

Mémoire de Maîtrise en médecine No 180

Schizophrénie

Étude de corrélation entre des paramètres psychopathologiques et des données génétiques

Étudiant

Iris Di Gironimo

Tuteur

Prof. Kim Quang Do Cuenod
Centre Neurosciences psychiatriques (CNP)
Dpt de Psychiatrie, CHUV

Co-tuteur

Prof Martin Preisig
Dpt de Psychiatrie, CHUV

Expert

Prof. Philippe Conus
Dpt de Psychiatrie, CHUV

Lausanne, Décembre 2011

La schizophrénie est une maladie chronique qui touche 1% de la population mondiale. Elle comporte des facteurs de risque génétiques et environnementaux. Leur interaction pendant le développement du cerveau mène aux déficits de la synchronisation neuronale et aux dommages cellulaires qui prédisposent l'individu à développer, à l'âge adulte, la schizophrénie (Kim Do et al.). Kim Do et al (2009) ont découvert qu'une anomalie génétique de la synthèse du glutathion (GSH) est responsable de la dérégulation redox qui mène au stress oxydatif qui, à son tour, est impliqué dans la pathogénèse de la schizophrénie pendant le développement du cerveau. Le GSH protège les cellules contre les radicaux libres produits par le stress oxydatif. En effet, les radicaux libres provoquent la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et des lésions au niveau de l'ADN, et par conséquent, des dommages cellulaires.

Le GSH est produit par l'enzyme clé GCL (glutamate-cystéine ligase). Le GCL est composé de deux sous-unités: GCL-M (sous-unité modulatrice) et GCL-C (sous-unité catalytique). Des polymorphismes des gènes de GCL-M et GCL-C ont été trouvés associés avec la maladie (Tosic et al., 2006 ; Gysin et al., 2007). Dans cette étude, on se focalisera sur le TNR GAG (répétitions de tri-nucléotides) du GCL-C. En effet, GCL-C possède sur son codon START des variantes avec 7, 8 ou 9 répétitions GAG générant ainsi six génotypes différents: 7/7, 7/8, 7/9, 8/8, 8/9 et 9/9. Dans deux cohortes, les génotypes 8/7, 8/8, 8/9 et 9/9, appelés génotype à haute risque (HR), se trouvent en plus grand nombre chez les patients tandis que les génotypes 7/7 et 7/9 (génotypes à bas risque (BR)) sont plus nombreux chez les sujets témoins (Gysin et al., 2007). En plus, les analyses des cultures de fibroblastes montrent que chez les génotypes HR, en comparaison avec ceux à BR, l'expression de protéine de GCL-C, l'activité enzymatique de GCL et le taux de GSH sont nettement plus bas.

Cette étude se base sur le DIGS (diagnostic interview for genetic studies), un entretien semi-structuré qui récolte des données psychopathologiques. Grâce à cet outil, nous pouvons comparer les données des sujets avec les génotypes HR versus BR. Plus précisément, on va se focaliser sur le chapitre des psychoses du DIGS chez les schizophrènes, en se posant la question suivante: « **Est-ce qu'il y a une différence des phénotypes entre BR et HR ?** » .

La **méthode** de travail va se focaliser sur : (a) revue de la littérature, (b) l'analyse et la compréhension du DIGS et (c) l'analyse, l'interprétation et la synthèse des résultats statistiques du chapitre « psychose » du DIGS.

Les résultats nous indiquent une différence significative entre les deux groupes pour les symptômes suivants : (a) les idées délirantes de persécution, (b) la durée de l'émoussement affectif et des affects inappropriés et (c) les croyances inhabituelles ou pensées magiques pendant la phase prodromique.

Étant donné que cette étude se base sur un échantillon assez restreint, il faudrait la consolider avec un plus grand nombre de cas et il serait intéressant de la reproduire dans une autre cohorte. En conclusion, le travail peut ouvrir de nouvelles perspectives, surtout pour les symptômes mal traités ou pas traités par les traitements actuels.

Mots clés : Schizophrénie, Glutathion (GSH), Dérégulation redox, Stress oxydatif, DIGS (diagnostic interview for genetic studies)

Liste des abréviations

ApN	Aminopeptidase N
BR	Génotype à bas risque
DIGS	Diagnostic interview for genetic studies
FET	Fisher Exact Test
GCL	Glutamate-cystéine ligase
GCL-C	GCL sous-unité catalytique
GCL-M	GCL sous-unité modulatrice
GGT	γ -glutamyl transpeptidase
GSH	Glutathion
GSS	Glutathion synthétase
HR	Génotype à haut risque
LCR	Liquide cérébraux rachidienne
NAC	N-acetyl cystéine
NMDA	N-methyl D-aspartate
NMDAR	Récepteur NMDA
ROS	Reactive oxygen species
SAD	Schizo-affectif bipolaire
SANS	Scale for the assessmet of negative symptoms
t-test	Student t-test
TNR	Répétitions de tri-nucléotides,

Tables des matières

1 Introduction générale

1.1 La Schizophrénie

1.2 Tableau Clinique

1.3 Phases du trouble psychotique

1.4 Hypothèse neurodéveloppementale

1.4.1 Génétique et heritabilité

1.4.2 Facteurs environnementales

2 Etat de la recherche

2.1 Le Glutathion

2.1.1 Synthèse

2.1.2 Association génétique

2.1.3 Mécanismes pathophysiologiques

3 Description générale du DIGS

4 Mon travail

4.1 Objectif

4.2 Méthode

4.3 Description de l'échantillon

4.4 Résultats

4.5 Discussion

5 Conclusion

6 Remerciement

7 Bibliographie

1 Introduction générale

1.1 La Schizophrénie

Epidémiologie

La schizophrénie est une forme de psychose qui touche le 1% de la population générale et qui serait présente en égale mesure chez les hommes et les femmes (1), (2). Les patients présentant un trouble schizophrénique rencontrent des difficultés au niveau social, professionnel ou scolaire, ce qui les empêche malheureusement par exemple de trouver une stabilité professionnelle (80% serait sans emploi (3)) et ce qui les amène à demander des aides de l'état (par ex. demande AI) (2), (4). Le problème de suicidalité n'est pas négligeable, car 20–40 % des patients a déjà commis au moins une tentative de suicide au cours de leur vie, le taux global de décès par suicide étant de 10%. Les coûts de santé sont élevés aussi, aux Etats-Unis les coûts directs et indirects ont été évalués à 100 milliards de dollars (1).

On constate une différence dans l'âge moyen et la distribution de l'apparition du premier épisode psychotique selon les deux sexes. Chez les hommes, il y aurait un seul pic et le début est estimé entre 18-25 ans, les débuts plus tardifs étant moins fréquents. Par contre, chez les femmes les symptômes psychotiques apparaissent plus tardivement entre 25 et 35 ans avec un deuxième pic pour 3-10% des femmes après les 40 ans. Les patients ayant un début de maladie plus tardif, présenteraient un meilleur pronostic. (2)

1.2 Tableau clinique

Les manifestations de la maladie chez les patients schizophrènes sont assez hétérogènes et elles peuvent évoluer et se modifier au cours de la vie (5). Il n'y a pas de signes pathognomoniques de la schizophrénie, cependant il existe un regroupement de symptômes : les symptômes positifs qui répondent bien à l'action des traitements antipsychotiques, les symptômes négatifs (2), les troubles cognitifs qui seraient présents chez 75-85% des patients schizophrènes (6), les symptômes de base et un groupe de symptômes non-spécifiques à la schizophrénie (5).

Pour le groupe des **symptômes positifs** on retrouve les hallucinations (auditives qui sont aussi les plus fréquentes, visuelles, tactiles et proprioceptives), les idées délirantes, les discours désorganisés, les comportements grossièrement désorganisés et le comportement moteur catatonique (2), les troubles de la pensée formelle, l'automatisme mentale et les bizarreries majeures du comportement (5).

Les symptômes négatifs sont l'alogie, l'émoussement des affects, l'avolition (perte de volonté) (2), l'apragmatisme, l'anhédonie et le retrait social (5).

Les **troubles cognitifs** principalement présent sont : les troubles de la mémoire (épisode/d'apprentissage, sémantique, de travail), l'incapacité d'abstraction/catégorisation et de planification, le déficit de l'attention (sélective, divisée et soutenue) et l'inflexibilité. (5),(7).

Les **symptômes de base** consistent en bizarreries perceptives (visuelles, auditives, proprioceptives, cénesthésiques), les troubles moteurs (perte d'automatismes moteurs comme par exemple descendre les escaliers), les troubles de la présence au monde (dépersonnalisation, déréalisation et déjà-vu) et les incertitudes sur l'origine de ses pensées et de la qualité de ses émotions (5).

En dernier, **les symptômes non-spécifiques** à la schizophrénie comme la dépression, l'anxiété, les comportements obsessionnels, l'abus d'alcool et les drogues et enfin des comportements suicidaires. (5),(7)

Tandis que les symptômes positifs sont bien traités par les antipsychotiques, ces derniers ne traitent pas efficacement les symptômes négatifs et les troubles cognitifs (5),(7) qui sont pourtant les symptômes les plus perturbateurs du fonctionnement social, scolaire ou professionnels qui empêchent souvent l'intégration sociale et professionnelle du patient, en pouvant ainsi influencer le pronostic de la maladie (2),(6).

1.3 Phases du trouble psychotique

Le début du premier épisode psychotique peut être brusque ou insidieux (2). Dans la majorité des cas, la maladie est un processus continu, lent et graduel qui prend plusieurs années à s'instaurer, avec des phases qui la précèdent et la suivent (Figure 1¹) (2).

Au cours de l'enfance et de l'adolescence, on peut déjà observer des signes cliniques prémorbides transitoires, cette période peut durer 2 – 3 ans avant l'apparition d'un premier épisode psychotique concret (phase prodromique) (3),(5), (7),(9).

Ensuite, un événement stressant ou autre pourrait être à l'origine du déclenchement de la maladie et donc d'un premier épisode psychotique qui est suivi par la phase active de la schizophrénie (symptômes psychotiques) (2).

Souvent les patients présentent des symptômes psychotiques pendant des années avant que les premiers traitements soient instaurés (7),(9), il s'agit de la période de psychose non traitée.

Pendant la période prodromique et résiduelle, les symptômes positifs présents dans la schizophrénie, sont sous forme plus atténuée (1),(2). Par conséquent, les personnes peuvent déjà présenter certaines croyances inhabituelles ou bizarres, mais qui ne sont pas encore délirantes. Ils peuvent aussi avoir des perceptions inhabituelles, des discours vagues ou digressifs ou trop abstraits ou trop concrets, mais encore compréhensibles et aussi des comportements inhabituelles sans toutefois être désorganisés(2). Par contre, les symptômes négatifs sont fréquents et peuvent être très sévères, comme par exemple le retrait social, l'anhédonie, la diminution de la communication et de la curiosité. (2)

Des symptômes résiduels peuvent persister malgré les traitements adéquats. (1),(8)

¹ Tableau inspiré par les documentes suivantes : (5),(7),(8),(9).

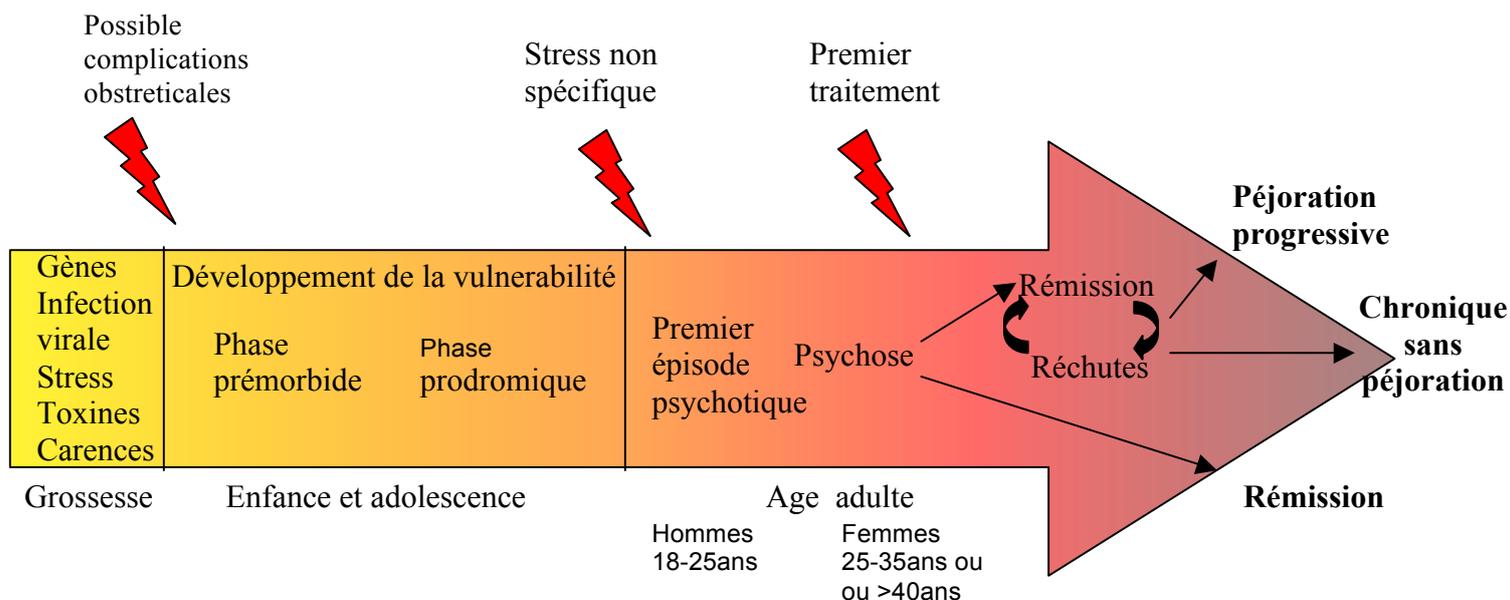


Figure 1 Les différentes phases de la maladie

L'évolution de la maladie après 2-5ans des symptômes psychotiques (phase active/psychose)

Statistiquement le 22% des patients schizophrènes ont une seule admission à l'hôpital et une rémission complète. La majorité des patients présentent des rechutes, dont 35% avec plusieurs hospitalisations et une aggravation progressive de leur maladie, 8% avec plusieurs admissions et un état de base présentant toujours des symptômes entre les périodes de psychose aiguë et 35% avec des rechutes mais aussi une rémission complète entre les hospitalisations. (5)

1.4 Hypothèse neurodéveloppementale

La schizophrénie est une maladie multifactorielle qui comporte des facteurs de risque génétiques et environnementaux. L'interaction entre ces deux facteurs, pendant le développement du cerveau (Figure 2), mène aux déficits de la synchronisation neuronale et aux dommages cellulaires qui prédisposent l'individu à développer, à l'âge adulte, la schizophrénie. (7),(10),(11),(12)

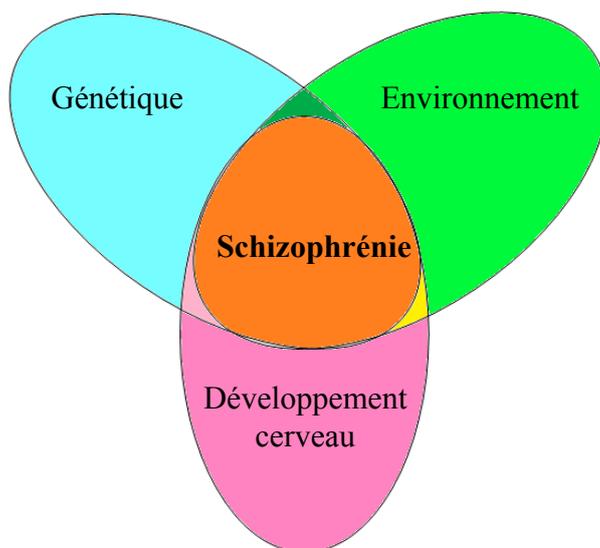


Figure 2 Interactions entre les facteurs qui prédisposent à la schizophrénie

1.4.1 Génétique et héritabilité

Cette psychopathologie est polygénétique (7),(10) avec un taux de transmission héréditaire de 80% (7). En effet, les apparentés de premier degré ont 10 fois plus de risque de développer la

schizophrénie que la population générale (10-12% contre 1-1.5%) (1),(2). Pour les apparentés de deuxième degré la prévalence est de 5-6%. Par contre, chez les enfants qui ont les deux parents schizophrènes elle est de 40% (1). La concordance entre jumeaux dizygotes est de 10-15% et entre monozygotes est de 50% (1).

Un autre argument en faveur de la forte composante héréditaire de la maladie, nous est donné par les études sur les familles adoptives. Les enfants avec des parents biologiques schizophrènes ont le même risque de développer la maladie (10-12%) s'ils sont élevés par leurs parents naturels ou par des parents adoptifs sains. Par contre chez les enfants de parents biologiques sains, qui sont adoptés par des schizophrènes, on ne constate pas une augmentation du risque par rapport à la population générale. Par conséquent le risque augmenté pour la progéniture, de développer dans un future la maladie, est donné par leur parents biologiques (par les gènes qui leur sont transmis) (1),(12).

Par contre, 60% des schizophrènes n'ont pas un apparenté atteint ni de premier, ni de deuxième degré et la discordance entre jumeaux homozygotes indique que les facteurs environnementaux jouent aussi un rôle très relevant pour le risque de développer la maladie. (1),(2),(7),(12)

En conclusion, la génétique seule n'est pas suffisante pour développer la maladie, mais elle doit être associée aux autres facteurs pour que la schizophrénie apparaisse (1),(12).

1.4.2 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle depuis la conception et peuvent aussi être les facteurs qui déclenchent la maladie à l'âge adulte.

Pendant la grossesse, la malnutrition sévère et les complications obstétricales sont des facteurs de risque. Aussi la saison et l'endroit de naissance peuvent jouer un rôle. En effet, il y a plus de risque si elle se passe en hiver ou en printemps et dans des milieux urbains (plus de toxines, infections et malnutrition).

Les infections, les maladies inflammatoires, les produits toxiques (ex. drogues), les traumatismes, les maladies auto-immunes peuvent déjà être présents pendant la grossesse, mais aussi pendant l'enfance et l'âge adulte. Le stress psycho-sociale, au long de la vie, est aussi un fort facteur de risque. (7),(11),(12)

2 Etat de la recherche

Parmi les facteurs potentiels qui peuvent conduire à une vulnérabilité accrue au développement de la schizophrénie, plusieurs éléments de recherche ont conduit à l'hypothèse qu'un déficit en glutathion (GSH) pourrait constituer un facteur de risque.

2.1 Le Glutathion

Le glutathion (GSH) est un tri-peptide (γ -glutamyl-cystéine-glycine) et il est le majeur antioxydant non protéique et régulateur redox intracellulaire. Le GSH est ubiquitaire et il protège les cellules contre le stress oxydatif (11),(13),(10).

2.1.1 Synthèse

La synthèse intracellulaire du GSH commence à partir du glutamate et de la cystéine qui vont former le γ -glutamyl-cystéine, grâce au premier enzyme clé, le GCL (glutamate-cystéine ligase). Le deuxième enzyme est le GSS (glutathionne synthétase) qui catalyse la réaction entre le γ -Glu-Cys et la glycine, en produisant ainsi le GSH (10),(11), (13).

La dégradation extracellulaire du GSH est faite par les enzymes GGT (γ -glutamyl transpeptidase) et l'ApN (aminopeptidase N), qui vont le séparer en 3 acides aminés (glutamate, cystéine et glycine) (10) (Figure 3²).

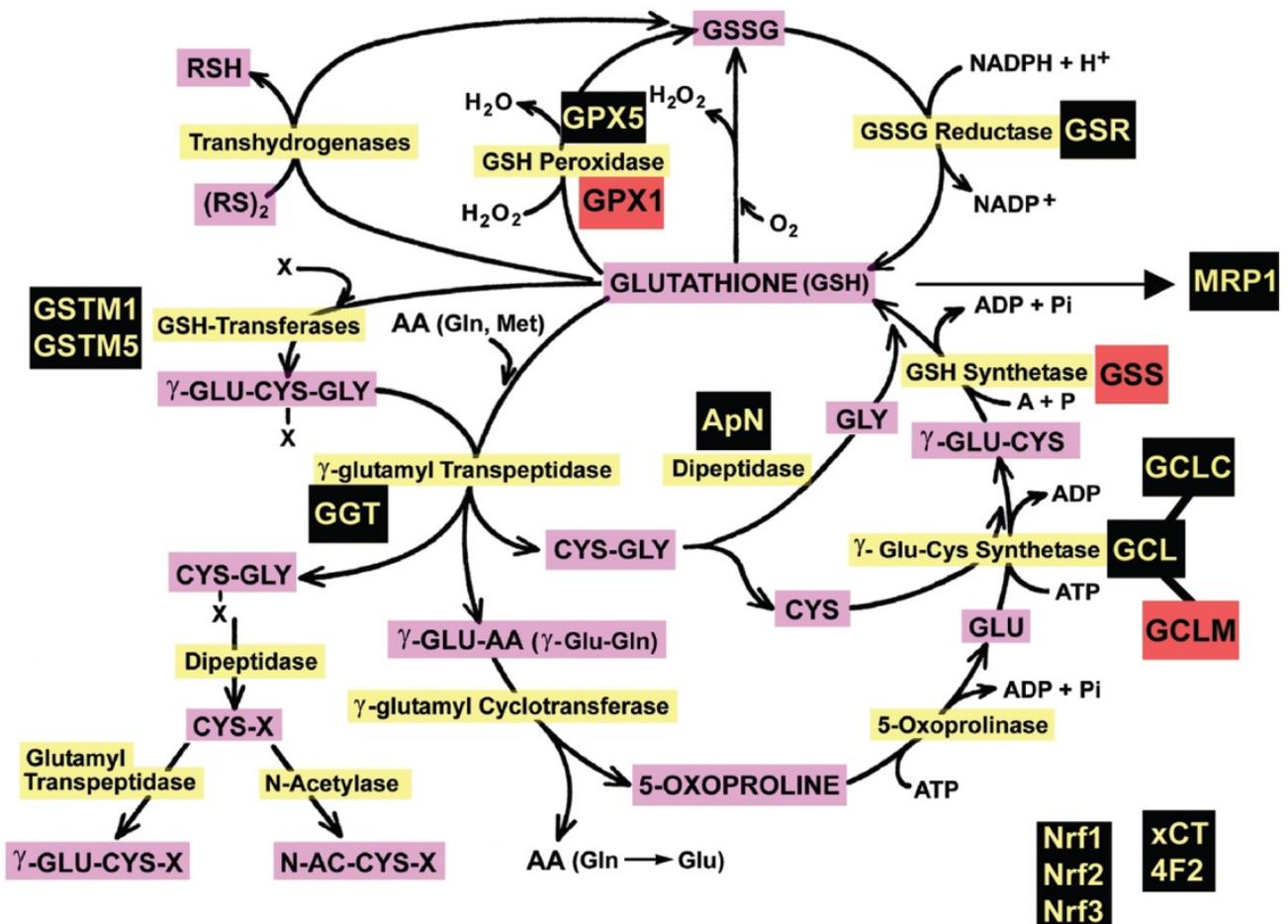


Figure 3 Schéma de la production, de la dégradation et des fonctions du GSH

2.1.2 Association génétique

Il y a plusieurs gènes qui sont impliqués dans une prédisposition ou risque plus élevé de développer la maladie et ils se situent sur les chromosomes 1, 6, 8, 10, 13 et 22. (7),(10)

² Image pris de : (13).

Dans cette étude, on se focalise sur les gènes impliqués dans la formation du GCL, et plus précisément sur le gène qui code pour le GCL-C.

Le GCL est composé de deux sous-unités: GCL-M (sous-unité modulatrice) et GCL-C (sous-unité catalytique) (11),(13). Les gènes qui codent pour ces deux sous-unités se trouvent respectivement sur le chromosome 1p21.1 (pour GCL-M) et 6p12.1 (pour GCL-C) (10),(11),(13). Des polymorphismes des gènes de GCL-M et GCL-C ont été trouvés associés avec la maladie. (7),(11),(13)

L'association avec le TNR GAG (répétitions de tri-nucléotides) de GCL-C est particulièrement intéressante. En effet GCL-C possède sur son codon START des variances avec 7, 8 ou 9 répétitions GAG générant ainsi six génotypes différents: 7/7, 7/8, 7/9, 8/8, 8/9 et 9/9 (7),(11). Dans deux cohortes, les génotypes 8/7, 8/8, 8/9 et 9/9, appelés génotype à haute risque (HR), se trouvent en plus grand nombre chez les schizophrènes tandis que les génotypes 7/7 et 7/9 (génotypes à risque bas (BR)) sont plus nombreux chez les sujets sains (11). Plus en particulier le génotype 8/8 est trois fois plus fréquent chez les patients et 36-40% des schizophrènes ont un génotype 9/9 ou un génotype avec une allèle 8 (7),(11).

De plus le polymorphisme TNR de GCL-C présente des conséquences fonctionnels. En effet, les analyses des cultures de fibroblastes montrent que chez les génotypes HR, en comparaison avec ceux à BR, l'expression de protéine de GCL-C, l'activité enzymatique de GCL et le taux de GSH sont nettement plus faibles (11).

2.1.3 Mécanisme pathophysiologiques

Le cerveau qui constitue seulement 2% du poids corporel consomme par contre 20-25% de la demande totale d'oxygène. Ce fort métabolisme aérobique va générer beaucoup de radicaux libres (ROS « reactive oxygen species ») qui devraient être neutralisés par un puissant système anti-oxydant (10). Un déséquilibre oxydant-antioxydant pourrait amener à un stress oxydatif qui provoquent la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et de l'ADN, et par conséquent, des lésions au niveau cellulaire. Le cerveau est ainsi très sensible au stress oxydatif et le GSH joue un rôle important dans la neuroprotection. En plus il contribue à l'élimination des toxines environnementales et des métabolites réactifs qui peuvent eux aussi endommager les cellules neuronales. (11),(7)

Des études ont montré qu'une anomalie génétique de la synthèse du glutathion (GSH) est responsable de la dérégulation redox qui mène au stress oxydatif pendant le développement du cerveau (11). Pendant cette période, en cas de déficit de GSH et d'excès de dopamine (son métabolisme génère des ROS), il y aura des conséquences fonctionnelles surtout dans la zone riche de ce neurotransmetteur comme le cortex préfrontal. Il a été proposé et mis en évidence dans des modèles expérimentaux que cette dérégulation rédox entraîne une diminution de la densité des épines dendritiques et des interneurons GABAergique à parvalbumine. Ceci aura comme conséquence une anomalie de la synchronisation neuronale, qui est impliquée dans les fonctions cognitives. Ces anomalies morphologiques, électrophysiologiques et comportementales sont similaires à celles observées dans la schizophrénie (7),(11),(13).

Chez les patients, on constate une réduction de 26% de l'activité du GCL par rapport aux sujets sains (sujets control). La quantité de GSH est 27% plus basse dans le LCR (liquide cérébro-rachidien) et 52% plus basse dans le cortex préfrontal médian par rapport aux sujets control (11), (13).

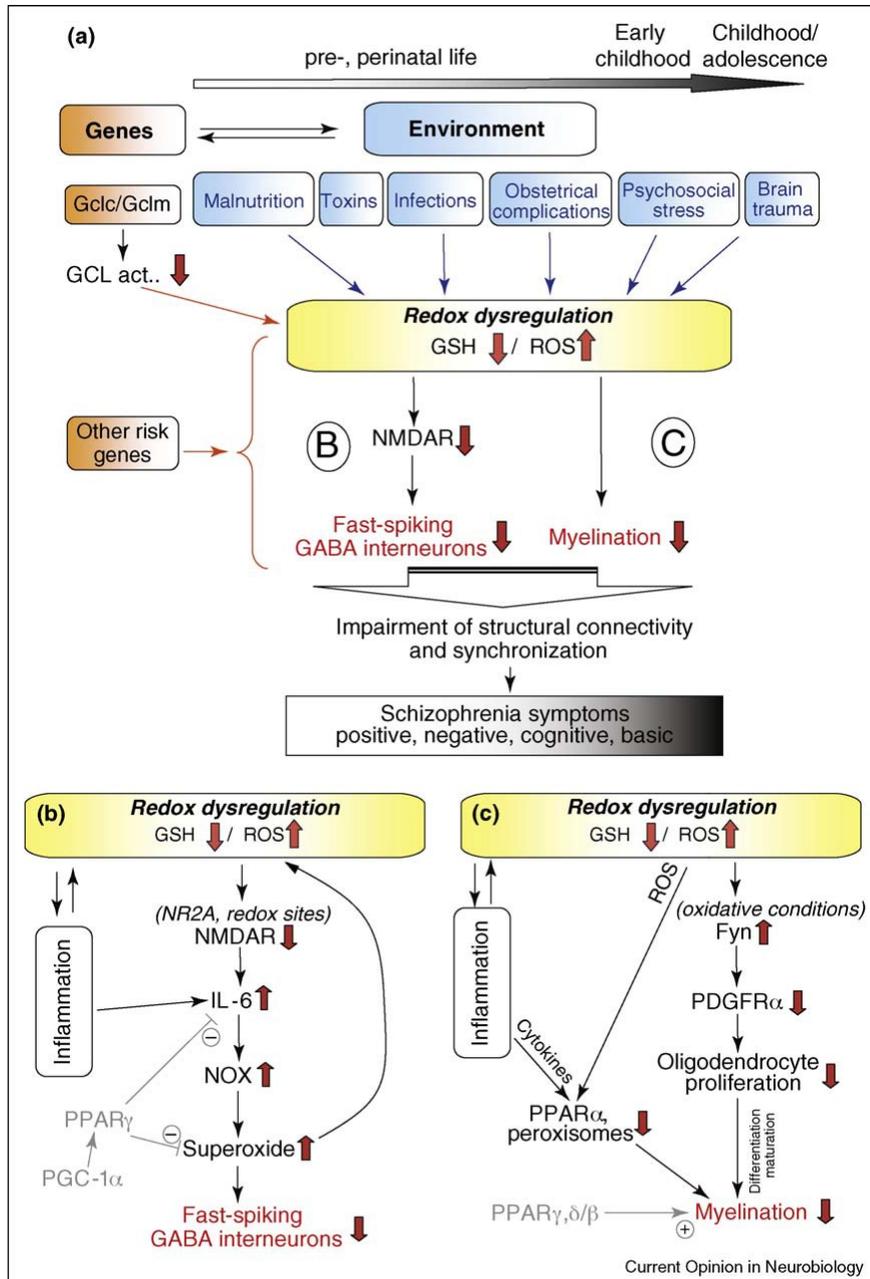


Figure 4 Résumé des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et des deux principaux effets du déficit de GSH (Hypoactivité NMDAR et myélinisation insuffisante)

Le GSH est aussi nécessaire pour maintenir le statut redox du thiol qui est important pour le cycle cellulaire, la différenciation des cellules, l'activation de certains récepteurs, la transduction des certains signaux et la transcription des facteurs liés au ADN (7). Des études ont montré qu'un déficit de GSH provoque une hypoactivation du récepteur NMDA (NMDAR), des anomalies au niveau des interneurones GABAergiques à parvalbumine et de la synchronisation neuronale (voie B, fig.4) qui est important pour les fonctions cognitives. (7),(13).

En outre l'exposition au stress oxydatif, pendant le développement, pourrait amener à des problèmes de myélinisation des fibres nerveuses. En effet, il a été démontré qu'un environnement oxydatif diminue la prolifération des oligodendrocytes qui forment la myéline (voie C

fig.4). Par conséquent ceci va provoquer un déficit de la connexion structurelle entre les différentes voies neuronales.

Ces dis-connexions fonctionnelles et structurelles pourraient être à la base des troubles cognitifs et des symptômes négatifs présents dans la maladie (Figure 4³). (7)

³ Image pris de : (14)

En conclusion, une dérégulation pendant le neurodéveloppement du système rédox où convergent les facteurs de risques génétiques et environnementaux pourrait constituer un « hub » qui pourrait expliquer la pathophysiologie de la schizophrénie. (7)

3 Description générale du DIGS

Ce travail de mémoire a pour but de comparer deux sous-populations de patients schizophrènes présentant un profil génétique différent (HR versus BR), de manière à voir si elles sont différentes également au plan des manifestations symptomatologiques.

L'outil utilisé pour comparer les données psychopathologiques des deux polymorphismes génétiques est le DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies). Il a été développé par le National Institute of Mental Health, afin de faciliter les études génétiques, familiales et psychiatriques des troubles majeurs de l'humeur, des troubles psychotiques et de leurs spectres respectifs. (15)

La version originale du DIGS se base sur les critères diagnostiques du DSM-III R. Actuellement, une version plus récente a été mise à jour en se basant sur les critères du DSM-IV et en conservant la même structure de la version originale. (15)

La version française a été validé par le Pr Martin Preisig et son équipe en 1999, il a été démontré sa fiabilité et permet de récolter des informations pour les études génétiques, sur la schizophrénie et les troubles de l'humeur, chez les populations de langue française. (16)

Il s'agit d'un entretien semi-structuré ; les informations sont récoltées pendant l'entretien par des questions fermées et ouvertes et ensuite, si nécessaire, complétées avec les dossiers médicaux de la personne et aux entretiens avec les parents ou son entourage. Ainsi, on récolte des données psychopathologiques et on évalue leur chronologie, leur progression et la présence éventuelle de comorbidités et des différents phénotypes des symptômes. (15)

La durée de chaque entretien est variable, de 30 à 45 minutes pour des personnes ne présentant pas de diagnostics, à 2h30 voire 4 heures pour des personnes présentant des diagnostics majeurs. (15)

Le DIGS est structuré de la manière suivante : au début, l'examineur pose des questions de type sociodémographique (âge, genre, statut marital, profession, lieu d'origine, ethnie, etc.) ; ensuite, une série de questions sur l'histoire médicale somatique de la personne (des maladies de l'enfance, maladies cardio-vasculaire, maladies métaboliques, etc.) ; de plus, l'examineur fera un bref aperçu des troubles psychiatriques (consultation dans le passé d'un psychiatre / psychologue, prise de médicaments dans le passé, etc.) afin d'avoir une première vision sur le parcours de vie de la personne qui sera amenée à se présenter à travers une anamnèse qui prendra en considération les périodes considérées comme difficiles par la personne interviewée. (15)

Les principales thématiques psychiatriques abordées par le DIGS sont : les troubles de l'humeur, les troubles du spectre de la psychose, les dépendances, les troubles anxieux et les troubles de l'enfance. (15)

Chaque chapitre commence avec des questions de dépistage. Si les réponses sont affirmatives, l'examineur continuera son investigation à l'intérieur du chapitre en posant des questions sur la symptomatologie, le début des manifestations (premier épisode), leur durée et leur fréquence au cours de la vie. Par contre, si la réponse est négative, l'examineur pourra passer au chapitre suivant. (15)

L'investigation se base sur les observations de l'examineur mais également sur le récit de la personne interviewée cela peut représenter des limites du questionnaire. Par conséquent il se peut que pour quelques patients le diagnostique est incertain et donc la seule source du diagnostique soit le DIGS. (15)

Mon travail se focalise sur le chapitre traitant les troubles psychotiques. Après les questions de dépistage, l'investigateur commence par les questions sur les symptômes hallucinatoires et délirants, mais également sur les affects. Il demande si les symptômes sont présents actuellement et/ou au cours de la vie. Cela permet d'explorer l'apparition du premier épisode et leur fréquence par la suite. Il est également demandé, s'ils sont présents lors d'une période de dépression, de manie ou sous l'influence de substances (drogue et alcool). L'exploration continue sur la présence éventuelle de symptômes prodromiques et résiduels (15,16).

4 Mon travail

4.1 Objectif

Mon travail se focalise sur le chapitre de la psychose psychoses du DIGS, chez les patients présentant une diagnostique de schizophrénie. Dans cette étude, nous nous posons la question suivante : « Est-ce que le DIGS permet de mettre en évidence, au niveau des symptômes, une différence phénotypique entre les patients BR et HR ? »

4.2 Méthode

Mon travail de master se base sur: (a) l'analyse et la compréhension du DIGS (sa structure et le type de questions posées aux patients et les symptômes récoltés dans le chapitre concernant les psychoses) et (b) l'analyse, l'interprétation et la synthèse des résultats statistiques du chapitre « psychose » du DIGS.

Afin de comparer les groupes BR contre HR, pour les différents symptômes de la psychose, le test statistique utilisé est le Chi-carré. Par contre, souvent à cause de données insuffisantes ou manquantes, la fréquence attendue qui est donnée par ce test est trop petite. Par conséquent on préfère utiliser à sa place le FET (Fisher Exact Test)⁴ (voir tableau 1 et 2).

⁴ Pour comparer les prévalences des différents symptômes de la psychose entre BR et HR, on peut construire un tableau croisé et tester l'association entre les deux facteurs de ce tableau en utilisant le test de l'indépendance du Chi-carré. Sous l'hypothèse de l'indépendance, les fréquences attendues des cellules du tableau croisé sont calculées. Ensuite, les différences entre les fréquences attendues et les fréquences observées sont utilisées pour construire le test. Le test sera valable si toutes les fréquences attendues du tableau sont supérieures à cinq, ce qui n'est pas le cas si le nombre total des observations est trop petit. Au contraire, si c'est le cas, on peut utiliser le FET qui est considéré comme un test robuste.

La « durée des symptômes » est une variable continue. Pour comparer les moyennes des durées des symptômes entre les deux génotypes (HR et BR) on peut utiliser le t-test (« Student t-test ») ; ce test n'est valable que dans le cas où le nombre des observations est assez grand dans les deux groupes, sinon on peut mettre en doute la validité du test. Le test de Wilcoxon, qui est un test non-paramétrique⁵ et robuste, peut être utilisé au lieu du t-test si la validité de ceci est remise en question. Si les deux tests sont cohérents, on peut être plus ou moins confiants sur la validité des deux tests, tandis qu'une différence entre les deux tests peut signaler l'invalidité d'un des deux. Dans ce cas, on va normalement préférer le test de Wilcoxon vu qu'il est plus robuste en étant un test non-paramétrique.

4.3 Description de l'échantillon

Dans ce chapitre on va comparer les patients à génotypes BR contre ceux à HR, selon les caractéristiques suivantes : le sexe, la nationalité, l'état civil, le statut professionnel, l'âge moyen de l'échantillon et l'âge moyen au début du premier épisode psychotique (voir tableau 1). Dans l'analyse qui suit, on considère aussi trois différents sous-types cliniques du spectre de la schizophrénie: les schizophrènes, les schizo-affectif dépressifs (SAD) et les schizo-affectif bipolaires (épisodes maniques et dépressives) (voir tableau 2).

L'échantillon de cette étude est composé de 47 patients qui ont répondu à la majorité des questions du chapitre des psychoses du DIGS, dont 31 sont considérés comme BR et 16 HR. Ils sont tous caucasiens et ils ont été recrutés en ambulatoire.

Variable	Total (47)	BR (31)	HR (16)	Test	P-value
Femme [%(#)]	25.53 (12/47)	22.58 (7)	31.25 (5)	Chi-carré	0.7696
Suisse [%(#)]	87.5 (35/40)	83.33 (20)	93.75 (15)	FET	0.6309
Marié [%(#)]	12.5 (5/40)	16.67 (4)	6.25 (1)	FET	0.6309
Cadres et professions libérales ⁶ [%(#)]	2.13 (1/47)	0 (0)	6.25 (1)	FET	0.3404
Age [moyenne (S.D.)]	37.06 (1.52)	36.3 (1.87)	38.54 (2.68)	t-test	0.4990
				test de Wilcoxon	0.5519
Age du début de la psychose [âge moyen (S.D.)]	20.59 (1.53)	20.2 (1.53)	21.14 (3.17)	t-test	0.7952
				test de Wilcoxon	0.7689

Tableau 1 Comparaison entre BR contre HR pour les différentes caractéristiques générales de l'échantillon.

⁵ Le t-test est un test paramétrique. Cela veut dire qu'il considère une distribution gaussienne (ou loi normale) pour l'échantillon même si cela n'est pas toujours le cas. Par contre, le test de Wilcoxon ne fixe pas a priori la distribution des données (il est donc non-paramétrique) donnant ainsi un résultat plus robuste.

⁶ Dans cette catégorie sont incluses les professions suivantes: cadres moyens ou supérieurs, enseignants, professions libérales, écrivains, artistes, animateurs et sportifs.

L'échantillon est composé de 25.53% par des **femmes**. Dans les génotypes à BR il y a 22.58% de femmes contre les 31.25% des HR. Le p-value (0.7696) du test Chi-carré nous indique que la différence entre les deux groupes est non-significative et donc le pourcentage des femmes n'est pas significativement différent chez les HR et les BR.

Concernant la **nationalité**, 83.33% des patientes à BR et 93.75% à HR sont Suisses. Le FET nous donne un p-value de 0.6309 indiquant que le pourcentage des patients avec la nationalité suisse n'est pas significativement différente entre les HR et BR.

Pour l'**état civil**, seulement 16.67% des BR et 6.25% des HR, sont mariés. Encore une fois, le p-value du FET (0.6309) nous signale l'absence de différence significative de l'état civil entre les deux groupes.

Le taux des patients qui exercent dans un cadre moyen ou supérieur, ou dans une **profession libérale** est seulement de 2.13%. Chez les BR aucun des sujets ne fait partie de cette catégorie (donc ils exercent d'autres professions). Par contre 6.25% des HR travaillent dans un de ces domaines. Là-aussi, le p-value du FET (0.3404) rejette l'hypothèse d'une différence significative du statut professionnel entre les deux groupes.

L'**âge** moyen est de 37 ans (S.D. 1.52 ans) dans l'échantillon total, 36 ans pour les BR et 38.5 ans pour les HR. Le p-value du t-test (0.4990) et celui du test de Wilcoxon (0.5519) indiquent que la différence entre les deux groupes est non significative.

Enfin, le **premier épisode psychotique** survient à l'âge de 20 ans chez les BR contre 21 ans chez les HR. Le p-value (0.7952) du t-test et celui du test de Wilcoxon (0.7689) nous montrent que l'âge moyen d'apparition du premier épisode psychotique n'est pas un critère de différenciation entre BR et HR.

Variable	Total (47)	BR (31)	HR (16)	Test	P-value
Schizophrènes	53.19 (25/47)	58.06 (18/31)	43.75 (7/16)	Chi-carré	0.533
SAD (=schizo-affectif dépressive)	27.66 (13/47)	19.35 (6/31)	43.75 (7/16)	Chi-carré	0.1534
Schizo-affectif bipolaire	17.02 (8/47)	19.35 (6/31)	12.5 (2/16)	FET	0.6974

Tableau 2 Les différentes sous-types cliniques du spectre de la schizophrénie pour les BR et HR

L'échantillon pour les différents **sous-types cliniques** est composé de 58.06% de schizophrènes, 19.35% de SAD et 19.35% de schizo-affectif bipolaires chez les BR et respectivement 43.75%, 43.75% et 12.5% chez les HR. Les p-value des différents tests signifie que les différences entre les deux groupes ne sont pas significatives. On peut donc conclure que les sous-types cliniques n'affectent pas la répartition des données. En tenant compte de ce résultat et en constatant que la taille des trois catégories cliniques est trop limitée pour pouvoir faire des tests statistiquement pertinents, je vais limiter l'analyse des symptômes importants, dans le chapitre des résultats, à l'échantillon complet sans distinction de catégorie clinique.

4.4 Résultats

Symptômes	Total (47)	BR (31)	HR (16)	Test	P-value
Persécution délirante au cours de la vie	82.22% (37/45)	96.55% (28/29)	56.25% (9/16)	FET	0.0016
Persécution délirante actuel ou épisode plus récent	75% (30/40)	91.67% (22/24)	50% (8/16)	FET	0.0068
Durée émoi affectif/ affect inapproprié, au cours de la vie	35.56 semaines en moyenne (S.D.16.24) (32/47)	21.05 semaines en moyenne (S.D. 21.05) (19/31)	56.77 semaines en moyenne (S.D. 25.35) (13/16)	t-test	0.2883
				test de Wilcoxon	0.0323
Durée de l'épisode actuel ou plus récent d'émoi affectif/ affect inapproprié	26.79 semaines en moyenne(S.D.14.17) (33/47)	20 Semaines en moyenne (S.D. 20) (20/31)	37.23 semaines en moyenne (S.D. 19.23) (13/16)	t-test	0.5393
				test de Wilcoxon	0.0672
Croyance inhabituelle ou pensées magique dans le période prodromique	26.32% (10/38)	13.64% (3/22)	43.75% (7/16)	Chi-carré	0.0876

Tableau 3 Les symptômes relevant du chapitre de la psychose du DIGS

Le chapitre du DIGS sur la psychose contient des questions concernant les symptômes positifs, négatifs, prodromiques et résiduels. Chaque symptôme a été soumis aux tests statistiques, mais seulement cinq symptômes ont donné de résultats intéressants, alors que pour tous les autres les p-value donnent une différence non-significative entre BR et HR. (Voir tableau 3)

Un symptôme positif discriminant entre les deux groupes est **l'idée délirante de persécution**. La question concernant ce symptôme qui a été posée aux patients est : « Avez-vous déjà eu le sentiment que des gens vous en voulaient ou qu'ils essayaient délibérément de vous faire du mal ? ». Nous demandons aux patients de répondre oui/non pour les critères suivants: « *au cours de la vie* » et aussi pour « *épisode actuel ou épisode le plus récent* ».

Pour le critère « *au cours de la vie* », 45 sujets de l'échantillon ont répondu à cette question (37 ont répondu de manière affirmative), dont 29 BR et 16 HR. Chez les BR, 96.55% ont souffert de ce symptôme au cours de leur vie contre 56.25% des HR. Le p-value (0.0016) du FET montre que la différence entre les deux groupes est hautement significative.

Ainsi la même question a été posée sur l'épisode « *actuel ou le plus récent* ». 40 patients ont répondu à cette question (dont 30 de manière affirmative), et plus précisément 91.67% des BR et 50% des HR ont actuellement ou ont eu récemment ce symptôme. Encore une fois le p-value (0.0068) du FET indique que la différence entre les deux groupes est significative.

En outre, concernant la durée des symptômes, seulement les résultats de la **durée de l'émoussement affectif et des affects inappropriés** sont significativement différents. La question posée aux patientes est : « Combien de temps ce symptôme (émoussement affectif/ affect inapproprié) a duré ? ».

Encore une fois la réponse doit être donnée pour les suivants critères, « *au cours de la vie* » et « *épisode actuel/ le plus récent* », mais contrairement à la question précédente, nous demandons les nombres de semaines.

Concernant le critère « *au cours de la vie* », seulement 32 patients ont répondu sur 47 patients interviewés. En moyenne, les BR ont souffert de ces symptômes pour 21.05 semaines contre les 56.77 semaines des HR. Les deux tests statistiques effectués mènent à deux conclusions différentes. En considérant la plus haute puissance du test de Wilcoxon, on tient compte de son p-value (0.0323) qui nous indique une différence significative entre les deux groupes.

Ensuite, 33 patientes ont répondu pour le deuxième critère, « *épisode actuel/ le plus récent* », avec en moyenne 20 semaines chez les BR et 37.23 semaines chez les HR. Par contre le p-value (0.0672) du test de Wilcoxon indique une tendance à une différence⁷.

Enfin, pour la **phase prodromique**, seule la comparaison sur les **croyanances inhabituelles ou pensées magiques**, donne des résultats intéressants. La question posée est la suivante : « Aviez-vous des croyances inhabituelles ou des pensées magiques (par ex. superstition, croire en la clairvoyance, la télépathie, le sixième sens, les autres peuvent ressentir, deviner mes sentiments), ou des idées qui n'étaient pas réellement vraies, comme croire que les autres parlaient de vous alors que ce n'était pas vrai ? ». 38 personnes ont répondu à cette question, dont 10 positivement soit 13.64% chez les BR et 43.75% chez les HR. Là-aussi le p-value (0.0876), cette fois-ci du Chi-carré, nous montre qu'il y a une tendance à une différence entre les deux polymorphismes génétiques.

4.5 Discussion

En accord avec notre objectif, nous avons trouvé les symptômes suivants qui donnent une différence significative entre les deux groupes⁸: (a) les idées délirantes de persécution, pour le critère « *au cours de la vie* » (p-value de 0.0016) et pour le critère « *épisode actuel ou le plus récent* » (p-value de 0.0068), (b) la durée de l'émoussement affectif et des affects inappropriés pour le critère « *au cours de la vie* » (p-value de 0.0323) et pour « *épisode actuel/ le plus récent* » (p-

⁷ La différence entre les deux génotypes est non significative, mais peut-être qu'elle serait significative si l'échantillon était plus grand. Pour cette raison, on parle d'une tendance à une différence.

⁸ Vers la fin de cette étude, nous avons découvert que seulement 46 patients sur 47 ont un diagnostic, la 47^{ème} donnée étant manquante. C'est en faisant la somme des patients souffrant de SAD, schizo-affectif bipolaire et schizophrénie (voir tableau 2 du chapitre 4.3, « Description de l'échantillon ») que nous sommes arrivées à une telle découverte. Pour être sûr des résultats obtenus, nous avons fait à nouveau les tests qui ont confirmé les résultats obtenus. Pour cette raison, nous avons pris la décision de ne pas modifier les tableaux mais simplement de rendre le lecteur attentif à ce constat.

value de 0.0672), (c) les croyances inhabituelles ou pensées magiques pendant la phase prodromique (p-value de 0.0876).

D'abord les résultats concernant les idées délirantes de persécutions sont assez surprenants. En effet les HR semblent avoir 1.7 (96.55/56.25) fois moins fréquemment le symptôme positif « au cours de la vie » et 1.8 (91.67/50) moins fréquemment pour le critère « épisode actuel ou plus récent » par rapport aux BR. Cette différence est très significative, mais actuellement ils n'existent pas d'études qui peuvent expliquer en partie ou complètement cette différence.

Concernant les résultats sur la durée de l'émoussement affectif ou affect inapproprié, il est intéressant de noter que pour le critère « au cours de la vie », les HR ont une durée moyenne de ces symptômes 2.69 fois plus longue que les BR (56.77 semaines contre 21.05) et la différence entre les deux valeurs est significative. Pour « l'épisode actuel ou plus récents » il y a une tendance à une différence entre HR et BR. Chez les HR, un épisode d'émoussement affectif ou affects inapproprié est en moyenne 1.8 fois plus long par rapport à l'autre polymorphisme génétique.

Ces deux résultats sont consistents avec l'étude de Daisuke et al. (2008) où il a été montré pour la première fois une corrélation significative entre le bas niveau de GSH dans le cortex frontale médial postérieur qui joue un rôle important dans les fonctions cognitives (17) et la sévérité des symptômes négatifs chez les schizophrènes. Dans cette étude les symptômes négatifs sont évalués avec le score SANS (Scale for the assessment of negative symptoms) et il est très intéressant qu'un des symptômes significatifs est effectivement l'émoussement affectif (p-value= 0.009). (17)

Ainsi, ils proposent que le niveau de GSH dans cette zone du cerveau peut-être un facteur biologique de la sévérité des symptômes négatives et des troubles cognitives. (17)

Le dernier symptôme relevant selon nos calculs statistiques concerne les croyances inhabituelles ou les pensées magiques pendant le période prodromique, même si les données montrent seulement une tendance à une différence entre les deux groupes. Les HR ont 3.2 fois plus fréquemment ces symptômes que les BR. Cependant on doit aussi considérer que ce symptôme est peu répandu dans l'échantillon, seulement 26.32%, donc ¼ des participantes en ont souffert dans leur phase prodromique.

Les symptômes dans la phase prodromique sont intéressants surtout parce qu'on cherche à les détecter et à intervenir le plus précocement possible avant que les dégâts neurologiques soient trop importants et avant le premier épisode psychotique. (7)

En général, concernant les nouvelles approches thérapeutiques pour la prise en charge de cette maladie, l'augmentation du niveau de GSH dans le cerveau est considérée comme un potentiel traitement. L'étude randomisée, en double aveugle avec supplémentations de N-acetyl cystéine (NAC) sur une cohorte de 140 patients chroniques a montré que le NAC diminue les symptômes négatifs et les effets secondaires des antipsychotiques. (7),(10),(17),(18)

5 Conclusion

Cette étude est basée sur un nombre relativement petit de patients, il faudrait le consolider avec un plus grand nombre de cas. En outre, il serait intéressant de le reproduire dans une autre cohorte, telle que la cohorte de patients dans la phase débutante de psychose « TIPP ».

Il est important de noter que parmi les 47 participants, la totalité n'a pas répondu à toutes les questions posées, ce qui mène à un manque de données et limite la précision de nos résultats. En plus, certaines réponses vagues des patients ont été soumises à l'interprétation de la part des examinateurs.

En conclusion, cette étude met en évidence que les HR et BR ont un profil phénotypique différent pour cinq symptômes, ce qui suggère éventuellement des mécanismes physiopathologiques sous-jacents différents qu'il serait intéressant d'étudier ultérieurement.

6 Remerciement

Je remercie avant tout ma tutrice, Madame la Professeur Kim Do Cuénod qui m'a donné la possibilité d'aborder ce sujet et qui m'a guidée tout au long de mon travail. Un remerciement tout particulier va également à : Professeur Martin Preisig cotuteur ; Mehdi Gholam Rezaee pour sa compréhension et son aide essentiel pour mon travail ; Enrique Castelao; Sara Cavalli pour sa patience, pour le soutien et pour m'avoir guidée ; le Professeur Pierre Bovet. Je remercie toute l'équipe du Professeur Kim Do et en particulier Carina Ferrari pour son aide à la rédaction de mon travail. Pour leurs précieux conseils et leur appui un grand merci va à ma famille toute entière et mes amis Vanessa Forni, Fabio Antonello, Chiara Camponovo et Nail Atasayar.

7 Bibliographie

1. H.I. Kaplan, B.J Sadock. Chapitre 8: Schizophrénie. Dans: Manuel de poche de psychiatrie clinique. Rueil-Malmaison Cedx: Pradel; 2009. p. 123–38.
2. American Psychiatric Association. Schizophrénie et Autres Troubles psychotiques. Dans: DSM-IV-TR: Manuel Diagnostique Et Statistique Des Troubles Mentaux. Paris: Masson; 2003. p. 343–75.
3. Insel TR. Disruptive insights in psychiatry: transforming a clinical discipline. J. Clin. Invest. 2009 avr;119(4):700–5.
4. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. Brain Res. Brain Res. Rev. 2000 mars;31(2-3):106–12.
5. Bovet P. Schizophrénie. Présentation power-points du module 3.4: "Fonctions supérieures du système nerveux". DP-CHUV, Lausanne; 2008.
6. Bovet P. Fonctions cognitives et schizophrénie. Présentation power-points du module 3.4: "Fonctions supérieures du système nerveux". DP-CHUV, Lausanne; 2008.
7. Do KQ, Conus P, Cuenod M. Redox dysregulation and oxidative stress in schizophrenia:

nutrigenetics as a challenge in psychiatric disease prevention. *World Rev Nutr Diet.* 2010;101:131–53.

8. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron.* 2000 nov;28(2):325–34.
9. Kim Q. Do Cuénod. Neurobiologie de la schizophrénie. Présentation power-points de 4me année: cours No 4. CEPUSPP, centre d'enseignement postuniversitaire pour la spécialisation en psychiatrie et psychothérapie; année académique 2009-2010.
10. Do KQ, Bovet P, Cabungcal JH, Conus P, Gysin R, Lavoie S, et al. Redox Dysregulation in Schizophrenia: Genetic Susceptibility and Pathophysiological Mechanisms. Dans: Lajtha A, Javitt D, Kantrowitz J, éditeurs. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology.* Boston, MA: Springer US; 2009 [cité 2011 nov 22]. p. 285–311.
11. Steullet P, Tosic M, Werge T, Cuénod M, Do KQ, Gysin R, et al. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007 oct 16;104(42):16621–6.
12. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002;25:409–32.
13. Saraga M, Solida A, Timm S, Wang AG, Werge T, Cuénod M, et al. Schizophrenia and oxidative stress: glutamate cysteine ligase modifier as a susceptibility gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2006 sept;79(3):586–92.
14. Do KQ, Cabungcal JH, Frank A, Steullet P, Cuenod M. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2009 avr;19(2):220–30.
15. Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, et al. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994 nov;51(11):849–59; discussion 863–4.
16. Preisig M, Fenton BT, Matthey ML, Berney A, Ferrero F. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249(4):174–9.
17. Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, Nonaka H, Kanazawa Y, Yoshitome E, et al. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS ONE.* 2008;3(4):e1944.
18. Conus P, Do KQ. Quel rôle pour les neurosciences dans l'amélioration du traitement de la phase précoce des troubles psychotiques? Exemple de l'hypothèse de la dysrégulation glutathion/redox dans la schizophrénie. *L'information Psychiatrique.* 2010 juill;86(6):484–92.
19. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005 avr;6(4):312–24.
20. Dr. Laurent Junier, Prof. Pierre Bovet, Dr Michel Cuénod, Dr Kim Do Cuénod, C. M. Editorial. La schizophrénie. La recherche biomédicale sur la schizophrénie. Témoignage. *Le fait médical.*

2009 août.

21. Do Cuénod KQ. Espoirs et déceptions thérapeutiques Schizophrénie. Présentation power-points de 4me année: cours No 4. CEPUSPP, centre d'enseignement postuniversitaire pour la spécialisation en psychiatrie et psychothérapie; année accadémique 2009-2010.
22. Teichmann T, Cuénod M, Do KQ, Gysin R, Kraftsik R, Boulat O, et al. Genetic Dysregulation of Glutathione Synthesis Predicts Alteration of Plasma Thiol Redox Status in Schizophrenia. *Antioxid Redox Signal*. 2010 oct 30 [cité 2010 nov 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673128>
23. Bovet P. Hallucinations et délires. Présentation power-points du module 3.4: "Fonctions supérieures du système nerveux". DP-CHUV, Lausanne; 2008.
24. Wang J-F, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2009 août;11(5):523–9.
25. Steullet P, Cabungcal J-H, Kulak A, Kraftsik R, Chen Y, Dalton TP, et al. Redox dysregulation affects the ventral but not dorsal hippocampus: impairment of parvalbumin neurons, gamma oscillations, and related behaviors. *J. Neurosci*. 2010 févr 17;30(7):2547–58.
26. Walsh D, Kovess-Masféty V, Xavier M, Moreno Kustner B, Suchocka A, Sevilla-Dedieu C, et al. Schizophrenia and quality of life: a one-year follow-up in four EU countries. *BMC Psychiatry*. 2006;6:39.
27. American Psychiatric Association. Schizophrénie et Autres Troubles psychotiques. Dans: DSM-IV, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris: Masson; 1996. p. 321–41.
28. Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. Dans: *The transmission of schizophrenia*. Oxford: Pergamon Press; 1968. p. 345–62.