et Rutter, 1991 ; Rutter, 1997), est un phénomène courant en pyschiatrie. Les analyses de *patterns* de comorbidité dans les paires de juneaux, notamment quand elles sont associées à des données longitudinales, peuvent être fort utiles pour comprendre la signification possible de ces tableaux de comorbidité. Par exemple, des études portant sur des adultes (Kendler et coll., 1996) et des enfants (Thapar et McGuffin, 1997) indiquent que, dans une large mesure, certains gènes pourraient prédisposer à la fois à l'anxiété et à la dépression (qu'il s'agisse des symptômes ou des troubles). Il semble également que le recoupement entre les troubles de l'attention avec hyperactivité (ADHD) et les troubles du comportement provienne en grande partie d'une prédisposition génétique commune (Nadder et coll., 2001).

L'une des caractéristiques propres à plusieurs domaines de la psychopathologie est l'existence d'importantes variations liées à l'âge, en termes d'héritabilité, y compris pour des troubles caractérisés par une grande continuité au cours du temps (comme la dépression ou le comportement antisocial) (Harrington, 2002 ; Earls et Mezzacapa, 2002). Les analyses génétiques quantitatives des données longitudinales peuvent constituer une aide précieuse pour comprendre ces variations. Elles peuvent également fournir des informations sur les différentes phases d'évolution de la toxicomanie, par exemple. Ainsi, les facteurs infuençant la prise initiale de drogues, puis leur consommation régulière et massive, et enfin l'apparition d'une dépendance, ne sont pas nécessairement identiques (Vanyukov et Tarter, 2000).

Évolution de la recherche

La génétique moléculaire appliquée aux pathologies psychiatriques comme à la médecine interne, d'ailleurs, en est encore à ses débuts puisqu'il est difficile d'identifier les gènes de prédisposition à des pathologies multifactorielles. Ceci s'explique en partie d'au moins trois façons : chaque gène de prédisposition n'a généralement qu'un effet minime, alors même que l'effet cumulé de plusieurs gènes peut être considérable ; les effets génétiques, lorsqu'ils agissent par le biais d'une prédisposition à différents facteurs de stress environnementaux, peuvent n'être évidents que dans les groupes à haut risque environnemental ; des interactions gène-gène peuvent également être importantes.

Le problème est donc complexe, mais peut malgré tout être abordé grâce à de nouvelles approches. Premièrement, d'importants progrès technologiques ont été réalisés (découverte des *single nucleotide polymorphism* pour le criblage du génome et utilisation du *DNA pooling*) ; deuxièmement, la génétique clinique, quantitative et les données biologiques peuvent être mieux utilisées pour définir les phénotypes ; troisièmement, la mise en commun de données issues de plusieurs études différentes appliquant les mêmes méthodes normalisées devrait permettre d'étudier des échantillons bien plus vastes. Toutefois, il est important, dans cette démarche, de tenir compte des différences, entre les populations, dans les variations alléliques spécifiques, ou même dans les gènes qui prédisposent aux troubles ; il est également nécessaire de considérer qu'il peut exister des variations ethniques dans la puissance de l'effet des gènes de prédisposition. Quatrièmement, l'identification des gènes de prédisposition pourrait bénéficier d'une meilleure efficacité si elle était ciblée sur les groupes à haut risque, et non sur l'ensemble de la population. Cela est particulièrement important quand les facteurs génétiques agissent par le biais d'effets sur la prédisposition environnementale. Enfin, il serait utile que les chercheurs en génétique, en sciences psychosociales et en biologie, qui sont encore trop souvent cantonnés à leur domaine, multiplient les interactions : chaque branche doit donner des exemples de ce qui doit être fait dans les autres disciplines ; comme la génétique fournit des informations à la fois sur les facteurs de risque environnementaux et sur les mécanismes de risque en biologie, il sera tout aussi important que la recherche en génétique prenne en compte les enseignements issus de la recherche dans ces deux autres domaines.

Mécanismes d'action des facteurs de risque génétiques

Le profane en génétique est parfois tenté de penser que l'identification des grands facteurs génétiques ayant une influence sur les troubles mentaux équivaut automatiquement au déterminisme génétique. Rien ne pourrait être plus éloigné de la vérité. L'une des conclusions les plus importantes de la recherche génétique est que les facteurs génétiques peuvent opérer de multiples manières.

Affections génétiques à transmission mendélienne

Même dans ces cas (qui représentent probablement une proportion infime des troubles psychiatriques de l'enfant), les effets peuvent porter sur le fonctionnement neural qui aboutit presque inévitablement à un certain trouble psychiatrique (la chorée de Huntington en est une illustration) ; ou bien, quand les gènes agissent par le biais de la prédisposition à certains aspects environnementaux, l'apparition ou non d'un trouble fonctionnel peut dépendre entièrement du facteur environnemental (la phénylcétonurie en est ici l'exemple type) ; ou encore les effets neuraux peuvent être directs et purement génétiques, mais les manifestations cliniques peuvent néanmoins être extrêmement variables pour des raisons qui sont encore mal élucidées (la sclérose tubéreuse de Bourneville en est un exemple).

Pathologies multifactorielles

Les manières dont s'exerce l'influence génétique sont plus variées. Le facteur de risque génétique peut se manifester par la création d'un risque direct de survenue de la pathologie, même si les effets sont aléatoires et requièrent d'autres facteurs de risque environnementaux. On ignore si cela s'applique à tous les troubles psychiatriques, mais il se pourrait que ce soit le cas pour la schizophrénie ou l'autisme.

Une deuxième possibilité est que les gènes puissent avoir des effets relativement directs (par le biais de leur influence sur les protéines) sur certaines fonctions qui, associées à d'autres fonctions, aboutissent à la constitution de la pathologie. Cela pourrait être le cas de certaines dyslexies (Snowling, 2002).

Troisièmement, les gènes peuvent avoir une influence sur des aspects liés au tempérament (ou autres) qui, s'ils ne constituent pas en soi la maladie, aboutissent indirectement à augmenter le risque pathologique quand ils sont associés à d'autres facteurs de risque. On pense que c'est le cas du rôle du névrosisme (ou trait névrotique) dans le risque accru de troubles thymiques et anxieux (Kendler, 1996), et cela pourrait être le cas pour les tempéraments « recherche de sensations » ou « recherche de nouveauté » et le risque d'ADHD (Schachar et Tannock, 2002). Les traits de personnalité ne représentent aucun risque direct pour la pathologie, même si dans certaines circonstances, ils peuvent prédisposer l'individu à la pathologie. Ainsi, la « recherche de nouveauté » pourrait favoriser des comportements aussi variés que la créativité scientifique, les sports à risque tels que l'escalade, ou un comportement antisocial.

Une quatrième possibilité est que les gènes jouent un rôle dans l'augmentation (ou la diminution) de l'exposition au risque environnemental, par des corrélations gène-environnement passives, actives ou suggestives (voir Rutter et coll., 1997). Certes, les gènes ne sont pas directement à l'origine des risques environnementaux, leurs effets sur le comportement en étant les médiateurs.

Le comportement des individus contribue ainsi largement à façonner et à sélectionner les environnements qu'ils côtoient.

Cinquièmement, les gènes peuvent agir en influençant la prédisposition aux risques environnementaux ; ce sont les interactions gène-environnement. Des études de génétique moléculaire en médecine interne mettent en évidence l'association de certains risques génétiques spécifiques avec les infections, les allergies, les réponses immunitaires, les traumatismes crâniens et le tabagisme (Rutter, 2000). Les résultats de la génétique quantitative suggèrent fortement que ces mêmes hypothèses s'appliqueront dans le domaine de la psychopathologie.

Il est clair que, même si une forte héritabilité ou l'existence de gènes de prédisposition spécifiques a été démontrée, elles ne fournissent en soi aucune information sur la nature des mécanismes du risque. Les découvertes de la génétique sont une aide précieuse et guident la recherche, mais elles sont le commencement, et non la fin, de l'exploration des mécanismes causals. L'un des objectifs importants dans l'avenir devrait être de déterminer comment l'interaction entre l'inné et l'acquis (*nature-nurture*) prédispose à la psychopathologie, ou au contraire protège contre celle-ci.

« Bons » et « mauvais » gènes

L'idée que l'on pourrait distinguer de « bons » gènes et de « mauvais » gènes est elle aussi erronée. Remarquons en premier lieu qu'un même trait comportemental, sous influence génétique, peut avoir, à la fois, des fonctions génératrices de risque et de protection. Par exemple, un tempérament anxieux hyperréactif sur le plan émotionnel est un risque pour les troubles anxieux, mais une protection contre le comportement antisocial. De nombreux gènes ont aussi des effets sur plusieurs fonctions différentes, et celles-ci peuvent avoir des conséquences à la fois adaptatives et non adaptatives.

Parfois, le concept de « bons » et de « mauvais » gènes est extrapolé et on pense pouvoir identifier les individus génétiquement à haut risque et les individus génétiquement à faible risque ; ainsi, la détermination du profil génétique des fœtus permettrait alors aux parents de choisir quelles grossesses poursuivre. Cette possibilité soulève d'importantes questions d'ordre éthique (Rutter, 1999) ; elle est également difficile à mettre en œuvre dans la pratique. Les processus pathologiques dépendent de l'action de multiples gènes et il est fort probable que tout individu est porteur de gènes de prédisposition importants pour certaines maladies. Il serait donc nécessaire de comparer l'augmentation du risque pour telle pathologie à la réduction du risque pour telle autre pathologie. Quoi qu'il en soit, la survenue ou non d'une maladie pour laquelle un individu est génétiquement prédisposé dépendra également en partie des risques environnementaux. Les risques sont à la fois aléatoires et subordonnés aux circonstances. Il convient également de souligner que les risques génétiques ne sont pas universels et varient selon les individus et les populations.

Ainsi, le risque de développer la maladie d'Alzheimer en présence de l'allèle *APOE-4* varie selon les groupes ethniques (Farrer et coll., 1997). Il est également vrai que certains troubles liés à un seul gène, tels que la phénylcétonurie, proviennent de plusieurs mutations différentes du même gène, tandis que d'autres maladies, telles que l'ataxie spino-cérébelleuse, sont dues à des mutations de plusieurs gènes distincts. La conséquence pratique est que, même dans ces exemples relativement simples, il est plus facile d'être sûr qu'une personne possède un gène de prédisposition que d'avoir la certitude qu'elle ne le possède pas.

Intérêts de l'identification des gènes en pratique clinique

L'identification des gènes impliqués dans les processus psychopathologiques et la compréhension de leurs mécanismes d'action permettent d'envisager une modification profonde des pratiques cliniques au niveau du diagnostic et de la classification des troubles mentaux, mais également de la prévention et des traitements pharmacologiques.

Comprendre la neurobiologie des troubles mentaux

Au moins en ce qui concerne les pathologies neuro-développementales à forte composante héréditaire, comme l'autisme, la schizophrénie et l'ADHD, la recherche en génétique moléculaire devrait permettre de dégager de grandes orientations pour les études biologiques visant à élucider les processus neuraux causals qui sous-tendent ces maladies (Rutter et Plomin, 1997 ; Rutter, 2000a). Jusqu'ici, les résultats de la recherche biologique n'ont pas été aussi concluants qu'on l'aurait espéré quant à leur spécificité, et n'ont pas beaucoup contribué à la description d'une physiopathologie spécifique, à un diagnostic, ni même à la description de processus cérébraux non spécifiques qui sont les véritables médiateurs du risque psychopathologique, bien que ce risque englobe plusieurs diagnostics (Hollis, 2002 ; Lord et Bailey, 2002 ; Schachar et Tannock, 2002). Certes, l'identification des gènes de prédisposition ne fournira pas, à elle seule, une réponse, mais, si l'on parvient à savoir ce que « font » les gènes, on sera certainement en mesure de dessiner les grandes orientations qui permettront de recadrer les études biologiques. Il faut avoir conscience que l'identification des effets des gènes est loin d'être simple ; la recherche dans ce domaine sera probablement longue et impliquera des disciplines scientifiques autres que la seule génétique moléculaire. La réalisation d'études expérimentales d'invalidation génique (*knock out*) et d'insertion de gènes chez des espèces telles que la souris (qui est, sur le plan génétique, remarquablement semblable à l'homme) est une première étape essentielle (Flint, 1999 ; Sibelia et Wagner, 1996 ; Wicker et coll., 1995). On a besoin de disposer d'un modèle

qui reflète les altérations génétiques et qui engendre un tableau comportemental recréant les composantes essentielles de la pathologie humaine. La tâche ne s'est pas avérée facile dans le domaine de la médecine interne et elle sera encore plus difficile dans celui des troubles mentaux. La recherche doit être prolongée par une exploration de la structure et des interactions entre protéines, la protéomique (Pandey et Mann, 2000). Il faut pour cela s'aventurer dans le domaine en plein essor de la chimie des protéines et de la « génomique fonctionnelle ». Cependant, même à ce stade, la recherche ne sera pas terminée, puisqu'il faudra encore découvrir comment les effets exercés sur les protéines conduisent au tableau clinique. On peut raisonnablement penser que, bien souvent, il faudra recourir à des études sur les interactions entre les gènes et l'environnement, c'est-à-dire dans le domaine de l'épidémiologie moléculaire. Cela devra aboutir à la création d'un modèle, ou à une série de modèles possibles, décrivant ce que pourrait être la physiopathologie de base et le processus par lequel la pathologie s'installe (Rutter, 2000).

Il est certes nécessaire de prendre conscience de la longueur du chemin à parcourir, mais il est également important de comprendre que les résultats de la génétique moléculaire pourraient bien constituer la clé qui ouvrira la voie aux études biologiques qui permettront enfin d'élucider les processus biologiques sous-tendant les troubles mentaux, et leurs relations avec les facteurs de risque environnementaux. Cette connaissance aura certainement des implications à la fois pour la prévention et l'intervention, et il y a fort à parier que cela modifiera la pratique clinique, même s'il n'est pas possible de prédire ces changements.

Pharmacogénétique

La même méthodologie de recherche devrait également permettre de dégager des orientations pour le développement de moyens pharmacologiques plus efficaces. Certains traitements pharmacologiques efficaces sont d'ores et déjà disponibles en psychiatrie infantile ; en revanche, pour certaines pathologies comme l'autisme, on attend beaucoup de la pharmacologie, mais jusqu'à présent les traitements pharmacologiques se sont révélés peu efficaces (Lord et Bailey, 2002). En outre, même quand des médicaments efficaces sont disponibles, il est évident qu'il existe une variabilité individuelle nette dans la réponse des patients aux médicaments, comme c'est d'ailleurs le cas plus généralement pour l'ensemble de la discipline psychiatrique et pour la médecine interne. Nous savons quels groupes de médicaments ont tendance à être efficaces chez tel groupe de patients, mais nous en savons beaucoup moins sur ce qui différencie, au sein de ces groupes, les patients qui répondent de ceux qui ne répondent pas aux traitements. Les résultats issus de la génétique moléculaire, domaine en plein essor de la pharmacogénétique, pourraient amplement contribuer à élucider ce point (Evans et Relling, 1999).

Interaction inné-acquis

Les troubles psychiatriques infantiles sont multifactoriels par nature. Cela implique non seulement la participation de facteurs de risque à la fois héréditaires et environnementaux, mais aussi le fait que les processus causals s'expliquent souvent par une interaction entre les deux, résultant d'actions conjointes, de corrélations et d'interactions gènes-environnement. Bien que l'importance de ces interactions soit apparue clairement dans les études génétiques quantitatives et ressorte des conclusions épidémiologiques (Rutter et coll., 1997), l'étude de ces interactions s'est heurtée à deux obstacles : l'identification des facteurs pour lesquels les risques sont véritablement médiés par l'environnement, et le fait que les risques génétiques ne peuvent pas être évalués au niveau individuel. La première difficulté a été atténuée par l'élaboration de stratégies de recherche qui permettent de tester les hypothèses de risque environnemental, et les résultats ont permis d'identifier des processus de risque médiés par l'environnement (Rutter, 2000b). L'identification des différents gènes de prédisposition permettra d'identifier les risques génétiques chez l'individu, ce qui devrait largement faciliter l'identification des risques environnementaux et plus particulièrement des interactions entre ces deux types de risques (Plomin et Rutter, 1998). Le principal problème pratique que nous rencontrerons dans cet effort tient au fait qu'il existe de nombreux gènes de prédisposition ; or la distinction des effets génétiques spécifiques nécessitera la caractérisation de l'ensemble des gènes, ou du moins de la majorité d'entre eux. Cela représente un défi considérable qu'il sera difficile de relever. Néanmoins, il ne fait pas de doute que la génétique moléculaire offre un potentiel immense, notamment pour l'étude des interactions entre l'inné et l'acquis. Elle devrait également permettre de répondre à cette question fondamentale : les risques médiés par l'environnement et les risques d'origine génétique s'expriment-ils par les mêmes processus neuronaux ?

Lors de la prise en compte des influences environnementales, il sera bien sûr essentiel de considérer les risques créés par une consommation d'alcool pendant la grossesse, des complications obstétricales et périnatales et des anomalies mineures du développement (Rutter, 2000a et b).

Diagnostic psychiatrique

Comme il manque au diagnostic psychiatrique un critère de validation externe, à l'instar des tests physiologiques, il s'est avéré très difficile de définir quels devaient être les frontières, les critères et les démarcations véritables. L'identification des gènes de prédisposition devrait être utile dans ce contexte (Farmer et Owen 1996 ; Rutter et Plomin, 1997) et, par exemple, permettre de déterminer quels sont les troubles de la communication ou sociaux qui relèvent de la même prédisposition génétique que l'autisme, et quels sont ceux qui relèvent d'un autre phénomène. Cela s'applique également à la schizotypie et à la schizophrénie (Hollis, 2002), ainsi qu'aux troubles obsessionnels compulsifs et au syndrome de Gilles de la Tourette (Leckman et Cohen, 2002).

L'identification de tels gènes présente de grands avantages, mais cette approche diagnostique donne des résultats optimaux lorsqu'il existe un gène majeur, directement responsable de la maladie, ce qui ne concerne qu'une infime proportion de troubles psychiatriques. En outre, rappelons que la plupart des diagnostics médicaux ne sont pas fondés sur l'élément initial qui conduit à la pathologie, mais plutôt sur une physiopathologie commune (Taylor et Rutter, 2002). Les progrès réels dans le diagnostic psychiatrique proviendront donc davantage de la compréhension des processus neurobiologiques sous-jacents, que de l'identification des gènes de prédisposition en tant que tels (Owen et coll., 2000).

Dépistage génétique

D'aucuns misent sur ce qui pourra être accompli à l'avenir grâce au dépistage génétique. Ce scénario futuriste veut qu'une fois l'identification de tous les gènes de prédisposition importants achevée (ce qui devrait certainement prendre beaucoup de temps), on pourra donner à chaque individu son profil génétique, lequel indiquera s'il développera telle ou telle pathologie. En réalité, les choses ne se dérouleront pas de cette manière, puisque la prédisposition aux maladies ne devrait pas être déterminée par un seul gène, mais plutôt par un ensemble de gènes. En théorie, la recherche génétique pourrait fournir ce type d'informations, mais on ne sait pas encore si elle le fera. Toutefois, et cela est bien plus important, même quand on disposera du tableau complet de la prédisposition génétique, la probabilité de survenue de la maladie dépendra toujours de l'exposition de la personne à certains facteurs de risque environnementaux. La manière dont fonctionnent les troubles multifactoriels rendra toute approche déterministe difficile. Par ailleurs, la recherche génétique, par sa compréhension des mécanismes régissant les interactions entre l'inné et l'acquis, devrait être en mesure de fournir des indications précieuses sur les aménagements environnementaux susceptibles de réduire le risque de survenue d'une maladie, ce qui représente un potentiel important.

Conseil génétique

Des considérations du même ordre s'appliquent également au conseil génétique (Simonoff, 2002). Les résultats de la génétique moléculaire seront d'une grande aide, car il faudrait prévoir la prédisposition génétique à l'échelle individuelle, et non pas seulement sur la base de moyennes obtenues en populations. Malheureusement, la situation des troubles multifactoriels est compliquée par le fait que les risques sont de nature probabiliste et non déterministe, et sont subordonnés aux événements futurs de l'existence. Les progrès de la génétique seront utiles au conseil génétique, mais l'éventail des compétences que suppose cette importante spécialité sera plus large qu'il ne

l'est actuellement ; ainsi, les conseils génétiques devront avoir une bonne connaissance du diagnostic clinique et des processus de risque environnemental.

Problèmes d'ordre éthique

Les progrès de la génétique devraient susciter dans l'avenir des problèmes éthiques importants. Bien qu'ils soient nombreux et variés, ils doivent être gérables s'ils sont correctement traités (Farmer et McGuffin, 1998 ; Rutter, 1999). Néanmoins, l'histoire nous enseigne que les découvertes scientifiques ont souvent fait l'objet d'une utilisation impropre, montrant la science sous un faux jour et ignorant les principes éthiques. La société dans son ensemble devra s'assurer que cela n'arrive pas et les chercheurs ont une responsabilité à cet égard. Plusieurs problèmes doivent être mis en lumière.

Premièrement, certains ont craint qu'une attention excessive portée aux priorités de la recherche en génétique moléculaire revienne à éclipser la recherche sur les mécanismes de risque environnementaux, ce qui aurait des conséquences très fâcheuses. Comme nous l'avons souligné, même si ce risque ne doit pas être ignoré, les conclusions de la génétique font clairement état de la nécessité d'une recherche qui porte à la fois sur les facteurs de risque génétiques et environnementaux, et plus spécialement sur leur interaction. On a aussi redouté, dans le même esprit, que la recherche génétique n'encourage un déterminisme génétique trompeur qui entraverait les initiatives des pouvoirs publics et les innovations pratiques destinées à traiter les risques environnementaux graves. Le risque existe mais, rappelons-le, il découle d'une mauvaise compréhension des messages de la recherche génétique. Cela est parfois lié à la crainte que les progrès génétiques ne conduisent à une « médicalisation » des problèmes sociaux, avec pour corollaire un recours excessif aux traitements pharmacologiques, et à négliger les interventions axées sur les facteurs de risque psychosociaux. À cet égard, l'un des messages clés de la recherche génétique est que les facteurs génétiques ne concernent pas seulement la maladie. Ils concernent l'ensemble du comportement humain et n'impliquent en aucune façon une quelconque médicalisation.

Une autre préoccupation souvent exprimée concerne la possibilité que les découvertes de la génétique augmentent la stigmatisation psychiatrique. Certes, tout peut arriver, mais nous jugeons cette anticipation curieuse, car les stigmates existants sont en grande partie attribuables à l'idée que les troubles mentaux surviennent parce que les individus agissent de façon irresponsable, ne disposent pas des capacités d'adaptation nécessaires (*coping*) ou ne font pas suffisamment d'efforts ; selon nous, si les résultats biologiques sont gérés de façon responsable, les données attestant de l'implication de tendances biologiques devraient au contraire plutôt réduire les stigmates et non les accroître (Farmer et McGuffin, 1998).

Une préoccupation plus importante concerne l'éventuelle exploitation des données génétiques au détriment des personnes dans le cadre des assurances-vie ou -maladie, ou de l'emploi (Anonyme, 1997). Il faut bien reconnaître que le risque est tangible ; il est nécessaire que les gouvernements des pays occidentaux s'interrogent sur la législation requise pour éviter toute utilisation abusive des données génétiques. Cependant, étant donné la nature probabiliste et contingente des risques génétiques en rapport avec les troubles multifactoriels, le principal problème semble provenir davantage d'une utilisation abusive ou d'une mauvaise compréhension de la génétique, plutôt que des résultats génétiques en tant que tels.

En conclusion, la génétique constitue l'un des domaines de recherche qui progressent le plus rapidement. Ainsi, pour de nombreux médecins, l'essentiel de cette évolution ne se profilait pas même à l'horizon lorsqu'ils ont terminé leurs études. En conséquence, il existe un double danger : que l'on sous-estime l'utilité future des découvertes génétiques, mais aussi que l'on surestime les risques qui les accompagnent. Nous nous sommes efforcés de transmettre notre enthousiasme et de faire comprendre les fortes potentialités de la génétique, tout en étant réalistes quant au chemin restant à parcourir.

Peter McGuffin, Michaël Rutter
Institute of psychiatry, King college, Londres

BIBLIOGRAPHIE

ANGOLD A, ANGOLD AE. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40** : 55-87

ANONYME. Human genetics - Uncertainties and the financial implications ahead : A discussion organized and edited by ANDERSON RN. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London : Biological Sciences* 1997, **352** : 1035-1114

CADORET R, YATES W, TROUGHTON E, WOODWORTH G, STEWART M. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 916-924

CARON C, RUTTER M. Comorbidity in child psychopathology : Concepts, issues and research strategies. *J Child Psychol Psychiatry* 1991, **32** : 1063-1080

CROWE R. An adoption study of antisocial personality. *Arch Gen Psychiatry* 1974, **31** : 785-791

DALE P, SIMONOFF E, BISHOP D, ELEY TC, OLIVER B et coll. Genetic influence on language delay in two-year-old children. *Nature Neuroscience* 1998, **1** : 324-328

EARLS F, MEZZACAPPA E. Conduct and oppositional disorders. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 26

EVANS W, RELLING M. Pharmacogenomics : Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999, **286** : 487-491

FARMER A, MCGUFFIN P. Ethics and psychiatric genetics. *In* : Ethics and Psychiatry, 3rd edition. BLOCK S ed, Oxford University Press, Oxford 1998 : 479-493

FARMER A, OWEN M. Genomics : the next psychiatric revolution ? *Br J Psychiatry* 1996 **169** : 135-138

FARRER L, CUPPLES LA, HAINES JL, HYMAN B, KUKULL WA et coll. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *J Am Med Assoc* 1997, **278** : 1349-1356

FLINT J. The genetic basis of cognition. *Brain* 1999, **122** : 2015-2031

HARRINGTON R. Affective disorders. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 29

HOLLIS C. Schizophrenia and allied disorders. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 37

JOCKIN V, MCGUE M, LYKKEN D. Personality and divorce : A genetic analysis. *J Pers Soc Psychol* 1996, **71** : 288-299

KENDLER K. Major depression and generalised anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments - revisited. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 68-75

LECKMAN JF ET COHEN C. Tic disorders. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 36

LORD C ET BAILEY A. Autism spectrum disorders. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 38

MCGUFFIN P, RUTTER M. Genetic influences on normal and abnormal development. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 12

NADDER T, SILBERG J, RUTTER M, MAES H, EAVES L. Comparison of multiple measures of ADHD symptomatology : a multivariate genetic analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2001, **42** : 475-486

OWEN M, CARDNO A, O'DONOVAN M. Psychiatric genetics : Back to the future. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 22-31

PANDEY A, MANN M. Proteomics to study genes and genomes. *Nature* 2000, **405** : 837-846

PLOMIN R. Genetics and experience : The interplay between nature and nurture. Sage Publications, Thousand Oaks, 1994

PLOMIN R, RUTTER M. Child development, molecular genetics and what to do with genes once they are found. *Child Dev* 1998, **69** : 1223-1242

ROWE D, JACOBSON K, VAN DEN OORD J. Genetic and environmental influences on vocabulary IQ : Parental education level as a moderator. *Child Devel* 1999, **70** : 1151-1162

RUTTER M, PLOMIN R. Opportunities for psychiatry from genetic findings. *Br J Psychiatry* 1997, **171** : 209-219

RUTTER M. Comorbidity : Concepts, claims and choices. *Crim Behav Mental Health* 1997, **7** : 265-285

RUTTER M. Genes and behaviour : Health potential and ethical concerns. *In* : Inventing heaven ? Quakers confront the challenges of genetic engineering. CARROLL A, SKIDMORE C eds, Reading, Berks : Sowle Press 1999 : 66-88

RUTTER M. Genetic studies of autism : From the 1970s into the Millenium. *J Abnorm Child Psychol* 2000a, **28** : 3-14

RUTTER M. Psychosocial influences : Critiques, findings, and research needs. *Devel Psychopathol* 2000b, **12** : 375-405

RUTTER M. Child psychiatry in the era following sequencing the genome : commentary. *In* : Attention, genes and ADHD. HAY D, LEVY F eds. (in press), 2002

RUTTER M, DUNN J, PLOMIN R, SIMONOFF E, PICKLES A et coll. Integrating nature and nurture : Implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychology. *Devel Psychopathol* 1997, **9** : 335-364

RUTTER M, MAUGHAN B, MEYER J, PICKLES A, SILBERG J et coll. Heterogeneity of antisocial behavior : Causes, continuities, and consequences. *In* : Motivation and delinquency. DIENSTBIER R, OSGOOD D eds, University of Nebraska Press, 1997 : 45-118

SCHACHAR R ET TANNOCK R. Syndromes of hyperactivity and attention deficit. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 25

SIBILIA M, WAGNER E. Transgenic animals. *Eur Rev* 1996, **4** : 371-392

SILBERG J, RUTTER M, NEALE M, EAVES L. Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. *Br J Psychiatry* 2001, **179** : 116-121

SIMONOFF E. Genetic advice and counselling. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 66

SNOWLING M. Reading and other learning difficulties. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 40

TAYLOR E ET RUTTER M. Classification : conceptual issues and substantive findings. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 1

THAPAR A, MCGUFFIN P. Anxiety and depressive symptoms in childhood - a genetic study of comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 651-656

VANYUKOV M, TARTER R. Genetic studies of substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 2000, **59** : 101-123

WICKER L, TODD JA, PETERSON L. Genetic control of autoimmune diabetes in the NOD mouse. *Annu Rev Immunol* 1995, **13** : 179

Examens systématiques de dépistage chez l'enfant

Chez l'enfant, un certain nombre de bilans de suivi entrent dans le cadre de la protection maternelle et infantile et sont définis dans des textes réglementaires depuis 1945. Certains sont obligatoires et nécessaires pour bénéficier des allocations familiales. D'autres sont réalisés de façon consensuelle, avec des pratiques qui peuvent plus ou moins varier selon les praticiens.

Ces examens sont réalisés à différentes occasions : durant la grossesse ; en maternité à la naissance de l'enfant ; lors d'examens réalisés par le généraliste ou le pédiatre dans certains cas de façon systématique et obligatoire à intervalles définis ; en médecine scolaire.

Suivi médical durant la grossesse

Le suivi médical minimal de la grossesse est fixé à 7 consultations selon le décret du 14 février 1992. La première consultation prénatale doit avoir lieu avant la fin du 3e mois. Les examens ultérieurs doivent avoir une périodicité mensuelle à partir du 1er jour du 4e mois de grossesse, jusqu'à l'accouchement. Le décret du 14 février 1992 précise que chaque examen doit comporter un examen clinique, une recherche de l'albuminurie et de la glycosurie.

Le premier examen prévoit une détermination des groupes sanguins (ABO, phénotype rhésus complet et Kell) en cas de première grossesse. Dans tous les cas, cet examen donne lieu à : un dépistage de la syphilis (association d'un test non spécifique type VDRL et d'un test spécifique (TPHA ou FTA)), sérologie de la rubéole et de la toxoplasmose (recherche d'anticorps spécifiques) en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise ; une recherche d'anticorps irréguliers à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B ; si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires. Il faut noter qu'à partir du deuxième examen, si l'immunité n'est pas acquise, la sérologie toxoplasmique est répétée tous les mois.

Le quatrième examen réalisé au 6e mois de grossesse prévoit un dépistage de l'antigène HbS et une numération globulaire.

Pour les femmes rhésus négatif ou précédemment transfusées, est ajoutée une recherche d'anticorps irréguliers à l'exclusion des anticorps dirigés contre les

antigènes A et B. Si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires.

Au cours des sixième et septième examens, correspondant aux 8e et 9e mois de grossesse, est effectuée une deuxième détermination du groupe sanguin ABO avec rhésus si nécessaire.

Au cours des 8e et 9e mois de grossesse, pour les femmes rhésus négatif ou précédemment transfusées, une recherche d'anticorps irréguliers est réalisée à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B. Si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires.

Durant la grossesse, des examens non obligatoires sont systématiquement proposés ou recommandés. Ainsi, le dépistage prénatal du sida n'est pas obligatoire mais la proposition par le médecin est devenue obligatoire par la loi n° 93-121 du 27 janvier 1993. Le dépistage du virus de l'hépatite C n'est quant à lui proposé qu'aux femmes à risques (antécédents de transfusion sanguine ou d'administration de produits sanguins, infection à VIH, toxicomanie).

En ce qui concerne l'échographie obstétricale au cours de la grossesse, la loi prévoit la réalisation de trois échographies dont les termes sont actuellement bien définis : entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée pour la première échographie ; entre 20 et 22 semaines d'aménorrhée pour la seconde ; entre 31 et 33 semaines d'aménorrhée pour la troisième.

Il est naturellement possible d'en effectuer d'autres en cas de besoin. Toutes ces échographies sont orientées vers le diagnostic prénatal des malformations fœtales nécessitant une prise en charge fœtale et/ou périnatale.

Aucun autre examen n'est obligatoire durant la grossesse mais un certain nombre sont à recommander ou à connaître : évaluation biologique du risque de la trisomie 21 chez les femmes de plus 38 ans par amniocentèse, électrophorèse de l'hémoglobine en cas d'origine ethnique exposant à un risque de drépanocytose…

Suivi médical du jeune enfant

La loi du 15 juillet 1970, complétée par le décret d'application du 2 mars 1973, institue la délivrance obligatoire de certificat de santé, à l'occasion de certains examens médicaux préventifs dans les 8 premiers jours de la vie, au cours du 9e et au cours du 24e mois de l'enfant. À titre individuel, les certificats de santé de l'enfant permettent de s'assurer que chacun est examiné à titre préventif au moins trois fois entre la naissance et 24 mois.

Ces trois examens font partie des vingt examens médicaux systématiques et obligatoires prévus de 0 à 6 ans : 8 premiers jours de la vie (certificat obligatoire) ; 1er, 2e, 3e, 4e, 5e et 6e mois ; 9e mois (certificat obligatoire) ; 12e, 16e, 20e mois ; 24e mois (certificat obligatoire) ; puis chaque semestre de 2 à 6 ans.

Ces examens sont orientés vers la détection précoce d'anomalies (maladies, déficiences, et infirmités). Ces examens sont assurés par les consultations de PMI ou par les médecins praticiens, généralistes ou pédiatres.

Au-delà de l'âge de 6 ans, le relais est pris par la médecine scolaire.

Période néonatale

Des examens sanguins sont effectués systématiquement dans la première semaine de vie, en général au 3e jour de vie, à la maternité, et plus particulièrement dans les services de néo-natologie pour les nouveau-nés à risque. Ils ont pour but de dépister et de traiter, le plus précocement possible, d'éventuelles maladies telles que la phénylcétonurie[1] (par le test de Guthrie ou par fluorimétrie), l'hypothyroïdie congénitale[2] (dosage de la TSH) et l'hyperplasie congénitale des surrénales. Le dépistage néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie est assuré aujourd'hui de façon systématique. En 1986, le taux de couverture[3] pour la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur, s'élevait à 100 % (Reviron et coll., 1991). Ce résultat paradoxal s'explique entre autres par le fait qu'un enfant né dans une région peut être testé dans une autre. Le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales est devenu systématique depuis 1995 (dosage radio-immunologique de la 17 hydroxyprogestérone).

Les dépistages d'autres maladies telles que la mucoviscidose[4] ou la drépanocytose ne sont pas systématiques dans toutes les régions françaises. Dans certaines régions telles que la Bretagne, on dépiste systématiquement la mucoviscidose. Cette conduite se justifie pour plusieurs raisons, notamment la fréquence particulière de cette affection dans cette région (Le Marec, 2000). Mais, actuellement, aucun programme national n'existe car l'intérêt d'un dépistage précoce n'est pas formellement démontré du fait de l'absence d'une thérapeutique réellement efficace. De même, le dépistage de la drépanocytose[5] est également effectué dans certaines régions telle que l'Île-de-France ou la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur, en raison d'une population migrante et méditerranéenne importante[6] (Le Marec, 2000). Il est également pratiqué aux Antilles et en Guyane depuis 1985. Ces dépistages sont par ailleurs réalisés en métropole pour les nouveau-nés à risque en fonction de l'origine ethnique des parents.

1. L'incidence est d'environ 1/16 000 naissances.
2. La prévalence est d'environ 1/4 000 naissances.
3. Taux de couverture régional = nombre de tests réalisés dans une région dans l'année/nombre de naissances déclarées durant cette année (INSEE) x 100.
4. La prévalence est d'environ 1/2 500 naissances.
5. Fréquence avoisinant les 1/4 000 naissances avec une grande disparité selon les régions (région parisienne : 1/1 100).
6. Ce dépistage demande l'accord écrit préalable des parents.

D'autres dépistages pourraient éventuellement s'ajouter dans l'avenir tels que le dépistage de la leucinose (1/100 000 à 200 000), de la galactosémie (1/50 000 à 150 000), ou de l'homocystinurie (1/300 000). Mais, actuellement, ces pathologies ne répondent pas aux critères retenus pour un dépistage systématique. En revanche, pour les sujets dits « à risque », ces dépistages peuvent devenir systématiques. C'est également le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne et de l'hypercholestérolémie familiale.

En ce qui concerne le dépistage des troubles auditifs, la circulaire ministérielle de 1977 recommande le dépistage néonatal dans la population à risque élevé (enfants sortants de soins intensifs néonatals ou ayant des antécédents familiaux de déficits auditifs ou porteurs d'une anomalie cranio-faciale, par l'étude des réactions à des stimulations sonores calibrées) (Rambaud).

Durant la première semaine de vie du nourrisson, un premier certificat de santé est complété (certificat de santé du 8e jour). Cet examen est programmé à partir du 4e jour de vie du nouveau-né. Cet examen est composé d'un examen général, d'un examen neurologique, de l'étude des fonctions de relations avec l'environnement. Il sert également à vérifier les mesures de puériculture et de pédiatrie préventive et sociale (Rambaud).

Sur le certificat à 8 jours, sont recensés à la fois l'état de santé de l'enfant à la naissance, la réalisation ou non des examens de dépistage des maladies métaboliques vus précédemment et les résultats de l'examen fait au moment du remplissage du certificat.

Ainsi, on peut trouver sur ce certificat :
- un recensement des pathologies de la première semaine : insuffisance respiratoire grave ; état neurologique anormal (l'attitude au repos, les caractères de la motricité spontanée et provoquée, la qualité du cri, l'activité sensorielle, une étude du tonus, un examen des automatismes primaires, un examen des réflexes ostéo-tendineux et des réflexes cutanés plantaires) ; infection ; urgence chirurgicale ; ictère avec exsanguino-transfusion ; autres pathologies ;
- l'examen d'éventuelles anomalies congénitales telles que : une polymalformation ; un spina bifida ; une fente labio-palatine ; une atrésie de l'œsophage ; une réduction de membres ou une absence d'éléments osseux ; une omphalocèle, un gastrochisis ; une hydrocéphalie ; une malformation cardiaque ; une trisomie 21 ; des hanches luxables ; d'autres malformations ;
- un test de l'audition.

En parallèle à ce certificat, est rempli le carnet de santé de l'enfant.

Période entre 1 et 6 mois

De 1 mois à 6 mois, un examen à lieu tous les mois. Entre le premier et le troisième mois, les examens répertoriés sur le carnet de santé ne font état que d'une mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien, d'un examen clinique et d'une analyse du développement psychomoteur de l'enfant.

Le cinquième examen systématique a lieu à 4 mois et il est davantage détaillé dans le carnet de santé. On peut recenser les examens suivants :
• des mesures du poids, de la taille, du segment supérieur et du périmètre crâniens de l'enfant sont effectuées ;
• un examen somatique ;
• une analyse du développement psychomoteur selon les items suivant avec des réponses par « oui » ou « non » : joue avec les mains ; sourire « réponse » ; tourne la tête pour suivre un objet ; attrape un objet qui lui est tendu ; maintenu assis, tient sa tête droite ; sur le ventre, soulève tête et épaules ; sur le ventre, soulève avant-bras ;
• un examen auditif avec l'analyse de la présence ou de l'absence de réaction à des stimuli sonores ;
• un examen de la vue avec l'analyse de la présence ou de l'absence d'un strabisme, d'un nystagmus.

À 5 mois et à 6 mois, les mêmes examens que pour les trois premiers mois (mesure du poids, de la taille et du périmètre crânien, examen clinique et analyse du développement psychomoteur de l'enfant) sont réalisés.

Période de 6 à 12 mois

Le premier examen de l'enfant au-delà de 6 mois est celui des 9 mois qui donne lieu au remplissage du second certificat obligatoire.

Le but de l'examen du neuvième mois est d'apprécier l'évolution de la croissance et du développement psychomoteur de l'enfant, de rechercher des malformations ou des anomalies non détectées aux examens précédents, de dépister des anomalies neurologiques et notamment sensorielles et de vérifier que les vaccinations obligatoires ont bien été appliquées (Roussey).

Ainsi, on recense à partir du carnet de santé, les examens suivants :
• une mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien, du segment supérieur, et de la corpulence (P/T^2). Les chiffres retrouvés sont reportés sur les courbes de croissance du carnet de santé, ce qui permet de déceler rapidement une anomalie au niveau de la vitesse de croissance de l'enfant. La mesure du périmètre crânien est importante car elle reflète le développement du cerveau ;
• un examen somatique ;
• un examen du développement psychomoteur selon les items suivants : tient sans appui ; tient debout sans appui ; réagit à son prénom ; répète une syllabe (ou associe deux syllabes) ; se déplace ; saisit un objet avec participation du pouce ;
• un examen auditif avec l'analyse de la présence ou de l'absence de réaction à des stimuli sonores. À cet âge, le type de surdité qui peut être dépisté est une surdité de perception, c'est-à-dire une anomalie congénitale de l'oreille interne. La circulaire ministérielle de 1977 recommande l'emploi de jouets sonores pour le dépistage de troubles auditifs ;

• un examen de la vue avec l'analyse de la présence ou de l'absence d'un strabisme et d'un nystagmus ;
• éventuellement, des examens complémentaires sont réalisés : évaluation qualitative de l'acuité visuelle, évaluation qualitative de l'acuité auditive.

Le certificat obligatoire qui est complété lors de la visite rappelle les antécédents de l'enfant, c'est-à-dire la présence ou non : de maladies infectieuses graves ; d'un ictère supérieur à 8 jours ou récidivant ; d'affections ORL récidivantes ; d'affections broncho-pulmonaires répétées ; de diarrhées chroniques ; de vomissements répétés persistants ; de convulsions ; d'infections urinaires ; de troubles importants du sommeil ; d'anorexie ; d'intervention chirurgicale ; d'accidents ou d'intoxications ; d'eczéma constitutionnel ; et éventuellement d'autres antécédents.

Ce certificat rappelle également les affections invalidantes actuelles telles que la présence ou non : d'un spina bifida, méningocèle ; d'hydrocéphalie ; de malformations congénitales du système nerveux et de l'œil ; de malformations congénitales de l'appareil circulatoire ; de malformations congénitales de l'appareil respiratoire ; de malformations congénitales de l'appareil digestif ; de malformations congénitales de l'appareil génital ; de malformations congénitales de l'appareil urinaire ; d'un bec-de-lièvre, fente palatine ; de pieds bots ; de dysplasie de la hanche ; d'autres malformations congénitales ostéo-articulaires ; de trisomie 21 (mongolisme) ; d'autres malformations congénitales multiples ; d'infirmité motrice cérébrale ; d'un retard important du développement neuropsychologique ; de troubles de l'audition ; de troubles de la vision ; de myxœdème et hypothyroïdie ; d'un retard statural important ; de séquelles d'accident ; d'un rachitisme ; d'anémie ferriprive ; d'angiomes.

Un examen est prévu à 12 mois identique à ceux effectués de 1 à 3 mois et à 5 et 6 mois à savoir une mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien, un examen clinique et une analyse du développement psychomoteur de l'enfant.

De 12 mois à 18 mois

De même qu'à 12 mois, un examen est réalisé à 16 et 20 mois au cours duquel le médecin mesure le poids de l'enfant, sa taille, son périmètre crânien, puis réalise un examen clinique et analyse le développement psychomoteur de l'enfant.

Parallèlement aux examens prévus par le carnet de santé, des bilans de santé sont réalisés pour les enfants du régime général à Paris et en Île-de-France (les bilans de santé de l'enfant, CPAM de Paris). En plus des enfants affiliés au régime général, certains enfants en situation de précarité sont vus. Ces derniers, dont les parents sont bénéficiaires du RMI ou de l'API, sont recrutés selon une liste fournie par la CAF.

Les examens sont réalisés pour deux tranches d'âge : entre 12 et 18 mois et entre 3,5 ans et 4,5 ans. La répartition des enfants selon ces tranches d'âges est

de 50/50. Ces bilans sont réalisés pour tous les enfants se présentant au centre. Tous les parents habitant à Paris reçoivent une invitation lorsque l'enfant atteint 8 mois. Depuis août 1998, ces courriers sont également adressés à tous les enfants des bénéficiaires du RMI et de l'API des départements 75, 91, 93, 94 et 95. Parallèlement, le centre accueille d'autres enfants d'Île-de-France à la demande spontanée des parents ou sur la demande des médecins traitants ou des centres de PMI.

Le bilan de santé dure 3 heures 30. Un bilan très approfondi est réalisé selon un protocole d'examen fixe et adapté aux deux âges. Ce bilan comporte :
- un examen clinique réalisé par différents spécialistes (ORL, ophtalmologue, pédiatre, stomatologue, psychologue) ;
- des examens de laboratoire (NFS, ferritinémie, examen des urines...) ;
- des examens spécialisés : audiométrie tonale, examen de la vision... ;
- d'autres examens ne sont réalisés qu'en cas de demande d'un spécialiste (radiographie, électrophorèse de l'hémoglobine...).

Le deuxième objectif de ces examens de santé est de réaliser des études épidémiologiques afin de dégager des facteurs de risque et de diffuser ces informations.

Ces bilans de santé sur Paris touchent 15 000 enfants sur Paris et l'Île-de-France par an, soit environ 17 % des enfants de la ville de Paris et 2 % de la région Île-de-France (entretien avec un médecin du centre de bilans de santé de l'enfant de Paris).

Il existe peu d'autres centres de bilan de santé ; le seul autre centre ayant une activité similaire, mais avec une intensité plus faible se trouve à Clichy en région parisienne. Il existe un autre centre à Bobigny, mais davantage orienté sur les enfants de plus de 6 ans et en situation précaire. À Nancy, un centre réalise des bilans de santé le plus souvent familiaux qui concernent des enfants plus âgés.

Les études effectuées à partir des bilans de santé de la CPAM de Paris permettent de déterminer les causes des défauts de prévention chez les enfants : une diminution de la surveillance médicale après l'âge de 2 ans ; une carence de connaissances élémentaires en puériculture des mères ; une ignorance des facteurs de risque familiaux ; le problème des familles parisiennes d'autres cultures.

De 18 mois à 24 mois

L'examen du 24e mois donne lieu à la rédaction du troisième certificat médical obligatoire.

À cet âge, il y a, comme aux précédents examens :
- une mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien, du segment supérieur, de la corpulence (P/T^2), du périmètre thoracique et enfin un comptage du nombre de dents ;

- un examen somatique ;
- un examen du développement psychomoteur afin d'analyser la motricité globale, la motricité fine, le langage, la sociabilité… selon les items suivants : marche acquise ; se relève seul ; associe deux mots ; imite un trait ; obéit à un ordre simple ; nomme au moins une image ; superpose des objets (cubes).

Le certificat du 24e mois recense les antécédents de l'enfant depuis le 9e mois tels que : des maladies infectieuses graves ; des affections ORL récidivantes ; des affections broncho-pulmonaires répétées ; des diarrhées chroniques ; des convulsions ; des infections urinaires ; des troubles du comportement (troubles importants du sommeil, anorexie, autre troubles du comportement) ; des interventions chirurgicales ; des accidents ou des intoxications ; de l'eczéma constitutionnel ; d'autres antécédents.

De même qu'au 9e mois, on recense les affections invalidantes : un spina bifida, méningocèle ; une hydrocéphalie ; des malformations congénitales du système nerveux et de l'œil ; des malformations congénitales de l'appareil circulatoire ; des malformations congénitales de l'appareil respiratoire ; des malformations congénitales de l'appareil digestif ; des malformations congénitales de l'appareil génital ; des malformations congénitales de l'appareil urinaire ; un bec-de-lièvre, fente palatine ; des pieds bots ; une dysplasie de la hanche ; d'autres malformations congénitales ostéo-articulaires ; trisomie 21 ; d'autres malformations congénitales multiples ; une infirmité motrice cérébrale ; une arriération mentale profonde ; une débilité mentale ; des troubles de l'audition ; des troubles de la vision ; des tumeurs et hémopathies malignes ; d'autres hémopathies ; une mucoviscidose ; du diabète ; d'autres troubles du métabolisme ; un myxœdème et une hypothyroïdie ; un retard statural important ; des séquelles d'accident ; du rachitisme ; une anémie ferriprive ; des angiomes…

Au cours de l'examen du 24e mois, on note également la réalisation :
- d'un examen auditif avec l'analyse de la présence ou de l'absence de réaction à un stimuli sonore ;
- d'un examen de la vue avec l'analyse de la présence ou de l'absence d'un strabisme, d'un nystagmus.

L'évaluation qualitative de l'acuité visuelle et de l'acuité auditive est effectuée, si cela n'a pas été fait, à l'examen des 9 mois.

Réalisation des examens de santé obligatoires

Une étude a été menée en 1992 sur le bilan des certificats de santé (Senecal et coll., 1993). Pour cela les auteurs se sont appuyés sur les statistiques publiées par le ministère de la Santé et les ont complétées par des renseignements fournis par les services de PMI des DDASS.

Le taux de couverture est de 93 % pour le premier certificat, de 71 % pour le deuxième et de 67 % pour le troisième. Ces résultats sont pratiquement

identiques suivant les années mais très inégaux suivant les départements (tableau I).

Tableau I : Taux de réalisation (%) des certificats de santé obligatoires (Senecal et coll., 1993)

	1er certificat		2e certificat		3e certificat	
Départements	1989	1990	1989	1990	1989	1990
Moyenne	93,1	93,3	71,2	71,2	65,0	67,2
Alpes-de-Haute-Provence	93,4	95,6	94,0	93,0	93,9	93,6
Indre-et-Loire	95,4	95,3	90,0	89,0	90,4	85,9
Jura	99,5	94,5	93,2	83,5	90,0	84,6
Meurthe-et-Moselle	95,7	97,2	93,2	92,0	89,9	90,4
Nièvre	95,7	97,0	92,0	93,8	79,2	85,0
Haut-Rhin	96,9	100,0	91,0	89,6	84,3	87,3
Haute-Vienne	97,4	97,5	90,0	89,2	96,0	80,8
Seine-Maritime	96,6	97,7	50,1	61,1	48,4	54,1
Ille-et-Vilaine	-	96,1	-	79,2	-	87,8
Rhône	65,6	64,0	37,4	40,9	38,6	39,8
Gers	65,2	62,5	45,1	42,0	45,9	42,9
Loire-Atlantique	51,8	51,2	44,5	48,8	41,5	45,2
Guadeloupe	88,1	94,3	33,0	54,9	21,4	25,1
Martinique	83,5	97,8	15,7	19,3	10,2	21,0
Guyane	42,5	47,9	23,7	48,6	12,5	23,6
Paris	94,8	95,3	59,4	59,6	48,7	48,1

Une enquête plus récente a été effectuée en 2000 auprès des médecins chefs de PMI des 97 départements français (Senecal, 2001). Cette enquête a montré des taux de couverture de la population, proches de ceux précédemment cités, à savoir 94 % pour le premier certificat, 71 % pour le second certificat et 66 % pour le certificat à 24 mois.

Des inégalités départementales persistent, puisque 69 départements ont un taux de couverture de 95 % et plus, 17 un taux de 90 % à 94 %, 6 de 85 % à 89 % et 8 un taux inférieur à 85 %.

Si l'on se réfère à des statistiques plus récentes fournies par le ministère de l'Emploi et de la Solidarité, on retrouve des chiffres très similaires mais un peu inférieurs pour les certificats à 9 mois (65 %) et à 24 mois (60 %) (Annuaire des statistiques sanitaires et sociales, 1998).

Selon l'étude menée en 1992, en 1990, le premier certificat était rempli par un pédiatre dans 90 % des cas, ce qui est logique puisqu'il est généralement

rempli à la maternité d'accouchement. Le taux des examens pratiqués par un pédiatre diminue ensuite régulièrement, de 90 % au premier examen à 43 % à 9 mois, puis à 38 % à 24 mois. Il s'agit de chiffres moyens et les différences sont grandes entre les départements, allant de 20 % à 76 % pour le certificat à 9 mois, et de 10 % à 70 % à 24 mois.

Selon l'enquête menée en 2000, on observe une augmentation du taux de remplissage des certificats par les pédiatres : ce taux est passé à 93 % en 1992 à 95,2 % en 1995. En revanche, le taux de remplissage des deuxième et troisième certificats par les pédiatres reste stable depuis 1990, autour de 48 % pour le deuxième certificat et 41 % pour le troisième.

Ces statistiques sous-estiment les taux réels de réalisation des certificats. En effet, pour recevoir les allocations familiales, il suffit que ces certificats soient renvoyés aux allocations familiales, au sein desquelles il est plus difficile d'obtenir des statistiques (Rambaud).

La copie du certificat n'est pas toujours envoyée à la CPAM (Entretien avec un médecin du centre de bilans de santé de l'enfant de Paris).

La circulaire ministérielle de 1977 recommande le dépistage néonatal des troubles auditifs dans la population à risque élevé. Or 50 % des enfants ayant un déficit auditif sévère ou profond ne font pas partie de cette population et échappent de ce fait à ce dépistage orienté. Ces déficits sont actuellement diagnostiqués à un âge proche de 3 ans, entraînant une prise en charge tardive (Revue Prescrire, 1995).

De 24 mois à 6 ans

D'après le carnet de santé, la surveillance médicale de 2 à 6 ans, comprend un examen semestriel. Cette période est marquée par deux « temps forts » : bilan entre 3 et 4 ans et entre 5 et 6 ans. Ces deux bilans incluent un examen somatique, un examen de l'état dentaire, de l'audition, de la vision et l'analyse du développement psychomoteur.

À 30 mois et à 36 mois, un examen rapide est réalisé et reporté sur le carnet de santé. Après avoir pesé l'enfant, sont réalisés les mesures de taille, du périmètre crânien puis un examen clinique et une analyse du développement psychomoteur.

L'examen qui a lieu entre 3 et 4 ans constitue le premier temps fort de cette période. Au cours de cette visite, le médecin réalise :

- un examen auditif ;
- un examen oculaire ;
- un examen de la cavité buccale.

Il vérifie également l'absence de troubles du sommeil et prend les mensurations de l'enfant (poids, taille, segment supérieur, corpulence (P/T^2).

Au cours de ce bilan, un examen somatique est effectué avec mesure de la tension artérielle.

L'examen psychomoteur se fait selon cinq items :
- la sociabilité (enlève un vêtement, joue en groupe) ;
- le langage de l'enfant (dit son nom, dit son sexe, connaît trois couleurs, fait une phrase) ;
- la motricité globale (lance une balle, saute en avant, tient sur un pied) ;
- la motricité fine (boutonne sur lui, trace un trait vertical, copie un cercle, bonhomme trois parties) ;
- la propreté de l'enfant (diurne et nocturne).

Entre 4 et 5 ans, les examens semestriels sont identiques à ceux conduits entre 30 et 36 mois.

L'examen constituant le second temps fort de cette période est effectué entre 5 et 6 ans. Cet examen ressemble fortement à celui conduit entre 3 et 4 ans, avec en plus un examen de la statique vertébrale (courbure anormale, raideur segmentaire).

L'examen du développement psychomoteur s'établit selon les éléments suivants avec des réponses en « oui » ou « non » : marche talon-pointe avant ; marionnettes ; attrape une balle qui rebondit ; compte treize cubes ou jetons ; répète une phrase de douze syllabes ; décrit une image ; exécute une consigne ; distingue : matin, soir, après-midi ; montre le dessus, le dessous ; copie un carré, un losange, des boucles ; latéralité (main, œil, pied : droite : gauche ou mal fixée) ; comportement global : autonomie, spontanéité, capacité d'attention).

Parallèlement aux examens prévus par le carnet de santé, des bilans de santé sont réalisés pour les enfants du régime général sur Paris et en Île-de-France. Ces bilans ont été décrits précédemment. Ils concernent les tranches d'âge 12-18 mois et 3 ans et demi à 4 ans et demi. Le bilan effectué à 4 ans est très similaire à ce qui est fait à la tranche d'âge 12-18 mois et comprend également un dépistage des inadaptations sociales.

Réalisation des examens de santé obligatoires

Jusqu'à l'avant-dernière année de maternelle, les examens sont réalisés sous la responsabilité des PMI. Plusieurs examens doivent être théoriquement effectués dans les PMI. En pratique, elles réalisent surtout le bilan à 4 ans, faute de moyens. Il y a une grande disparité des examens réalisés selon les régions, tant dans le nombre d'examens que dans le contenu de l'examen, standardisés dans certaines PMI, beaucoup moins dans d'autres. Par ailleurs, ce sont théoriquement des pédiatres qui réalisent les examens dans les PMI, alors qu'en pratique ce sont souvent des médecins généralistes (entretien avec un médecin scolaire). En 1989, le bilan des 4 ans concernait seulement 35 % des enfants en Haute-Garonne (Granier de Lilliac, 1990).

Deux études ont été menées dans le département de la Marne entre 1986 et 1988 sur les examens de santé de l'enfant de 3-4 ans en école maternelle par la PMI. En ce qui concerne la couverture géographique de ce bilan, il ressort de ces études que les équipes de PMI effectuent les visites médicales dans toutes les écoles publiques ainsi que dans quelques écoles privées du département. Ainsi, plus de 90 % des enfants de 3-4 ans scolarisés en bénéficient (Marchand et coll., 1991).

Une étude a été réalisée en 1988 sur le dépistage des troubles visuels par les services de PMI (Juif et coll., 1989). Sur 97 départements, 92 (94 %) effectuent un dépistage des troubles visuels. Ce dépistage est fait à des âges différents selon les départements, la plupart du temps pendant le bilan des 3-4 ans. Dans 83 % des cas, cet examen est réalisé par une infirmière ou une puéricultrice. Les méthodes de dépistage utilisées sont l'acuité visuelle de loin (100 %), l'acuité visuelle de près (47 %), la motilité oculaire (52 %), un examen sous écran (25 %).

Des études épidémiologiques ont été réalisées à partir des résultats des bilans de santé de l'enfant effectués à la CPAM de Paris : on constate une très nette diminution du suivi médical systématique au-delà de 2 ans. En effet, l'activité des centres de PMI diminue très nettement pour les enfants de ces âges. De plus, les mères consultent peu leur médecin alors que la législation de protection infantile prévoit une surveillance semestrielle jusqu'à 6 ans.

Les études épidémiologiques effectuées par le centre des bilans de santé de Paris montrent que la fréquence de certaines pathologies augmente d'un facteur 2 ou 3 entre les âges de 2 ans et de 4 ans :
- les otites séreuses et les troubles de l'audition ;
- les troubles psychologiques, notamment les troubles du langage ;
- les surcharges pondérales.

Suivi médical après 6 ans

À partir de cet âge, le relais est pris par la médecine scolaire. La médecine scolaire réalise des bilans de santé à trois âges clés de l'enfant.

Un bilan obligatoire a lieu vers 5-6 ans, au moment de l'entrée à l'école primaire. Un autre se déroule à la fin de l'enseignement primaire ou à l'entrée en secondaire, vers 10-11 ans, puis un dernier bilan est fait en classe de troisième.

Bilan des 6 ans

Un premier bilan de santé se déroule vers l'âge de 5-6 ans. Il est obligatoire et réalisé en présence des parents (art. L-191 du Code de la santé publique). Ce bilan s'adresse à tous les enfants scolarisés en grande section de maternelle. Il

est réalisé par le service de promotion de la santé en faveur des élèves, avec les médecins et les infirmières scolaires. Il complète les bilans réalisés par les services de PMI avant l'âge de 6 ans. Il permet d'apprécier l'état de santé global de l'enfant et vise à prévenir les inadaptations scolaires qui pourraient résulter de handicaps (troubles sensoriels, troubles du langage, difficultés motrices, troubles du comportement). Il comporte quatre axes d'évaluation (développement social, somatique, psychomoteur et cognitif).

À l'occasion de ce bilan, il est prévu de faire un dépistage des troubles sensoriels par un examen audiométrique, un examen de l'acuité visuelle de loin, un dépistage de l'hypermétropie, l'étude de la capacité de convergence, de la capacité de poursuite, un dépistage de l'hétérophorie avec recherche d'un strabisme, l'étude de la vision des couleurs et l'étude de la vision binoculaire s'il n'a pas eu lieu auparavant (par exemple, au bilan s'effectuant à l'entrée de la maternelle).

L'examen somatique est le plus complet possible, avec étude de la croissance staturo-pondérale, de l'état dentaire, de la statique vertébrale, de l'appareil cardio-vasculaire, de la sphère ORL, des organes génitaux externes et du stade pubertaire.

Le bilan psychomoteur permet d'établir des critères du développement psychomoteur de l'enfant par l'étude de la motricité globale et de l'équilibre, de l'orientation temporo-spatiale et de la latéralité ; de la coordination, de la motricité fine et du niveau grapho-perceptif et moteur ; de l'élocution, du langage spontané, de la mémorisation immédiate ; du comportement de l'enfant.

Le bilan du langage est récent et permet l'étude du développement cognitif de l'enfant.

De 6 ans à 16 ans

Un second bilan de santé concerne l'entrée dans l'enseignement secondaire vers 10-11 ans. Il est réalisé notamment dans les zones et les réseaux d'éducation prioritaire.

Le dernier bilan est effectué en classe de troisième. Il est effectué dans le cadre de la réglementation d'hygiène et de sécurité du Code du travail dont l'objectif est de donner un avis sur l'aptitude du jeune mineur à travailler sur des machines dangereuses.

Réalisation des examens de santé obligatoires

La visite obligatoire avant le passage en CP devrait être systématiquement réalisée par la médecine scolaire (bilan des 6 ans). En fait, cette visite n'est pas toujours faite car les moyens sont dépassés (chaque médecin scolaire devrait

voir 2 000 enfants). De plus, il n'y a pas de référentiel sur le contenu et la validité des examens réalisés et les dépistages se font souvent de façon très sommaire. Des travaux sont en cours pour parvenir à la standardisation des bilans réalisés (Tursz et Romano, 1997).

Le bilan des 6 ans est réalisé dans 80 % à 100 % des cas selon les PMI (Professionnels de l'enfance, 2000). Par exemple, le bilan des 6 ans a été réalisé dans 80 % des cas en Seine-Saint-Denis en 1996-97, 59 % des cas dans le Val-de-Marne, 83 % en Seine-et-Marne alors que des anomalies avaient été détectées et concernaient de 20 % à 34 % des élèves dans ces mêmes départements. Certains enfants sont vus deux fois, en maternelle et à l'école primaire, d'autres jamais (Tursz et Romano, 1997).

Une enquête postale par questionnaires autoadministrés a été réalisée auprès de médecins scolaires en poste dans huit académies (Danzon et coll., 1998). Sur les 212 questionnaires envoyés, 162 médecins ont répondu. Le bilan des 6 ans a été cité comme étant une priorité départementale par 87 % des médecins interrogés. Près de 80 % (77 %) des médecins interrogés font ce bilan à tous les enfants (82 % lorsque c'est une priorité départementale, 58 % dans le cas contraire). Cependant, on constate une grande variabilité des pratiques selon les départements. Dans certaines académies, seulement 45 % des médecins disent faire ce bilan systématiquement. Le caractère systématique du bilan de 6 ans est remis en question par 15 % des médecins interrogés. Les opinions sur ce sujet varient beaucoup selon que le bilan de 6 ans est ou n'est pas cité comme une priorité départementale (plus de remise en question si le bilan n'est pas cité comme une priorité).

Une étude réalisée par EVAL en 1995 a porté sur l'utilité et le contenu de la médecine scolaire, notamment en ce qui concerne les bilans systématiques d'examens médicaux (Eval, 1995). Pour cela ont été réalisés : des interviews d'experts ; une enquête par questionnaires auprès de personnels de la médecine scolaire de l'académie de Bordeaux.

Le caractère obligatoire du bilan de santé à 6 ans n'a pas été remis en cause. En revanche, les experts interrogés considèrent que le contenu de ce bilan devrait être réorganisé, afin de ne pas refaire ce qui a été fait auparavant. En effet, la majorité des enfants bénéficient de soins satisfaisants et n'ont pas besoin de ce bilan. En revanche, dans la fraction des enfants qui n'en bénéficient pas, on trouve les enfants ayant de très gros problèmes. L'étape fondamentale du bilan à 6 ans devrait être une vérification systématique du carnet de santé : absence ou non du remplissage ; mise à jour des vaccinations ; réalisation des examens des stades de développement des enfants ; remplissage des courbes staturo-pondérales.

D'après les conclusions de cette étude, l'intérêt des dépistages systématiques réalisés lors des deux derniers bilans à 10-11 ans et 15-16 ans est remis en

question. Les visites systématiques, lors d'une orientation vers une filière professionnelle relèvent plutôt de compétences proches de la médecine du travail.

Stéphane Bouée, Sandrine Coulomb
Société CEMKA-EVAL, Bourg-La-Reine

BIBLIOGRAPHIE

Annuaire des statistiques sanitaires et sociales. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, 1998

DANZON A, QUELIER C, MAITROT C, CARVALHO J. Santé à l'école primaire et partenariat médecin de l'Éducation nationale-enseignant : à propos de 2 enquêtes réalisées par des médecins de l'Éducation nationale en formation. *Santé Publique* 1998, **10** : 289-302

EVAL. Etude de perception sur les pratiques de promotion de la santé en faveur des élèves dans l'Académie de Bordeaux. 1995

GRANIER DE LILLIAC AM. L'Enfant déficient auditif de la naissance à l'âge de 6 ans. Thèse pour le doctorat en médecine. 1990

JUIF R, PAGAND A, ARNOULD V. Le dépistage visuel en France : enquête sur le dépistage des troubles visuels par les services de PMI. *Point santé enfance* 1989, **18** : 6-9

LE MAREC B. Erreurs innées du métabolisme. Document consultable sur le site http ://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/erreurs-metabolisme.htm (dernière mise à jour mars 2000)

MARCHAND AC, BECK MF, FRANCART G. Les examens de santé de l'enfant en école maternelle. Apport épidémiologique et évaluation. *Santé Publique* 1991, **3-4** : 55-60

Professionnels de l'enfance, numéro spécial sur les bilans de l'enfant, nov-déc 2000

RAMBAUD P. Examen du nouveau-né dans la première semaine : techniques et objectifs. Document consultable sur le site http ://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/neonat/EXNNE/Exnntext.html

REVIRON D, AUQUIER P, GIUSIANO B et coll. Contrôle et optimisation du dépistage néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie. *In* : Examen de santé de l'enfant et de l'adolescent. *Santé Publique* 1991, **3-4** : 49-116

Revue Prescrire, 1995, **15**, 157 : 848-850

ROUSSEY M. L'enfant de la naissance à 5 ans. Document consultable sur le site http ://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/naissance-5ans.htm

SENECAL J, ROUSSEY M, MORELLEC J, MEYER C. Les certificats de santé : 20 ans d'application. *Le Concours Médical* 1993 : 115-123

SENECAL J. Les certificats médicaux obligatoires de la première enfance. *Le Concours Médical* 2001 : 2581-2585

TURSZ A, ROMANO MC. La santé des enfants, la santé scolaire : une réponse et un dispositif appropriés ? *Actualités et Dossiers en Santé Publique* 1997, **21** : 2-7

Approche de la santé mentale des enfants en milieu scolaire

La santé des enfants figure parmi les dix priorités en santé publique établies par les Conférences nationales de santé.

La politique de santé en faveur des élèves édictée récemment par le ministre de l'Éducation nationale souligne et explicite la mission de promotion de la santé de l'Éducation nationale ; plus précisément est abordée sa responsabilité « dans le suivi de la santé des élèves dès lors que les problèmes de santé ou des carences en soins sont susceptibles d'engendrer des difficultés d'apprentissage ou de mettre les élèves en situation d'échec scolaire » (extrait du Bulletin officiel du ministère de l'Éducation nationale, Anonyme, 2001).

La promotion de la santé mentale « vise à favoriser le bien être physique, mental et social des élèves et à détecter précocement les difficultés susceptibles d'entraver la scolarité. Par ailleurs, l'Éducation nationale contribue en liaison avec la Direction générale de la santé à la mission d'observation et de veille épidémiologique ».

Tursz (2001) rappelle que beaucoup de pédiatres ont le sentiment que les troubles émotionnels et du comportement constituent une large part des raisons profondes de recours aux soins dans leur clientèle. Pourtant, bien souvent, les pédiatres ignorent la magnitude du problème, de même que les facteurs de risque des troubles mentaux de l'enfant, ou la nature, la disponibilité et l'efficacité des services appropriés.

Il faut en effet souligner l'absence de données sur la santé mentale des enfants dans notre pays (Casadebaig et Kovess, 1998) alors que des informations substantielles sur la santé des adolescents sont disponibles grâce aux travaux de l'équipe Inserm de Marie Choquet.

De fait, il existe des données de santé (essentiellement sur la vaccination) concernant les enfants jusqu'à l'âge de 6 ans issues de l'exploitation des certificats de santé du 24e mois et à partir des enquêtes périodiques par sondage dans les écoles, effectuées tous les deux ans environ lors du premier bilan scolaire à 5-6 ans. En revanche, il n'existe pas d'état des lieux sur la santé des enfants entre 6 et 11 ans ; seules quelques études ponctuelles ont été publiées concernant la santé mentale, la qualité de vie ou la santé buccodentaire dans cette tranche d'âge. Aucune enquête d'envergure nationale n'a été mise en œuvre jusqu'à présent pour mesurer les différentes dimensions de la santé physique et mentale.

Pour évaluer la santé mentale des enfants, il existe un consensus sur la nécessité d'utiliser plusieurs sources et surtout d'évaluer directement l'enfant. En effet, l'enfant identifie mieux que l'adulte ses problèmes intériorisés comme l'anxiété et la dépression. C'est pourquoi l'information apportée par l'enfant est nécessaire. Toutefois, cette approche n'est pas suffisante. En effet, les informations recueillies par les instruments standardisés dépendent entièrement de l'informateur qui les fournit. Le point de vue de cet informateur, quel qu'il soit, doit être combiné à celui d'autres informateurs pour que l'évaluation de la santé mentale d'un enfant soit relativement complète (Achenbach et coll., 1987 ; Bird et coll., 1992 ; Jensen et coll., 1999). Les parents identifient systématiquement davantage de problèmes que les enfants. Les enseignants ne rapportent généralement pas les mêmes problèmes que les parents, car les comportements de l'enfant changent avec le contexte (Costello et coll., 1988). De façon générale, les adultes tendent à percevoir les problèmes de comportement. Le point de vue de l'enseignant a été généralement privilégié par rapport à celui du parent, car il a été considéré comme probablement moins biaisé, par la désirabilité sociale, qui est toujours un facteur limitant pour les instruments d'évaluation de la santé mentale. En revanche, c'est en général auprès des parents que sont évalués les principaux facteurs de risque pour la santé mentale et la santé physique de l'enfant.

Instruments de mesure de la santé mentale des jeunes

Les instruments existants qui s'adressent à l'enfant sont des guides d'entrevue semi-structurés et structurés. Les principaux guides d'entrevue semi-structurés sont le *Kiddie-Sads* (K-Sads), le *Interview schedule for children* (ISC), et le *Diagnostic interview for children and adolescent*. Ces instruments ne répondent pas aux critères suggérant qu'une entrevue hautement structurée est essentielle afin de réduire la variance liée à l'interviewer, l'information et le critère.

Les guides d'entrevue structurés sont essentiellement représentés par les différentes versions du *Diagnostic interview schedule for children*, le DISC, le DISC-R et le DISC-2. Cependant, ces questionnaires utilisent une approche élaborée auprès des adultes. Ils impliquent des questions caractérisées par la complexité des structures grammaticales et des concepts. Une étude sur la compréhension des questions du DISC-2.25 par les enfants de 9 à 11 ans (n = 240) (Breton et coll., 1995) montre que les enfants de ce groupe d'âge ont une capacité limitée à comprendre les questions longues, les concepts de durée et les structures grammaticales complexes.

La fidélité test-retest de ce type d'instrument n'est pas très élevée chez les adolescents (9 à 17 ans) en population (DISC-2.1 ; n = 375 ; kappas = 0,23 à 0,86 selon le diagnostic) et diminue considérablement plus l'enfant est jeune (Edelbrock et coll., 1985 ; Schwab-Stone et coll., 1994). Utilisant le DISC, Edelbrock et coll. (1985) rapportent des coefficients de corrélation intraclasse

de 0,60 chez les jeunes de 10 à 13 ans (n = 87) et de 0,43 chez les enfants de 6 à 9 ans (n = 70). Schwab-Stone et coll. (1994) ayant utilisé le DISC-R auprès de 109 enfants de 6 à 11 ans concluaient que « les entrevues hautement structurées ne sont peut-être pas appropriées auprès des enfants du primaire » (kappas test-retest = 0,00 à 0,56). Il a été suggéré que l'immaturité cognitive des enfants de moins de 12 ans peut expliquer l'instabilité de leurs réponses à ces questionnaires.

Test « Dominique interactif »

Certaines théories cognitives suggèrent que la combinaison de stimuli visuels et auditifs améliore le traitement de l'information et, indirectement, la compréhension des concepts verbaux comparativement à la présentation indépendante de stimuli visuels ou auditifs. Traditionnellement, l'image a été utilisée comme moyen d'évaluation de l'enfant dans le domaine de l'éducation et de la psychologie. Il est reconnu que cette approche augmente l'attention de l'enfant sur la tâche, sa compréhension et stimule son intérêt. Elle a été utilisée pour mesurer les stades du développement intellectuel, ou comme test projectif.

Toujours selon les travaux des cognitivistes sur le développement de l'intelligence, avant 11-13 ans les enfants ne sont pas encore capables d'évaluer les aspects temporels qui font partie intégrante des critères développés dans les classifications récentes (fréquence, durée, âge de début des troubles). Aussi il est recommandé de n'étudier que la présence actuelle des symptômes.

Présentation du test

Les premiers travaux (Valla et coll., 1994a, 1997) ont abouti à la mise au point d'une version papier du « Dominique » qui a servi de point de départ au logiciel du « Dominique interactif ». La version papier est une bande dessinée constituée de deux cahiers contenant une centaine de dessins. Plusieurs versions successives ont été réalisées pour améliorer l'instrument. La version papier du « Dominique » présente les comportements et les réactions d'un jeune personnage, nommé Dominique, dans des situations de la vie des enfants, à la maison, à l'école et avec d'autres enfants. Les réactions de Dominique sont normales ou non. Huit dessins montrent des enfants heureux, ayant des réactions positives. Les réactions anormales concernent les problèmes de santé mentale les plus fréquents. L'enfant évalué doit dire si oui ou non il s'identifie à Dominique. La feuille réponse est précodée. Le « Dominique » n'est pas un test projectif. En effet, il illustre le contenu abstrait des symptômes décrits dans le DSM-III-R à l'aide de situations réelles. Les situations sont précises, ce qui laisse peu de place à l'interprétation. L'instrument est simple et facile à utiliser. Son acceptabilité est accrue par la présentation sous forme de bande dessinée et la rapidité d'administration (20 min environ).

Les développements récents dans le domaine de l'informatique ont permis ensuite l'application de l'approche multimédia. Cette approche (multimédia) est largement utilisée dans le domaine de l'éducation. La possibilité de combiner l'image, la visualisation de la question écrite et le son, ainsi que l'interaction entre l'enfant et l'ordinateur font du « Dominique interactif » une méthode d'évaluation entièrement nouvelle.

Le « Dominique interactif » est une bande dessinée interactive multimédia constituée par des dessins en couleurs et des questions transmises par un système vocal. Il s'adresse aux enfants de 6 à 11 ans inclus. Ce questionnaire est autoadministré et offre une grande simplicité d'utilisation. La combinaison d'images et de sons ainsi que l'interaction entre l'enfant et l'ordinateur s'avèrent capables de susciter des réponses pertinentes à des situations spécifiques.

Il présente les avantages suivants : fournir une évaluation indépendante de toute interprétation ou jugement de la part de l'évaluateur, par la suppression de toute intervention entre les réactions de l'enfant et le résultat final ; assurer la comparabilité des évaluations par l'application des mêmes critères de façon identique à tous les enfants ; faciliter la compréhension exacte, par les enfants de 6 ans, du comportement visé, grâce à l'utilisation du multimédia (image et son), tout en respectant leurs limites cognitives ; susciter l'intérêt des enfants à poursuivre, au lieu de souhaiter que l'évaluation se termine le plus vite possible ; augmenter l'implication des enfants parce que l'interactivité leur permet de jouer un rôle actif, ce qui améliore l'authenticité de leurs réactions ; améliorer la fiabilité des réponses, car les enfants ont moins tendance à donner des réponses socialement désirables à un ordinateur qu'à un(e) interviewer. Cet instrument utilise un médium efficace, le dessin, pour aller chercher le vécu émotif des enfants, en particulier la dépression et l'anxiété, alors que souvent seuls les comportements dérangeants sont identifiés. Il offre une grande facilité, une grande rapidité et une grande simplicité d'utilisation grâce à son caractère autoadministré et au traitement automatique de l'information recueillie. Il présente immédiatement le résultat de l'évaluation au moyen de scores obtenus aux sept problèmes de santé mentale évalués par le « Dominique interactif ». Les scores à l'ensemble des troubles intériorisés (dépression, anxiété généralisée, angoisse de séparation, phobie simple) et extériorisés (hyperactivité et troubles de l'attention, opposition, trouble des conduites) fournissent des indications sur la nature des symptômes.

Une brève introduction explique à l'enfant comment se servir du « Dominique interactif » ; ensuite, un dessin apparaît sur l'écran de l'ordinateur et la question correspondante est transmise par des haut-parleurs ou des écouteurs ; l'enfant répond avec la souris en cliquant dans des boîtes situées en bas de l'écran ; un nouveau dessin apparaît… L'environnement est assez simple pour que l'enfant puisse le comprendre et le manipuler à l'aide de l'interactivité, et en même temps suffisamment attrayant pour que son intérêt se maintienne jusqu'à la fin. Le « Dominique interactif » est rapide (15 à 25 min) et adapté

aux enfants. L'ordinateur peut cacher les résultats ou les produire à la fin de l'entrevue en affichant ou en imprimant un profil symptomatologique.

La compréhension des dessins par les enfants de 6 à 11 ans a été vérifiée. La fidélité test-retest étudiée auprès de 340 enfants de la population québécoise a montré des corrélations intraclasse variant de 0,74 à 0,81 selon le problème étudié et des kappas variant entre 0,44 et 0,69 selon le seuil, la plupart des kappas étant autour de 0,60. La consistance interne mesurée par le coefficient alpha de Cronbach va de 0,64 à 0,83 (n = 340) selon le problème étudié (Valla et coll., 1997). Un test des différences de proportions entre les prévalences obtenues par des enfants non référés (n = 55) et référés en cliniques externes de psychiatrie (n = 58) a montré des différences significatives ($0{,}00 < p < 0{,}03$) pour tous les diagnostics. Les réponses des enfants permettent d'évaluer leur santé mentale. La validité de critère a été étudiée en utilisant le « Dominique » lui-même pour encadrer le jugement clinique. Les accords juges/enfant montrent des kappas qui vont de 0,64 à 0,88 selon le diagnostic (Valla et coll., 1994a).

Solutions mises en œuvre dans le « Dominique interactif »

Le contenu du « Dominique interactif » a été basé sur le DSM-IV. Toutefois, les critiques provoquées par le DSM-IV ont conduit à des aménagements de l'instrument Deux seuils ont été déterminés sur les scores obtenus au « Dominique interactif ». Il en résulte trois catégories, au lieu des deux catégories habituelles de sujets « normaux » et « pathologiques ». La catégorie du milieu comprend les enfants dont les scores sont proches des seuils séparant les plus asymptomatiques des plus symptomatiques. Ce système a été choisi pour plusieurs raisons :

- Le DSM-IV exige une certaine sévérité au niveau des symptômes à l'aide d'éléments temporels (fréquence et durée), l'ensemble constituant un critère, en même temps qu'il détermine un nombre de critères minimal au niveau des diagnostics. Pour réduire le nombre de faux positifs, le DSM-IV exige également que les sujets qui atteignent le nombre de critères requis pour un diagnostic présentent une détresse ou une altération significative de leur fonctionnement (*significant distress or impairment*). Dans le « Dominique interactif », l'absence de ces normes de sévérité a été compensée par une augmentation du nombre de symptômes minimal. Cette stratégie devrait se traduire par une diminution de l'erreur de mesure. Toutefois, cette différence limite la précision de l'instrument lorsque le nombre de symptômes est proche du seuil de psychopathologie.
- Étant donné que le nombre de symptômes est en relation avec la gravité des troubles, les instruments d'évaluation de la santé mentale identifient mieux les enfants situés aux extrémités du continuum de la psychopathologie que les sujets proches du seuil, qui sont ceux ayant le plus de risques d'être mal classés (Jensen et coll., 1993).

• De plus, l'introduction d'une troisième catégorie renforce l'importance de l'interprétation des résultats, ce qui prévient l'utilisation non professionnelle du logiciel.
• Le système à trois catégories préserve ainsi un équilibre entre la systématisation de l'évaluation et une approche plus clinique de l'univers émotionnel et comportemental des enfants.
• Le système à trois catégories prends également en compte les changements de symptomatologie associés au développement. Parfois, les enfants ne sont pas encore au niveau des attentes de leur famille, de l'école, ou de leurs pairs, et parfois ils les dépassent. Le stress qui en résulte peut temporairement transformer en symptômes des traits de caractère ou des comportements normaux. Ces symptômes peuvent devenir permanents ou disparaître d'eux-mêmes sous l'influence de différents facteurs personnels et environnementaux (Marks, 1987).
• Le système à trois catégories prend en compte le caractère plus ou moins arbitraire de la définition des seuils, et a pour but de diminuer le nombre de faux positifs et de faux négatifs.
• L'utilisation dans le DSM-IV de degrés de sévérité : faible, modéré et sévère contribue à rapprocher le « Dominique interactif » du DSM-IV. L'existence dans le DSM-IV d'une option diagnostique dite « non spécifiée » (*not otherwise specified*) contribue également à ce rapprochement. L'option « non spécifiée » existe pour l'hyperactivité/troubles de l'attention, les troubles de la conduite et l'opposition, les troubles dépressifs et anxieux. Malgré cela, le « Dominique interactif » ne propose qu'une approximation des diagnostics selon le DSM-IV et détermine seulement si l'enfant évalué ne présente probablement pas, pourrait présenter, ou présente probablement un problème de santé mentale. Le terme de « tendances », utilisé en relation avec les résultats du « Dominique interactif » le signale.

Seuils du « Dominique interactif »

Les seuils du « Dominique interactif » ont été déterminés en fonction de résultats statistiques obtenus dans un échantillon de la population québécoise, de considérations obtenues à partir d'un échantillon clinique, et des seuils du DSM-IV.
• DSM-IV : Les seuils du « Dominique interactif » ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux du DSM-IV. Cependant, les seuils du « Dominique interactif » maintiennent une correspondance avec le caractère élevé ou bas des seuils du DSM-IV.
• Considérations cliniques : 44 dossiers d'enfants évalués dans des cliniques externes de pédopsychiatrie de l'île de Montréal à l'aide d'une part d'une évaluation clinique et d'autre part du « Dominique interactif » ont été passés en revue. Le niveau socio-économique de la clientèle est faible. Cet échantillon clinique comprend 10 filles, ou 22,7 %, et 34 garçons, ou 77 %, de

l'échantillon. Vingt-quatre enfants avaient entre 6 et 8 ans (4 filles et 20 garçons), et 20 entre 9 et 11 ans (6 filles et 14 garçons). Les filles, comme les garçons, étaient surtout référées pour des troubles du comportement. Outre l'évaluation de l'enfant, l'un des parents était rencontré et une investigation du système familial était effectuée. Pour la plupart des enfants, une information provenant du milieu scolaire était également disponible. Finalement, les résultats de l'évaluation au « Dominique interactif » ont été comparés à ceux de l'évaluation clinique.

• Considérations statistiques : elles s'appuient sur les résultats obtenus auprès d'un échantillon de convenance de 297 enfants de 6 à 11 ans, provenant de 8 milieux de la région de Montréal (5 écoles, une équipe de *soccer*, des entrevues à domicile, des camps de jour). Sept enfants ayant répondu systématiquement oui ou non à presque toutes les questions (*response set*) ont été exclus, et l'échantillon final est de 290 sujets. Bien que cet échantillon ne soit pas représentatif il comprend des enfants de milieux variés, urbains et semi-ruraux. Il est habituel d'employer l'écart type pour déterminer la déviance. Les sujets dont les résultats sont à plus d'un écart type de la moyenne sont considérés comme déviants, et très déviants à plus de deux écart types de la moyenne. Cette hypothèse basée sur des considérations mathématiques s'applique lorsque les résultats se distribuent également par rapport à la moyenne (distributions normales). Comme la majorité des enfants ne présentent pas de problèmes de santé mentale, la plupart des scores de symptômes sont en dessous de la moyenne, créant une distribution inégale. Dans l'échantillon de 297 enfants de la population, deux types de distributions ont été observés : les distributions de la phobie spécifique, de l'hyperactivité, de l'opposition, et du trouble des conduites sont asymptotiques, et l'écart type n'a pas de signification ; les distributions de l'anxiété généralisée, de l'angoisse de séparation, et de la dépression sont déviées mais se rapprochent de la distribution normale et les seuils ont été situés à proximité des scores correspondant à un et deux écarts types.

• Prévalences : le seuil inférieur identifie autour de 20 % d'enfants de la population qui pourraient présenter un problème, et le seuil supérieur identifie entre 5 % et 10 % de l'échantillon d'enfants de la population qui présentent probablement un problème. Lorsque les éléments étudiés conduisaient à des seuils différents, la prudence a guidé l'établissement des seuils choisis. En conséquence, les enfants sélectionnés par les seuils du « Dominique interactif » sont un peu plus nombreux que ne le suggèrent les prévalences observées dans les enquêtes de population. C'est pourquoi tous les enfants qui présentent des résultats positifs au « Dominique interactif » ne présentent pas nécessairement une psychopathologie suffisamment grave pour nécessiter une prise en charge.

C'est à partir de toutes ces considérations que les seuils du « Dominique interactif » ont été choisis. De toute façon, bien que ces seuils aient été déterminés à partir de données empiriques, le professionnel qui utilise le « Dominique interactif » doit confirmer leur signification en fonction du

contexte de l'enfant évalué et des autres données pertinentes à sa disposition, ainsi qu'en fonction du but de l'évaluation. Par exemple, pour que l'enfant présente une dépression, le DSM-IV requiert la présence soit d'une humeur dépressive, soit d'une perte d'intérêt ou de plaisir (anhédonie), soit d'irritabilité. Lorsqu'il n'existe aucun de ces symptômes, la dépression doit être considérée comme peu probable, quel que soit le score de symptômes obtenu.

Comparaisons avec d'autres instruments d'évaluation

Les dessins ont été utilisés pour évaluer le développement de l'enfant (Goodenough, 1926), comme test projectif (Machover, 1949), et plus récemment pour évaluer leurs habiletés cognitives (Dunn et Dunn, 1981), ou leurs compétences sociales (Harter et Pike, 1984).

Toutefois, l'utilisation de dessins pour évaluer la santé mentale des jeunes de façon standardisée est relativement nouvelle. Outre le Dominique, quatre autres instruments ont été construits dans ce but. Le *Preschool symptom self-report* (PRESS) (Martini et coll., 1990) étudie les symptômes dépressifs des enfants de 3 à 5 ans. Le *Levonn* (Richters et coll., 1990), basé sur le Dominique, étudie la détresse des enfants victimes de stress post-traumatique. *Darryl* (Neugebauer et coll., 1999) étudie également le stress post-traumatique. Le *Pictorial instrument for children and adolescents* (PICA-III-R) (Ernst et coll., 1994) étudie la symptomatologie des jeunes hospitalisés, incluant les troubles extériorisés, intériorisés, psychotiques et la toxicomanie. Malheureusement, aucune donnée psychométrique n'a encore été publiée pour cet instrument. Pour chacun de ces quatre instruments les comparaisons avec le Dominique sont limitées soit par le groupe d'âge, soit par la symptomatologie étudiée, soit par l'absence de matériel.

Les comparaisons entre les versions « papier » du « Dominique » et les instruments plus traditionnels (basés sur des phrases) d'évaluation de la santé mentale des jeunes supportent l'approche graphique. Concernant la fidélité, les corrélations intraclasses obtenues entre test et retest avec le Dominique-R (0,71-0,81) se comparent favorablement à celles obtenues avec le DISC-R dans un échantillon différent (0,35-0,73) (Schwab-Stone et coll., 1994). Les valeurs des kappas obtenues avec le Dominique-R se comparent favorablement avec celles obtenues avec le DICA-R (Boyle et coll., 1993). Dans ces deux études conduites auprès d'enfants de 6 à 11 ans les critères de fréquence et de durée normalement présents dans le DISC-R et le DICA-R n'ont pas été utilisés. Les résultats de ces deux études sont donc très comparables à ceux des études réalisées avec le Dominique-R. L'influence de l'âge sur la fidélité du Dominique-R confirme les résultats des autres études (Edelbrock et coll., 1985 ; Boyle et coll., 1993 ; Schwab-Stone et coll., 1994), selon lesquelles plus les enfants sont âgés, plus leurs réponses sont fidèles. La validité de critères utilisant le jugement clinique montre des kappa dont les valeurs varient de

0,64 à 0,88 pour le Dominique, alors que les valeurs des kappa obtenues avec le DISC-2.3 auprès de jeunes de 9 à 18 ans vont de 0,27 à 0,57.

Ainsi, la fidélité et la validité du Dominique sont-elles apparemment plus élevées que celles des instruments plus traditionnels. Ces comparaisons suggèrent que pour l'évaluation de la santé mentale chez les jeunes l'utilisation combinée de stimuli visuels et auditifs est supérieure à celle de stimuli uniquement auditifs.

Limites de l'instrument

Les limites cognitives des enfants de 6 à 11 ans interdisent l'évaluation de la fréquence et de la durée des symptômes. Le « Dominique interactif » étudie donc uniquement la symptomatologie. Ce respect des limites cognitives des enfants leur permet d'être des informateurs fiables. Toutefois, l'absence des critères temporels restreint la correspondance entre l'instrument et le DSM-IV.

Même si l'instrument respecte les limites cognitives des enfants, d'autres éléments peuvent restreindre la qualité de l'information recueillie, le manque d'*insight* par exemple.

Comme les enfants ont tendance à vivre dans le présent, leur vécu ayant immédiatement précédé l'évaluation peut influencer leurs réponses. Les images et les autres caractéristiques du « Dominique interactif » permettent d'aller chercher le point de vue de l'enfant, mais elles limitent les comparaisons directes avec les mesures plus traditionnelles de la santé mentale utilisées auprès des informateurs adultes.

La brièveté du « Dominique interactif » tient compte de la période pendant laquelle les enfants sont capables d'être attentifs. Toutefois, pour que l'instrument demeure court, il a fallu limiter le nombre de problèmes évalués.

Bien que les dessins soient utilisés depuis longtemps avec les enfants, leur utilisation pour l'évaluation standardisée de leur santé mentale est relativement nouvelle. Aussi, il n'existe encore que peu d'informations sur la validité prédictive du « Dominique interactif ».

Les enfants de moins de 6 ans et ceux présentant un retard mental tendent à se concentrer sur des détails concrets plutôt que sur la situation d'ensemble, et à fournir des réponses comme : « Je ne suis pas comme Dominique parce que je ne porte pas de pantalons noirs. »

Ces différentes limites représentent ce que l'on doit accepter pour obtenir une information standardisée et fiable de la part des enfants de 6 à 11 ans (Valla et coll., 2000).

Projet d'enquête en France

Une enquête sur la santé des enfants dans les écoles primaires est proposée, prenant en compte les différents aspects de la santé chez l'enfant dont la santé mentale, les accidents domestiques et les troubles de l'apprentissage. Cette étude est dotée de plusieurs objectifs :

- évaluation des prévalences des problèmes de santé mentale (auprès des enseignants et des enfants) et physique (auprès des parents) les plus fréquents dans la population des enfants scolarisés dans les écoles primaires en France métropolitaine ;
- étude des principaux facteurs de risque sociaux et psychologiques pour la santé mentale des jeunes (auprès des parents) ;
- étude de l'utilisation des services de santé (auprès des parents) ;
- élaboration de recommandations pour améliorer l'état de santé des enfants de 6 à 11 ans.

L'application du « Dominique interactif » à été choisie pour évaluer les problèmes de santé mentale des enfants de 6 à 11 ans en France métropolitaine.

Validation du « Dominique interactif » en France

Le protocole de validation a impliqué quatre services universitaires de pédopsychiatrie à Strasbourg, Bordeaux, Paris, Montpellier et une population de témoins : enfants des écoles primaires d'Aix-en-Provence. Les échantillons comportaient environ 150 enfants provenant des consultations de pédopsychiatrie et 200 enfants des écoles primaires.

La difficulté de cette validation est le choix d'un outil de référence contre lequel le « Dominique » puisse être validé, sachant que tous les guides d'entretien cliniques ont comme informateur l'adulte et non l'enfant lui-même et que ces sources donnent des informations parfois contradictoires. En particulier, le « Dominique » permet à l'enfant d'évoquer des problèmes intériorisés plus facilement que ne le font les instruments classiques basés sur un interrogatoire portant sur des symptômes précis. Ceci est confirmé par les expériences rapportées lors de la passation du test, l'enfant « clique » il n'a pas à élaborer une réponse ; cependant, ces symptômes doivent être validés par un clinicien lors d'un entretien, pour juger de leur signification (durée, sévérité) en terme de critères diagnostiques.

Sont exclus : les troubles psychotiques, les déficients et les patients médicamentés en particulier les patients sous Ritaline.

Sont inclus : les enfants de 6 à 11/12 ans (classes primaires) qu'il s'agisse de patients vus en clinique ou hospitalisés. Cependant, il est souhaitable de faire passer le « Dominique » lors du bilan clinique, c'est-à-dire aux nouveaux patients, dans le cadre du rendez vous qui suit pour compléter le bilan.

Le « Dominique » peut être administré suivant les services par une psychologue ou par le pédopsychiatre ; dans tous les cas le pédopsychiatre qui posera le

diagnostic doit avoir à sa disposition toutes les informations, dont les résultats du « Dominique ».

La validation comporte les deux autres protocoles suivants :
• la validation de compréhension (*face value*) : les enfants répondent au « Dominique » ; la personne qui assiste à cette passation, réinterroge l'enfant sur les symptômes qui ont été admis et sur les symptômes que cette personne a jugés présents mais qui n'ont pas été admis par l'enfant (faux négatifs), dans la mesure de la tolérance de l'enfant ;
• la validation par comparaison de critères (*external validation*) : un psychiatre pose un diagnostic DSM-IV à la vue des informations portées au dossier, des résultats du « Dominique », et si possible d'une évaluation personnelle.

Au total, 294 enfants ont passé le test : 152 dans des écoles d'Aix-en-Provence et 142 dans les quatre centres participants. Les populations scolaires et cliniques sont assez différentes en termes de *sex ratio* les garçons étant plus nombreux dans la population clinique mais il existe des différences importantes entre les populations cliniques elles-mêmes.

Le test différencie très fortement les deux populations : école/clinique pour tous les diagnostics mesurés.

En ce qui concerne la validation avec critères externes, les critères des cliniciens en DSM-IV ou CIM-10, suivant les cas, ont été utilisés, les correspondances entre les deux étant proposées dans le DSM-IV.

Les prévalences des troubles mesurés sont très différentes suivant les lieux de soin ; certains centres ont une fréquence très élevée de troubles de l'attention (94,1 %) d'autres n'en ayant aucun ; de même un des centres a une fréquence tres élevée de troubles d'anxiété de séparation quand ce trouble n'est pratiquement pas présent dans d'autres. Enfin, certains centres reçoivent des enfants qui ont presque toujours plusieurs troubles, tandis que d'autres centres voient des enfants présentant un seul trouble. Ces différences importantes ont amené à analyser les correspondances entre les scores au test et le diagnostic par centre et par trouble.

Trois types de calculs sont proposés pour chacun des troubles considérés : un algorithme reprenant les critères du DSM-IV, la comparaison du trouble absent *versus* probable, présence du problème et la comparaison absent, probable *versus* présence.

Les résultats montrent que la plupart des diagnostics ont un kappa élevé dans un ou deux centres, avec parfois des résultats moins bons dans un centre. Le trouble dépressif est difficile à évaluer car il existe très peu de cas : seul le centre de Paris en détecte quelques-uns. Le trouble « opposition » est celui qui obtient le résultat le moins bon.

Méthodologie proposée pour l'enquête en milieu scolaire

En ce qui concerne la santé des enfants, plusieurs sources d'information sont disponibles : l'enfant lui-même, ses parents et les enseignants. Chacune de ces sources apporte des informations uniques sur certains aspects, aussi considère-t-on qu'il est nécessaire de recueillir des informations de ces trois sources. Ainsi, trois différents questionnaires destinés à ces trois informateurs sont proposés.

Questionnaire destiné aux parents

Ce questionnaire d'une dizaine de pages est remis par l'enquêteur à l'enfant et doit être rempli par un des parents de l'enfant.

Il comprend des questions sur les thèmes suivants : données socio-démographiques (cursus scolaire, place dans la fratrie, diplôme et profession des parents) ; relations parents-enfant ; antécédents médicaux, accidents de la vie courante et vaccinations de l'enfant ; recours aux soins pour l'enfant ; santé mentale des parents et événements de la vie de la famille.

Questionnaire destiné à l'enseignant

Ce questionnaire qui est rempli par l'enseignant pour chaque enfant est très bref (deux pages) ; il est destiné à repérer à partir d'une grille de critères DSM-IV : l'hyperactivité, les troubles de l'attention et d'opposition, et comprend des questions sur le retentissement de ces troubles sur l'adaptation scolaire, sur l'apprentissage et les compétences scolaires.

Questionnaire destiné à l'enfant : le « Dominique interactif »

Le questionnaire a été utilisé dans différentes enquêtes au Canada (au Québec), aux États-Unis et en Suisse, et semble être un bon outil pour cette tranche d'âge.

Il a été adapté pour la France grâce aux résultats d'un prétest dans des écoles françaises : des planches ont été redessinées, une version a été enregistrée en français (de France).

L'autoquestionnaire français comporte 80 dessins reprenant des situations dans lesquelles peut se trouver un enfant prénommé « Dominique », présenté sous forme de garçon ou de fille suivant le sexe de l'enfant interviewé. Les 80 questions sont issues d'un ensemble de 91 questions, parmi lesquelles celles concernant le diagnostic « troubles des conduites » ont été retirées, d'une part car ce trouble est peu fréquent dans une population aussi jeune et d'autre part en raison du caractère potentiellement effrayant, vis-à-vis de jeunes enfants, des dessins qui l'accompagnent.

Parmi les questions, 67 permettent une bonne approximation des diagnostics des troubles intériorisés (phobies spécifiques, angoisse de séparation, anxiété généralisée, dépression/dysthymie) et des troubles extériorisés (déficit de

l'attention/hyperactivité, trouble oppositionnel avec provocation) selon la classification DSM-IV. Dix dessins évaluent une des dimensions de la qualité de vie, à savoir l'échelle dite des forces et compétences des enfants dans leurs milieux de vie : à la maison, à l'école et avec les pairs. Ces dessins présentent des expériences et des réactions positives évaluant quelques-unes des habiletés permettant aux enfants de faire de bons choix et d'établir de bonnes relations avec autrui. Ces dessins montrant des enfants heureux, ayant des réactions adéquates dans différentes situations, rendent en outre l'instrument plus acceptable et diminuent le nombre de réponses inexactes. Le mélange de situations positives et négatives, ainsi que la présentation non modulaire des dessins ont pour but de diminuer une identification artificielle ou biaisée avec un héros pathologique. Du point de vue éthique, l'enfant n'est pas « bombardé » par une série de questions à connotation uniquement négative et, du point de vue méthodologique, cette approche permet d'éviter les réponses systématiquement négatives. Cette échelle de qualité de vie permet de plus d'évaluer des facteurs de risque et de protection spécifiques.

Enfin, trois questions portent sur l'enfant victime d'agression, mais ne constituent pas un diagnostic.

Le « Dominique interactif » permet à l'enfant d'évoquer des problèmes plus facilement que ne le font les instruments classiques basés sur un interrogatoire effectué par un adulte clinicien portant sur des symptômes précis. Lors de la passation du test, l'enfant est mis devant des situations concrètes, il « clique » sans avoir à élaborer une réponse.

Échantillon

Un échantillon aléatoire devra être tiré au sort dans le but d'être représentatif des enfants des écoles primaires de toute la France métropolitaine. L'objectif est d'obtenir 1 000 enfants par niveau, du CP, CE1, CE2, CM1 au CM2, soit 5 000 enfants de 6 à 11 ans. Ceci correspond au tirage au sort d'un enfant sur 1 000 de cette tranche d'âge. Ce tirage au sort peut être effectué à deux niveaux : les écoles sont d'abord tirées au sort par les services statistiques de l'Éducation nationale, et c'est au sein des écoles tirées au sort qu'un nouveau tirage au sort des enfants dans chaque niveau scolaire sera effectué. Cette option permet de diminuer l'effet grappe lors de l'étude et d'éviter la stigmatisation éventuelle d'une classe : en effet, il n'est à aucun moment prévu de donner des résultats par école, et encore moins par classe. Le nombre d'écoles à tirer au sort est de 200, et dans chaque école tirée au sort, 25 enfants (5 de chaque niveau) devront être tirés au sort.

En conclusion, dans un contexte clinique, le « Dominique interactif » offre une méthode d'évaluation simple, rapide, et attrayante pour les enfants. De plus il est très facile d'emploi pour le professionnel. Il s'agit d'un matériel concret permettant à la plupart des enfants de se sentir à l'aise avec le

processus d'évaluation, tout en présentant l'avantage additionnel de la systématisation. Il fournit à la première entrevue une revue des symptômes de l'enfant tels que lui(elle)-même les perçoit. Il représente une alternative au processus parfois assez long nécessaire pour établir une relation de confiance avec l'enfant et compléter son évaluation. Il est particulièrement utile pour les questions qui pourraient mettre l'enfant mal à l'aise, entraîner du déni, ou mettre la relation en péril, et auprès des jeunes avec lesquels il peut être difficile d'aborder des sujets délicats, par exemple les pensées suicidaires. L'ordinateur fournit instantanément des résultats qui orientent les investigations cliniques au cours de la même entrevue. Aussi, bien que le « Dominique interactif » ne puisse en aucun cas remplacer l'évaluation clinique, il la facilite et fait gagner du temps.

En milieu scolaire, les travaux réalisés ont confirmé la faisabilité d'un dépistage auprès des enfants et des parents à l'aide d'instruments d'évaluation standardisés informatisés, ainsi que l'importance de la concertation entre les différentes instances responsables de la prise en charge des enfants et des familles (Bergeron et coll., 1999 ; Bergeron et Valla, 2000). En donnant la parole aux enfants, le « Dominique interactif » est susceptible de diminuer la stigmatisation associée aux problèmes de santé mentale. Il offre un portrait plus nuancé des enfants et une meilleure compréhension de leur monde intérieur ; ainsi, il permet de rapporter des troubles anxieux et dépressifs, isolés ou associés à des troubles du comportement, que les adultes ont tendance à ne pas remarquer. Beaucoup de jeunes présentant à la fois des trouble du comportement et des troubles anxieux et dépressifs plus ou moins apparents courent aujourd'hui le risque que leur symptomatologie intériorisée soit ignorée ; ils sont pourtant parmi les enfants les plus à risque d'avoir des gestes auto-agressifs.

Par ailleurs, les interventions collectives sont plus efficaces que les prises en charge individuelles face aux problèmes d'opposition et de conduite (Rathvon, 1999). L'adoption systématique de telles interventions libérerait des professionnels qui pourraient alors consacrer davantage de temps aux enfants auxquels une prise en charge individuelle est susceptible d'apporter une aide plus efficace, c'est-à-dire les dépressifs et les anxieux. À l'heure actuelle beaucoup de ces enfants n'ont pas accès aux services auxquels ils ont droit car ils ne sont pas identifiés. Pour sa facilité d'utilisation et sa rapidité, le « Dominique interactif » est un instrument favorisant l'intervention précoce, l'évaluation clinique, et permettant l'évaluation de l'efficacité de programmes d'intervention de groupe.

En France, l'utilisation de ce test en milieu scolaire pourrait donc permettre d'évaluer les problèmes de troubles mentaux (phobies spécifiques, angoisse de séparation, dépression/dysthymie, anxiété généralisée, déficit de l'attention/hyperactivité, trouble des conduites, trouble oppositionnel avec provocation) pour chaque groupe d'âge et selon le sexe. Des facteurs de risque pourraient être recherchés selon les réponses des parents aux questions

concernant les antécédents familiaux, la relation parents-enfant, les événements de la vie familiale et leur propre santé mentale. De plus, les résultats obtenus dans l'enquête française pourront être comparés à ceux obtenus au Québec où les mêmes outils ont été utilisés.

Viviane Kovess
Psychiatre, Département de recherche et d'études en Santé publique, Mutuelle générale de l'Éducation nationale, Université Paris V, Paris

Jean Pierre Valla,
Psychiatre, Service de recherche, Hôpital Rivière des Prairies, Université de Montréal, Québec, Canada

BIBLIOGRAPHIE

ACHENBACH TM, MCCONAUGHY SH, HOWELL CT. Child/adolescent behavioral and emotional problems : implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychol Bull* 1987, **101** : 213-232

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM-III). Washington, DC, 1980

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition Revised (DSM-III-R). Washington, DC, 1987

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC, 1994

ANONYME. Politique de santé en faveur des élèves. Bulletin Officiel du ministère de l'Éducation nationale et du ministère de la Recherche. Spécial N° 1 du 25 janvier 2001

BERGERON L, TURGEON-KRAWCZUK F, VALLA JP, SAINT-GEORGES M, BERTHIAUME C. Dépistage des problèmes de santé mentale et des indicateurs de risque dans une population d'enfants de 4 à 8 ans fréquentant les écoles primaires de quatre territoires défavorisés de l'île de Montréal. Rapport final, Conseil Scolaire de l'île de Montréal, 1999 : 284 p

BERGERON L, VALLA JP. Dépistage des problèmes de santé mentale et des indicateurs de risque dans les écoles primaires de milieux défavorisés de l'île de Montréal. *Unisson* 2000 : 10-12

BIRD H, GOULD M, STAGHEZZA B. Aggregating data from multiple informants in child psychiatry epidemiological research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 78-85

BOYLE MH, OFFORD DR, RACINE Y, SANFORD D, SZATMARI P et coll. Evaluation of the diagnostic interview for children and adolescents for use in general population samples. *J Abnorm Child Psychol* 1993, **1** : 663-681

BRETON JJ, BERGERON L, VALLA JP, LEPINE S, HOUDE L, GAUDET N. Do children aged 9 to 11 years understand the DISC version 2.25 questions ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 946-954

CASADEBAIG F, KOVESS V. État des lieux des enquêtes et études existantes en épidémiologie. DGS, 1998

COSTELLO EJ, COSTELLO AJ, EDELBROCK C, BURNS BJ, DULCAN MK et coll. Psychiatric disorders in pediatric primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 1107-1116

DUNN LM, DUNN LM. Peabody picture vocabulary test-revised manual. American Guidance Service, Circle Pines, MN, 1981

EDELBROCK C, COSTELLO AJ, DULCAN MK, KALAS R, CONOVER NC. Ages differences in the reliability of the psychiatric interview of the child. *Child Dev* 1985, **56** : 265-275

ERNST M, GODFREY KA, SILVA RR, POUGET ER, WELKOWITZ J. A new pictorial instrument for child and adolescent psychiatry : a pilot study. *Psychiatry Res* 1994, **51** : 87-104

GOODENOUGH FL. Measurement of intelligence by drawings. World Book, New York, 1926

HARTER S, PIKE R. The pictorial scale of perceived competence and social acceptance for young children. *Child Dev* 1984, **55** : 1969-1982

JENSEN PS, SALZBERG AD, RICHTERS J, WATANABE HK, ROPER M. Scales, diagnoses, and child psychopathology. I. CBCL and DISC relationships. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 397-406

JENSEN P, RUBIO-STIPEC M, CANINO G, BIRD H, DULCAN M et coll. Parent and child contribution to diagnosis of mental disorder : are both informants always necessary ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 1569-1579

MACHOVER K. Personality projection in the drawing of the human figure. Thomas, Springfield Il, 1949

MARKS I. The development of normal fear : A review. *J Child Psychol Psychiatry* 1987, **28** : 667-697

MARTINI DR, STRAYHORN JM, PUIG-ANTICH J. A symptom self-report measure for preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 594-600

NEUGEBAUER R, WASSERMAN GA, FISHER PW, KIINE J, GELLER PA, MILLER LS. Danyl, a cartoon-based measure of cardinal posttraumatic stress symptoms in school-age children. *Am J Public Health* 1999, **89** : 758-761

RATHVON N. Effective school interventions : strategies for enhancing academic achievement and social competence. Guilford Press, New York, 1999 : 366 p

RICHTERS JE, MARTINEZ P, VALLA JP. Levonn : A cartoon-based structured interview for assessing young children's distress symptoms. National Institute of Mental Health, 1990

SCHWAB-STONE M, FALLON T, BRIGGS M, CROWTHER B. Reliability of diagnosting reporting for children aged 6-11 years : a test-retest study of the Diagnostic Interview Schedule for Children-Revised. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1048-1054

TURSZ A. Mental disorders in children : the value of epidemiology. *Arch Pediatr* 2001, **8** : 191-203

VALLA JP, BERGERON L. L'Épidémiologie de la santé mentale des enfants et adolescents. PUF, Paris, 1994 : 128 p

VALLA JP, BERGERON L, BERUBE H, GAUDET N, ST-GEORGES M. A structured pictorial questionnaire to assess DSM-III-R-based diagnoses in children (6-11 years) : development, validity and reliability. *J Abnorm Child Psvchol* 1994a, **22** : 403-423

VALLA JP, BRETON JJ, BERGERON L, GAUDET N, BERTHIAUME C et coll. Enquête québécoise sur la santé mentale des jeunes de 6 à 14 ans 1992. Rapport de synthèse, Interressources, Montréal, 1994b : 132 p

VALLA JP, BERGERON L, BIDAUT-RUSSELL M, ST-GEORGES M, GAUDET N. Reliability of the Dominic-R : a young child mental health questionnaire combining visual and auditory stimuli. *J Child Psychol Psychiat*ry 1997a, **38** : 717-724

VALLA JP, BERGERON L, SMOLLA N. The Interactive Dominic. *Am Can Acad Child Adolesc Psychiatry* Toronto 1997b

VALLA JP, BERGERON L, SMOLLA N. The Dominic-R : A pictorial interview for 6- to 11 -year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 85-93

YATES T. Theories of cognitive development. *In* : Child and Adolescent Psychiatry. LEWIS M ed, Williams and Wilkins, Baltimore MD, 1990