

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

ANNEE 2019

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(décret du 16 janvier 2004)**

**MEMOIRE**  
**du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**DE PSYCHIATRIE**  
**(décret du 10 septembre 1990)**

présentés et soutenus publiquement  
le 4 Octobre 2019 à Poitiers  
par **Monsieur Morgan GAMBIER**

Association entre traumatismes infantiles, troubles schizophréniques  
et résistance au traitement : une étude rétrospective

**Composition du Jury**

**Président** : Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI

**Membres** : Monsieur le Professeur Vincent CAMUS  
Monsieur le Professeur Ludovic GICQUEL  
Monsieur le Professeur Jean XAVIER

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Raphaël ROCCHESANI







# Remerciements

## **Au président du jury,**

**Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI**, vous avez accepté de présider ce jury de thèse et de juger ce travail, et je vous en remercie. Je vous remercie également pour votre dynamisme, votre investissement et votre disponibilité au cours de cet internat. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur Vincent CAMUS**, vous avez accepté de juger ce travail et je vous en remercie. Je vous remercie également pour l'échange riche de conseils, de connaissances et de bienveillance que nous avons eu à l'occasion de ma présentation de mini-mémoire. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Ludovic GICQUEL**, vous avez accepté de juger ce travail et je vous en remercie. Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements en pédopsychiatrie et vos conseils qui ont permis à ce travail de voir le jour. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Jean XAVIER**, vous avez accepté de juger ce travail de thèse et je vous en remercie. Je vous remercie pour votre grande disponibilité et je vous suis reconnaissant d'avoir accepté d'intégrer ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Raphaël ROCCHESANI**, merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Je te remercie pour les échanges passionnés autour de l'importance de la psychopathologie, ta bonne humeur en toute circonstance, et surtout pour tes conseils et ton soutien dans le cadre de ce travail. Trouve dans ces quelques mots l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon amitié sincère.

### **Aux équipes rencontrées durant mon internat,**

**Au Secteur 1 de Poitiers**, merci à l'ensemble des praticiens hospitaliers et particulièrement au Docteur Chevalier, au Docteur Rollin et au Docteur Sautel, pour votre disponibilité, votre bienveillance, votre soutien et vos enseignements. Je me suis tout de suite senti à ma place avec vous, et c'est avec une grande joie que je rejoindrai prochainement votre équipe. Merci au reste de l'équipe soignante, administrative, psychologue, assistante sociale. Je ne peux tous vous nommer mais sachez que j'ai pris un grand plaisir à travailler avec vous (même si mon côté râleur peut faire penser le contraire), et j'espère que ce plaisir sera renouvelé suite à ma prise de poste.

**Aux équipes d'Esquirol 1 et de Moreau de Tours**, merci au Docteur Raimond et au Docteur Mousnier qui ont été les premiers à m'encadrer et à me rassurer dans mon rôle de jeune interne. Merci également au Docteur Baddou et au Docteur Rousseau qui m'ont permis de mettre en pratique mes connaissances dans le domaine de la schizophrénie et de sa prise en charge. Enfin, merci à l'ensemble des équipes soignantes, administratives, assistantes sociales et psychologues.

**Au CMP Martin Luther King**, merci de votre accueil, de votre gentillesse, de votre soutien et de vos conseils. Bien que ne me destinant pas à la pédopsychiatrie, j'ai vraiment apprécié travailler dans le domaine de l'enfance et vous y êtes pour beaucoup.

### **Aux patients rencontrés au cours de mon internat,**

Il y a de nombreuses choses que même le meilleur ouvrage de psychiatrie ne peut nous apprendre, et c'est de vous que nous tirons une grande partie de notre enseignement. Je vous remercie pour toutes ces rencontres enrichissantes, tant sur le plan humain que professionnel, qui feront de moi le médecin que je serai demain.

## **A ma famille,**

**A mes parents,** merci pour votre soutien tout au long de ces années. Vous m'avez toujours encouragé à mener mes projets quels qu'ils soient, et avez tout mis en œuvre pour m'offrir ce dont j'avais besoin. Je vous remercie pour l'amour inconditionnel et l'éducation que vous m'avez donnés, et qui font de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Veuillez trouver dans ces quelques mots, qui paraissent bien insuffisant pour exprimer ce que je ressens, l'expression de mon amour indéfectible et de ma reconnaissance éternelle.

**A mon frère,** merci pour ton soutien et nos chamailleries d'enfants. Malgré notre différence d'âge tu as toujours été là quand j'en avais besoin et je sais que tu le seras toujours. Ton courage et ta force sont pour moi des exemples qui m'ont été fort utiles durant ces études de médecine.

**A ma grand-mère,** merci pour les valeurs que tu m'as transmises. Tu as eu une grande place dans mon éducation et tu m'as toujours soutenu dans mes projets. Je te remercie pour tes bons petits plats picards, pour ta joie de vivre et plus encore pour tout l'amour que tu m'as donné.

## **A mes amis,**

**A mon meilleur ami Florent,** merci pour ton amitié précieuse et indéfectible. Voilà près de vingt ans que nous nous connaissons et que notre amitié évolue. Tu as été présent à tous les moments importants de ma vie d'adolescent et de jeune adulte, et nul doute que cela continuera. Je te remercie d'avoir toujours ta porte ouverte pour moi et de m'accueillir avec une bonne bouteille, pour les bons comme pour les mauvais moments.

**A mes amis rencontrés dans la cour de récré,** Benjamin, Clément et David. Merci pour ces moments de rigolade et de rêveries où nous incarnions nos héros favoris. Par la suite notre groupe s'est agrandi avec l'arrivée d'Anne et Auriane, qui n'ont pas manquées de s'investir dans nos soirées geeks autour de jeux divers. Merci à vous pour ces moments de joie et de détente qui m'ont permis de relâcher la pression quand j'en avais besoin.

**A mes amies rencontrées sur les bancs de la faculté**, Axelle, Camille, Candice et Laure. Notre rencontre autour d'un karaoké improvisé nécessitant mes talents de geek, est à mi-chemin entre l'heureux hasard et le destin. Nous avons tant partagé durant ces années à la faculté qu'il est difficile d'en faire la liste. Sachez que je vous remercie de votre amitié qui m'est précieuse, même si mon désamour du téléphone et du texto peut vous faire penser le contraire. Le terme de consœur prend un sens particulier vous concernant et c'est bien la dernière partie de ce terme qui illustre le mieux notre amitié. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

**A mes amis rencontrés au cours de l'internat**, merci pour tous ces moments de joie et de rigolade que vous m'avez offerts. Vous avez été nombreux et je ne peux tous vous citer, je remercierai notamment Xavier, Raphaël, Charlotte et Sophie qui ont été les premiers à m'accueillir et à me montrer ce qu'était la vie à l'internat.

*Last but not least*, je remercierai particulièrement Hugues. Un rapprochement initial mû par un intérêt commun de la psychiatrie légale, s'est rapidement transformé en une amitié qui m'est chère. Je te remercie pour ton soutien durant ces derniers mois de l'internat, pour tes conseils sur ce travail, et surtout pour ton petit de grain de folie qui apporte une touche de légèreté toujours bienvenue.

« - Mais je n'ai nulle envie d'aller chez des fous, fit remarquer Alice.

- Oh ! vous ne sauriez faire autrement, dit le Chat : Ici, tout le monde est fou.

Je suis fou. Vous êtes folle.

- Comment savez-vous que je suis folle ? demanda Alice.

- Il faut croire, répondit le Chat, que vous l'êtes, sinon vous ne seriez pas venue ici. »

Lewis Carroll, Alice au pays des merveilles.



Illustration de Benjamin Lacombe

# Liste des abréviations

**APA** : American Psychiatric Association

**BPRS** : Brief Psychiatric Rating Scale

**CIM** : Classification internationale des maladies

**CTQ** : Childhood Trauma Questionnaire

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**DUP** : Durée de psychose non traitée

**GWAS** : Genome Wide Association Study

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HHS** : Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

**NICE** : National Institute for Health and Care Excellence

**ODAS** : Observatoire national de l'action sociale

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ONU** : Organisation des Nations unies

**PANSS** : Positive and Negative Symptoms Scale

**rTMS** : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée

# Sommaire

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>1. REVUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1. TRAUMATISME INFANTILE .....</b>	<b>16</b>
1.1.1. DEFINITION .....	16
1.1.2. L'ÉVÈNEMENT TRAUMATIQUE.....	17
1.1.2.1. Définitions .....	17
1.1.2.2. Caractéristiques de l'évènement traumatique .....	19
1.1.3. MALTRAITANCE DE L'ENFANT .....	20
1.1.3.1. Définitions .....	20
1.1.3.2. Principaux types .....	21
1.1.3.3. Épidémiologie.....	22
1.1.3.4. Facteurs de risque .....	23
1.1.4. MALTRAITANCE ET TRAUMATISMES : PRECISIONS DANS LE CADRE DE NOTRE TRAVAIL.....	26
<b>1.2. TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES .....</b>	<b>27</b>
1.2.1. HISTORIQUE DU CONCEPT ET DEFINITION.....	27
1.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE .....	29
1.2.3. CLINIQUE.....	30
1.2.3.1. Schizophrénie .....	30
1.2.3.2. Trouble schizoaffectif .....	33
1.2.3.3. Trouble de la personnalité schizotypique .....	34
1.2.4. MODELES ETIOLOGIQUES.....	34
1.2.4.1. Modèle neurobiologique.....	34
1.2.4.2. Modèle neurodéveloppemental .....	36
1.2.4.3. Modèle du stress-vulnérabilité .....	36
1.2.5. TRAITEMENT DES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES .....	38
<b>1.3. RESISTANCE AU TRAITEMENT DANS LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES .....</b>	<b>40</b>
1.3.1. NON-REPONSE ET RESISTANCE AU TRAITEMENT : DEFINITIONS .....	40
1.3.2. PREVALENCE .....	42
1.3.3. FACTEURS PREDICTIFS DE RESISTANCE .....	42

1.3.4. TRAITEMENT DE LA RESISTANCE .....	46
1.3.4.1. Traitement pharmacologique .....	46
1.3.4.2. Traitement non pharmacologique .....	47
<b>1.4. TRAUMATISMES INFANTILES ET TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES .....</b>	<b>49</b>
1.4.1. TRAUMATISMES INFANTILES ET SANTE MENTALE A L'AGE ADULTE .....	49
1.4.2. TRAUMATISMES INFANTILES ET RISQUE DE PSYCHOSE A L'AGE ADULTE .....	52
1.4.3. TRAUMATISMES INFANTILES ET CLINIQUE DES TROUBLES PSYCHOTIQUES.....	54
1.4.3.1. Traumatismes infantiles et symptômes psychotiques.....	54
1.4.3.2. Traumatismes infantiles et altérations cognitives .....	55
1.4.3.3. Traumatismes infantiles et comorbidités.....	56
1.4.3.4. Traumatismes infantiles et histoire de la maladie .....	56
1.4.4. MECANISMES RELIANT LES TRAUMATISMES INFANTILES ET LES TROUBLES PSYCHOTIQUES.....	58
1.4.4.1. Mécanismes psychopathologiques .....	58
1.4.4.2. Mécanismes neurobiologiques .....	59
1.4.4.3. Interactions gènes-environnement.....	60
<b><u>2. ÉTUDE .....</u></b>	<b><u>61</u></b>
<b>2.1. INTRODUCTION.....</b>	<b>61</b>
<b>2.2. MATERIELS ET METHODE.....</b>	<b>62</b>
2.2.1. TYPE DE L'ÉTUDE .....	62
2.2.2. POPULATION ETUDIEE .....	62
2.2.2.1. Population clinique.....	63
2.2.2.2. Population témoin.....	63
2.2.3. ASPECT ETHIQUE .....	64
2.2.4. QUESTIONNAIRE .....	64
2.2.4.1. Données sociodémographiques .....	64
2.2.4.2. Données cliniques .....	65
2.2.4.3. Mesure de l'exposition traumatique.....	65
2.2.5. ANALYSE STATISTIQUE.....	66
<b>2.3. RESULTATS .....</b>	<b>67</b>
2.3.1. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES .....	67
2.3.2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	69
2.3.3. COMPARAISON DE L'EXPOSITION TRAUMATIQUE.....	71
<b>2.4. DISCUSSION.....</b>	<b>74</b>
2.4.1. POPULATION ETUDIEE .....	74

2.4.2. EXPOSITION TRAUMATIQUE .....	75
2.4.3. LIMITES DE L'ETUDE .....	75
2.4.3.1. Population .....	75
2.4.3.2. Méthodologie .....	76
2.4.4. PERSPECTIVES.....	78
2.4.4.1. Dans le domaine de la recherche .....	78
2.4.4.2. En pratique clinique quotidienne.....	78
<b><u>CONCLUSION.....</u></b>	<b>80</b>
<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u></b>	<b>82</b>
<b><u>ANNEXES .....</u></b>	<b>109</b>
<b><u>RESUME .....</u></b>	<b>115</b>
<b><u>SERMENT .....</u></b>	<b>116</b>

# Introduction

Après avoir quitté l'environnement protecteur offert par la matrice, le nouveau-né se retrouve propulsé dans un nouveau monde pour lequel il est insuffisamment préparé. Au cours de ses premières années de vie, il est ainsi totalement tributaire de ses parents et de leur entourage, pour comprendre et s'adapter à ce nouvel environnement pour le moins stressant. Afin d'orienter son développement physique et psycho-affectif sur la meilleure voie, l'enfant requiert un environnement convenable, positif et sécurisé, dont les parents ou les tuteurs légaux en sont les garants. Cet environnement sécurisé peut toutefois être ébranlé par de nombreux événements négatifs générant un stress intense et pouvant aboutir, dans certains cas, à la constitution d'un traumatisme psychique impactant fortement la trajectoire développementale.

Parmi les nombreux événements traumatiques auxquels peuvent être exposés l'enfant et l'adolescent, les actes de maltraitance sont souvent les premiers à s'imposer à notre esprit (à tout le moins il en aura été le cas pour nous). La maltraitance sur enfant a fait l'objet d'une première définition en 1989 par l'Organisation des Nations unies, et comporte quatre types majeurs : les violences physiques, les violences sexuelles, les violences émotionnelles (ou psychologiques) et les négligences (pouvant être physiques et émotionnelles) (Organisation des Nations unies, 1989 ; Organisation mondiale de la santé, 2002). Du fait d'une prévalence non négligeable attestée par de nombreuses données épidémiologiques internationales, européennes et françaises (Organisation mondiale de la santé, 2013), et de conséquences néfastes à court, moyen et long terme, tant sur le plan physique que psychique, la maltraitance infantile est aujourd'hui considérée comme une problématique majeure de santé publique (Haute Autorité de Santé, 2014 ; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019).

Dans certains cas, les effets délétères de la maltraitance infantile perdurent à l'âge adulte et impactent significativement l'état de santé global de l'individu. Parmi les conséquences sur la santé psychique, l'augmentation du risque de développer des troubles psychiatriques tels que, les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles de la personnalité, et les troubles liés à l'usage de substances, est de plus en plus documentée (Kessler et al., 2010). Depuis quelques années, un intérêt particulier s'est porté sur le lien entre l'exposition traumatique précoce et l'émergence d'un trouble psychotique à l'âge adulte. De nombreuses études suggèrent une association significative entre la maltraitance infantile et le risque de développer un trouble psychotique à l'âge adulte (Varese et al., 2012). Toutefois, ces études intéressant la psychose au sens large ne ciblent que peu les troubles schizophréniques (Matheson et al., 2013).

Au-delà d'une augmentation du risque de développer un trouble psychotique, la maltraitance infantile pourrait impacter l'expression clinique de la maladie, son évolution, sa prise en charge globale, et la sévérité des comorbidités qui y sont associées (Schenkel et al ; 2005). Parmi l'impact sur la prise en charge globale, l'exposition traumatique précoce pourrait conditionner la réponse au traitement par antipsychotiques et participer au phénomène de résistance (Mondelli et al., 2005 ; Hassan & De Luca, 2015). Les études examinant spécifiquement le lien entre la maltraitance infantile et la résistance au traitement des troubles schizophréniques sont peu nombreuses, et nous invitent à poursuivre les investigations pour apporter un éclairage sur cette possible association.

Ce travail a pour objectif d'examiner l'association entre les traumatismes infantiles (particulièrement la maltraitance sur enfant), les troubles schizophréniques, et la résistance au traitement par antipsychotiques. Pour tenter d'atteindre cet objectif, nous avons choisi de structurer notre propos en deux grandes parties.

Une première partie consacrée à une revue de la littérature, nous permettra de définir les concepts de notre sujet et d'opérer une synthèse des données examinant le lien entre les traumatismes infantiles, les troubles schizophréniques et autres troubles psychotiques, et la résistance au traitement de ces troubles.

Une seconde partie exposera le rationnel de notre étude, nos objectifs, les caractéristiques de notre échantillon, les instruments de mesure, les analyses statistiques effectuées et les résultats retrouvés. Cette partie se terminera par une discussion nous permettant de comparer nos résultats à ceux antérieurement retrouvés dans la littérature scientifique, de présenter les limites de notre étude, et d'évoquer les perspectives futures dans le domaine de la recherche et de notre pratique clinique quotidienne.

Enfin, une synthèse des différents points abordés au cours de notre travail nous permettra d'y apporter une conclusion.

Nous souhaitons au lecteur, que nous espérons toujours présent, un agréable voyage au gré de nos réflexions.

# 1. Revue de la littérature

## 1.1. Traumatisme infantile

### 1.1.1. Définition

Le mot « traumatisme » vient du grec ancien *traumatismos* signifiant blesser (au sens d'action) et *trauma* signifiant blessure. Son premier emploi nous vient de la physiologie et de la chirurgie, pour définir les blessures ou contusions provoquées par la transmission d'un choc mécanique, exercé par un agent extérieur sur une partie du corps. Le glissement sémantique du traumatisme vers le domaine de la psychopathologie s'opère au début du XX<sup>e</sup> siècle. Il renvoie dans ce contexte aux perturbations transitoires ou définitives, provoquées par la transmission d'un choc psychique, exercé par un agent psychologique extérieur sur la psyché.

Parmi les nombreuses définitions du traumatisme psychique (encore nommé trauma ou psychotraumatisme), deux sont particulièrement retenues par les spécialistes de la victimologie : celle proposée par Louis Crocq et celle proposée par l'*American Psychiatric Association* (APA).

Louis Crocq, psychiatre militaire et médecin général des armées, définit le trauma comme « un phénomène d'effraction du psychisme, et de débordement de ses défenses par des excitations violentes afférentes à la survenue d'un événement agressant ou menaçant pour la vie ou l'intégrité (physique ou psychique) d'un individu, qui y est exposé comme victime, témoin ou acteur ». (Crocq, 2014).

Pour l'APA, le trauma renvoie à l'ensemble des troubles présentés par un individu suite à son exposition ou celle d'un proche à la mort effective, une menace de mort, une blessure grave ou toute autre menace compromettant son intégrité personnelle, et ayant suscité une réaction immédiate de peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur (American Psychiatric Association, 1994). Cette définition, bien qu'issue de la quatrième édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), est souvent préférée à celle de la cinquième édition actuellement en vigueur.

## 1.1.2. L'évènement traumatique

### 1.1.2.1. Définitions

L'évènement traumatique se distingue de l'évènement stressant par les stigmates plus ou moins profondes et durables qu'il laisse dans la psyché du sujet qui y est exposé. Dans une volonté de distinguer ces deux entités par d'autres biais que l'expression clinique, plusieurs définitions ont été proposées au cours des dernières décennies.

La première définition de l'évènement traumatique a été proposée par l'APA dans la troisième édition du DSM parue en 1980 (DSM-III). L'évènement traumatique y était défini comme « un évènement qui évoquait une détresse importante chez presque toutes les personnes exposées » (American Psychiatric Association, 1980). Cette définition, jugée par la communauté psychiatrique internationale comme insuffisamment précise, a été complétée en 1987 lors de la révision du DSM-III (DSM-III-R). L'évènement traumatique est devenu alors « tout évènement stressant qui se situe en dehors d'une expérience humaine normale et qui provoque de la détresse chez n'importe quelle personne exposée » (American Psychiatric Association, 1987). Cette définition révisée, malgré les précisions apportées, a été remise en cause quelques années plus tard du fait notamment de l'existence d'évènements traumatiques fréquents dans la vie humaine (agression, accident grave, etc.), rendant quelque peu caduque la notion d'un évènement survenant « en dehors d'une expérience humaine normale ».

Des précisions ont ainsi été apportées dans la quatrième édition du DSM parue en 1994 (DSM-IV). L'évènement traumatique devait réunir deux critères pour pouvoir être qualifié comme tel : (1) « d'avoir été exposé à la mort effective ou à une menace de mort, ou à une blessure grave ou à toute menace compromettant son intégrité personnelle » et incluait le fait « d'apprendre la mort violente ou inattendue, la blessure grave ou la menace de mort d'un membre de la famille ou d'un ami proche »; (2) que la réponse immédiate à l'évènement ait suscité une réaction de « peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur » (American Psychiatric Association, 1994). Bien que la définition se soit précisée, le second critère s'est révélé insuffisant par son aspect restrictif ne couvrant pas le large panel des réactions émotionnelles possibles face à un évènement traumatique (euphorie, dysphorie, absence de réaction émotionnelle intense, etc.).

De manière concomitante, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose dans la dixième version de sa classification internationale des maladies (CIM-10) sa définition de l'évènement traumatique. Pour l'OMS, l'évènement traumatique est « une situation ou un évènement stressant de courte ou de longue durée, exceptionnellement menaçant ou catastrophique qui provoquerait des symptômes évidents de détresse chez la plupart des individus » (Organisation mondiale de la santé, 1993). En mettant principalement l'accent sur l'évènement plutôt que sur la personne, la définition proposée par l'OMS se distingue des définitions issues de la nosographie américaine. A notre connaissance, cette définition ne devrait pas faire l'objet de modification pour la prochaine version de la CIM entrant en vigueur en 2022.

Dans la version la plus récente du DSM parue en 2013 (DSM-5), il y a évènement traumatique si le sujet a été exposé à une mort effective, une menace de mort, une blessure grave ou des violences sexuelles, d'une ou de plusieurs des manières suivantes : (1) « en étant directement exposé à un ou plusieurs évènements traumatiques », (2) « en étant témoin direct d'un ou plusieurs évènements traumatiques survenus à d'autres personnes », (3) « en apprenant qu'un ou plusieurs évènements traumatiques sont arrivés à un membre de la famille proche ou à un ami proche » (dans le cas de mort effective ou de menace de mort d'un proche, ces évènements doivent être violents ou accidentels), (4) « en étant exposé de manière répétée ou extrême aux caractéristiques aversives du ou des évènements traumatiques » (par exemple les policiers exposés de manière répétée à des faits de violences sexuelles sur mineurs, pompiers et personnels soignants confrontés à des corps mutilés, etc.). Ce dernier critère ne s'applique pas à l'exposition à des évènements traumatiques par l'intermédiaire de médiateurs (télévisions, photos, internet, etc.), sauf dans un contexte d'activité professionnelle (American Psychiatric Association, 2013).

En guise de synthèse nous pouvons qualifier un évènement de « traumatique » lorsqu'il expose le sujet de manière plus ou moins directe à la mort, à la crainte de mourir, à des blessures graves ou à toute autre menace de l'intégrité personnelle. Cette exposition provoque souvent, mais pas exclusivement, une détresse importante, une peur intense, un sentiment d'horreur ou d'impuissance.

### 1.1.2.2. Caractéristiques de l'évènement traumatique

Les évènements potentiellement traumatiques et traumatiques sont grandement influencés par les facteurs socio-culturels et sont de ce fait en constante évolution. Pour Evelyne Josse, psychologue spécialiste de la maltraitance et du traumatisme infantile, les évènements potentiellement traumatiques peuvent revêtir des caractéristiques multiples : intentionnels ou accidentels, d'origine humaine ou naturelle, individuels ou collectifs, etc. (Josse, 2007).

Citons à titre d'exemple quelques évènements potentiellement traumatiques individuels :

- Les agressions physiques (violence intrafamiliale, torture, vol, etc.) et sexuelles,
- Les agressions morales (forcer quelqu'un à violer ses valeurs et ses convictions, menace de mort sur sa personne ou ses proches, etc.),
- Les accidents de la voie publique, les accidents du travail, les accidents domestiques, etc.

Et quelques exemples d'évènements collectifs :

- Les agressions physiques intéressant plusieurs personnes en même temps (hold-up, prise d'otage, meurtre de masse, etc.),
- Les catastrophes naturelles ou d'origine humaine (ouragan, tornade, explosion de centrale nucléaire, incendie, etc.),
- Les agressions morales à l'encontre d'un groupe (menaces ou intimidations envers un groupe ethnique, une communauté religieuse ou une minorité, etc.).

De ces exemples nous pouvons voir qu'un même évènement peut revêtir plusieurs caractéristiques (la violence physique est un évènement à la fois intentionnel, d'origine humaine, isolé ou collectif, etc.). De ce fait, proposer une classification exhaustive des évènements traumatiques en fonction de leurs caractéristiques se révèle être une tâche pour le moins ardue.

Parmi les divers évènements traumatiques auxquels peuvent être exposés l'enfant et l'adolescent, les actes de maltraitance sont probablement ceux qui nous viennent préférentiellement à l'esprit. C'est pourquoi une attention particulière sera portée sur ce sujet dans la suite de notre travail.

### 1.1.3. Maltraitance de l'enfant

#### 1.1.3.1. Définitions

La maltraitance infantile est définie au titre de l'article 19 de la Convention internationale des droits de l'enfant, adoptée par l'Organisation des Nations unies (ONU) le 20 novembre 1989, comme : « toute forme de violence, d'atteinte ou de brutalités physiques ou mentales, d'abandon ou de négligence, de mauvais traitements ou d'exploitation, y compris la violence sexuelle [commis sur un enfant], pendant qu'il est sous la garde de ses parents ou de l'un d'eux, de son ou ses représentants légaux ou de toute autre personne à qui il est confié » (Organisation des Nations unies, 1989).

La France, bien que faisant partie des États signataires de cette convention depuis le 26 janvier 1990, a tendance à préférer la définition de l'Observatoire national de l'action sociale (ODAS) pour lequel : « l'enfant maltraité est celui qui est victime de violences physiques, cruauté mentale, abus sexuels, négligences lourdes, ayant des conséquences graves sur son développement physique et psychologique ». L'ODAS distingue l'enfant maltraité de l'enfant en risques, qui lui est exposé à « des conditions d'existence risquant de mettre en danger sa santé, sa sécurité, sa moralité, son éducation ou son entretien mais qui n'est pas pour autant maltraité » (Observatoire décentralisé de l'action sociale, 1997).

L'essence de ces définitions est reprise en 1999 par l'OMS, lors de sa consultation sur la prévention de la maltraitance de l'enfant qui y est définie comme : « toutes les formes de mauvais traitements physiques et/ou affectifs, de sévices sexuels, de négligence ou de traitement négligent, ou d'exploitation commerciale ou autre, entraînant un préjudice réel ou potentiel pour la santé de l'enfant, sa survie, son développement ou sa dignité dans le contexte d'une relation de responsabilité, de confiance ou de pouvoir » (Organisation mondiale de la santé, 1999).

En guise de synthèse, nous pouvons évoquer la notion de maltraitance infantile lorsqu'un enfant ou un adolescent est victime de tout acte violent ou dégradant, entraînant ou pouvant entraîner des conséquences graves sur son développement physique et psychique.

### 1.1.3.2. Principaux types

La maltraitance infantile regroupe un large panel de mauvais traitement dont nous pouvons distinguer quatre types majeurs : les violences physiques, les violences psychologiques (ou émotionnelles), les violences sexuelles et les négligences (qui peuvent être physiques ou émotionnelles). (Organisation mondiale de la santé, 2002 ; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018).

#### Les violences physiques :

Elles englobent l'ensemble des actes se traduisant par l'usage de la force ou de la violence contre un enfant, entraînant ou pouvant entraîner des dommages corporels. Ces violences peuvent ainsi revêtir plusieurs formes : frapper en utilisant une partie du corps ou tout objet destiné à faire mal, étrangler, brûler, empoisonner, mordre, pousser à la consommation de substances psychoactives ou dangereuses, etc. (Organisation mondiale de la santé, 2002 ; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018). Ces violences n'ont pas besoin d'être habituelles ou répétées pour tomber sous le coup de la Loi et sont fortement réprimées, *a fortiori* lorsque l'auteur est un ascendant, un tuteur ou toute autre personne ayant autorité sur l'enfant.

#### Les violences psychologiques :

Elles sont constituées de l'ensemble des actes nuisant au développement psycho-affectif de l'enfant et ne permettant pas de lui offrir un environnement convenable, sûr et positif. Elles regroupent ainsi tous les actes ou paroles insultants, dénigrants, menaçants, intimidants, etc. (Organisation mondiale de la santé, 2002 ; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018). Ces violences souvent plus méconnues et moins mises en avant que les violences physiques ou sexuelles, n'en ont pas moins des conséquences délétères sur le développement de l'enfant à court, moyen et long terme. A ce titre, les violences psychologiques (ou émotionnelles) sont autant réprimées par la Loi que les violences physiques (article 222-14-3 du Code pénal).

#### Les violences sexuelles :

Pour l'OMS, la violence sexuelle est l'ensemble des actes commis par un tuteur sur la personne d'un enfant dans le but d'en retirer une satisfaction ou un plaisir sexuel (Organisation mondiale de la santé, 2002). Du fait de la complexité des processus psychopathologiques

sous tendant la violence sexuelle, la notion de satisfaction ou de plaisir apparaît quelque peu réductrice. Nous aurons tendance à lui préférer la définition du droit pénal français pour lequel, « constitue une agression sexuelle toute atteinte sexuelle commise avec violence, contrainte, menace ou surprise » (article 222-22 du Code pénal). Au sein des agressions sexuelles, le droit pénal définit le viol comme « tout acte de pénétration sexuelle, de quelque nature qu'il soit, commis sur la personne d'autrui par violence, contrainte, menace ou surprise » (article 222-23 du Code pénal). Les violences sexuelles commises sur un enfant, parce qu'elles portent d'autant plus atteinte aux mœurs et aux valeurs fondamentales de notre société, sont les plus sévèrement réprimées par la Loi.

#### Les négligences :

Elles sont le fait pour les parents, les grands-parents, les tuteurs ou toute autre personne responsable de l'enfant, de ne pas veiller à son bon développement alors qu'ils sont en mesure de le faire. La négligence est ainsi une forme de maltraitance par omission, privant l'enfant d'éléments indispensables à son bien-être et à son développement tels que, la nourriture, l'éducation, les soins, les vêtements, un foyer sûr, etc. (Organisation mondiale de la santé, 2002 ; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018). Cette forme de maltraitance insidieuse, mettant tout autant l'enfant en danger que les autres types de maltraitance, est également réprimée par la Loi et doit être signalée le plus précocement possible afin de protéger l'enfant et son devenir.

#### 1.1.3.3. Épidémiologie

La maltraitance infantile est loin d'être un phénomène isolé, comme le suggèrent les données épidémiologiques issues du rapport européen de l'OMS portant sur la prévention des maltraitements de l'enfant. Dans ce rapport datant de 2013, la prévalence des violences sexuelles était estimée à 13,4% chez les enfants de sexe féminin et à 5,7% chez les enfants de sexe masculin. Concernant les autres types de maltraitance, la prévalence était estimée à 22,9% pour les violences physiques, à 29,1% pour les violences émotionnelles, à 16,3% pour les négligences physiques et à 18,4% pour les négligences émotionnelles (Organisation mondiale de la santé, 2013). Ces données européennes sont comparables à celles retrouvées sur le plan international, où la prévalence était estimée à 18% pour les violences sexuelles chez les enfants

de sexe féminin, à 7,6% chez les enfants de sexe masculin, à 22,6% pour les violences physiques et à 36,3% pour les violences émotionnelles (Organisation mondiale de la santé, 2013).

En France, la prévalence de la maltraitance reste assez méconnue. Ceci est principalement dû à l'hétérogénéité des indicateurs de mesures tels que, l'enregistrement des crimes et délits par les forces de l'ordre, le nombre et le motif des informations préoccupantes, le nombre d'enfants ayant bénéficié de mesure de protection, etc. Des données intéressantes ont toutefois été obtenues au cours d'une enquête menée par Harris interactive pour l'association l'Enfant bleu. Sur les 1 030 Français âgés d'au moins 18 ans, 22% déclaraient avoir été victimes de maltraitements graves durant leur enfance. Parmi ces déclarants, 5% avaient été victimes de violences physiques, 8% de violences psychologiques, 3% de négligences physiques et 16% de violences sexuelles (Harris interactive, 2017).

Certaines de ces données se retrouvent dans une récente étude de prévalence allemande incluant 2 487 individus issus de la population générale. La prévalence des maltraitements sévères était de 2,6% pour les violences émotionnelles, de 3,3% pour les violences physiques, de 2,3% pour les violences sexuelles, de 7,1% pour les négligences émotionnelles et de 9% pour les négligences physiques (Witt et al., 2017).

Du fait d'une prévalence non négligeable et de conséquences néfastes sur le développement, la maltraitance infantile est aujourd'hui reconnue comme une problématique majeure de santé publique. En ce sens, la Haute Autorité de Santé (HAS) a élaboré en 2014 des recommandations à destination des professionnels de santé, concernant le repérage des maltraitements et la conduite à tenir face à ces dernières (Haute Autorité de Santé, 2014). La préoccupation nationale concernant la maltraitance infantile s'est vue renforcée le 1<sup>er</sup> mars 2017, par l'élaboration d'un plan interministériel de mobilisation et de lutte contre les violences faites aux enfants comportant quatre axes : améliorer les connaissances et comprendre les mécanismes des violences (axe 1), sensibiliser et prévenir (axe 2), former pour mieux repérer (axe 3), et accompagner les enfants victimes de violences (axe 4) (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019).

#### 1.1.3.4. Facteurs de risque

Dans une volonté de prévention, plusieurs auteurs se sont employés à identifier les facteurs pouvant conduire aux actes de maltraitance. Dans leur revue de la littérature, Tursz et al. (2011) identifient plusieurs facteurs de risque de maltraitance sur enfant :

les facteurs liés à l'enfant, les facteurs liés aux parents et le risque lié à l'attachement. Ces résultats ont été repris dans le rapport d'élaboration de la HAS de 2014, portant sur le repérage de la maltraitance chez l'enfant (Haute Autorité de Santé, 2014).

#### Facteurs de risque liés à l'enfant :

Plus l'enfant est jeune, plus le risque de maltraitance est élevé. La période allant de 0 à 3 ans est considérée la plus à risque de maltraitance et particulièrement la première année de vie. A titre indicatif, le taux d'infanticide en France est plus important chez les enfants âgés de moins d'un an, avec une majorité des victimes âgés de moins de 4 mois (Tursz et al., 2011 ; Haute Autorité de Santé, 2014).

La prématurité a été identifiée comme un des facteurs de risque de maltraitance. Une analyse rétrospective menée sur une cohorte de plus de 119 000 enfants, suggère qu'un petit poids à la naissance et un faible âge gestationnel sont significativement associés à un risque élevé de maltraitance (tout type confondu), et augmentent grandement la probabilité d'une prise en charge par les services de protection de l'enfance (Spencer et al., 2006). Cette association n'était pas corrélée à l'âge maternel et au niveau socio-économique du foyer familial, permettant une identification de la prématurité comme un facteur de risque indépendant.

Le risque lié au sexe de l'enfant varie en fonction du type de maltraitance. Ainsi, les enfants de sexe féminin sont plus à risque d'être victimes de violences sexuelles, tandis que les enfants de sexe masculin sont plus souvent victimes de violences physiques et particulièrement celles aux conséquences létales (Tursz et al., 2011 ; Haute Autorité de Santé, 2014).

Les enfants souffrant de handicaps physiques, intellectuels ou psychiques apparaissent plus à risque d'être victimes de violences (Tursz et al., 2011 ; Haute Autorité de Santé, 2014). Une méta-analyse de 2015 incluant 17 études, retrouvait une prévalence moyenne des maltraitements chez les enfants en situation de handicap de 27% pour les violences tous types, de 20% pour les violences physiques, de 14% pour les violences sexuelles, de 18% pour les violences psychologiques et de 10% pour les négligences (Jones et al., 2012).

#### Facteurs de risque liés aux parents :

Comme pour l'enfant, le jeune âge maternel semble constituer un facteur de risque important de maltraitance (Tursz et al., 2011 ; Haute Autorité de Santé, 2014). En France, l'impact de ce facteur est minoré du fait d'un faible nombre de « grossesses adolescentes ».

Le dernier bilan annuel sur la fécondité publié par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), retrouve en effet un taux de fécondité pour la tranche 15-24 ans de 2,3 enfants pour 100 femmes et un âge moyen de grossesse de 30,6 ans (Institut national de la statistique et des études économiques, 2019).

Les parents ayant été victimes de maltraitance durant leur enfance et leur adolescence, apparaissent plus à risque de commettre des actes de maltraitance envers leur enfant (Tursz et al., 2011 ; Haute Autorité de Santé, 2014). Ce phénomène appelé « transmission intergénérationnelle de la violence » a fait l'objet de nombreuses études attestant de sa validité (Assink et al., 2018 ; Madigan et al., 2019), mais n'est pas inéluctable. Une étude longitudinale menée sur 13 116 adultes a ainsi mis en évidence, plusieurs facteurs protecteurs individuels et sociaux permettant d'enrayer le cycle de la violence (Wright et al., 2019).

Certaines caractéristiques du couple parental telles que, l'immaturation psycho-affective, les carences affectives issues de l'enfance et l'adolescence, la présence de troubles psychiatriques et de troubles addictifs, l'intolérance à la frustration, l'impulsivité, la faible estime de soi avec le sentiment d'être inapproprié, etc., sont autant de facteurs de risque de maltraitance de l'enfant (Tursz et al., 2011 ; Haute Autorité de Santé, 2014).

L'isolement du couple parental, tant sur le plan social que moral, est un facteur de risque non négligeable de maltraitance surtout quand il concerne la mère (Tursz et al., 2011 ; Haute Autorité de Santé, 2014).

Le faible niveau socio-économique est également un facteur reconnu de maltraitance sur enfant (Haute Autorité de Santé, 2014). Toutefois l'impact de ce facteur est variable selon les études et le type de maltraitance ciblé, à titre indicatif Tursz et al. (2011) ne retrouvaient pas d'impact significatif du niveau socio-économique sur le risque d'infanticide.

#### Risque lié à un défaut d'attachement précoce :

Au cours de la grossesse, l'investissement psychique et affectif de l'enfant à naître est primordial pour nouer un attachement précoce et sûr dès la naissance. Toute situation pouvant empêcher ou retarder l'établissement de ce lien, que ce soit en per-partum (anxiété, dépression, difficulté d'accepter la grossesse et d'investir l'enfant à naître, etc.), ou en post-partum (complications obstétricales et néonatales, dépression, désinvestissement des soins à prodiguer à l'enfant, etc.), entraîne un risque de commettre des actes de maltraitance sur l'enfant (Tursz et al., 2011 ; Haute Autorité de Santé, 2014).

#### 1.1.4. Maltraitance et traumatismes : précisions dans le cadre de notre travail

Malgré des définitions complètes et sans équivoque du traumatisme psychique, la notion de traumatisme infantile apparaît un peu plus floue. Une association conceptuelle est en effet souvent faite entre les traumatismes précoces, les traumatismes infantiles, les évènements négatifs survenus durant l'enfance, et la maltraitance, qu'il y ait ou non une symptomatologie traumatique en rapport. Cette association se retrouve d'ailleurs fréquemment dans les nombreuses études portant sur la maltraitance et les traumatismes infantiles (Morgan & Fisher 2007).

Dans la suite de notre travail, nous avons choisi d'employer le terme de « traumatismes infantiles » pour évoquer l'ensemble des actes de maltraitance auxquels a été exposé l'individu durant son enfance (violences physiques, émotionnelles, sexuelles et négligences), qu'il y ait présence ou non d'une symptomatologie traumatique en rapport (état de stress aigu ou trouble de stress post-traumatique).

## 1.2. Troubles schizophréniques

### 1.2.1. Historique du concept et définition

Les premiers cas évocateurs de troubles schizophréniques se retrouvent dès l'Antiquité gréco-romaine, notamment dans les écrits sur la manie d'Arétée de Cappadoce (I<sup>er</sup> siècle après JC) (Cappadoce, 1834). Il faudra toutefois attendre le XIX<sup>e</sup> siècle pour assister à l'élaboration du concept de schizophrénie, étayé par la richesse des descriptions cliniques de l'époque.

En 1861, Wilhelm Griesinger (1817-1868) décrit dans la seconde édition de son traité sur les maladies mentales, des patients présentant initialement un état dépressif puis se mettant progressivement à délirer et soliloquer. De ces observations il formulera l'hypothèse d'une « psychose unitaire » dont l'évolution est caractérisée par plusieurs stades (Griesinger, 1867).

A la même époque, Bénédicte August Morel (1809-1873) emploie pour la première fois le terme de démence précoce dans son traité des maladies mentales de 1860. Pour Morel, ce terme relève d'un descriptif sémiologique et non d'une entité diagnostique définie, marquant ainsi une différence subtile mais importante avec le concept plus tardif d'Emil Kraepelin (Morel, 1860).

Poursuivant les idées et les observations de ses prédécesseurs, Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) publia en 1863 une classification des maladies mentales comportant une *vesania typica* (« folie typique »), apparaissant à la période pubertaire et évoluant rapidement vers un état de démence (Kahlbaum, 1863). Ewald Hecker (1843-1909), collègue et parent par alliance de Kahlbaum, décrit en 1871 l'hébéphrénie qu'il conçoit comme une entité clinique distincte avec des symptômes et une évolution spécifique (Hecker, 1871).

Continuons notre histoire pour arriver à Emil Kraepelin (1856-1926), l'un des pères fondateurs du concept de schizophrénie. Le concept de *dementia praecox* (démence précoce) de Kraepelin, s'élabore au travers des éditions successives de son traité de psychiatrie et ne prendra véritablement corps que dans la sixième édition de 1899. Dans cette édition, la démence précoce est une entité clinique pouvant se présenter sous trois formes (catatonique, hébéphrénique et paranoïde), et dont le critère fondamental est l'évolution inévitablement déficitaire. Ce critère lui permet d'élaborer un système nosologique ancré sur une dichotomie entre deux grandes psychoses : la psychose maniaco-dépressive de bon pronostic et la démence précoce de mauvais pronostic (Kraepelin, 1899).

En 1908, Eugen Bleuler (1857-1939) propose pour la première fois le terme de schizophrénie dont il développera le concept dans son traité de 1911. Le concept bleulérien repose sur un postulat simple, selon lequel la démence précoce de Kraepelin n'est ni fondamentalement une démence, ni forcément précoce. Bleuler identifie ainsi quatre symptômes fondamentaux qui seraient propres à la schizophrénie et se retrouveraient systématiquement : la perturbation des associations (trouble du cours de la pensée), les perturbations de l'affectivité (émoussement affectif), l'ambivalence (pensées contraires coexistantes) et l'autisme (perte du contact avec la réalité). Les autres symptômes rencontrés dans la maladie sont considérés comme accessoires et constituent un phénomène adaptif du patient à son environnement et à la maladie. Pour Bleuler il n'y a pas une schizophrénie mais un groupe de schizophrénies, dont les caractéristiques varient en fonction de la présence et de l'intensité des symptômes, ainsi que de l'évolution de la maladie (Bleuler, 1911).

En 1933, Jacob Kasanin (1897-1946) décrit les « psychoses schizo-affectives » se caractérisant par l'association d'une symptomatologie schizophrénique et d'une forte expression émotionnelle (Kasanin, 1933). Ces psychoses d'une nature un peu particulière, se rapprochent des sous types *mania* et *melancholia* de la *vesania typica* de Kahlbaum, et s'opposent au concept kraepelinien de par leur évolution favorable.

Le concept bleulérien de la schizophrénie a connu une certaine stabilité jusqu'en 1950, date à laquelle Kurt Schneider (1887-1967) décrit dans son ouvrage les symptômes de premier et de second rang dans la schizophrénie. Les symptômes de premier rang au nombre de onze, constituent un ensemble syndromique permettant de supposer fortement le diagnostic de schizophrénie. Les symptômes de second rang quant à eux, représentent une intensification de phénomènes pouvant être non pathologiques, mais renforcent la présomption diagnostique lorsqu'ils sont associés aux symptômes de premier rang (Schneider, 1950).

À la même époque, Sandor Rado (1890-1972) introduit le concept de schizotypie dont le terme est issu de la contraction de *schizophrenic phenotype*. Pour Rado, la schizophrénie résulte d'une interaction entre des facteurs environnementaux et une vulnérabilité génétique préexistante, dont la schizotypie en serait l'expression phénotypique. La personnalité schizotypique se caractérise par des traits singuliers auxquels s'associent certains symptômes retrouvés dans la schizophrénie (Rado, 1953).

Nous arrivons ensuite à l'ère des grandes classifications que sont le DSM et la CIM, marquant ainsi la fin de l'élaboration du concept de schizophrénie. En adoptant une vision schneidérienne, ces classifications réunissent un ensemble de critères permettant de différencier

les différentes entités nosologiques et d'en poser le diagnostic. Dans le DSM-5, les troubles schizophréniques et autres troubles psychotiques sont constitués des entités nosologiques suivantes : le trouble délirant, le trouble psychotique bref, le trouble psychotique induit par une substance ou un médicament, le trouble schizophréniforme, la catatonie, le trouble de la personnalité schizotypique, la schizophrénie et le trouble schizoaffectif (American Psychiatric Association, 2013). Ces trois derniers troubles sont souvent considérés comme les entités majeures du spectre de la schizophrénie et feront l'objet d'une attention particulière dans la suite de notre propos.

### 1.2.2. Épidémiologie

La prévalence de la schizophrénie en population générale est estimée à 0,7%, soit plus de 21 millions de personnes dans le monde (dont 600 000 France) souffrant de cette pathologie. La maladie apparaît plus fréquente chez l'homme (12 millions) que chez la femme (9 millions), donnant un sex ratio compris entre 1,3 et 1,4. Elle débute généralement durant l'adolescence et chez l'adulte jeune, et semble plus précoce et plus intense chez les individus de sexe masculin (Institut national de la santé et de la recherche médicale, 2014). La schizophrénie péjore le pronostic vital à long terme, avec un risque de décès prématurés 2 à 2,5 fois plus élevé comparativement à la population générale. Outre le retentissement sur le plan physique, la schizophrénie génère un lourd handicap psychique en entravant les activités quotidiennes et en altérant la qualité de vie des personnes qui en souffrent (Organisation mondiale de la santé, 2016).

Le trouble schizoaffectif semble fréquemment rencontré en pratique clinique quotidienne. Les données de la littérature indiquent qu'il concernerait 10 à 30% des patients hospitalisés pour trouble psychotique (Azorin et al., 2015). L'incidence annuelle de ce trouble est estimée de 0,3 à 5,7 cas pour 100 000 individus, avec une prévalence sur la vie entière allant de 0,3 à 0,8% selon les estimations (Siris & Lavin, 1995). La maladie apparaît plus fréquente chez la femme que chez l'homme du fait de sa composante thymique, avec une incidence plus élevée du type dépressif chez le sujet de sexe féminin (American Psychiatric Association, 2013).

Le trouble de la personnalité schizotypique dont la prévalence est estimée autour de 2 à 3% (avec des taux allant de 0,7% à 5%), se rencontre plus souvent chez les sujets de sexe masculin (Pulay et al., 2009 ; Krebs et al., 2013). Contrairement au trouble schizoaffectif, la prévalence de ce trouble en population clinique est très faible allant de 0 à 1,9% (American

Psychiatric Association, 2013). Ceci s'explique par la particularité clinique de ce trouble, ne nécessitant que rarement une consultation ou une hospitalisation en psychiatrie. La personnalité schizotypique apparaît plus fréquente dans les familles présentant des antécédents de schizophrénie, avec une prévalence dans ce cas particulier estimée à 10-15% (Kendler et al., 1993).

### 1.2.3. Clinique

#### 1.2.3.1. Schizophrénie

Les symptômes de la schizophrénie sont habituellement partagés en trois grandes catégories : les symptômes positifs, les symptômes négatifs et la désorganisation.

##### Les symptômes positifs :

Ils constituent les symptômes les plus bruyants et objectivables de la maladie, mais n'en sont pas pour autant pathognomoniques. Ces symptômes comprennent les idées délirantes et les hallucinations.

Le délire correspond à une altération du contenu de la pensée entraînant chez l'individu une perte de contact avec la réalité. Il apparaît généralement comme « une évidence interne », non partagée par le groupe socio-culturel d'appartenance du sujet, et fait souvent l'objet d'une conviction inébranlable et inaccessible à tout raisonnement ou contestation par des faits objectivables. Le délire schizophrénique est caractérisé par un polymorphisme des thématiques délirantes (idées de référence, d'influence, de persécution, de grandeur, de transformation corporelle, etc.), des mécanismes multiples (interprétation, intuition, imagination, hallucination), et une organisation dite non systématisée lui conférant un aspect flou, incohérent et illogique (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

Les hallucinations sont des expériences subjectives, intimes, vécues dans un état de pleine conscience et correspondant à la perception d'objets non perceptibles par autrui ou à la perception de sensations sans stimulus extérieur identifiable. Ces hallucinations peuvent être psychosensorielles (intéressant les cinq sens), cénesthésiques (intéressant la sensibilité interne de l'individu) ou intrapsychiques (écho de la pensée, voix intérieure, pensée perçue comme étrangère, etc.) (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

### Les symptômes négatifs :

Plus « discrets », ils traduisent un appauvrissement de la vie psychique et sont au nombre de cinq : l'émoussement des affects, l'alogie, l'anhédonie, l'avolition et le déficit de l'attention.

L'émoussement des affects se traduit par une expression et une réactivité émotionnelle faible, tant dans l'expression faciale, gestuelle, que vocale. Le sujet apparaît figé, détaché, indifférent et renvoie une impression de froideur (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

L'alogie correspond à un appauvrissement du discours qui apparaît laconique, stéréotypé ou répétitif et manquant de mobilité. Les réponses sont généralement brèves, retardées et peu informatives (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

L'anhédonie se définit par une perte de la capacité à éprouver du plaisir. Dans la schizophrénie, elle intéresse préférentiellement le champ des relations sociales et conduit peu à peu le patient à se replier et s'isoler (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

L'avolition se caractérise par une diminution progressive de la capacité à initier et maintenir une action engageant la composante motrice. Les gestes apparaissent comme ébauchés, indécis et parfois imprécis. Le sujet apparaît comme dépourvu de la moindre énergie physique et peut rester de longues minutes, voire des heures, sans esquisser le moindre geste. Peu à peu, du fait d'une incapacité à initier ces gestes du quotidien, il en vient à négliger son hygiène corporelle, sa présentation et son habillement (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

Le déficit de l'attention, comme son nom l'indique, renvoie à une altération des capacités attentionnelles et de concentration. Cette altération se traduit par une difficulté à engager et à maintenir son attention dans des activités quotidiennes, sociales ou professionnelles (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

### La désorganisation :

Elle reflète la perte d'unité psychique chez le sujet et se traduit par des manifestations affectant la sphère de la logique, du comportement et des affects.

La désorganisation conceptuelle (ou de la logique) correspond à une altération du cours de la pensée dans son élaboration et son expression. La pensée apparaît diffluite et se traduit par des propos décousus, incompréhensibles, obscurs et hermétiques, sans pour autant que le

sujet puisse percevoir leur incohérence. Le sujet a tendance à adopter un raisonnement paralogique s'appuyant sur des idées, des intuitions et des analogies qui lui sont propres. La désorganisation conceptuelle touche également le rythme de la pensée et du discours, avec parfois des interruptions brusques de l'échange (barrages) ou un ralentissement progressif comme si la pensée s'éteignait (fading). La dimension du langage peut être également atteinte avec des modifications du débit verbal (bradyphémie, tachyphémie), des modifications de la prosodie (voix chuchotée ou fortement portée), ou encore de la syntaxe (néologismes, barbarismes, schizophasie) (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

La désorganisation comportementale témoigne d'une inadéquation entre la pensée et les actes, et peut revêtir plusieurs aspects. Les gestes peuvent apparaître incongrus, maladroits, difficilement compréhensibles et non dirigés vers un but précis. La tendance peut être toutefois à l'emphase et à l'exagération des comportements, donnant un maniérisme étrange et des rituels stéréotypés sur fond d'hyperactivité motrice. Les mimiques peuvent devenir paradoxales avec la coexistence au niveau du visage de deux expressions parfaitement contradictoires. La tenue vestimentaire peut-être passablement négligée, excentrique ou totalement inadaptée au contexte de la rencontre ou de la saison, et semble revêtir une autre fonction que celle de l'habillement (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

La désorganisation affective correspond à une inadéquation entre les affects et le contexte. Le sujet peut être en proie à une ambivalence affective se traduisant par la coexistence de deux émotions parfaitement contradictoires (l'amour et la haine, la joie et la tristesse, l'hostilité et l'indifférence, etc.). L'expression émotionnelle peut également apparaître totalement inadaptée à la situation avec des sourires, des rires, une tristesse, une colère noire, etc., sans lien évident avec le contexte de l'échange. L'émotion apparaît surprenante au regard de celle attendue, immotivée, voire totalement inappropriée et déroutante (Amad et al., 2012 ; Waintraub & Peneau, 2017).

Plusieurs critères doivent être présents afin de pouvoir évoquer le diagnostic de schizophrénie (American Psychiatric Association, 2013) :

- (1) Au moins deux des symptômes parmi les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation conceptuelle, la désorganisation et les symptômes négatifs doivent être retrouvés (critère A du DSM) ;
- (2) Altérant dans une proportion significative de temps la sphère socio-professionnelle ou les actes de la vie quotidienne (critère B) ;

- (3) Avec des signes persistant depuis au moins 6 mois, dont au moins un mois pour les symptômes du critère A (ou moins si un traitement efficace a été instauré) (critère C) ;
- (4) Sans critère pour un trouble schizoaffectif, un trouble bipolaire ou un épisode dépressif avec symptômes psychotiques (critère D), et non imputable aux effets d'une substance psychoactive ou une autre pathologie médicale (critère E).

### 1.2.3.2. Trouble schizoaffectif

Le trouble schizoaffectif est une entité nosologique caractérisée par la présence concomitante d'une symptomatologie psychotique semblable à celle de la schizophrénie, et d'une symptomatologie thymique pouvant être dépressive (humeur dépressive, anhédonie, asthénie, troubles des conduites instinctuelles, ralentissement psychomoteur, trouble de l'attention et de la concentration, etc.), maniaque (humeur expansive, idées de grandeur, logorrhée, fuite des idées avec coqs à l'âne, ludisme, distractibilité, augmentation de l'activité orientée vers un but, etc.), ou mixte (Waintraub & Peneau, 2017).

Pour pouvoir poser le diagnostic de trouble schizoaffectif, plusieurs critères doivent être réunis (American Psychiatric Association, 2013) :

- (1) La présence concomitante d'un épisode thymique caractérisé et du critère A de schizophrénie (critère A du DSM) ;
- (2) La persistance d'idées délirantes ou d'hallucinations pendant une durée minimale de 2 semaines, sur toute la durée de la maladie et en dehors d'un épisode thymique (critère B) ;
- (3) La présence des symptômes des épisodes thymiques pendant la majeure partie des périodes actives et résiduelles de la maladie (critère C).

Bien qu'étant reconnue par les classifications du DSM et de la CIM comme une entité nosologique à part entière, la place du trouble schizoaffectif dans la nosographie actuelle est souvent remise en question (Lake & Hurwitz, 2007 ; Demily & Franck, 2009 ; Jäger et al., 2011).

### 1.2.3.3. Trouble de la personnalité schizotypique

Le sujet présentant un trouble de la personnalité schizotypique apparaît aux yeux d'autrui comme une personne pour le moins excentrique. Il adopte un discours volontiers digressif, fortement marqué par un maniérisme et une tendance métaphorique. Le contenu de la pensée est fréquemment marqué par des perceptions inhabituelles à la limite du délire telles que, les illusions, la dépersonnalisation, la déréalisation et les idées de référence. Loin d'être critiquées, ces perceptions constituent un terreau favorable dans lequel se développent des croyances étranges, généralement de tonalité mystique (Krebs et al., 2013).

Malgré une attitude loin de passer inaperçue, le sujet présentant une personnalité schizotypique n'est pas avide d'interactions sociales et préfère s'isoler. Cet isolement résulte d'une anxiété sociale sous-tendue par un vécu persécutoire de la relation à l'autre, entraînant des interactions sociales généralement peu investies et superficielles. Le sujet adopte volontiers une tendance à la marginalisation, rendant difficile le maintien d'un emploi ou d'un logement fixe. Il est souvent perçu comme quelqu'un de froid et distant, mais peut parfois se montrer irascible sans raisons apparentes ou présenter des rires immotivés ne faisant que renforcer son apparente excentricité (Krebs et al., 2013).

Pour pouvoir poser le diagnostic de trouble de la personnalité schizotypique, au moins cinq des manifestations sus-citées doivent être présentes à l'âge adulte (critère A du DSM), et ne pas survenir exclusivement au cours de l'évolution d'une schizophrénie, d'un trouble bipolaire ou d'un trouble dépressif avec caractéristiques psychotiques, d'un autre trouble psychotique, ou d'un trouble du spectre de l'autisme (critère B) (American Psychiatric Association, 2013).

### 1.2.4. Modèles étiologiques

#### 1.2.4.1. Modèle neurobiologique

##### Hypothèse dopaminergique :

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie est née de deux observations : la première empirique après l'utilisation de la chlorpromazine et son effet sur les symptômes de la schizophrénie (Delay et Denicker, 1956), la seconde suite à l'observation de l'effet antagoniste dopaminergique de la chlorpromazine sur les récepteurs dopaminergiques de type

D<sub>2</sub> (Carlsson, 2001). Dans cette hypothèse, les symptômes positifs et négatifs seraient la conséquence de perturbations au niveau des différentes voies dopaminergiques des régions cérébrales.

L'hyperactivité dopaminergique du réseau mésolimbique, expliquerait les symptômes positifs de la schizophrénie et jouerait un rôle dans l'agressivité et l'hostilité rencontrées dans la maladie. La défaillance de cette voie serait également responsable d'une perturbation du système de récompense se traduisant par les symptômes négatifs de la maladie. Ceci expliquerait l'abus de substances fréquent chez les patients, qui rechercherait de manière non volontaire une « stimulation » du système de récompense mais qui aggraverait en contrepartie la symptomatologie positive (Stahl, 2015).

Les symptômes résultant d'une perturbation de la voie mésocorticale sont encore soumis à débat. Cependant, bon nombre de scientifiques pensent que l'hypoactivité spécifique des projections mésocorticales vers le cortex préfrontal, serait responsable des symptômes cognitifs, négatifs, et affectifs de la schizophrénie (Stahl, 2015).

Le terme d'hypothèse dopaminergique constitue un raccourci sémantique pouvant induire un quiproquo. En effet, les perturbations dopaminergiques dans les troubles schizophréniques sont aujourd'hui communément admises, mais les mécanismes neurobiologiques sous-tendant ces perturbations restent encore soumis à question. Il conviendrait d'employer le terme plus précis « d'hypothèse dopaminergique mésolimbique et mésocorticale des symptômes de la schizophrénie ».

#### Hypothèse glutamatergique :

Cette hypothèse récente part de la mise en évidence d'un ensemble d'interactions complexes entre le glutamate et la libération de la dopamine.

Dans la voie mésolimbique, les neurones dopaminergiques semblent activés par les neurones glutamatergiques. De ce constat est née l'hypothèse d'une hyperactivité glutamatergique entraînant une hyperactivité dopaminergique, responsable des symptômes positifs dans la schizophrénie (Stahl, 2015).

Dans la voie mésocorticale, les neurones glutamatergiques auraient une action inhibitrice sur les neurones dopaminergiques. L'hyperactivité de ces neurones glutamatergiques entraînerait une hypoactivité dopaminergique, responsable des symptômes négatifs et affectifs de la schizophrénie (Stahl, 2015).

Les données récentes de la littérature tendent à confirmer l'hypothèse glutamatergique (Uno et Coyle, 2019), et ouvre le champ à la recherche d'une nouvelle génération d'antipsychotiques ciblant le système glutamatergique.

#### 1.2.4.2. Modèle neurodéveloppemental

L'hypothèse neurodéveloppementale bien qu'ayant été suggérée en 1891 par Thomas Clouston, n'a connu son âge d'or qu'à la fin des années 1980 avec les travaux d'auteurs tels que Murray et Weinberger (Gourion et al., 2004). Elle part d'un postulat simple, selon lequel la schizophrénie serait la conséquence d'anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles.

Cette hypothèse est étayée par la mise en évidence d'anomalies cérébrales précoces telles que, des troubles de l'intégration motrice et sensorielle, des anomalies de la latéralisation et de la coordination motrice (Krebs et al., 2000 ; Dazzan & Murray, 2002 ; Leask et al., 2002), des élargissements des ventricules cérébraux (Hirayasu et al., 1999), une réduction du volume cérébral total (Frazier et al., 1996 ; Wright et al., 2000), une atrophie des régions temporales postéro-supérieures et amygdalo-hippocampiques (Barta et al., 1990 ; Shenton et al., 1992), une diminution du volume de la substance blanche et grise du lobe temporal (Shenton et al., 1992), des anomalies des ganglions de la base et du corps calleux (Chakos et al., 1994 ; Delisi et al., 1997), etc.

Malgré des résultats semblant valider le modèle neurodéveloppemental des troubles schizophréniques, ce dernier est aujourd'hui considéré comme une expression particulière du modèle de stress-vulnérabilité (Murray et al., 2017).

#### 1.2.4.3. Modèle du stress-vulnérabilité

Le concept du stress-vulnérabilité, part du postulat qu'une interaction entre divers facteurs de stress environnementaux et des facteurs génétiques de vulnérabilité, va aboutir au développement de la maladie chez un individu.

### Vulnérabilité génétique :

La description en 1953 de la schizotypie par Sandor Rado, suggérait déjà une certaine composante génétique à la maladie (Rado, 1953). Avec l'avènement de l'hypothèse dopaminergique, la nécessité de confirmer l'hypothèse génétique s'est faite d'autant plus grande. Dans l'exploration de cette hypothèse, il convient de distinguer deux périodes : la période pré-2008 intéressant la recherche de gènes « candidats », et la période post-2008 intéressant les études d'association pangénomique (*Genome Wide Association Study* ou GWAS).

Au travers des nombreuses études portant sur les gènes candidats, 25 gènes ont pu être identifiés (Farrell et al., 2015). Citons de manière non exhaustive : le gène BDNF impliqué dans le développement neuronal, le gène COMT avec anomalie du locus 22q11, les gènes DAO, DAOA, GRM3 pouvant expliquer les perturbations glutamatergiques, le gène DISC1 avec translocation héréditaire, et les gènes DRD2, DRD3, DRD4, pouvant expliquer les perturbations dopaminergiques.

Les études GWAS ont permis d'effectuer une analyse beaucoup plus fine de l'architecture génomique et notamment des structures complexes. Une récente revue de ces études, a mis en évidence plus de 100 loci génomiques à risque de schizophrénie (Foley et al., 2017). Certains gènes identifiés dans les études « candidats » comme le DRD2, le DISC1 et le COMT, étaient retrouvés. D'autres gènes intervenant dans la signalisation neuronale calcique (CACNA1C, CACNA11, etc.), la fonction synaptique (KTCD13, CTN4, PK6), ou encore le complexe majeur d'histocompatibilité ont également été mis en évidence.

Ces quelques résultats non exhaustifs, valident l'hypothèse d'une vulnérabilité génétique chez les patients souffrant de troubles schizophréniques. Cette vulnérabilité semble intéresser de nombreux loci génomiques, et offre de nombreuses pistes de recherches futures pour mieux comprendre les mécanismes étiopathogéniques de la maladie.

### Facteurs de stress :

Depuis quelques années, les études portant sur l'identification des facteurs de stress (encore nommés facteurs de risque ou environnementaux) se multiplient. Les résultats de ces études ont permis d'identifier des facteurs de risques individuels et populationnels.

Parmi les facteurs environnementaux individuels, citons de manière non exhaustive : les infections survenant pendant la grossesse (qu'elles soient virales, bactériennes ou parasitaires)

(Brown & Derkits, 2009), les carences en micronutriments (folates, homocystéine, fer et vitamine D) (Brown, 2011), l'exposition à des agents chimiques ou physiques (plomb, métaux lourds et radiations ionisantes) (Brown, 2011), les antécédents de traumatismes physiques (notamment les traumatismes crâniens) (Harrison et al., 2006), les antécédents obstétricaux maternels (indice de masse corporelle maternel élevé avant la grossesse, absence d'allaitement, incompatibilité Rhésus, complications diverses pendant la grossesse et l'accouchement, stress maternel durant la grossesse) (Cannon et al., 2002 ; Mittal et al., 2008 ; Lim et al., 2009), et l'âge paternel avancé au moment de la conception (Brown, 2011).

Parmi les facteurs populationnels, le bas niveau socio-économique, l'environnement familial délétère, l'urbanité et la migration, sont les plus fréquemment mis en évidence (Fearon et Morgan, 2006 ; Brown, 2011).

Pour terminer, citons la consommation de cannabis dont l'implication majeure dans le risque de développer un trouble schizophrénique a été démontrée à maintes reprises (Marconi et al., 2016 ; Ortiz-Medina et al., 2018).

Malgré de nombreux facteurs de risque identifiés, le mécanisme du stress-vulnérabilité demeure complexe et ne permet pas, à l'heure actuelle, de comprendre l'ensemble des mécanismes étiopathogéniques aboutissant à l'émergence de la schizophrénie. L'identification de ces facteurs nous permet toutefois d'adopter des mesures préventives pour en diminuer le potentiel impact.

### 1.2.5. Traitement des troubles schizophréniques

Les antipsychotiques constituent le traitement pharmacologique de référence des troubles schizophréniques. Au sein de cette même famille de psychotropes, on distingue habituellement les antipsychotiques de première génération (ou neuroleptiques), et les antipsychotiques de seconde génération (ou neuroleptiques atypiques) (Lorh et Braff, 2003).

Qu'ils soient de la première ou de la seconde génération, les antipsychotiques permettent tous une réduction de la symptomatologie psychotique positive, via un antagonisme des récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub>. Les antipsychotiques de seconde génération ont la particularité d'agir sur d'autres voies de neurotransmission, notamment la voie sérotoninergique via les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> (Stahl, 2015).

De cette différence en matière d'action pharmacodynamique, découle une différence sur les effets indésirables les plus notables de chaque classe. Du fait de leur antagonisme dopaminergique majoritaire, les antipsychotiques de première génération sont plus pourvoyeurs de syndrome extrapyramidal (dyskinésies aiguës et tardives, rigidité, akathisie, tremblements, etc.). Le double antagonisme sérotonine-dopamine des antipsychotiques de seconde génération, les rend plus pourvoyeurs d'effets secondaires métaboliques (prise de poids, syndrome métabolique au long cours avec apparition d'un diabète iatrogénique), mais a l'avantage de diminuer le risque de syndrome extrapyramidal sans toutefois le faire disparaître totalement (Lally & MacCabe, 2015).

Du fait d'un profil efficacité-tolérance plus favorable, les antipsychotiques de seconde génération constituent le traitement de première intention des troubles schizophréniques (Haute Autorité de Santé, 2007 ; National Institute for Clinical Excellence, 2014 ; American Psychiatric Association, 2019). La prescription d'un traitement antipsychotique est soumise à plusieurs règles de bonnes pratiques : la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique, la préférence pour la monothérapie *per os* à posologie minimale efficace, et un suivi régulier pour apprécier la tolérance et l'efficacité sur le long terme. La durée minimale du traitement est de 2 ans en cas d'épisode unique, et est portée à 5 ans en cas d'épisodes multiples (ou récidives). Un arrêt de la thérapeutique est donc envisageable, mais doit toujours faire l'objet d'une concertation conjointe médecin-patient afin d'apprécier la balance bénéfices-risques (Haute Autorité de Santé, 2007).

Malgré un traitement ayant fait les preuves de son efficacité (Leucht et al., 2013), des recommandations de prescriptions bien suivies, et une observance thérapeutique satisfaisante, certains patients ne présentent pas une amélioration clinique jugée satisfaisante. C'est de ce phénomène de résistance dont il sera question dans la prochaine section.

## 1.3. Résistance au traitement dans les troubles schizophréniques

### 1.3.1. Non-réponse et résistance au traitement : définitions

Les antipsychotiques constituent le traitement pharmacologique de référence des troubles schizophréniques. La réponse à ces traitements s'observe dès les premières semaines suivant leur instauration, avec une efficacité maximale sur la réduction des symptômes les deux premières semaines (Agid et al., 2003 ; Murray et al., 2017). Cette réponse est appréciée cliniquement, soit par l'œil du professionnel aguerri ou par l'utilisation d'échelles standardisées telles que la *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) ou la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). La non-réponse est définie de manière opérationnelle, comme une amélioration inférieure à 20% des scores de la PANSS et de la BPRS (Suzuki et al., 2011). On parlera de non-réponse précoce, lorsque ces critères sont présents avant la fin de la deuxième semaine de traitement (Kinon et al., 2010). Certains auteurs suggèrent que les patients ne répondant pas au traitement dans les deux premières semaines, ont peu de chance d'y répondre les semaines suivantes et pourraient ainsi bénéficier d'un changement thérapeutique (Suzuki et al., 2011 ; Samara et al., 2015).

Contrairement à la non réponse, définir la résistance au traitement pharmacologique des troubles schizophréniques s'avère être une tâche ardue. Ceci étant principalement dû à l'absence de définition univoque et consensuelle dans la littérature scientifique.

La première définition de la résistance a été proposée par Kane et al. (1988) et comporte plusieurs critères : l'utilisation d'un traitement comportant au moins trois séquences d'antipsychotiques (dont au moins deux de classes différentes), instauré et bien suivi pendant au moins six semaines (pour chaque antipsychotique), durant les cinq dernières années, à une dose journalière équivalente ou supérieure à 1000 mg de chlorpromazine, et n'ayant pas permis une amélioration des symptômes ou du fonctionnement global, définis par un score BPRS global  $\geq 45$  et BPRS  $\geq 4$  pour au moins 2 des 4 items de la symptomatologie positive. Cette définition permet d'identifier quatre grands critères de résistance : l'utilisation de plusieurs antipsychotiques, pendant une durée suffisante, à une dose thérapeutique efficace, et n'ayant pas permis une amélioration clinique satisfaisante.

Par la suite, plusieurs auteurs ont proposé des définitions différentes en modifiant un ou plusieurs des critères sus-cités tels que, le nombre d'antipsychotiques utilisés (Lindenmayer et al., 2001 ; Bitter et al., 2004), la durée du traitement (Hong et al., 1997 ; Breier & Hamilton,

1999), la dose thérapeutique jugée efficace (Spina et al., 2000 ; Ciapparelli et al., 2003), ou encore les critères d'amélioration clinique (Flynn et al., 1998). Malgré une approche commune centrée sur l'aspect clinique et symptomatologique, la définition de la résistance apparaît pour le moins hétérogène. Cette hétérogénéité s'est vue renforcée par des études récentes, suggérant d'inclure d'autres critères de résistance tels que l'observance du traitement ou le pronostic fonctionnel, pour adopter une définition à la fois clinique et fonctionnelle de la résistance aux antipsychotiques (Harvey et al., 2009, 2016).

Au-delà d'une définition loin d'être univoque, la résistance ne fait pas l'objet non plus d'une définition consensuelle. Ainsi, pour la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sont définis comme résistants au traitement : les patients ayant reçu deux séquences de traitement par antipsychotiques, chacun pendant au moins 4 semaines, à une dose journalière équivalente à 400-600 mg de chlorpromazine, présentant des symptômes psychotiques persistants (définis par un score d'intensité modérée pour au moins un symptôme positif), et ce malgré une bonne observance thérapeutique (National Institute for Clinical Excellence, 2014). Pour la HAS, la schizophrénie résistante s'envisage après « deux séquences de traitements antipsychotiques à posologie et durée suffisantes (au moins 6 semaines), sans bénéfice thérapeutique » (Haute Autorité de Santé, 2007). La France contrairement à ses voisins anglo-saxons, adopte une définition de la résistance moins restrictive dans ses critères, illustrant ainsi l'hétérogénéité des définitions consensuelles.

Cette absence de définition consensuelle a d'ailleurs été mise en évidence dans une récente revue de la littérature réalisée par Howes et al. (2016). Les auteurs retrouvaient un certain consensus dans la définition des sujets résistants à savoir : un diagnostic de schizophrénie confirmé par des critères valides, un traitement pharmacologique adapté, et la persistance significative de symptômes psychotiques malgré une thérapeutique adéquate. L'analyse des recommandations internationales retrouvait des critères de résistance fréquemment partagés tels que, l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques, pendant une durée d'au moins six semaines, et l'utilisation d'échelles standardisées pour apprécier l'évolution clinique. Cependant, des différences significatives étaient retrouvées dans ces recommandations en termes de définition opérationnelle de la résistance au traitement.

### 1.3.2. Prévalence

Du fait d'une définition hétérogène de la résistance, apprécier avec précision la proportion de sujets résistants aux traitements par antipsychotiques, s'avère être une tâche ardue. La revue de Suzuki et al. (2011) analysant les résultats de 33 études, retrouvait un taux de réponse au traitement oscillant entre 0 et 76%. En fonction de la définition adoptée, on estime entre 10% et 30% la proportion de patients résistants aux traitements antipsychotiques tout épisode confondu, et entre 30 et 60% la proportion de répondeurs partiels aux traitements (*i.e.* ceux présentant une amélioration symptomatologique globale avec persistance de symptômes résiduels) (Hasan et al., 2012). Lorsque des critères élargis de résistance sont pris en compte, notamment le fonctionnement global, la prévalence s'élève de 55% à 65% et pourrait être encore plus importante si l'aspect cognitif et la qualité de vie étaient pris en considération (Hasan et al., 2012).

Malgré des estimations de prévalence hétérogènes, le phénomène de résistance est loin d'être négligeable, et confrontera régulièrement le clinicien aux difficultés inhérentes à ce phénomène.

### 1.3.3. Facteurs prédictifs de résistance

Depuis plusieurs années, la littérature scientifique regorge de publication s'intéressant aux facteurs prédictifs de résistance au traitement des troubles schizophréniques, et ce dès le premier épisode psychotique. De ces études se dégagent des facteurs liés aux caractéristiques du patient, aux caractéristiques de la maladie, à des composantes neurobiologiques et à la prise en charge globale de la pathologie (Bozzatello et al., 2019).

#### Facteurs liés aux caractéristiques du patient :

Parmi les facteurs liés aux caractéristiques du patient, l'âge, le sexe, le fonctionnement prémorbide, le niveau d'éducation et le statut marital, sont les plus fréquemment retrouvés dans la littérature.

Le début précoce de la maladie apparaît péjorer le pronostic à long terme et augmente grandement le risque de non réponse et de résistance au traitement (Levine et al., 2012 ; Crespo-Facorro et al. 2013 ; Wimberley et al., 2016). De par la multiplicité des résultats allant en ce

sens, le début précoce de la maladie est aujourd'hui reconnu comme un des facteurs individuels majeur de résistance au traitement.

Pour certains auteurs, le sexe masculin constituerait un facteur prédictif de non-réponse et diminuerait les chances d'obtenir une rémission (Derks et al., 2010 ; Díaz et al., 2013 ; Lally et al. 2016 ; Di Capite et al., 2018). Ces résultats sont toutefois controversés, plusieurs études n'ayant pas mis en évidence d'impact significatif du genre masculin sur la réponse au traitement par antipsychotiques (Malla et al., 2006 ; Levine & Rabowitz, 2008 ; Wunderink et al., 2013).

Le fonctionnement prémorbide (*i.e.* le fonctionnement global de l'individu avant le début de la maladie) est aujourd'hui considéré comme un des facteurs individuels majeur de résistance. Plusieurs auteurs suggèrent qu'un mauvais fonctionnement prémorbide, constitue un des facteurs les plus important de non-réponse et de résistance au traitement par antipsychotiques (Addington & Addington, 2008 ; Crespo-Facarro et al., 2007, 2013). Ces résultats se trouvent confortés par les études suggérant qu'un bon fonctionnement prémorbide, constitue un facteur prédictif de bonne réponse au traitement (Malla et al., 2006 ; Levine & Rabinowitz, 2008 ; Lasalvia et al. 2017).

Plusieurs études suggèrent que le faible niveau d'éducation constituerait un facteur possible de résistance (Verma et al., 2012 ; Díaz et al., 2013 ; Wimberley et al., 2016). Ces résultats se sont vus confortés par l'étude de Di Capite et al. (2018), suggérant un effet protecteur du niveau d'éducation sur les épisodes de rechute.

Du fait d'un faible nombre d'études et de résultats hétérogènes, le rôle du statut marital dans la résistance est probablement le plus controversé. Certains auteurs suggèrent que le fait d'être célibataire constitue un facteur de risque de non-réponse et de résistance au traitement (Emsley et al., 2006 ; Díaz et al., 2013 ;). A contrario, Teferra et al. (2012) suggèrent qu'être célibataire constitue un facteur de bon pronostic et de meilleure réponse au traitement. Du fait de ces résultats contradictoires, le rôle du statut marital dans le phénomène de résistance mérite des explorations complémentaires.

#### Facteurs liés aux caractéristiques de la maladie :

Les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les altérations cognitives et la présence de comorbidités addictives augmenteraient le risque de résistance au traitement.

La sévérité des symptômes positifs et de la désorganisation au cours du premier épisode psychotique, ainsi que le sous-type paranoïde, seraient à risque d'entraîner une non réponse

voire une résistance sur le long terme (Addington et Addington, 2008 ; Crespo-Facorro et al., 2013, Wimberley et al., 2016). Du fait d'une rareté des études explorant le lien entre la symptomatologie positive et la résistance, et d'une méthodologie pour le moins hétérogène, l'impact de la symptomatologie positive sur le phénomène de résistance est à considérer avec prudence.

Les résultats des études intéressant l'impact des symptômes négatifs sont plus concluants. La sévérité des symptômes négatifs et leur persistance au long cours, sont fréquemment identifiées comme des facteurs de risque de résistance (Strauss et al. 2008 ; Galderisi et al., 2013 ; Demjaha et al., 2017 ; Yoshimura et al., 2019). Ces symptômes sont souvent prédominants et plus marqués dans les troubles psychotiques émergeant chez l'enfant et l'adolescent, et exposent cette population particulière à un haut risque de résistance (Downs et al., 2018).

Seules quelques études se sont intéressées à l'impact des atteintes cognitives. Ces dernières pourraient constituer un facteur de risque de résistance, notamment lorsqu'elles intéressent la mémoire verbale (Levine & Rabinowitz, 2008 ; Chiliza et al., 2015 ; Iasevoli et al., 2016). Ces études étant peu nombreuses, l'impact des altérations cognitives sur la résistance reste soumis à question.

La consommation de cannabis a été identifiée dans une section précédente comme un facteur de risque majeur de développer un trouble schizophrénique. La persistance d'un trouble de l'usage du cannabis une fois la maladie déclarée, constituerait un facteur de risque majeur de non réponse et de résistance (Selten et al., 2007 ; Pelayo-Teran et al., 2014 ; Wimberley et al., 2016). Ces résultats sont confirmés par les études retrouvant un effet protecteur de l'absence de comorbidités addictives, favorisant les chances de rémission (Boter et al., 2009). Du fait des nombreux risques induits par la consommation de cannabis, la prise en charge addictologique des patients consommateurs apparaît essentielle.

#### Facteurs liés à des composantes neurobiologiques :

Des facteurs neurobiologiques divers tels que, l'activité dopaminergique, la voie des cytokines pro-inflammatoires, des anomalies du locus niger et de la substance grise, pourraient constituer des facteurs de résistance.

En s'inspirant du modèle dopaminergique, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une dérégulation spécifique de l'activité dopaminergique chez les sujets résistants au traitement par

antipsychotiques. Cette hypothèse semble soutenue par les résultats de plusieurs études retrouvant : un faible taux plasmatique de dopamine avant l'introduction d'un traitement chez les patients non répondeurs (Ottong & Garver, 1997 ; Yoshimura et al., 2003), un taux de synthèse de la dopamine plus bas, notamment dans le striatum, chez les patients résistants (Kim et al., 2017a), et des taux de synthèse et de relargage de la dopamine plus élevés chez les sujets répondeurs (Howes & Kapur, 2014).

D'autres facteurs neurobiologiques tels que, des anomalies du locus niger (Walker et al., 2018), une élévation du cortisol et des cytokines pro-inflammatoires (Mondelli et al., 2015), et une diminution du volume de la substance grise (Palaniyappan et al., 2013), pourraient constituer des facteurs de risque de résistance. La portée de ces résultats est toutefois limitée du fait d'un faible nombre d'études intéressant généralement de petits échantillons.

#### Facteurs liés à la prise en charge de la maladie :

Parmi les facteurs liés à la prise en charge de la pathologie, l'observance thérapeutique et la durée de psychose non traitée (DUP) impacteraient significativement la réponse au traitement.

L'observation partielle voire l'absence totale d'observance thérapeutique, sont des problèmes fréquemment rencontrés par les psychiatres. Ceci est principalement dû au fait que les patients souffrant de troubles schizophréniques, n'ont pas toujours conscience de la maladie et des symptômes qu'ils peuvent présenter. Plusieurs études suggèrent qu'une bonne observance du traitement antipsychotique et ce dès son instauration, augmenterait significativement les chances d'y répondre et d'obtenir une rémission des symptômes (Malla et al., 2006 ; Boter et al., 2009 ; Üçok et al., 2011 ; Zhang et al., 2014). La mauvaise observance thérapeutique constituerait ainsi un facteur de risque de résistance, bien qu'aucune étude n'ait abordé la problématique sous cet angle.

La DUP, correspondant au temps s'écoulant entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques et l'initiation du traitement médicamenteux, est considérée comme un facteur de risque majeur de résistance au traitement. Plusieurs études ont documenté l'impact négatif d'une DUP longue sur l'évolution des symptômes positifs et négatifs, et sur le fonctionnement global de l'individu à long terme (Bottlender et al., 2003 ; De Haan et al., 2003 ; Addington et al., 2004). Au-delà de l'impact sur la symptomatologie et le fonctionnement global, une DUP longue augmenterait significativement le risque de développer une résistance au traitement par antipsychotiques, surtout lorsque la durée dépasse 6 mois (Levine et al., 2012 ; Friis et al.,

2015). *A contrario*, plus la DUP est courte, plus le patient a de chance de répondre favorablement au traitement et ce dès son initiation (Yoshimura et al., 2019).

Les facteurs liés à la prise en charge étant évitables, il apparaît essentiel de détecter précocement les premiers symptômes psychotiques, d'initier rapidement un traitement, et de travailler activement à son observance, afin d'offrir au patient les meilleures chances.

### 1.3.4. Traitement de la résistance

#### 1.3.4.1. Traitement pharmacologique

Les premiers cas de résistance décrits en 1960 ont obligé les cliniciens à trouver une alternative aux antipsychotiques de l'époque, et ce moins de dix ans après leur avènement. De 1960 à 1990, plusieurs stratégies thérapeutiques ont vu le jour telles que, la potentialisation des antipsychotiques par le lithium (Lerner et al., 1988), l'augmentation des doses d'antipsychotiques (Little et al., 1989), l'utilisation de l'électroconvulsivothérapie (Fink & Sackeim, 1996), et dans les cas extrêmes la psychochirurgie (Da Costa, 1997). Cependant, ces stratégies alternatives bien qu'intéressantes en théorie, se sont révélées peu efficaces en pratique.

A la fin des années 80 et contre toute attente, la clozapine (antipsychotique de seconde génération) émerge comme un traitement possible de la résistance dans un essai randomisé en double aveugle, intéressant des patients définis comme résistants (Kane et al., 1988). Cet essai clinique marquant un tournant majeur dans la prise en charge des troubles schizophréniques, a conduit à une large utilisation de la clozapine de par le monde dans les années 90 (Meltzer, 1997). Depuis cette date, plusieurs auteurs ont confirmé l'efficacité de la clozapine chez les patients résistants aux autres traitements antipsychotiques. De nombreux essais randomisés et méta-analyses, ont ainsi mis en évidence une efficacité de la clozapine supérieure à celle des antipsychotiques de première et seconde génération sur la réduction de la symptomatologie positive et négative (Wahlbeck et al., 1999a, 1999b ; Taylor et al., 2000 ; Chakos et al., 2001 ; Souza et al., 2013). De par son efficacité indéniable et difficilement réfutable, la clozapine est aujourd'hui recommandée par toutes les *guidelines* comme le traitement de première intention en cas de troubles schizophréniques résistants (Haute Autorité de Santé, 2007 ; National Institute for Health and Care Excellence, 2015 ; American Psychiatric Association, 2019).

La clozapine, malgré des bénéfices indéniables, expose toutefois le patient à de nombreux effets indésirables dont certains potentiellement létaux tels que, les crises convulsives, la myocardite, et l'agranulocytose (Stahl, 2016). Ces effets secondaires peuvent conduire à un arrêt précoce du traitement et pour certains à une contre-indication à vie. Dans ce contexte, plusieurs études portant sur les alternatives pharmacologiques à la clozapine, ont fait l'objet d'une revue de la littérature réalisée par Mustafa (2013). Parmi les 15 études passées en revues, 2 étaient des essais randomisés, 9 des études prospectives et 4 des études rétrospectives. Les alternatives thérapeutiques testées étaient principalement les antipsychotiques de seconde génération et particulièrement l'olanzapine. La plupart des études retrouvaient une efficacité notable de cette molécule, notamment chez les patients présentant une symptomatologie psychotique moins sévère, traités par de fortes doses d'olanzapine, et chez qui la clozapine avait été arrêtée pour d'autres raisons que l'inefficacité. Les patients résistants pourraient ainsi bénéficier d'un traitement par olanzapine à forte dose, en cas d'arrêt précoce de la clozapine lié à ses effets indésirables.

D'autres agents pharmacologiques tels que, les thymorégulateurs, les antidépresseurs, les agents glutamatergiques, l'allopurinol, la mémantine, et la tetrabenazine, ont été testés comme alternative ou comme traitement adjuvant à la clozapine, avec des résultats peu concluants (Sommer et al., 2011 ; Porcelli et al., 2012 ; Miyamoto et al., 2014). Parmi les thymorégulateurs, seule la lamotrigine semble avoir une efficacité comme traitement adjuvant de la clozapine chez les patients répondant insuffisamment à cette dernière (Tiihonen et al., 2009).

#### 1.3.4.2. Traitement non pharmacologique

##### La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) :

L'utilisation de la rTMS dans la schizophrénie s'est principalement portée sur les hallucinations auditives résistantes au traitement et les symptômes négatifs (Jand et Kaschka, 2010 ; Rosenquist et al., 2014). Malgré plusieurs études retrouvant des résultats encourageants, les récentes données tendent à pondérer l'efficacité de la rTMS dans la schizophrénie.

Une méta-analyse de 2017 incluant 13 études de rTMS à basse fréquence (1 Hz) et 7 études de rTMS à haute fréquence (10 Hz), suggère une possible efficacité de la 1 Hz rTMS sur les hallucinations auditives résistantes au traitement. Toutefois, les auteurs mettent en avant de nombreux biais impactant fortement les résultats, et suggèrent de réaliser des essais randomisés

à grande échelle avant de pouvoir recommander ce traitement en pratique quotidienne. L'analyse portant sur les études 10 Hz ne retrouvait pas d'efficacité significative de la rTMS sur la réduction des symptômes négatifs (He et al., 2017).

La place de la rTMS dans le traitement des symptômes psychotiques résistants apparaît pour le moment controversée. Ces résultats invitent toutefois à la réalisation d'autres études portant sur l'efficacité de ce traitement prometteur, qui a en plus le mérite d'être non-invasif et beaucoup moins iatrogène que les thérapeutiques pharmacologiques.

#### L'électroconvulsivothérapie (ECT) :

L'ECT est souvent perçue dans notre société comme un traitement barbare et désuet. Elle a toutefois pleinement sa place dans le traitement des troubles schizophréniques et fait l'objet de nombreuses recommandations allant en ce sens (National Institute for Clinical Excellence, 2003 ; Scott, 2005).

L'efficacité de l'ECT dans le traitement des patients résistants a fait l'objet de plusieurs revues de la littérature. Plusieurs auteurs suggèrent une efficacité de ce traitement en tant que traitement adjuvant de la clozapine (Champattana et al., 2010 ; Pompili et al., 2013). Ces résultats se sont vus confortés dans un essai randomisé mené par Petrides et al. (2014), qui retrouvaient une amélioration de la symptomatologie chez 50% des patients bénéficiant de cure d'ECT adjuvantes au traitement par clozapine. Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude rétrospective de 2016, avec une efficacité notable des cures d'ECT sur la symptomatologie positive réfractaire mais sans efficacité sur la symptomatologie négative (Kim et al., 2017b).

De par ces résultats, l'ECT a toute sa place dans la prise en charge non pharmacologique des patients résistants, en tant que mesure adjuvante au traitement par clozapine.

## 1.4. Traumatismes infantiles et troubles schizophréniques

### 1.4.1. Traumatismes infantiles et santé mentale à l'âge adulte

Au-delà des conséquences physiques et psychiques à court et moyen terme de la maltraitance infantile, des conséquences à long terme sur la santé mentale pourraient être observées.

C'est ce que suggèrent les résultats d'une étude d'ampleur internationale mandatée par l'OMS et menée par Kessler et al. (2010). Dans cette étude incluant 51 945 individus répartis dans 21 pays, les auteurs retrouvaient une association significative entre les événements négatifs survenus durant l'enfance et les troubles psychiatriques à l'âge adulte (troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles du comportement et troubles liés à l'usage de substances). L'odds ratio (OR) était de 1,6-2,0 pour les événements négatifs liés à une dynamique familiale inadaptée (violences physiques, violences sexuelles, négligences, consommation de substances, troubles mentaux chez les parents), et de 1,1-1,5 pour les autres événements négatifs (pauvreté, séparation du couple parental, décès d'un ou des deux parents, maladie non psychiatrique sévère). Après régression statistique, les événements négatifs durant l'enfance apparaissaient significativement prédictifs de l'émergence de troubles psychiatriques à l'âge adulte (tout type confondu). Le risque apparaissait plus élevé pour les événements liés à une dynamique familiale inadaptée (OR = 1,4-2,0), que pour les autres événements négatifs (OR = 1,1-1,3). De cette étude, les auteurs concluaient à une association forte entre les événements négatifs survenus durant l'enfance et le risque de développer un trouble psychiatrique à l'âge adulte. Ces résultats se sont vus confortés dans une revue de la littérature avec méta-analyse de 2013, qui retrouvait une association significative entre les maltraitances autre que sexuelles et les troubles dépressifs, les troubles liés à l'usage de substances, et les tentatives de suicides (Norman et al., 2012).

Les conséquences de la maltraitance infantile sur la santé mentale à l'âge adulte sont aujourd'hui de plus en plus documentées et incluent, en dehors du trouble de stress post-traumatique, une augmentation du risque de développer un trouble dépressif, un trouble bipolaire, un trouble anxieux, un trouble de la personnalité, un trouble lié à l'usage de substances et de faire des tentatives de suicide. Nous nous proposons à titre indicatif de citer quelques études examinant ces associations.

### Traumatismes infantiles et dépression :

Le lien entre la maltraitance infantile et le risque de développer un trouble dépressif à l'âge adulte, a fait l'objet d'une récente méta-analyse portant sur 184 études (Nelson et al., 2017). Parmi les individus souffrant de dépression, 45,59% avaient été exposés à au moins un type de maltraitance durant leur enfance et 19,13% à deux types ou plus. Les sujets maltraités apparaissaient 2,66 (IC 95% : 2,38-2,98) à 3,73 (IC 95% : 2,88-4,83) fois plus à risque de développer un trouble dépressif à l'âge adulte. La maltraitance infantile apparaissait impacter l'histoire de la maladie et son expression clinique, avec un début plus précoce chez les sujets maltraités (en moyenne de 4 ans), un risque accru de chronicisation, une symptomatologie dépressive plus sévère avec un effet dose-réponse (particulièrement pour les violences émotionnelles), et un risque accru de résistance au traitement. Pour les auteurs, la maltraitance infantile constitue un facteur de risque de développer un trouble dépressif précoce, d'intensité sévère, résistant au traitement, et à haut risque de chronicisation.

### Traumatismes infantiles et trouble bipolaire :

L'association entre la maltraitance infantile et le risque de développer un trouble bipolaire a également fait l'objet d'une récente revue de la littérature avec méta-analyse (Palmier-Claus et al., 2016). Cette méta-analyse réalisée sur 19 études, retrouvait un risque 2,63 fois (IC 95% : 2,00-3,47) plus important de développer un trouble bipolaire en cas d'exposition traumatique précoce. Tous les types de maltraitance apparaissaient associés significativement au risque de développer un trouble bipolaire et particulièrement les violences émotionnelles (OR = 4,04 ; IC 95% : 3,12-5,22). Les sujets souffrant d'un trouble bipolaire apparaissaient significativement plus exposés aux traumatismes précoces que les sujets souffrant d'un trouble dépressif (OR = 1,54 ; IC 95% : 1,19-2,00). De ces résultats, les auteurs concluent en une association significative entre la maltraitance infantile et le risque de développer un trouble bipolaire à l'âge adulte. Comme pour la dépression, les antécédents de maltraitance infantile semblent impacter l'histoire et l'expression clinique du trouble bipolaire. La revue de la littérature avec méta-analyse menée par Agnew-Blais & Danese (2016), retrouvait chez les patients violentés durant leur enfance, un début plus précoce de la maladie, un plus grand nombre d'épisodes maniaques et dépressifs, un risque accru de cycles rapides, des symptômes maniaques, dépressifs et psychotiques plus sévères, et un risque accru de comorbidités traumatiques, anxieuses, addictives et de tentatives de suicide.

### Traumatismes infantiles et troubles de la personnalité :

La construction de la personnalité est un processus complexe pouvant être fortement impacté par l'exposition précoce à des événements traumatiques. Une étude multicentrique réalisée en 2002, retrouvait une association significative entre les traumatismes de tous types et les troubles de la personnalité borderline, schizotypique, évitante et obsessionnelle-compulsive (Yen et al., 2002). Les individus présentant un trouble de la personnalité borderline, apparaissaient exposés plus précocement et plus sévèrement aux événements traumatiques, et particulièrement aux violences sexuelles (Yen et al., 2002). Ces résultats se sont vus confirmés dans une étude à la méthodologie similaire, avec une prévalence élevée de violences subies (73%) et de négligences (82%) chez les individus présentant un trouble de la personnalité (Battle et al., 2004). Dans cette étude, le trouble de la personnalité borderline était également associé à une exposition traumatique plus sévère et plus précoce. L'association entre les traumatismes infantiles et le trouble de la personnalité borderline est de loin la plus documentée, et est aujourd'hui communément admise (Stepp et al., 2016 ; De Aquino Ferreira et al., 2018 ; Ibrahim et al., 2018). Du fait d'un nombre moins conséquent de données, le lien entre les traumatismes précoces et les autres troubles de la personnalité mérite de plus amples explorations.

### Traumatismes infantiles et troubles liés à l'usage de substances :

Plusieurs études suggèrent un lien entre la maltraitance infantile et les troubles liés à l'usage de substances, soit comme trouble isolé ou comme comorbidité d'un trouble psychiatrique (Kessler et al., 2010 ; Norman et al., 2012 ; Agnew-Blais & Danese, 2016). La maltraitance infantile semble impacter également l'histoire du trouble addictif, avec une consommation plus précoce d'alcool et de substances illicites (Dube et al., 2006 ; Enoch 2011), un risque accru d'ingestion massive et rapide d'alcool (*binge drinking*) (Klanecky et al., 2012), une consommation importante de substances illicites à l'âge adulte (Madruga et al., 2011, et un plus grand risque de rupture thérapeutique et d'arrêt des soins addictologiques (Claus & Kindleberger, 2002).

### Traumatismes infantiles et tentatives de suicide :

Les résultats les plus concluants concernant le lien entre la maltraitance infantile et les tentatives de suicide, nous viennent de la méta-analyse réalisée par Zatti et al. (2017) à partir de 7 études. Les violences sexuelles (OR = 3,73 ; IC 95% : 2,94-4,75), les violences physiques

(OR = 4,11 ; IC 95% : 2,30-7,33), les violences émotionnelles (OR = 3,98 ; IC 95% : 2,89-5,64) et les négligences physiques (OR = 3,42 ; IC 95% : 2,09-5,59), étaient associées significativement aux tentatives de suicide. Cette association n'apparaissait toutefois pas significative concernant les négligences émotionnelles. Bien que n'intéressant pas les tentatives de suicide, une récente revue de la littérature portant sur 26 études, retrouvait une association significative entre les traumatismes infantiles et les blessures auto-infligées à visée non suicidaire (Serafini et al., 2017). La maltraitance infantile apparaît ainsi augmenter le risque d'atteintes corporelles à l'âge adulte, qu'elles soient à visée suicidaire ou non.

#### 1.4.2. Traumatismes infantiles et risque de psychose à l'âge adulte

Les études menées par Kessler et al. (2010) et Norman et al. (2012), n'exploraient pas le lien entre l'exposition traumatique précoce et le risque de développer un trouble psychotique à l'âge adulte. Pourtant, l'examen de cette association a fait l'objet de nombreuses études et est aujourd'hui bien documenté (Read et al., 2005 ; Bendall et al., 2007 ; Morgan & Fisher, 2007 ; Varese et al., 2012 ; Ackner et al., 2013 ; Bonoldi et al., 2013 ; Carr et al., 2013 ; Matheson et al., 2013 ; Morgan & Gayer-Anderson, 2016 ; Kaufman & Torbey, 2019).

La première publication suggérant un lien entre les traumatismes infantiles et la psychose nous vient de Friedmann & Harrison (1984). Dans cette étude, les auteurs trouvaient un taux de violences sexuelles plus élevé, notamment celles subies durant l'enfance, chez les femmes souffrant de schizophrénie (n = 20), comparativement à des femmes indemnes de tout trouble psychiatrique (n= 15). Par la suite, plusieurs auteurs se sont intéressés au lien entre les traumatismes infantiles et le risque de développer un trouble psychotique à l'âge adulte. Ces premières études bien que présentant des résultats encourageants, n'intéressaient pour la majorité que de petits échantillons de patients, sans comparaison avec un groupe témoin représentatif de la population générale, et présentaient une méthodologie pour le moins hétérogène notamment en ce qui concernait la mesure du traumatisme (Read et al., 2005 ; Bendall et al., 2007 ; Morgan & Fischer, 2007).

Les résultats les plus concluants nous viennent de la méta-analyse réalisée par Varese et al. (2012). L'analyse intéressait 18 études cas-témoin (n = 2 048 patients avec troubles psychotiques et 1 856 témoins), 10 études prospectives ou quasi-prospectives (n = 41 803), et 8 études transversales réalisées en population générale (n = 35 546). Une association significative était retrouvée entre les événements négatifs durant l'enfance et l'émergence d'un

trouble psychotique à l'âge adulte, avec un odds ratio total estimé à 2,78 (IC 95% : 2,34-3,31). Lorsque l'analyse intéressait les différents types de maltraitance, l'association demeurait significative pour les négligences (OR = 2,90 ; IC 95% : 1,71-4,92), les violences émotionnelles (OR = 3,40 ; IC 95% : 2,06-5,62), les violences physiques (OR = 2,95 ; IC 95% : 2,25-3,88) et les violences sexuelles (OR=2,38 ; IC 95% : 1,98-2,27). Le risque de développer un trouble psychotique apparaissait également corrélé à l'intensité des traumatismes subis. Parmi les 10 études évaluant l'impact de la sévérité des traumatismes sur l'émergence de troubles psychotiques, 9 retrouvaient un effet dose-réponse. En d'autres termes, plus l'exposition traumatique est intense, plus le risque de psychose est grand. Enfin, les auteurs estimaient à 33% le risque de trouble psychotique attribuable aux traumatismes infantiles. Cette méta-analyse a permis de s'affranchir des biais méthodologiques soulevés dans les précédentes revues de la littérature, et permet de valider l'hypothèse d'une association forte et significative entre la maltraitance infantile et le risque de développer un trouble psychotique à l'âge adulte. Notons toutefois que les études analysées intéressaient généralement des patients souffrant de troubles psychotiques au sens large et ne ciblaient qu'en minorité les troubles schizophréniques.

L'association spécifique entre les traumatismes infantiles et la schizophrénie a fait l'objet d'une méta-analyse en 2013 (Matheson et al., 2013). Parmi l'ensemble des études potentiellement éligibles, 25 furent incluses pour l'analyse. Une association significative était retrouvée entre les traumatismes précoces et la schizophrénie dans l'ensemble des études cas-témoins analysées (n = 7), avec un odds ratio moyen estimé à 3,60 (IC 95% : 2,08-6,23 ; p < 0,00001). Malgré des caractéristiques hétérogènes pour les groupes témoins, l'association était considérée modérée à forte. Les patients souffrant de schizophrénie présentaient une exposition traumatique significativement plus sévère, que les patients souffrant de troubles anxieux (OR = 2,54 ; IC 95% : 1,29-5,01 ; p = 0,007). Aucune différence n'était retrouvée concernant l'exposition traumatique entre les patients souffrant de schizophrénie et ceux souffrant, d'un trouble de l'humeur avec symptômes psychotiques (OR = 1,39 ; IC 95% : 0,77-1,97 ; p = 0,39), d'un trouble dépressif (OR = 1,37 ; IC 95% : 0,53-3,49 ; p = 0,51), d'un autre trouble psychotique (OR = 0,69 ; IC 95% : 0,28-1,68 ; p = 0,41), ou d'un trouble de la personnalité (OR = 0,65 ; IC 95% : 0,09-4,71 ; p = 0,67). De ces résultats, les auteurs concluaient à un lien notable entre les traumatismes infantiles et la schizophrénie à l'âge adulte.

L'exposition précoce aux traumatismes semble ainsi augmenter significativement le risque de développer un trouble psychotique à l'âge adulte, qu'il s'agisse de troubles schizophréniques ou d'autres troubles psychotiques.

### 1.4.3. Traumatismes infantiles et clinique des troubles psychotiques

#### 1.4.3.1. Traumatismes infantiles et symptômes psychotiques

De nombreuses études suggèrent un impact significatif des traumatismes infantiles sur l'expression clinique des troubles schizophréniques et autres troubles psychotiques (Shevlin et al., 2007 ; Bentall et al., 2012 ; Sitko et al., 2014 ; Misiak et al., 2017 ; Ruby et al., 2017).

Une large majorité d'auteurs retrouvaient des symptômes positifs plus sévères, notamment les hallucinations auditives et les idées délirantes, chez les patients présentant des antécédents de maltraitance infantile (Read et al., 2005 ; Schenkel et al., 2005 ; Alvarez et al., 2011 ; Duhig et al., 2015 ; Alameda et al., 2016). La sévérité de la symptomatologie positive pourrait être corrélée à l'intensité de l'exposition traumatique, suggérant un effet dose-réponse (Muenzenmaier et al., 2015). Concernant l'association entre les traumatismes infantiles et la symptomatologie négative, les données de la littérature sont plus hétérogènes. Certains auteurs suggèrent une association semblable à celle retrouvée pour les symptômes positifs (Gallagher & Jones, 2013 ; Alameda et al., 2016), tandis que d'autres ne retrouvaient pas d'association entre les symptômes négatifs et l'exposition traumatique précoce (Ucok & Bikmaz, 2007 ; Ruby et al., 2017).

Au-delà de l'association entre les traumatismes infantiles et les symptômes psychotiques, certains auteurs se sont intéressés à l'impact spécifique des différents types de maltraitance sur l'expression clinique des troubles psychotiques. Dans l'étude de Misiak et al. (2016), les hallucinations auditives apparaissaient préférentiellement liées aux antécédents de violences sexuelles. Parmi les différents types de violences sexuelles, le viol durant l'enfance semble associé particulièrement au développement d'une symptomatologie hallucinatoire (Shevlin et al., 2011 ; Bentall et al., 2012). Dans une étude plus ancienne, les antécédents de violences physiques et sexuelles contribuaient au développement d'hallucinations mais pas d'idées délirantes (Read et al., 2003). Ces résultats sont toutefois remis en question dans une étude récente, où la symptomatologie hallucinatoire et délirante apparaissait particulièrement liée aux violences émotionnelles et aux négligences (Abajobir et al., 2017). Une étude intéressante menée par Bosqui et al. (2014), suggérait que seuls les antécédents de violences sexuelles étaient associés à un risque accru de violence chez les patients souffrant de troubles psychotiques. Dans une optique de déstigmatisation du malade, il convient de rappeler que les actes de violence commis par les patients souffrant de troubles psychotiques sont peu fréquents,

et constituent souvent une conséquence involontaire d'un envahissement délirant ou hallucinatoire majeur, dont le malade n'a que rarement conscience.

#### 1.4.3.2. Traumatismes infantiles et altérations cognitives

L'histoire des troubles schizophréniques est marquée par des altérations cognitives présentes dès le début de la maladie, ou se constituant au fil de son évolution (Saoud et al., 2012). De nombreuses études, suggèrent un impact négatif des traumatismes infantiles sur les fonctions cognitives, notamment les fonctions mnésiques et exécutives, chez les sujets souffrant de troubles psychotiques.

Dans l'étude menée par Lysaker et al. (2001), les patients souffrant de schizophrénie avec des antécédents de violences sexuelles, présentaient des altérations significatives des fonctions exécutives, de la mémoire de travail, et de la vitesse de traitement, comparativement aux patients non violentés. Ces résultats sont confortés dans l'étude menée par Schenkel et al. (2005), qui suggéraient une altération des capacités d'apprentissage et du traitement visuel chez les patients présentant une histoire traumatique. Dans une étude de 2009 intéressant des patients souffrant de psychoses chroniques, les traumatismes infantiles apparaissaient associés significativement à des altérations intéressant la mémoire de travail et la mémoire sémantique, et ce indépendamment du quotient intellectuel prémorbide et de la symptomatologie dépressive (Shannon et al., 2009). Dans l'étude *Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and Other Psychosis* intéressant des sujets présentant un premier épisode psychotique, les traumatismes infantiles apparaissaient liés à une réduction de l'attention, de la concentration, du langage et de la vitesse de traitement, en particulier chez les sujets de sexe masculin souffrant d'un trouble schizoaffectif (Aas et al., 2011a). Ces résultats se voyaient confortés dans une étude réalisée par les mêmes auteurs, où les sujets souffrant d'un trouble schizophrénique et exposés à des traumatismes précoces, présentaient une altération globale des fonctions cognitives (Aas et al., 2012). Ces altérations n'étaient toutefois pas propres aux troubles schizophréniques et se retrouvaient notamment dans le trouble bipolaire.

Cependant, certaines études portant sur des patients présentant un premier épisode psychotique (Aas et al., 2011b ; Sideli et al., 2014), et des patients souffrant d'un trouble schizophrénique chronique (Green et al., 2014 ; Hernaus et al., 2014 ; Ruby et al., 2017), ne retrouvaient pas de lien significatif entre la maltraitance infantile et les altérations cognitives observées. De manière assez surprenante, l'étude menée par Ruby et al. (2017) suggérait

que l'exposition traumatique précoce, pourrait améliorer certaines performances cognitives chez les femmes présentant un trouble schizophrénique.

#### 1.4.3.3. Traumatismes infantiles et comorbidités

Quelques auteurs se sont intéressés au lien entre les traumatismes infantiles et les comorbidités psychiatriques et addictives associées aux troubles psychotiques.

Les patients souffrant de troubles psychotiques avec une histoire traumatique, présenteraient une symptomatologie anxieuse, dépressive, dysthymique et dissociative significativement plus marquée (Schenkel et al., 2005 ; Lysaker & Salyers, 2007 ; Sar et al., 2010 ; Schäfer et al., 2012 ; Braehler et al., 2013 ; Duhig et al., 2015 ; Muenzenmaier et al., 2015). L'étude menée par van Nierop et al. (2015), suggère une association allant au-delà d'une augmentation de ces symptômes comorbides, avec le développement d'une entité clinique mixte, associant des symptômes anxieux, affectifs et psychotiques, repoussant les frontières de la nosographie actuelle.

Sur le plan addictologique, les patients souffrant de troubles psychotiques et exposés précocement aux traumatismes, présenteraient des comorbidités addictives actuelles ou en rémission plus importantes (Conus et al., 2009 ; Schäfer & Fisher, 2011 ; Schalinski et al., 2015).

Concernant le risque suicidaire, les patients présentant des antécédents traumatiques apparaissent plus à risque de suicide et font généralement plus de tentatives (Schenkel et al., 2005 ; Alvarez et al., 2011 ; Schäfer & Fisher, 2011 ; Grivel et al., 2018).

#### 1.4.3.4. Traumatismes infantiles et histoire de la maladie

Plusieurs auteurs suggèrent un impact des traumatismes infantiles sur l'histoire des troubles psychotiques, notamment sur l'âge de début de la pathologie, son évolution, et la réponse au traitement.

La maladie apparaît plus précoce, en moyenne de 4,1 ans, chez les patients présentant des antécédents de traumatismes infantiles (Alvarez et al., 2011).

Plusieurs auteurs suggèrent un impact significatif de la maltraitance infantile sur le fonctionnement global de l'individu. La revue de la littérature avec méta-analyse réalisée par Trotta et al. (2015b), retrouvait un lien entre les traumatismes infantiles et la persistance de symptômes psychotiques patents ou résiduels. Le fonctionnement global apparaissait d'autant plus altéré que l'exposition traumatique était précoce (avant l'âge 12 ans), et notamment en cas de violences sexuelles et physiques (Alameda et al., 2015). Plusieurs études se sont intéressées à l'impact spécifique des types de maltraitance sur certaines sphères du fonctionnement global. Les violences émotionnelles et les négligences seraient liées à la sévérité du handicap fonctionnel (Gil et al., 2009), tandis que les violences physiques impacteraient significativement la sphère des relations intimes (Trotta et al., 2015a). Pour certains auteurs, l'impact des traumatismes infantiles sur le fonctionnement global se retrouverait dès la phase prémorbide de la maladie (Stain et al., 2013), et chez les individus présentant des symptômes psychotiques atténués sans trouble constitué (Boyda & McFeeters, 2015). L'impact des traumatismes infantiles sur le fonctionnement prémorbide n'était toutefois pas retrouvé dans l'étude menée par Trauelsen et al. (2016).

La prise en charge des patients souffrant de troubles schizophréniques semble également impactée par l'histoire traumatique. Certains auteurs ont ainsi mis en évidence une augmentation du nombre d'hospitalisations chez les patients présentant des antécédents de maltraitance infantile (Schenkel et al., 2005 ; Alvarez et al., 2011 ; Trotta et al., 2015a). Quelques études récentes suggèrent un lien entre l'exposition traumatique précoce et la réponse au traitement par antipsychotiques. Dans une étude s'intéressant au lien entre les processus inflammatoires et la réponse au traitement dès le premier épisode psychotique, les patients non répondeurs rapportaient plus fréquemment des antécédents de maltraitance durant l'enfance (Mondelli et al., 2015). Les traumatismes infantiles, et particulièrement les violences émotionnelles, semblent associées significativement à une non-réponse précoce au traitement par antipsychotiques, et ce dès le premier épisode psychotique (Misiak & Frydecka, 2016). Une étude intéressante portant sur la résistance au traitement, retrouvait une exposition plus importante aux violences émotionnelles, sexuelles et aux négligences, chez les patients souffrant de schizophrénie et résistants au traitement par antipsychotiques usuels (Hassan & De Luca, 2015). Enfin, les patients présentant une histoire traumatique et répondant au traitement, semblent recevoir des doses plus importantes d'antipsychotiques et de thymorégulateurs que les patients non maltraités (Schneeberger et al., 2014).

## 1.4.4. Mécanismes reliant les traumatismes infantiles et les troubles psychotiques

### 1.4.4.1. Mécanismes psychopathologiques

Les résultats des études présentés précédemment, suggèrent une relation de cause à effet entre les traumatismes infantiles et l'émergence des troubles psychotiques. Partant de ce constat, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse de processus psychopathologiques particuliers pouvant jouer le rôle de médiateur de cette association.

Certains modèles cognitifs, supposent que des cognitions négatives préexistantes sur soi et autrui constituent un terreau favorable aux développements d'idées délirantes, notamment de thématique paranoïde (Fowler et al., 2006 ; Morrison, 2009). En s'inspirant de ces modèles, plusieurs auteurs suggèrent que ces cognitions constitueraient un médiateur clé expliquant l'association entre les traumatismes précoces et l'émergence d'un trouble psychotique à l'âge adulte (Kilcommons & Morrison, 2005 ; Gracie et al., 2007).

En se basant sur la théorie de la « défaite sociale » (*social defeat*) issue des modèles animaux, certains auteurs ont suggéré qu'être en position de subordination, plus que le fait de subir l'évènement traumatique en lui-même, pourrait être un des mécanismes reliant la maltraitance aux troubles psychotiques (Selten & Cantor-Graae, 2005, 2007 ; Selten et al., 2013). Cette hypothèse semble étayée par les résultats de l'étude de van Nierop et al. (2014), qui retrouvaient un rôle clé du sentiment de défaite et de subordination dans la médiation entre les évènements négatifs durant l'enfance et les symptômes psychotiques.

Plusieurs auteurs ont adopté une approche « attachementiste » pour expliquer le lien entre les traumatismes précoces et les troubles psychotiques. Une étude espagnole réalisée en population générale, retrouvait un effet de médiation de l'attachement insécure anxieux sur l'association entre les violences physiques et émotionnelles, les traits schizotypiques, la suspicion, et les expériences psychotiques (Sheinbaum et al., 2014). Pour Sitko et al. (2014), la présence d'un attachement insécure pourrait expliquer en partie le lien entre les violences sexuelles et les hallucinations, et celui entre les négligences et la paranoïa. Ces résultats se sont vus confirmés dans une étude réalisée en population clinique, qui retrouvait un rôle important de l'attachement dans la médiation entre les évènements négatifs survenus durant l'enfance et la symptomatologie positive à l'âge adulte (van Dam et al., 2014).

#### 1.4.4.2. Mécanismes neurobiologiques

Pour certains auteurs, une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) se traduisant par une élévation du taux de cortisol, pourrait impacter l'activation des circuits dopaminergiques et aboutir au développement d'un trouble psychotique (Walker et al., 2008 ; Mondelli et al., 2010b ; Day et al., 2014 ; Girshkin et al., 2014). Suite à ces observations, plusieurs études ont examiné le rôle possible de l'HHS comme médiateur de l'association entre les traumatismes infantiles et les troubles psychotiques. De manière surprenante, les patients exposés précocement aux traumatismes présenteraient une dérégulation de l'HHS dans le sens d'une hypoactivation, alors que la tendance serait à l'hyperactivation chez les patients non maltraités (Mondelli et al., 2010a ; Cullen et al., 2015). L'hypoactivation de l'HHS retrouvée chez les patients présentant des maltraitances infantiles, semble similaire à celle rencontrée chez les individus souffrant d'un trouble de stress post-traumatique (Yehuda, 2001). De ces résultats, une dérégulation de l'HHS se traduisant par une élévation du taux de glucocorticoïdes, ne peut être actuellement considérée comme un médiateur de l'association entre la maltraitance infantile et les troubles psychotiques.

Depuis quelques années, plusieurs auteurs ont suggéré un impact de la maltraitance infantile sur le système immunitaire, et notamment sur l'inflammation. Une récente méta-analyse a ainsi montré une association significative entre les traumatismes infantiles et les marqueurs inflammatoires à l'âge adulte, intéressant notamment le TNF- $\alpha$ , l'IL-6 et la CRP (Baumeister et al., 2016). De ces observations, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une médiation des processus inflammatoires dans l'association entre les traumatismes infantiles et les troubles psychotiques. Une étude intéressant des patients souffrant de schizophrénie retrouvait ainsi, un taux plus élevé d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  chez les patients présentant des antécédents de maltraitance (Dennison et al., 2012). Des résultats similaires se retrouvaient dans une étude réalisée chez des patients présentant un premier épisode psychotique, où les patients exposés aux traumatismes infantiles présentaient un taux de TNF- $\alpha$  et de MCP-1, significativement plus élevé que les patients non exposés aux traumatismes (Di Nicola et al., 2013). Une interaction complexe entre les traumatismes infantiles, les mécanismes inflammatoires, et les troubles psychotiques semblent se dessiner. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour statuer sur le rôle de médiateur des mécanismes inflammatoires.

#### 1.4.4.3. Interactions gènes-environnement

Même si un lien de causalité existe entre l'histoire traumatique et l'émergence d'un trouble psychotique, il n'est pas forcément inéluctable. Certains auteurs ont ainsi émis l'hypothèse d'interactions gènes-environnement spécifiques pouvant jouer un rôle de médiateurs de cette association.

De nombreuses études ont ciblé les polymorphismes nucléotidiques du gène FKBP5, intervenant dans la régulation de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes. Les résultats suggèrent un impact significatif des polymorphismes de l'allèle A du gène FKBP5 (rs4713916 et rs9296158), sur le risque de développer un trouble psychotique chez les individus maltraités durant leur enfance (Collip et al., 2013 ; Green et al., 2015 ; Alemany et al., 2016). Cette association n'est toutefois pas spécifique aux troubles schizophréniques, et se retrouve notamment dans la dépression et le trouble de stress post-traumatique (Xie et al., 2010 ; Velders et al., 2011).

Quelques études ont ciblé le polymorphisme Val158Met du gène COMT. Les sujets homozygotes Val/Val, présenteraient des expériences psychotiques plus sévères en cas d'exposition traumatique précoce (Ramsay et al., 2013 ; Vinkers et al., 2013 :). Chez les patients porteurs de l'allèle Met, les symptômes positifs et négatifs apparaissent plus sévères en cas d'exposition précoce aux violences physiques et aux négligences émotionnelles (Green et al., 2014).

Certains auteurs s'intéressant à la méthylation de l'ADN chez les patients présentant un premier épisode psychotique avec des antécédents traumatiques, ne retrouvaient pas de différence significative du niveau de méthylation de l'ADN des patients, comparativement à celui des sujets témoins (Misiak et al., 2015).

Bien qu'un mécanisme complexe entre l'expression génétique, les traumatismes infantiles et les symptômes psychotiques semble exister, il ne constitue pas une association gène-environnement significative pouvant expliquer le lien entre les traumatismes précoces et l'émergence d'un trouble psychotique (Trotta et al., 2016).

## 2. Étude

### 2.1. Introduction

Le terme de traumatisme infantile est souvent employé pour évoquer les différents événements négatifs, notamment les actes de maltraitance, auxquels a été exposé l'individu durant son enfance et son adolescence (Bernstein et al., 1994 ; Morgan & Fisher, 2007 ; Felitti et al., 2019).

Parmi l'ensemble des actes entrant dans le cadre de la maltraitance sur enfant, les violences émotionnelles (ou psychologiques), les violences physiques, les violences sexuelles, les négligences émotionnelles et les négligences physiques, en constituent les principaux types (Organisation mondiale de la santé, 2002 ; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018). Dans son rapport européen de 2013, l'Organisation mondiale de la santé estimait à 5,7% (pour les enfants de sexe masculin) et à 13,4% (pour les enfants de sexe féminin) la prévalence des violences sexuelles, à 22,9% la prévalence des violences physiques, à 29,1% la prévalence des violences émotionnelles, à 16,3% la prévalence des négligences physiques et à 18,4% la prévalence des négligences émotionnelles (Organisation mondiale de la santé, 2013). Du fait d'une prévalence non négligeable et de conséquences à court, moyen et long terme, tant sur le plan physique que psychique, la maltraitance infantile est aujourd'hui reconnue comme une problématique majeure de santé publique (Haute Autorité de Santé, 2014 ; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019).

Parmi les conséquences sur la santé psychique à l'âge adulte, l'augmentation du risque de développer des troubles psychiatriques tels que, les troubles de l'humeur (Palmier-Claus et al., 2016 ; Nelson et al., 2017), les troubles anxieux (Kessler et al., 2010), les troubles de la personnalité (Yen et al., 2002 ; Battle et al., 2004) et les troubles liés à l'usage de substances (Kessler et al., 2010 ; Agnew-Blais & Danese, 2016), est de plus en plus documentée. Depuis quelques années, un intérêt particulier s'est porté au lien entre l'exposition traumatique précoce et l'émergence d'un trouble psychotique à l'âge adulte. De nombreuses études suggèrent une association significative entre la maltraitance infantile et le risque de développer un trouble psychotique à l'âge adulte (Bendall et al., 2007 ; Varese et al., 2012 ; Kaufman et Torbey, 2019). Toutefois, les études examinant cette association en ciblant spécifiquement les troubles schizophréniques sont peu nombreuses (Matheson et al., 2013).

Au-delà d'une augmentation du risque de développer un trouble psychotique, la maltraitance infantile impacterait significativement l'expression clinique de la maladie (Schenkel et al., 2005 ; Bentall et al., 2012 ; Alameda et al., 2016), son évolution (Gil et al., 2009 ; Alvarez et al., 2011 ; Trotta et al., 2015b), la sévérité des comorbidités qui y sont associées (Schenkel et al., 2005 ; Schäfer & Fisher, 2011 ; Muenzenmaier et al., 2015), et sa prise en charge globale (Schenkel et al., 2005 ; Schneeberger et al., 2014 ; Trotta et al., 2015a). Parmi l'impact sur la prise en charge globale, les maltraitements infantiles semblent être associées à un risque de non réponse précoce et de résistance au traitement par antipsychotiques (Mondelli et al., 2005 ; Hassan & De Luca, 2015 ; Misiak & Frydecka, 2016). L'étude de Hassan & De Luca (2015) est la seule, à notre connaissance, à avoir exploré l'association entre les maltraitements infantiles et la résistance au traitement dans la schizophrénie.

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'exposition traumatique liée à la maltraitance infantile, entre une population souffrant de troubles schizophréniques et une population témoin indemne de tout trouble psychiatrique.

L'objectif secondaire de cette étude était de comparer l'exposition traumatique liée à la maltraitance infantile, entre un sous-groupe de patients résistants au traitement par antipsychotiques et un sous-groupe de patients non résistants.

## 2.2. Matériels et méthode

### 2.2.1. Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, conduite entre avril 2019 et août 2019, à Poitiers, France.

### 2.2.2. Population étudiée

L'échantillon total était composé de 37 individus, dont 14 constituaient le groupe clinique et 23 le groupe témoin. Au sein de la population clinique, 6 patients présentaient des critères de résistance au traitement par antipsychotiques (soit 8 patients non résistants).

### 2.2.2.1. Population clinique

La population clinique éligible était composée de patients souffrant de troubles schizophréniques (schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble de la personnalité schizotypique), suivis au Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers où ils ont été recrutés. Après présentation de l'étude et recueil du consentement écrit du patient, et le cas échéant de son mandataire judiciaire (**Annexe 1**), les patients ont été invités à remplir le questionnaire de l'étude.

Les patients étaient inclus s'ils étaient âgés de 18 ans ou plus, présentaient un diagnostic de schizophrénie, trouble schizoaffectif ou trouble de la personnalité schizotypique (selon les critères du DSM-5, validés par la présence du code diagnostic correspondant dans le dossier médical du patient), et étaient stables sur le plan clinique (défini par un score CGI-S  $\leq 3$  sur la *Clinical Global Impression Scale*).

Les patients étaient exclus s'ils présentaient des comorbidités psychiatriques (troubles de l'humeur et troubles de la personnalité), des comorbidités addictologiques actives (le tabagisme actif et les antécédents de troubles liés à l'usage de substances actuellement en rémission précoce ou prolongée étaient acceptés), et ne maîtrisaient pas ou insuffisamment la langue française. L'exclusion des patients présentant des comorbidités psychiatriques et/ou addictologiques, s'expliquait par la volonté de réduire les biais méthodologiques. Tous les patients éligibles ont été inclus dans notre étude.

### 2.2.2.2. Population témoin

La population témoin était composée de volontaires recrutés auprès du personnel médical, paramédical, administratif, et étudiant, du Centre Hospitalier Henri Laborit. Après présentation de l'étude et recueil oral du consentement, les sujets éligibles ont été invités à remplir le questionnaire de l'étude.

Les individus âgés de 18 ans ou plus, sans antécédent psychiatrique (défini par l'absence de diagnostic de trouble psychiatrique posé par un médecin psychiatre ou non, et par l'absence de consultation ou d'hospitalisation dans un service de santé mentale privé ou public), et sans antécédent addictologique (le tabagisme était accepté) ont été inclus dans le groupe témoin. Une maîtrise insuffisante de la langue française constituait le seul critère d'exclusion pour ce groupe. Tous les témoins éligibles ont été inclus dans notre étude.

### 2.2.3. Aspect éthique

Le Comité d'Éthique du Centre Hospitalier Henri Laborit a examiné et approuvé le protocole de cette étude, ainsi que le recueil des données auprès des patients (référence BP/DJ/CC-04-2019).

### 2.2.4. Questionnaire

Le questionnaire de notre étude était composé de trois parties : une première intéressant le recueil des données sociodémographiques, une deuxième intéressant le recueil de données cliniques (uniquement pour la population clinique), et une troisième mesurant l'exposition traumatique infantile via le *Childhood Trauma Questionnaire*. La passation du questionnaire a été réalisée dans un lieu dédié (bureau d'entretien médical au sein de l'hôpital ou au Centre Médico-Psychologique), en présence d'un des investigateurs de l'étude. La durée moyenne de passation était de 10 minutes pour la population témoin (cette dernière ne disposant pas de la deuxième partie) et de 20 minutes pour la population clinique. Au terme du questionnaire, un entretien de *debriefing* visant à recueillir le ressenti du patient ou du témoin était réalisé, dans le but d'offrir un soutien en cas de difficultés liées aux questions explorant la sphère traumatique. Afin de compléter certaines données sociodémographiques et cliniques, le dossier médical informatisé des patients a été consulté.

#### 2.2.4.1. Données sociodémographiques

Les données sociodémographiques des populations clinique et témoin, ont été recueillies via un questionnaire que nous avons élaboré à cet effet (**Annexe 2**). Ce questionnaire renseignait sur les données suivantes : l'âge, le sexe, le statut marital, la parentalité, le niveau d'étude, la catégorie socioprofessionnelle et la mesure de protection juridique (uniquement pour les patients).

#### 2.2.4.2. Données cliniques

Le recueil des données cliniques n'intéressait que le groupe de patients, et a été réalisé via un questionnaire que nous avons élaboré à cet effet (**Annexe 3**). Ce questionnaire renseignait sur les données suivantes : le diagnostic, les symptômes prédominants (en tenant compte de l'histoire globale de la maladie), la sévérité de la maladie (évaluée par la CGI-S), les antécédents familiaux de troubles schizophréniques, le fonctionnement prémorbide, la durée de psychose non-traitée (DUP), l'âge au début des troubles, la durée d'évolution de la maladie, les antécédents de trouble lié à l'usage de substances, et les critères de résistance au traitement définis par la Haute Autorité de Santé (2007). La présence d'un des critères de résistance nous a permis d'identifier le sous-groupe de patients résistants, en vue de notre objectif secondaire.

#### 2.2.4.3. Mesure de l'exposition traumatique

L'évaluation de l'exposition traumatique a été réalisée via la version courte à 28 items du *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ), élaborée par Bernstein et al. (2003) (**Annexe 4**).

Le CTQ est une échelle de type Likert avec cinq réponses possibles allant de (1) « jamais » à (5) « très souvent ». Cette échelle évalue 5 types de maltraitance infantile : les violences émotionnelles, les violences physiques, les violences sexuelles, les négligences émotionnelles et les négligences physiques. Chaque catégorie de maltraitance est composée de 5 items, donnant ainsi un score variant de 5 à 25. Le score total est obtenu en faisant la somme des scores pour chaque catégorie, et varie ainsi de 25 à 125. Ce score est considéré comme le reflet direct de l'exposition traumatique infantile. Les 3 derniers items correspondent à une catégorie dite de minimisation ou de déni, permettant d'explorer une sous-estimation de la maltraitance ou une idéalisation du milieu familial. Les scores de minimisation ne sont pas inclus dans le score total du CTQ, mais doivent être pris en compte quant à l'interprétation des résultats. Le CTQ offre également la possibilité d'apprécier la sévérité de chaque type de maltraitance selon une échelle d'intensité allant de « aucune-minimale » à « sévère-extrême » (Bernstein et Fink, 1998). Le CTQ a été traduit et validé dans plusieurs langues, dont le Français. La fiabilité et la validité de la version utilisée dans le cadre de notre travail, ont été démontrées dans une étude de 2004 réalisée par une équipe québécoise (Paquette et al., 2004). La version française présentait une bonne fiabilité test-retest allant de 0,73 à 0,94. La consistance interne évaluée par les alphas de Cronbach était excellente, variant de 0,79 à 0,94

(0,79 pour les négligences physiques, 0,87 pour les violences sexuelles, 0,91 pour les violences émotionnelles, 0,92 pour les violences physiques et 0,94 pour les négligences émotionnelles).

Du fait de sa validité et de sa fiabilité, le CTQ est un des outils les plus utilisés pour l'exploration rétrospective du fardeau traumatique lié aux maltraitements infantiles.

### 2.2.5. Analyse statistique

L'analyse a été réalisée via le logiciel Microsoft Excel (version 2019). Les résultats intéressant les données quantitatives ont été exprimés en moyenne ( $m$ )  $\pm$  écart-type (SD). Ceux intéressant les données qualitatives ont été exprimés en effectif ( $n$ ) et pourcentage (%). Les tests de comparaison réalisés étaient bilatéraux avec un seuil de signification de 5%. Une différence était ainsi considérée statistiquement significative lorsque la valeur  $p$  était inférieure à 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Les données sociodémographiques et cliniques ont été exprimées en moyennes, écarts-types, effectifs et pourcentages.

Les scores du CTQ ont été exprimés en moyenne et écarts-types pour chacune des dimensions (total, violences émotionnelles, violences physiques, violences sexuelles, négligences émotionnelles et négligences physiques). Un test  $t$  de Student a ensuite été réalisé pour apprécier la significativité de la différence entre les groupes clinique et témoin, et les sous-groupes de patients résistants et non résistants.

La prévalence de la sévérité des actes de maltraitements pour les différents groupes a été exprimée en effectifs et pourcentages.

## 2.3. Résultats

### 2.3.1. Caractéristiques sociodémographiques

L'ensemble des données sociodémographiques est résumé **Tableau 1**.

La population clinique était composée de 14 patients dont 85,7% étaient des hommes. L'âge moyen était de 47,9 ( $\pm$  13,2) ans. La majorité des patients étaient célibataires (92,9%), sans enfant (92,9%), avaient un niveau d'étude secondaire (35,7%) ou spécialisé (35,7%), étaient sans activité professionnelle (78,6%), et n'étaient pas sous mesure de protection juridique (57,1%).

La population témoin était composée de 23 individus dont 69,6% étaient des femmes. L'âge moyen était 35,7 ( $\pm$  10,1) ans. La majorité des témoins étaient en couple (56,5%), sans enfant (52,2%), et avaient fait des études supérieures (56,5%). La totalité des sujets témoins exerçait une activité professionnelle, avec une majeure partie exerçant une profession intermédiaire (39,1%).

**Tableau 1.** Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon

Variables	Patients (n = 14)			Témoins (n = 23)
	R (n = 6)	NR (n = 8)	Total (n =14)	
<b>Âge</b> (années) (moy ± SD)	47 ± 13,2	48,5 ± 14,2	47,9 ± 13,2	35,7 ± 10,1
<b>Sexe</b> (n, %)				
Masculin	5 (83,3%)	7 (87,5%)	12 (85,7%)	7 (30,4%)
Féminin	1 (16,7%)	1 (12,5%)	2 (14,3%)	16 (69,6%)
<b>Statut marital</b> (n, %)				
Marié, PACSÉ, concubinage	1 (16,7%)	0	1 (7,1%)	13 (56,5%)
Célibataire, divorcé, séparé, veuf	5 (83,3%)	8 (100%)	13 (92,9%)	10 (43,5%)
<b>Enfants</b> (n, %)				
Oui	1 (16,7%)	0	1 (7,1%)	11 (47,8%)
Non	5 (83,3%)	8 (100%)	13 (92,9%)	12 (52,2%)
<b>Niveau d'études</b> (n, %)				
Élémentaire	1 (16,7%)	1 (12,5%)	2 (14,3%)	0
Secondaire	3 (50%)	2 (25%)	5 (35,7%)	4 (17,4%)
Formation spécialisée	1 (16,7%)	4 (50%)	5 (35,7%)	6 (26,1%)
Études supérieures	1 (16,6%)	1 (12,5%)	2 (14,3%)	13 (56,5%)
<b>Profession</b> (n, %)				
Agriculteurs exploitants	0	0	0	0
Artisans, commerçants, chefs	0	2 (25%)	2 (14,3%)	0
Cadres, professions intellectuelles	0	0	0	2 (8,7%)
Professions intermédiaires	0	0	0	9 (39,1%)
Employés	0	0	0	8 (34,8)
Ouvriers	1 (16,7%)	0	1 (7,1%)	0
Retraités	0	0	0	0
Sans activité professionnelle	5 (83,3%)	6 (75%)	11 (78,6%)	4 (17,4%)
<b>Mesure de protection</b> (n, %)				
Tutelle	0	0	0	NC
Curatelle	3 (50%)	3 (37,5%)	6 (42,9%)	
Sauvegarde de justice	0	0	0	
Aucune	3 (50%)	5 (62,5%)	8 (57,1%)	

**R** : patients résistants au traitement ; **NR** : patients non résistants au traitement ; **NC** : non concerné par la mesure

### 2.3.2. Caractéristiques cliniques

L'ensemble des données cliniques est résumé **Tableau 2**.

La population clinique (n = 14) était composée de 9 patients souffrant de schizophrénie soit 64,3%, et de 5 patients souffrant d'un trouble schizoaffectif soit 35,7%. Les troubles apparaissaient en moyenne à l'âge de 21,8 ( $\pm$  4,5) ans, chez des patients présentant majoritairement un bon fonctionnement prémorbide (71,4%), avec des antécédents familiaux de troubles schizophréniques retrouvés chez 42,9% des individus. Les symptômes prédominants au cours de l'histoire de la maladie étaient majoritairement les idées délirantes (57,1%), les hallucinations (64,3%), et la symptomatologie bipolaire (60% ; uniquement pour le trouble schizoaffectif). La quasi-totalité des patients (98,6%) présentait au moins un antécédent de comorbidité addictive, dont les plus fréquentes étaient le tabagisme (85,7%) et le cannabis (57,1%).

Au sein de la population clinique, 6 patients furent identifiés résistants (soit 8 patients non résistants). Les patients résistants présentaient un début des troubles sensiblement plus précoce ( $20 \pm 2,3$  ans), une DUP sensiblement plus élevée ( $20,4 \pm 11,7$  mois), et un fonctionnement prémorbide généralement moins bon (50%), comparativement aux patients non résistants (respectivement  $23,1 \pm 5,1$  ans ;  $11 \pm 14$  mois ; 12,5%).

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques du groupe de patients

Variables	R (n = 6)	NR (n = 8)	Total (n = 14)
<b>Diagnostic (n, %)</b>			
Schizophrénie	2 (33,3%)	7 (87,5%)	9 (64,3%)
Trouble schizoaffectif	4 (66,7%)	1 (12,5%)	5 (35,7%)
Personnalité schizotypique	0	0	0
<b>Symptômes prédominants (n, %)</b>			
Idées délirantes	3 (50%)	5 (62,5%)	8 (57,1%)
Hallucinations	3 (50%)	6 (75%)	9 (64,3%)
Discours désorganisé	2 (33,3%)	2 (25%)	4 (28,6%)
Comportement désorganisé ou catatonique	0	0	0
Symptômes négatifs	3 (50%)	2 (25%)	5 (35,7%)
<b>Pour le trouble schizoaffectif uniquement (n, %)</b>			
Type bipolaire (schizoaffectif)	2 (50%)	1 (100%)	3 (60%)
Type dépressif (schizoaffectif)	2 (50%)	0	2 (40%)
<b>Antécédents familiaux de troubles schizophréniques (n, %)</b>			
Oui	2 (33,3%)	4 (50%)	6 (42,9%)
Non	4 (66,7%)	4 (50%)	8 (57,1%)
<b>Si oui degré des apparentés</b>			
Premier degré	0	0	0
Deuxième degré	0	2 (50%)	2 (33,3%)
Troisième degré ou supérieur	2 (100%)	2 (50%)	4 (66,7%)
<b>Fonctionnement prémorbide (n, %)</b>			
Bon	3 (50%)	7 (87,5%)	10 (71,4%)
Mauvais	3 (50%)	1 (12,5%)	4 (28,6%)
<b>Durée de psychose non traitée (mois) (moy ± SD)</b>			
	20,4 ± 11,7	11 ± 14	14,9 ± 13,4
<b>Âge au début de la maladie (années) (moy ± SD)</b>			
	20 ± 2,3	23,1 ± 5,1	21,8 ± 4,5
<b>Durée d'évolution de la maladie (années) (moy ± SD)</b>			
	25,3 ± 10,4	26,1 ± 14,6	25,8 ± 12,5
<b>Comorbidités addictives (n, %)</b>			
Trouble l'usage du tabac (actif ou en rémission)	5 (83,3%)	7 (87,5%)	12 (85,7%)
Trouble de l'usage de l'alcool	1 (1,7%)	2 (25%)	3 (21,4%)
Trouble de l'usage de cannabis	3 (50%)	5 (62,5%)	8 (57,1%)
Trouble de l'usage des opiacés	1 (1,7%)	1 (1,3%)	2 (1,4%)
Trouble de l'usage des stimulants	1 (1,7%)	1 (1,3%)	2 (1,4%)
Trouble de l'usage des substances inhalées	1 (1,7%)	0	1 (0,7%)
Trouble de l'usage d'hallucinogènes	0	0	0
Aucun trouble lié à une substance	1 (1,7%)	1 (1,3%)	2 (1,4%)

**R** : patients résistants au traitement ; **NR** : patients non résistants au traitement

### 2.3.3. Comparaison de l'exposition traumatique

Concernant les scores du CTQ (voir **Tableau 3**), le score total était de 56,2 ( $\pm$  21,3) en population clinique et de 32,7 ( $\pm$  8,9) en population témoin. Le score total du groupe de patients apparaissait significativement plus élevé que celui du groupe de témoins ( $p = 0,001$ ).

L'analyse spécifique portant sur les différents types de maltraitance retrouvait des scores respectifs pour les patients et les témoins : de 12,7 ( $\pm$  5,4) et 7,1 ( $\pm$  3,1) pour la catégorie des violences émotionnelles, de 10,4 ( $\pm$  6,3) et 5,2 ( $\pm$  0,8) pour la catégorie des violences physiques, de 9 ( $\pm$  5,8) et 5,4 ( $\pm$  1,0) pour la catégorie des violences sexuelles, de 14,1 ( $\pm$  5,0) et 8,7 ( $\pm$  3,6) pour la catégorie des négligences émotionnelles, et de 9,9 ( $\pm$  4,8) et 6,4 ( $\pm$  2,6) pour la catégorie des négligences physiques.

Les patients présentaient un score significativement plus élevé concernant les violences émotionnelles ( $p = 0,002$ ), les violences physiques ( $p = 0,008$ ), les violences sexuelles ( $p = 0,04$ ), les négligences émotionnelles ( $p = 0,002$ ), et les négligences physiques ( $p = 0,02$ ).

Concernant les scores CTQ des sous-groupes de patients résistants et non résistants (voir **Tableau 3**), le score total était de 58,8 ( $\pm$  24,7) pour les patients résistants et de 54,3 ( $\pm$  19,9) pour les patients non résistants. Le score total n'était pas significativement différent entre les deux sous-groupes ( $p = 0,7$ ).

L'analyse spécifique portant sur les différents types de maltraitance retrouvait des scores respectifs pour les patients résistants et non résistants : de 12,3 ( $\pm$  6,7) et 13 ( $\pm$  4,6) pour la catégorie des violences émotionnelles, de 12 ( $\pm$  7,9) et 9,3 ( $\pm$  4,9) pour la catégorie des violences physiques, de 9,8 ( $\pm$  5,4) et 8,4 ( $\pm$  6,3) pour la catégorie des violences sexuelles, de 14,8 ( $\pm$  5,4) et 13,6 ( $\pm$  4,9) pour la catégorie des négligences émotionnelles, et de 9,8 ( $\pm$  4,2) et 10 ( $\pm$  5,5) pour la catégorie des négligences physiques.

Les scores n'étaient pas significativement différents concernant les violences émotionnelles ( $p = 0,8$ ), les violences physiques ( $p = 0,5$ ), les violences sexuelles ( $p = 0,7$ ), les négligences émotionnelles ( $p = 0,7$ ), et les négligences physiques ( $p = 0,9$ ).

**Tableau 3.** Scores CTQ des différents groupes et sous-groupes

Variables	Patients (n = 14)	Témoins (n = 23)	Valeur <i>p</i> *	R (n = 6)	NR (n = 8)	Valeur <i>p</i> **
<b>CTQ Total</b>	56,2 ± 21,3	32,7 ± 8,9	0,001	58,8 ± 24,7	54,3 ± 19,9	0,7
<b>CTQ</b> <b>Violences émotionnelles</b>	12,7 ± 5,4	7,1 ± 3,1	0,002	12,3 ± 6,7	13 ± 4,6	0,8
<b>CTQ</b> <b>Violences physiques</b>	10,4 ± 6,3	5,2 ± 0,8	0,008	12 ± 7,9	9,3 ± 4,9	0,5
<b>CTQ</b> <b>Violences sexuelles</b>	9 ± 5,8	5,4 ± 1,0	0,04	9,8 ± 5,4	8,4 ± 6,3	0,7
<b>CTQ</b> <b>Négligences émotionnelles</b>	14,1 ± 5,0	8,7 ± 3,6	0,002	14,8 ± 5,4	13,6 ± 4,9	0,7
<b>CTQ</b> <b>Négligences physiques</b>	9,9 ± 4,8	6,4 ± 2,6	0,02	9,8 ± 4,2	10 ± 5,5	0,9

**Valeur *p*\*** : comparaison des scores entre le groupe de patients et le groupe de témoins ; **R** : patients résistants au traitement ; **NR** : patients non résistants au traitement ; **Valeur *p*\*\*** : comparaison des scores entre le sous- groupe de patients résistants et le sous-groupe de patients non résistants

La prévalence des maltraitances par sévérité est résumée **Tableau 4.**

La prévalence des maltraitances sévères à extrêmes était nettement plus élevée en population clinique pour la catégorie des violences émotionnelles (57,1%), des violences physiques (28,6%), des violences sexuelles (35,7%), des négligences émotionnelles (28,6%), et des négligences physiques (35,7%), comparativement à celle retrouvée en population témoin (respectivement 4,3% ; 0% ; 0% ; 4,3% ; 4,3%).

La prévalence des violences sévères à extrêmes dans le sous-groupe de patients résistants, était légèrement plus élevée concernant les violences physiques (33,3%) et les négligences émotionnelles (33,3%), que celle retrouvée dans le sous-groupe de patients non résistants (respectivement 25% ; 25%). La prévalence des violences sexuelles sévères à extrêmes était quant à elle deux fois plus élevée dans le sous-groupe de patients résistants. *A contrario*, les prévalences des violences émotionnelles et des négligences physiques d'intensité sévère à extrême, étaient sensiblement inférieures dans le sous-groupe de patients résistants (50% et 33,3%), à celles retrouvées dans le sous-groupe de patients non résistants (62,5% et 37,5%).

**Tableau 4.** Prévalence des maltraitements par sévérité

<b>Variables</b>	<b>Patients (n = 14)</b>	<b>Témoins (n = 23)</b>	<b>R (n = 6)</b>	<b>NR (n = 8)</b>
<b>Violence émotionnelle (n, %)</b>				
Aucune ou minimale	4 (28,6%)	19 (82,6%)	2 (33,3%)	2 (25%)
Faible à modérée	2 (14,3%)	3 (13%)	1 (16,7%)	1 (12,5%)
Modérée à sévère	0	0	0	0
Sévère à extrême	8 (57,1%)	1 (4,3%)	3 (50%)	5 (62,5%)
<b>Violence physique (n, %)</b>				
Aucune ou minimale	7 (50%)	22 (95,7%)	3 (50%)	4 (50%)
Faible à modérée	1 (7,1%)	1 (4,3%)	0	1 (12,5%)
Modérée à sévère	2 (14,3%)	0	1 (16,7%)	1 (12,5%)
Sévère à extrême	4 (28,6%)	0	2 (33,3%)	2 (25%)
<b>Violence sexuelle (n, %)</b>				
Aucune ou minimale	9 (64,3%)	19 (82,6%)	3 (50%)	6 (75%)
Faible à modérée	0	3 (13%)	0	0
Modérée à sévère	0	1 (4,3%)	0	0
Sévère à extrême	5 (35,7%)	0	3 (50%)	2 (25%)
<b>Négligence émotionnelle (n, %)</b>				
Aucune ou minimale	3 (21,4%)	17 (73,9%)	0	3 (37,5%)
Faible à modérée	6 (42,9%)	5 (21,7%)	4 (66,7%)	2 (25%)
Modérée à sévère	1 (7,1%)	0	0	1 (12,5%)
Sévère à extrême	4 (28,6%)	1 (4,3%)	2 (33,3%)	2 (25%)
<b>Négligence physique (n, %)</b>				
Aucune ou minimale	8 (57,1%)	19 (82,6%)	3 (50%)	5 (62,5%)
Faible à modérée	0	2 (8,7%)	0	0
Modérée à sévère	1 (7,1%)	1 (4,3%)	1 (16,7%)	0
Sévère à extrême	5 (35,7%)	1 (4,3%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)

**R** : patients résistants au traitement ; **NR** : patients non résistants au traitement

## 2.4. Discussion

### 2.4.1. Population étudiée

En considérant les données sociodémographiques de notre échantillon, notre groupe de patients était composé en majorité d'individus de sexe masculin, célibataires, sans enfant, et avec un niveau d'études secondaire ou spécialisé. Ces résultats sont souvent retrouvés dans les études portant sur des sujets souffrant de troubles schizophréniques (McGrath et al., 2008 ; Matheson et al., 2013 ; Institut national de la santé et de la recherche médicale, 2014 ; Hassan & De Luca, 2015). La majeure partie des patients était sans activité professionnelle et près de la moitié était sous mesure de protection juridique, illustrant le handicap physique et psychique générés par la maladie (Organisation mondiale de la santé, 2016). Les données sociodémographiques de notre groupe témoin apparaissaient semblables à celles retrouvées dans les études intéressant la population soignante (Truchot, 2018), mais n'étaient pas semblables à celles retrouvées en population générale française.

Concernant les caractéristiques cliniques de notre groupe de patients, notre échantillon était constitué majoritairement de sujets souffrant de schizophrénie, d'un peu plus d'un tiers de sujets souffrant de trouble schizoaffectif, et ne comportait aucun sujet présentant un trouble de la personnalité schizotypique. La maladie apparaissait généralement chez l'adulte jeune ( $21,8 \pm 4,5$  ans), avec dans près de la moitié des cas une agrégation familiale, et s'exprimait le plus souvent sur un mode hallucinatoire et délirant. La quasi-totalité des patients présentait au moins une comorbidité addictive, dont les plus fréquentes étaient le tabagisme (85,7%) et le cannabis (57,1%). Ces résultats sont concordants avec ceux issus d'études antérieures ciblant spécifiquement certaines des caractéristiques précitées (McGrath et al., 2008 ; Amad et al., 2012 ; Azorin et al., 2015 ; Ortiz-Medina et al., 2018 ; Krieger et al., 2019).

Le sous-groupe de patients résistants au traitement par antipsychotiques, présentait un début sensiblement plus précoce de la maladie, une DUP plus longue et un fonctionnement prémorbide généralement moins bon. Ces caractéristiques sont aujourd'hui reconnues comme des facteurs de risque majeurs de résistance au traitement (Bozzatello et al., 2019).

## 2.4.2. Exposition traumatique

Dans notre étude, les patients présentaient une exposition traumatique globale et pour chaque type de maltraitance significativement plus élevée que les témoins. De plus, la prévalence des actes de maltraitements sévères à extrêmes étaient nettement plus élevée dans notre groupe clinique que dans le groupe témoin. Nos résultats apparaissent similaires à ceux des études examinant le lien entre les traumatismes infantiles et les troubles psychotiques au sens large (Varese et al., 2012 ; Misiak et al., 2017 ; Kaufman & Torbey, 2019), et celles intéressant spécifiquement le lien entre la maltraitance infantile et la schizophrénie (Matheson et al., 2013). Notre étude suggérant un lien entre la maltraitance infantile et les troubles schizophréniques confirme les données issues de la revue de Matheson et al. (2013) qui intéressait un nombre restreint d'études ( $n = 25$ ).

Malgré une différence non significative entre l'exposition traumatique des patients résistants et celle des non résistants, notre étude a le mérite d'être la seconde, à notre connaissance, à s'intéresser au lien possible entre la maltraitance infantile et le phénomène de résistance au traitement par antipsychotiques (Hassan & De Luca, 2015). Dans l'étude de Hassan & De Luca (2015), les patients résistants présentaient une exposition traumatique globale et pour les catégories des violences sexuelles, des négligences émotionnelles et des négligences physiques, significativement plus élevées que les patients non résistants. L'absence de différence significative dans notre étude s'explique par le faible nombre de patients résistants ( $n = 6$ ) et de non résistants ( $n = 8$ ). Nos résultats intéressant la prévalence des maltraitements en fonction de leur sévérité, tendent à suggérer une différence entre les patients résistants et non résistants mais ne nous permettent pas de conclure. Par ailleurs, une faible proportion de nos sujets témoins présentait une exposition sévère aux violences physiques, aux négligences physiques, et aux négligences émotionnelles. Nos résultats, bien que n'étant pas similaires, se rapprochent de ceux issus d'une étude épidémiologique allemande (Witt et al., 2017).

## 2.4.3. Limites de l'étude

### 2.4.3.1. Population

Les premières limites identifiables concernent les échantillons des groupes étudiés.

Le groupe de patients, bien que présentant des caractéristiques sociodémographiques et cliniques propres à cette population, est constitué d'un faible nombre d'individus (n = 14). Le groupe de témoins, quant à lui, n'apparaît pas représentatif de la population générale française de par sa taille (n= 23), et ses caractéristiques sociodémographiques. Notre faible nombre de patients peut s'expliquer, d'une part, par des critères d'inclusion et d'exclusion pouvant être trop restrictifs, d'autre part, par la réticence des patients à participer à une évaluation de leur histoire traumatique. Nos critères d'exclusion permettaient toutefois d'obtenir une certaine homogénéité et de s'affranchir d'un possible impact de comorbidités psychiatriques et addictives sur nos résultats.

Malgré nos faibles effectifs, nos résultats apparaissent similaires à ceux retrouvés dans les études intéressant de petits échantillons, leur conférant ainsi une certaine validité (Friedmann & Harrison, 1984 ; Bendall et al., 2007 ; Morgan & Fisher, 2007). Par ailleurs, notre population témoin malgré ses biais, en présente toutefois moins qu'une partie des études cas-témoins analysées dans la revue de Matheson et al. (2013).

Nos sous-groupes de patients résistants et non résistants sont eux aussi constitués d'un effectif très faible. Ce faible effectif s'explique, d'une part, par la difficulté à trouver des patients résistants rentrant dans les critères de définition de la HAS (Haute Autorité de Santé, 2007), d'autre part, par la difficulté à obtenir une stabilité clinique jugée satisfaisante chez cette catégorie de patients. Notre sous-groupe de patients résistants a toutefois le mérite de présenter des caractéristiques cliniques semblables à celles habituellement retrouvées chez ces patients (Bozzatello et al., 2019).

#### 2.4.3.2. Méthodologie

Notre étude souffre de biais méthodologiques limitant quelque peu la portée de nos résultats.

Notre population clinique a été identifiée en utilisant les critères du DSM-5 de la schizophrénie, du trouble schizoaffectif et du trouble de la personnalité schizotypique, confirmés par la présence du code diagnostique dans le dossier du malade. Il aurait été intéressant de confirmer ce diagnostic en utilisant des échelles standardisées telles que, la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI), et/ou la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Overall & Gorham, 1962 ; Lecrubier et al., 1998). L'utilisation de ces échelles aurait pu permettre d'exclure, de manière certaine, la présence de comorbidités psychiatriques et

addictives dans notre groupe clinique. Ces échelles auraient pu également être utilisées en préalable à l'inclusion des témoins, pour exclure de manière certaine la présence d'un trouble psychiatrique et limiter les biais laissés par la mesure auto-déclarative. Notre population témoin souffre également d'un biais de recrutement du fait de la population ciblée. Il aurait été plus pertinent de recruter des témoins issus de la population générale, plutôt que de choisir le personnel travaillant au sein du centre hospitalier. Par ailleurs, le recrutement en population générale aurait pu permettre un appariement en fonction de l'âge et du sexe, et aurait ainsi augmenté la puissance de notre analyse statistique. Le choix de notre population témoin reposait sur le fait que nous la présumions plus encline à participer à l'étude que la population générale.

Le CTQ, bien que constituant un instrument de mesure fiable et valide de l'exposition traumatique durant l'enfance, comporte une certaine limite du fait de son caractère rétrospectif et auto-déclaratif. En effet, il ne permet pas de s'affranchir totalement du biais de reconstruction narrative parfois retrouvé chez les individus maltraités (Bendall et al., 2007 ; Morgan & Fisher 2007), mais le diminue fortement en tenant compte de l'effet de déni (ou de minimisation) dans sa cotation (Bernstein & Fink, 1998). Notre étude apparaît ainsi limitée par son caractère rétrospectif. Nous pensons que les études prospectives intéressant de larges cohortes, seraient plus adaptées à l'examen de l'association entre les traumatismes infantiles et l'émergence de troubles schizophréniques à l'âge adulte. La multiplicité des études rétrospectives, dont la nôtre, ont le mérite d'offrir des données valides en faveur d'un lien notable entre les maltraitements infantiles et les troubles schizophréniques.

Lors de l'élaboration de notre protocole nous n'avons pas calculé le nombre de sujets nécessaires et ce pour plusieurs raisons. D'une part, ce calcul est préférentiellement indiqué dans le cadre d'études réalisées en intention de traiter, afin d'obtenir une puissance statistique suffisante tout en tenant compte de la dimension éthique (estimation d'un nombre minimal pour éviter une surexposition inutile à un traitement) et logistique (le nombre de sujets déterminant la faisabilité de l'étude et son coût prévisionnel) ; il se prête donc peu aux études non interventionnelles, rétrospectives, et utilisant des auto-questionnaires à variables multiples comme instrument de mesures. D'autre part, ce calcul nécessite un nombre suffisant de données antérieures pour pouvoir être le plus rigoureux et le moins biaisé possible ; ceci n'était pas possible dans notre étude, du fait de données insuffisantes concernant les moyennes des différentes catégories du CTQ pour des populations semblables à la nôtre. Nous aurions certes pu réaliser notre propre estimation des données manquantes et ainsi calculer un nombre de sujets nécessaires. Toutefois, cette méthode nous a paru peu rigoureuse d'un point de vue scientifique et statistique.

## 2.4.4. Perspectives

### 2.4.4.1. Dans le domaine de la recherche

L'exploration du lien entre les traumatismes infantiles et l'émergence de troubles psychiatriques à l'âge adulte, connaît un regain d'intérêt depuis quelques années. De ce constat est né notre projet d'étude intéressant le lien entre la maltraitance infantile et les troubles schizophréniques. L'association entre les traumatismes infantiles et le risque de développer un trouble psychotique est aujourd'hui bien documentée (Varese et al., 2012 ; Matheson et al., 2013 ; Misiak et al., 2017), mais les études intéressant de larges cohortes sont encore peu nombreuses et mériteraient un intérêt particulier dans les années à venir. Par ailleurs, si un lien de causalité semble se dessiner entre l'exposition traumatique et la genèse d'un trouble psychotique, les médiateurs de cette association sont encore soumis à question. Plusieurs auteurs évoquent la possibilité de médiateurs psychopathologiques (Gracie et al., 2007 ; van Dam et al., 2014 ; van Nierop et al., 2014), neurobiologiques (Yehuda, 2001 ; Di Nicola et al., 2013), et génétiques complexes (Green et al., 2014 ; Misiak et al., 2015 ; Alemany et al., 2016), pouvant expliquer l'association entre la maltraitance infantile et l'émergence d'un trouble psychotique. L'hétérogénéité de ces résultats ne permet pas à l'heure actuelle de conclure de manière certaine, mais invite à la réalisation d'autres études explorant ces hypothèses. En outre, les études explorant spécifiquement le lien entre les traumatismes infantiles et le phénomène de résistance aux antipsychotiques sont encore rares (Hassan & De Luca., 2015), et mériteraient d'être reproduites en explorant plus profondément cette possible association. Poursuivre les recherches dans le domaine de la maltraitance et des troubles psychotiques permettrait ainsi d'apporter de nouveaux éléments au modèle bio-psycho-social de ces troubles, et améliorerait notre compréhension des mécanismes étiopathogéniques qui restent à ce jour complexes.

### 2.4.4.2. En pratique clinique quotidienne

La maltraitance infantile est aujourd'hui reconnue comme une problématique majeure de santé publique (Haute Autorité de Santé, 2014 ; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019). En tant que clinicien, il nous incombe de repérer précocement les actes de maltraitance et d'offrir aux victimes une prise en charge adéquate, afin de leur éviter des conséquences délétères à court, moyen et long terme, tant sur le plan physique que psychique. Par ailleurs, les patients présentant un trouble psychotique avec des antécédents d'exposition traumatique

pourraient bénéficier d'interventions centrées sur le trauma. Les résultats d'une récente méta-analyse portant sur 25 études, suggèrent que ces interventions pourraient être efficaces sur la réduction de la symptomatologie positive et notamment les idées délirantes, mais pas sur la symptomatologie hallucinatoire et négative (Brand et al., 2018). Si cette efficacité est confirmée par la réalisation d'autres études, les interventions centrées sur le traumatisme pourraient avoir une place dans la prise en charge des patients souffrant de troubles schizophréniques.

## Conclusion

La ratification de la Convention internationale des droits de l'enfant par la quasi-totale des états membres de l'ONU dans les années 90, a marqué un véritable tournant dans notre société moderne. L'enfant jusqu'alors « objet de droit », fut consacré « sujet de droit » par l'introduction d'une notion fondamentale du droit internationale privé : l'intérêt supérieur de l'enfant. Au titre de cet intérêt supérieur et de l'article 19 de la Convention internationale des droits de l'enfant, les États se sont engagés à prendre toutes les mesures nécessaires pour protéger l'enfant contre toute forme de maltraitance auquel il pourrait être exposé. Malgré l'ensemble des mesures mises en œuvre pour respecter cet engagement, la maltraitance infantile est loin d'avoir disparu de notre société.

En effet, de nombreuses études épidémiologiques internationales et européennes font l'amer constat d'une prévalence non négligeable des actes de maltraitance en population générale. Ces données ne seraient pas si alarmantes, si la maltraitance sur enfant était sans conséquence pour le développement physique et psycho-affectif de l'enfant. Malheureusement il n'en est rien, comme le souligne la HAS dans son rapport d'élaboration de 2014 portant sur la prévention de la maltraitance et la conduite à tenir face à cette dernière. Dans ce rapport, la HAS attire l'attention du professionnel de santé sur les conséquences à court, moyen et long terme, tant sur le plan physique que psychique, de la maltraitance sur enfant.

Parmi les conséquences à long terme sur le plan psychique, de nombreuses études suggèrent un impact significatif de la maltraitance infantile sur le risque de développer des troubles psychiatriques à l'âge adulte, tels que, des troubles de l'humeur, des troubles anxieux, des troubles de la personnalité, des troubles liés à l'usage de substances, et sur le risque de faire des tentatives de suicide.

Depuis quelques années, plusieurs auteurs se sont intéressés au lien possible entre l'exposition traumatique précoce liée aux maltraitances et l'émergence d'un trouble psychotique à l'âge adulte. Les données actuelles tendent à suggérer une association significative entre la maltraitance infantile et le risque de développer un trouble psychotique à l'âge adulte (tout type confondu). Les études examinant cette association en ciblant spécifiquement les troubles schizophréniques sont toutefois peu nombreuses, mais présentent des résultats similaires à celles portant sur les sujets souffrant de trouble psychotique au sens large. Au-delà d'une augmentation du risque de développer un trouble psychotique, la maltraitance infantile semble impacter significativement et négativement l'expression clinique

de la maladie, son évolution, les comorbidités qui y sont associées, et sa prise en charge globale. Parmi l'impact sur la prise en charge globale, l'histoire traumatique impacterait négativement la réponse au traitement par antipsychotiques et participerait au phénomène de résistance. A l'heure actuelle, seule une étude s'est intéressée au lien entre la maltraitance infantile et la résistance au traitement par antipsychotiques.

De ces observations est née notre étude visant à apporter des données complémentaires sur le lien entre la maltraitance infantile, les troubles schizophréniques, et la résistance au traitement. Nos résultats rejoignent ceux antérieurement décrits dans la littérature et vont dans le sens d'une exposition traumatique précoce significativement plus importante chez les patients souffrant de troubles schizophréniques, que chez des sujets indemnes de tout trouble psychiatrique. Contrairement à l'étude antérieure intéressant le lien avec la résistance, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les patients résistants et non résistants concernant l'exposition traumatique. Nous expliquons cette absence de différence par un effectif très faible pour les deux sous-groupes de patients.

A la lumière de notre revue de la littérature et de notre étude, nous encourageons à poursuivre les recherches sur le lien possible entre les traumatismes infantiles et le phénomène de résistance, et à mener des études prospectives intéressant de larges cohortes pour apprécier au mieux l'association entre l'exposition traumatique précoce et l'émergence d'un trouble psychiatrique.

En pratique clinique quotidienne, nous encourageons l'ensemble des professionnels de santé à repérer et prendre en charge précocement les victimes de maltraitance, afin de limiter voire de leur éviter, des conséquences délétères à court, moyen et long terme. Par ailleurs, ces quelques recommandations constituent des axes majeurs du plan interministériel de mobilisation et de lutte contre les violences faites aux enfants, élaboré en 2017 par l'État français. Dans le domaine spécifique de la santé mentale, nos patients présentant une histoire traumatique pourraient bénéficier d'interventions spécifiques centrées sur le trauma. Ces interventions, en mesure adjuvante aux traitements de référence, pourraient améliorer la symptomatologie de nos patients, leur fonctionnement global, leur qualité de vie, et pourraient *in fine* alléger quelque peu le fardeau de la maladie mentale qui pèse lourdement sur leurs épaules.

## Références bibliographiques

Aas, M., Dazzan, P., Fisher, H. L., Morgan, C., Morgan, K., Reichenberg, A., ... & Pariante, C. M. (2011a). Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis. *Schizophrenia Research*, *129*(1), 12-19.

Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Touloupoulou, T., Reichenberg, A., Di Forti, M., ... & Miorelli, A. (2011b). Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. *Psychological medicine*, *41*(3), 463-476.

Aas, M., Steen, N. E., Agartz, I., Aminoff, S. R., Lorentzen, S., Sundet, K., ... & Melle, I. (2012). Is cognitive impairment following early life stress in severe mental disorders based on specific or general cognitive functioning? *Psychiatry research*, *198*(3), 495-500.

Abajobir, A. A., Kisely, S., Scott, J. G., Williams, G., Clavarino, A., Strathearn, L., & Najman, J. M. (2017). Childhood maltreatment and young adulthood hallucinations, delusional experiences, and psychosis: a longitudinal study. *Schizophrenia bulletin*, *43*(5), 1045-1055.

Ackner, S., Skeate, A., Patterson, P., & Neal, A. (2013). Emotional abuse and psychosis: a recent review of the literature. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*, *22*(9), 1032-1049.

Addington, J., Van Mastrigt, S., & Addington, D. (2004). Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychological medicine*, *34*(2), 277-284.

Addington, J., & Addington, D. (2008). Symptom remission in first episode patients. *Schizophrenia research*, *106*(2-3), 281-285.

Agid, O., Kapur, S., Arenovich, T., & Zipursky, R. B. (2003). Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Archives of general psychiatry*, *60*(12), 1228-1235.

Agnew-Blais, J., & Danese, A. (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *3*(4), 342-349.

Alameda, L., Ferrari, C., Baumann, P. S., Gholam-Rezaee, M., Do, K. Q., & Conus, P. (2015). Childhood sexual and physical abuse: age at exposure modulates impact on functional outcome in early psychosis patients. *Psychological medicine*, *45*(13), 2727-2736.

- Alameda, L., Golay, P., Baumann, P. S., Ferrari, C., Do, K. Q., & Conus, P. (2016). Age at the time of exposure to trauma modulates the psychopathological profile in patients with early psychosis. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(5), e612-8.
- Aleman, S., Moya, J., Ibáñez, M. I., Villa, H., Mezquita, L., Ortet, G., ... & Arias, B. (2016). Childhood trauma and the rs1360780 SNP of FKBP5 gene in psychosis: a replication in two general population samples. *Psychological medicine*, 46(1), 221-223.
- Alvarez, M. J., Roura, P., Osés, A., Foguet, Q., Sola, J., & Arrufat, F. X. (2011). Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *The Journal of nervous and mental disease*, 199(3), 156-161.
- Amad, A., Bubrovsky, M., Maitre, E., & Thomas, P. (2012). 10. Schizophrénie chez l'adulte. *Pathologies schizophréniques* (pp. 96-111). Lavoisier.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III®)*. American Psychiatric Pub.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R®)*. American Psychiatric Pub.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV®)*. American Psychiatric Pub.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- American Psychiatric Association. (2019). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia.
- Assink, M., Spruit, A., Schuts, M., Lindauer, R., van der Put, C. E., & Stams, G. J. J. (2018). The intergenerational transmission of child maltreatment: A three-level meta-analysis. *Child abuse & neglect*, 84, 131-145.
- Azorin, J. M., Kaladjian, A., & Fakra, E. (2005). Aspects actuels du trouble schizo-affectif. *L'Encéphale*, 31(3), 359-365.
- Barta, P. E., Pearlson, G. D., Powers, R. E., Richards, S. S., & Tune, L. E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 147(11), 1457.

- Battle, C. L., Shea, M. T., Johnson, D. M., Yen, S., Zlotnick, C., Zannarini, M. C., ... & McGlashan, T. H. (2004). Childhood maltreatment associated with adult personality disorders: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Journal of personality Disorders, 18*(2), 193-211.
- Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Molecular psychiatry, 21*(5), 642.
- Bendall, S., Jackson, H. J., Hulbert, C. A., & McGorry, P. D. (2007). Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophrenia bulletin, 34*(3), 568-579.
- Bentall, R. P., Wickham, S., Shevlin, M., & Varese, F. (2012). Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 the Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophrenia bulletin, 38*(4), 734-740.
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., ... & Ruggiero, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *The American journal of psychiatry*.
- Bernstein, D. P., & Fink, L. (1998). *Childhood trauma questionnaire: A retrospective self-report: Manual*. Harcourt Brace & Company.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., ... & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child abuse & neglect, 27*(2), 169-190.
- Bitter, I., Dossenbach, M. R., Brook, S., Feldman, P. D., Metcalfe, S., Gagiano, C. A., ... & Kovacs, G. (2004). Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 28*(1), 173-180.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox: oder Gruppe der Schizophrenien*. F. Deuticke.
- Bonoldi, I., Simeone, E., Rocchetti, M., Codjoe, L., Rossi, G., Gambi, F., ... & Fusar-Poli, P. (2013). Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: a meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry research, 210*(1), 8-15.

- Bosqui, T. J., Shannon, C., Tiernan, B., Beattie, N., Ferguson, J., & Mulholland, C. (2014). Childhood trauma and the risk of violence in adulthood in a population with a psychotic illness. *Journal of psychiatric research*, *54*, 121-125.
- Boter, H., Peuskens, J., Libiger, J., Fleischhacker, W. W., Davidson, M., Galderisi, S., ... & Eufest Study Group. (2009). Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophrenia Research*, *115*(2-3), 97-103.
- Bottlender, R., Sato, T., Jäger, M., Wegener, U., Wittmann, J., Strauß, A., & Möller, H. J. (2003). The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *62*(1-2), 37-44.
- Boyda, D., & McFeeters, D. (2015). Childhood maltreatment and social functioning in adults with sub-clinical psychosis. *Psychiatry research*, *226*(1), 376-382.
- Bozzatello, P., Bellino, S., & Rocca, P. (2019). Predictive factors of treatment resistance in first episode of psychosis: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*, *10*, 67.
- Braehler, C., Valiquette, L., Holowka, D., Malla, A. K., Joobar, R., Ciampi, A., ... & King, S. (2013). Childhood trauma and dissociation in first-episode psychosis, chronic schizophrenia and community controls. *Psychiatry research*, *210*(1), 36-42.
- Brand, R. M., McEnery, C., Rossell, S., Bendall, S., & Thomas, N. (2018). Do trauma-focussed psychological interventions have an effect on psychotic symptoms? A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, *195*, 13-22.
- Breier, A., & Hamilton, S. H. (1999). Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *45*(4), 403-411.
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2009). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, *167*(3), 261-280.
- Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in neurobiology*, *93*(1), 23-58.
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, *159*(7), 1080-1092.
- Cappadoce, A. (1834). *Des signes et des causes des maladies chroniques, Livre premier, chapitre VI, de la manie* (traduction française de Renaud, M. L).

- Carlsson, A. (2001). A half-century of neurotransmitter research: Impact on neurology and psychiatry (Nobel lecture). *Chembiochem*, 2(7-8), 484-493.
- Carr, C. P., Martins, C. M. S., Stingel, A. M., Lemgruber, V. B., & Juruena, M. F. (2013). The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *The Journal of nervous and mental disease*, 201(12), 1007-1020.
- Chakos, M. H., Lieberman, J. A., Bilder, R. M., Borenstein, M., Lerner, G., Bogerts, B., ... & Ashtari, M. (1994). Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry*, 151(10), 1430-1436.
- Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bradford, D., & Sheitman, B. (2001). Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*, 158(4), 518-526.
- Champattana, W. (2010). Electroconvulsive therapy for treatment-refractory schizophrenia. In: *Therapy-resistant schizophrenia* (pp. 165–76). Basel Karger.
- Ciapparelli, A., Dell'Osso, L., di Poggio Bandettini, A., Carmassi, C., Cecconi, D., Fenzi, M., ... & Cassano, G. B. (2003). Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(4), 451-458.
- Chiliza, B., Asmal, L., Kilian, S., Phahladira, L., & Emsley, R. (2015). Rate and predictors of non-response to first-line antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 30(3), 173-182.
- Claus, R. E., & Kindleberger, L. R. (2002). Engaging substance abusers after centralized assessment: Predictors of treatment entry and dropout. *Journal of Psychoactive Drugs*, 34(1), 25-31.
- Collip, D., Myin-Germeys, I., Wichers, M., Jacobs, N., Derom, C., Thiery, E., ... & van Os, J. (2013). FKBP5 as a possible moderator of the psychosis-inducing effects of childhood trauma. *The British Journal of Psychiatry*, 202(4), 261-268.
- Conus, P., Cotton, S., Schimmelmann, B. G., McGorry, P. D., & Lambert, M. (2009). Pretreatment and outcome correlates of sexual and physical trauma in an epidemiological cohort of first-episode psychosis patients. *Schizophrenia bulletin*, 36(6), 1105-1114.
- Crespo-Facorro, B., Pelayo-Terán, J. M., Pérez-Iglesias, R., Ramírez-Bonilla, M., Martínez-García, O., Pardo-García, G., & Vázquez-Barquero, J. L. (2007). Predictors of acute treatment

response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *Journal of psychiatric Research*, 41(8), 659-666.

Crespo-Facorro, B., de la Foz, V. O. G., Ayesa-Arriola, R., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Suarez-Pinilla, P., ... & Vázquez-Barquero, J. L. (2013). Prediction of acute clinical response following a first episode of non affective psychosis: results of a cohort of 375 patients from the Spanish PAFIP study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 44, 162-167.

Crocq, L. (2014). *Traumatismes psychiques : prise en charge psychologique des victimes*. Elsevier Masson.

Cullen, A. E., Day, F. L., Roberts, R. E., Pariante, C. M., & Laurens, K. R. (2015). Pituitary gland volume and psychosocial stress among children at elevated risk for schizophrenia. *Psychological medicine*, 45(15), 3281-3292.

Da Costa, D. A. (1997). The role of psychosurgery in the treatment of selected cases of refractory schizophrenia: a reappraisal. *Schizophrenia research*, 28(2-3), 223-230.

Day, F. L., Valmaggia, L. R., Mondelli, V., Papadopoulos, A., Papadopoulos, I., Pariante, C. M., & McGuire, P. (2014). Blunted cortisol awakening response in people at ultra high risk of developing psychosis. *Schizophrenia research*, 158(1-3), 25-31.

Dazzan, P., & Murray, R. M. (2002). Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 181(S43), s50-s57.

De Aquino Ferreira, L. F., Pereira, F. H. Q., Benevides, A. M. L. N., & Melo, M. C. A. (2018). Borderline personality disorder and sexual abuse: a systematic review. *Psychiatry research*, 262, 70-77.

De Haan, L., Linszen, D. H., Lenior, M. E., de Win, E. D., & Gorsira, R. (2003). Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication. *Schizophrenia Bulletin*, 29(2), 341-348.

Delay, J., & Deniker, P. (1956). Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry. *Journal of clinical and experimental psychopathology*, 17(1), 19-24.

DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., & Grimson, R. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 74(3), 129-140.

- Demily, C., & Franck, N. (2009). Place du trouble schizoaffectif dans la nosographie actuelle. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 167, No. 4, pp. 256-263). Elsevier Masson.
- Demjaha, A., Lappin, J. M., Stahl, D., Patel, M. X., MacCabe, J. H., Howes, O. D., ... & Charalambides, M. (2017). Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychological medicine*, 47(11), 1981-1989.
- Dennison, U., McKernan, D., Cryan, J., & Dinan, T. (2012). Schizophrenia patients with a history of childhood trauma have a pro-inflammatory phenotype. *Psychological medicine*, 42(9), 1865-1871.
- Derks, E. M., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Peuskens, J., Kahn, R. S., & EUFEST Study Group. (2010). Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *Journal of clinical psychopharmacology*, 30(2), 176-180.
- Díaz, I., Pelayo-Terán, J. M., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Tabarés-Seisdedos, R., Suárez-Pinilla, P., ... & Crespo-Facorro, B. (2013). Predictors of clinical remission following a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *Psychiatry research*, 206(2-3), 181-187.
- Di Capite, S., Upthegrove, R., & Mallikarjun, P. (2018). The relapse rate and predictors of relapse in patients with first-episode psychosis following discontinuation of antipsychotic medication. *Early intervention in psychiatry*, 12(5), 893-899.
- Di Nicola, M., Cattaneo, A., Hepgul, N., Di Forti, M., Aitchison, K. J., Janiri, L., ... & Mondelli, V. (2013). Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis. *Brain, behavior, and immunity*, 31, 90-95.
- Downs, J., Dean, H., Lechler, S., Sears, N., Patel, R., Shetty, H., ... & Arango, C. (2018). Negative symptoms in early-onset psychosis and their association with antipsychotic treatment failure. *Schizophrenia bulletin*, 45(1), 69-79.
- Dube, S. R., Miller, J. W., Brown, D. W., Giles, W. H., Felitti, V. J., Dong, M., & Anda, R. F. (2006). Adverse childhood experiences and the association with ever using alcohol and initiating alcohol use during adolescence. *Journal of Adolescent Health*, 38(4), 444-e1.

- Duhig, M., Patterson, S., Connell, M., Foley, S., Capra, C., Dark, F., ... & Scott, J. (2015). The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(7), 651-659.
- Emsley, R., Oosthuizen, P. P., Kidd, M., Koen, L., Niehaus, D. J., & Turner, H. J. (2006). Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(11), 1707-1712.
- Enoch, M. A. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*, 214(1), 17-31.
- Farrell, M. S., Werge, T., Sklar, P., Owen, M. J., Ophoff, R. A., O'Donovan, M. C., ... & Sullivan, P. F. (2015). Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 20(5), 555.
- Fearon, P., & Morgan, C. (2006). Environmental factors in schizophrenia: the role of migrant studies. *Schizophrenia bulletin*, 32(3), 405-408.
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., ... & Marks, J. S. (2019). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American journal of preventive medicine*, 56(6), 774-786.
- Fink, M., & Sackeim, H. A. (1996). Convulsive therapy in schizophrenia?. *Schizophrenia Bulletin*, 22(1), 27-39.
- Flynn, S. W., MacEwan, G. W., Altman, S., Kopala, L. C., Fredrikson, D. H., Smith, G. N., & Honer, W. G. (1998). An open comparison of clozapine and risperidone in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 31(01), 25-29.
- Foley, C., Corvin, A., & Nakagome, S. (2017). Genetics of schizophrenia: ready to translate?. *Current psychiatry reports*, 19(9), 61.
- Fowler, D., Freeman, D., Smith, B. E. N., Kuipers, E., Bebbington, P., Bashforth, H., ... & Garety, P. (2006). The Brief Core Schema Scales (BCSS): psychometric properties and associations with paranoia and grandiosity in non-clinical and psychosis samples. *Psychological medicine*, 36(6), 749-759.
- Frazier, J. A., Giedd, J. N., Hamburger, S. D., Albus, K. E., Kaysen, D., Vaituzis, A. C., ... & Gordon, C. T. (1996). Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 53(7), 617-624.

- Friedman, S., & Harrison, G. (1984). Sexual histories, attitudes, and behavior of schizophrenic and “normal” women. *Archives of Sexual Behavior*, *13*(6), 555-567.
- Friis, S., Melle, I., Johannessen, J. O., Røssberg, J. I., Barder, H. E., Evensen, J. H., ... & Larsen, T. K. (2015). Early predictors of ten-year course in first-episode psychosis. *Psychiatric Services*, *67*(4), 438-443.
- Gallagher III, B. J., & Jones, B. J. (2013). Childhood stressors and symptoms of schizophrenia. *Clinical schizophrenia & related psychoses*, *7*(3), 124-130.
- Galderisi, S., Mucci, A., Bitter, I., Libiger, J., Bucci, P., Fleischhacker, W. W., ... & Eufest Study Group. (2013). Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *European Neuropsychopharmacology*, *23*(3), 196-204.
- Gil, A., Gama, C. S., de Jesus, D. R., Lobato, M. I., Zimmer, M., & Belmonte-de-Abreu, P. (2009). The association of child abuse and neglect with adult disability in schizophrenia and the prominent role of physical neglect. *Child abuse & neglect*, *33*(9), 618-624.
- Girshkin, L., Matheson, S. L., Shepherd, A. M., & Green, M. J. (2014). Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *49*, 187-206.
- Gourion, D., Gourevitch, R., Le Provost, J. B., Olié, J. P., Lôo, H., & Krebs, M. O. (2004). L’hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *L'encéphale*, *30*(2), 109-118.
- Gracie, A., Freeman, D., Green, S., Garety, P. A., Kuipers, E., Hardy, A., ... & Fowler, D. (2007). The association between traumatic experience, paranoia and hallucinations: a test of the predictions of psychological models. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*(4), 280-289.
- Green, M. J., Chia, T. Y., Cairns, M. J., Wu, J., Tooney, P. A., Scott, R. J., ... & Bank, A. S. R. (2014). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype moderates the effects of childhood trauma on cognition and symptoms in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, *49*, 43-50.
- Green, M. J., Raudino, A., Cairns, M. J., Wu, J., Tooney, P. A., Scott, R. J., ... & Bank, A. S. R. (2015). Do common genotypes of FK506 binding protein 5 (FKBP5) moderate the effects of childhood maltreatment on cognition in schizophrenia and healthy controls?. *Journal of psychiatric research*, *70*, 9-17.

Griesinger, W. (1867). *Die pathologie und therapie der psychischen krankheiten: für aerzte und studirende*. Krabbe.

Grivel, M. M., Leong, W., Masucci, M. D., Altschuler, R. A., Arndt, L. Y., Redman, S. L., ... & Girgis, R. R. (2018). Impact of lifetime traumatic experiences on suicidality and likelihood of conversion in a cohort of individuals at clinical high-risk for psychosis. *Schizophrenia research*, 195, 549-553.

Harris interactive pour l'association l'Enfant bleu. (2017). La maltraitance des enfants. Consulté sur : [http://harris-interactive.fr/wp-content/uploads/sites/6/2018/10/Rapport-Harris-2017-La\\_maltraitance\\_des\\_enfants-Enfant\\_bleu.pdf](http://harris-interactive.fr/wp-content/uploads/sites/6/2018/10/Rapport-Harris-2017-La_maltraitance_des_enfants-Enfant_bleu.pdf)

Harrison, G., Whitley, E., Rasmussen, F., Lewis, G., Dalman, C., & Gunnell, D. (2006). Risk of schizophrenia and other non-affective psychosis among individuals exposed to head injury: case control study. *Schizophrenia research*, 88(1-3), 119-126.

Harvey, P. D., & Bellack, A. S. (2009). Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia: is functional remission a viable concept?. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 300-306.

Harvey, P. D., & Rosenthal, J. B. (2016). Treatment resistant schizophrenia: course of brain structure and function. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 70, 111-116.

Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., ... & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(5), 318-378.

Hassan, A. N., & De Luca, V. (2015). The effect of lifetime adversities on resistance to antipsychotic treatment in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 496-500.

Haute Autorité de Santé. (2007). ALD n°23- Guide médecin sur les schizophrénies. Consulté sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_565630/fr/ald-n23-schizophrenies](https://www.has-sante.fr/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies)

Haute Autorité de Santé. (2014). Maltraitance chez l'enfant : repérage et conduite à tenir. Rapport d'élaboration. Consulté sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1760393/fr/maltraitance-chez-l-enfant-reperage-et-conduite-a-tenir](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1760393/fr/maltraitance-chez-l-enfant-reperage-et-conduite-a-tenir)

He, H., Lu, J., Yang, L., Zheng, J., Gao, F., Zhai, Y., ... & Ma, X. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: a PRISMA compliant meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, 128(5), 716-724.

Hecker, E. (1871). Die hebephrenie. *Virchows Archiv*, 52(3), 394-429.

Hernaus, D., van Winkel, R., Gronenschild, E., Habets, P., Kenis, G., Marcelis, M., ... & Collip, D. (2014). Brain-derived neurotrophic factor/FK506-binding protein 5 genotype by childhood trauma interactions do not impact on hippocampal volume and cognitive performance. *PloS one*, 9(3), e92722.

Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Kwon, J. S., Wible, C. G., Fischer, I. A., ... & McCarley, R. W. (1999). Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 156(7), 1091-1093.

Hong, C. J., Chen, J. Y., & Sim, C. B. (1997). A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *International clinical psychopharmacology*.

Howes, O. D., & Kapur, S. (2014). A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *The British Journal of Psychiatry*, 205(1), 1-3.

Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., De Bartolomeis, A., Van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., ... & Castle, D. J. (2016). Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry*, 174(3), 216-229.

Iasevoli, F., Giordano, S., Balletta, R., Latte, G., Formato, M. V., Prinzivalli, E., ... & de Bartolomeis, A. (2016). Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 65, 34-48.

Ibrahim, J., Cosgrave, N., & Woolgar, M. (2018). Childhood maltreatment and its link to borderline personality disorder features in children: A systematic review approach. *Clinical child psychology and psychiatry*, 23(1), 57-76.

Institut national de la santé et de la recherche médicale. (2014). Schizophrénie. Consulté sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>

Institut national de la statistique et des études économiques. (2019a). Fécondité, bilan démographique 2018. Consulté sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3692693>

Jäger, M., Haack, S., Becker, T., & Frasch, K. (2011). Schizoaffective disorder—an ongoing challenge for psychiatric nosology. *European psychiatry*, 26(3), 159-165.

Jandl, M., & Kaschka, W. (2010). Treatment of Therapy-Resistant Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia Patients by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. In *Therapy-resistant schizophrenia* (Vol. 26, pp. 177-194). Karger Publishers.

Jauhar, S., McKenna, P. J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R., & Laws, K. R. (2014). Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *The British Journal of Psychiatry*, 204(1), 20-29.

Jones, L., Bellis, M. A., Wood, S., Hughes, K., McCoy, E., Eckley, L., ... & Officer, A. (2012). Prevalence and risk of violence against children with disabilities: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Lancet*, 380(9845), 899-907.

Josse, E. (2007). Le traumatisme psychique, quelques repères notionnels. *paru dans le Journal*

Kahlbaum, K. (1863). *Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen*. AW kafemann.

Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*, 45(9), 789-796.

Kasanin, J. (1933). The acute schizoaffective psychoses. *American Journal of Psychiatry*, 90(1), 97-126.

Kaufman, J., & Torbey, S. (2019). Child maltreatment and psychosis. *Neurobiology of disease*.

Kendler, K. S., McGuire, M., Gruenberg, A. M., O'Hare, A., Spellman, M., & Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study: III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Archives of general psychiatry*, 50(10), 781-788.

Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., ... & Benjet, C. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *The British Journal of Psychiatry*, 197(5), 378-385.

- Kilcommons, A. M., & Morrison, A. P. (2005). Relationships between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*(5), 351-359.
- Kim, E., Howes, O. D., Veronese, M., Beck, K., Seo, S., Park, J. W., ... & Kwon, J. S. (2017a). Presynaptic dopamine capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia taking clozapine: an [18 F] DOPA PET Study. *Neuropsychopharmacology*, *42*(4), 941.
- Kim, H. S., Kim, S. H., Lee, N. Y., Youn, T., Lee, J. H., Chung, S., ... & Chung, I. W. (2017b). Effectiveness of electroconvulsive therapy augmentation on clozapine-resistant schizophrenia. *Psychiatry investigation*, *14*(1), 58.
- Kinon, B. J., Chen, L., Ascher-Svanum, H., Stauffer, V. L., Kollack-Walker, S., Zhou, W., ... & Kane, J. M. (2010). Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *35*(2), 581.
- Klanecky, A., McChargue, D. E., & Bruggeman, L. (2012). Desire to dissociate: Implications for problematic drinking in college students with childhood or adolescent sexual abuse exposure. *The American Journal on Addictions*, *21*(3), 250-256.
- Kraepelin, E. (1899). *Klinische Psychiatrie* (Vol. 2). JA Barth.
- Krebs, M. O., Gut-Fayand, A., Bourdel, M. C., Dischamp, J., & Olié, J. P. (2000). Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *45*(3), 245-260.
- Krebs, M. O., Martinez, G., & Guelfi, J. D. (2013). 15. Les personnalités schizotypique et schizoïde. *Les personnalités pathologiques* (pp. 113-120). Lavoisier.
- Krieger, I., Bitan, D. T., Comaneshter, D., Cohen, A., & Feingold, D. (2019). Increased risk of smoking-related illnesses in schizophrenia patients: A nationwide cohort study. *Schizophrenia Research*.
- Lake, C. R., & Hurwitz, N. (2007). Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease—there is no schizoaffective disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, *20*(4), 365-379.
- Lally, J., & MacCabe, J. H. (2015). Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *British medical bulletin*, *114*(1), 169-179.

- Lally, J., Ajnakina, O., Di Forti, M., Trotta, A., Demjaha, A., Kolliakou, A., ... & Shergil, S. S. (2016). Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological medicine*, *46*(15), 3231-3240.
- Lasalvia, A., Bonetto, C., Lenzi, J., Rucci, P., Iozzino, L., Cellini, M., ... & De Santi, K. (2017). Predictors and moderators of treatment outcome in patients receiving multi-element psychosocial intervention for early psychosis: results from the GET UP pragmatic cluster randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, *210*(5), 342-349.
- Leask, S. J., Done, D. J., & Crow, T. J. (2002). Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *The British Journal of Psychiatry*, *181*(5), 387-392.
- Lecrubier, Y., Weiller, E., Hergueta, T., Amorim, P., Bonora, L. I., & Lépine, J. P. (1998). Mini International Neuropsychiatric Interview French Version 5.0. 0. Paris, France: INSERM.
- Levine, S. Z., & Rabinowitz, J. (2008). Trajectories and antecedents of treatment response over time in early-episode psychosis. *Schizophrenia bulletin*, *36*(3), 624-632.
- Levine, S. Z., Rabinowitz, J., Faries, D., Lawson, A. H., & Ascher-Svanum, H. (2012). Treatment response trajectories and antipsychotic medications: examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial. *Schizophrenia Research*, *137*(1-3), 141-146.
- Lerner, Y., Mintzer, Y., & Schestatzky, M. (1988). Lithium combined with haloperidol in schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry*, *153*(3), 359-362.
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., ... & Kissling, W. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, *382*(9896), 951-962.
- Lim, C., Chong, S. A., & Keefe, R. S. (2009). Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia: a selective review. *Ann Acad Med Singapore*, *38*(5), 402-406.
- Lindenmayer, J. P., Volavka, J., Lieberman, J., Sheitman, B., Citrome, L., Chakos, M., ... & Iskander, A. (2001). Olanzapine for schizophrenia refractory to typical and atypical antipsychotics: an open-label, prospective trial. *Journal of clinical psychopharmacology*, *21*(4), 448-453.

- Little, K. Y., Gay, T. L., & Vore, M. (1989). Predictors of response to high dose antipsychotics in chronic schizophrenics. *Psychiatry research*, *30*(1), 1-9.
- Lohr, J. B., & Braff, D. L. (2003). The value of referring to recently introduced antipsychotics as “second generation”. *American Journal of Psychiatry*, *160*(8), 1371-1372.
- Lysaker, P. H., Meyer, P., Evans, J. D., & Marks, K. A. (2001). Neurocognitive and symptom correlates of self-reported childhood sexual abuse in schizophrenia spectrum disorders. *Annals of Clinical Psychiatry*, *13*(2), 89-92.
- Lysaker, P. H., & Salyers, M. P. (2007). Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: associations with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*(4), 290-298.
- Madigan, S., Cyr, C., Eirich, R., Fearon, R. P., Ly, A., Rash, C., ... & Alink, L. R. (2019). Testing the cycle of maltreatment hypothesis: Meta-analytic evidence of the intergenerational transmission of child maltreatment. *Development and psychopathology*, *31*(1), 23-51.
- Madrugá, C. S., Laranjeira, R., Caetano, R., Ribeiro, W., Zaleski, M., Pinsky, I., & Ferri, C. P. (2011). Early life exposure to violence and substance misuse in adulthood—The first Brazilian national survey. *Addictive behaviors*, *36*(3), 251-255.
- Malla, A., Norman, R., Schmitz, N., Manchanda, R., BÉChard-Evans, L., Takhar, J., & Haricharan, R. A. J. (2006). Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychological medicine*, *36*(5), 649-658.
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, *42*(5), 1262-1269.
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Pinchbeck, R. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J. (2013). Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychological medicine*, *43*(2), 225-238.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*, *30*(1), 67-76.
- Meltzer, H. Y. (1997). Treatment-resistant schizophrenia—the role of clozapine. *Current medical research and opinion*, *14*(1), 1-20.

Ministère des Solidarités et de la Santé. (2018). Qu'est-ce que la maltraitance faite aux enfants ? Consulté sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/affaires-sociales/familles-enfance/protection-de-l-enfance-10740/article/qu-est-ce-que-la-maltraitance-faite-aux-enfants>.

Ministère des Solidarités et de la Santé. (2019). Que prévoit le plan de mobilisation et de lutte contre les violences faites aux enfants ? Consulté sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/affaires-sociales/familles-enfance/protection-de-l-enfance-10740/article/que-prevoit-le-plan-de-mobilisation-et-de-lutte-contre-les-violences-faites-aux-418717>

Misiak, B., Szmida, E., Karpiński, P., Loska, O., Sasiadek, M. M., & Frydecka, D. (2015). Lower LINE-1 methylation in first-episode schizophrenia patients with the history of childhood trauma. *Epigenomics*, 7(8), 1275-1285.

Misiak, B., Moustafa, A. A., Kiejna, A., & Frydecka, D. (2016). Childhood traumatic events and types of auditory verbal hallucinations in first-episode schizophrenia patients. *Comprehensive psychiatry*, 66, 17-22.

Misiak, B., & Frydecka, D. (2016). A history of childhood trauma and response to treatment with antipsychotics in first-episode schizophrenia patients: preliminary results. *The Journal of nervous and mental disease*, 204(10), 787-792.

Misiak, B., Krefft, M., Bielawski, T., Moustafa, A. A., Sasiadek, M. M., & Frydecka, D. (2017). Toward a unified theory of childhood trauma and psychosis: a comprehensive review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological findings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 393-406.

Mittal, V. A., Ellman, L. M., & Cannon, T. D. (2008). Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophrenia bulletin*, 34(6), 1083-1094.

Miyamoto, S., Jarskog, L. F., & Fleischhacker, W. W. (2014). New therapeutic approaches for treatment-resistant schizophrenia: a look to the future. *Journal of psychiatric research*, 58, 1-6.

Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., ... & Morgan, C. (2010a). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia research*, 116(2-3), 234-242.

Mondelli, V., Pariante, C. M., Navari, S., Aas, M., D'Albenzio, A., Di Forti, M., ... & Papadopoulos, A. S. (2010b). Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophrenia research*, *119*(1-3), 75-78.

Mondelli, V., Ciufolini, S., Belvederi Murri, M., Bonaccorso, S., Di Forti, M., Giordano, A., ... & Pariante, C. M. (2015). Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophrenia bulletin*, *41*(5), 1162-1170.

Morel, B. A. (1860). *Traité des maladies mentales*. Victor Masson.

Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma—a critical review. *Schizophrenia bulletin*, *33*(1), 3-10.

Morgan, C., & Gayer-Anderson, C. (2016). Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications. *World Psychiatry*, *15*(2), 93-102.

Morrison, A. P. (2009). A cognitive behavioural perspective on the relationship between childhood trauma and psychosis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *18*(4), 294-298.

Muenzenmaier, K. H., Seixas, A. A., Schneeberger, A. R., Castille, D. M., Battaglia, J., & Link, B. G. (2015). Cumulative effects of stressful childhood experiences on delusions and hallucinations. *Journal of Trauma & Dissociation*, *16*(4), 442-462.

Murray, R., Correll, C. U., Reynolds, G. P., & Taylor, D. (2017). Atypical antipsychotics: recent research findings and applications to clinical practice: proceedings of a symposium presented at the 29th Annual European College of Neuropsychopharmacology Congress, 19 September 2016, Vienna, Austria. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, *7*(1\_suppl), 1-14.

Murray, R. M., Bhavsar, V., Tripoli, G., & Howes, O. (2017). 30 years on: How the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia morphed into the developmental risk factor model of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, *43*(6), 1190-1196.

Mustafa, F. A. (2013). Schizophrenia past clozapine: what works?. *Journal of clinical psychopharmacology*, *33*(1), 63-68.

National Institute for Clinical Excellence. (2003). *Guidance on the use of electroconvulsive therapy*. London: National Institute for Clinical Excellence.

National Institute for Clinical Excellence. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management*. London: National Institute for Clinical Excellence.

National Institute for health and Care Excellence. (2015). Quality statement 4: Treatment with clozapine. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/qs80/chapter/quality-statement-4-treatment-with-clozapine>

Nelson, J., Klumpparendt, A., Doebler, P., & Ehring, T. (2017). Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 210(2), 96-104.

Norman, R. E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., & Vos, T. (2012). The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 9(11), e1001349.

Observatoire décentralisé de l'action sociale. (1997). L'évolution de l'enfance en danger en 1996. *La lettre de l'Observatoire de la protection de l'enfance en danger, numéro spécial*. Consulté sur : [http://odas.net/IMG/pdf/199711\\_lettreEnfanceSp\\_Nov97.pdf](http://odas.net/IMG/pdf/199711_lettreEnfanceSp_Nov97.pdf)

Organisation des Nations unies. (1989). Convention internationale relative aux droits de l'enfant. Article 19. Consulté sur : <https://www.humanium.org/fr/texte-integral-convention-internationale-relative-droits-enfant-1989/>

Organisation mondiale de la santé. (1993). Classification Internationale des Troubles mentaux et des Troubles du Comportement : Descriptions cliniques et Directives pour le Diagnostic.

Organisation mondiale de la santé. (1999). Rapport de la Consultation sur la prévention de la maltraitance de l'enfant. Consulté sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66790>

Organisation mondiale de la santé. (2002). Rapport mondial sur la violence et la santé. Chapitre 3 : La maltraitance des enfants et le manque de soins de la part des enfants et des tuteurs. Consulté sur : [https://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/violence/world\\_report/en/full\\_fr.pdf](https://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/full_fr.pdf)

Organisation mondiale de la santé. (2013). European report on preventing child maltreatment. Consulté sur : [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/217018/European-Report-on-Preventing-Child-Maltreatment.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/217018/European-Report-on-Preventing-Child-Maltreatment.pdf)

Organisation mondiale de la santé. (2016). Schizophrénie. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/fr/>

Ortiz-Medina, M. B., Perea, M., Torales, J., Ventriglio, A., Vitrani, G., Aguilar, L., & Roncero, C. (2018). Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *International Journal of Social Psychiatry*, 64(7), 690-704.

- Ottong, S. E., & Garver, D. L. (1997). A bimodal distribution of plasma HVAMHPG in the psychoses. *Psychiatry research*, 69(2-3), 97-103.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports*, 10(3), 799-812.
- Palaniyappan, L., Marques, T. R., Taylor, H., Handley, R., Mondelli, V., Bonaccorso, S., ... & David, A. S. (2013). Cortical folding defects as markers of poor treatment response in first-episode psychosis. *JAMA psychiatry*, 70(10), 1031-1040.
- Palmier-Claus, J. E., Berry, K., Bucci, S., Mansell, W., & Varese, F. (2016). Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 209(6), 454-459.
- Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M., & Zoccolillo, M. (2004). Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance. *Santé mentale au Québec*, 29(1), 201-220.
- Pelayo-Teran, J. M., Diaz, F. J., Perez-Iglesias, R., Suarez-Pinilla, P., Tabares-Seisdedos, R., de Leon, J., & Crespo-Facorro, B. (2014). Trajectories of symptom dimensions in short-term response to antipsychotic treatment in patients with a first episode of non-affective psychosis. *Psychological medicine*, 44(1), 37-50.
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., ... & Mendelowitz, A. (2014). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *American Journal of Psychiatry*, 172(1), 52-58.
- Pompili, M., Lester, D., Dominici, G., Longo, L., Marconi, G., Forte, A., ... & Girardi, P. (2013). Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia research*, 146(1-3), 1-9.
- Porcelli, S., Balzarro, B., & Serretti, A. (2012). Clozapine resistance: augmentation strategies. *European Neuropsychopharmacology*, 22(3), 165-182.
- Pulay, A. J., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Goldstein, R. B., Chou, S. P., Huang, B., ... & Hasin, D. S. (2009). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV schizotypal personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 11(2), 53.

- Rado, S. (1953). Dynamics and classification of disordered behavior. *American Journal of Psychiatry*, *110*(6), 406-416.
- Ramsay, H., Kelleher, I., Flannery, P., Clarke, M. C., Lynch, F., Harley, M., ... & Cannon, M. (2013). Relationship between the COMT-Val158Met and BDNF-Val66Met polymorphisms, childhood trauma and psychotic experiences in an adolescent general population sample. *PLoS One*, *8*(11), e79741.
- Read, J., Agar, K., Argyle, N., & Aderhold, V. (2003). Sexual and physical abuse during childhood and adulthood as predictors of hallucinations, delusions and thought disorder. *Psychology and Psychotherapy: Theory, research and practice*, *76*(1), 1-22.
- Read, J., van Os, J., Morrison, A. P., & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*(5), 330-350.
- Rosenquist, P., Ahmed, A., McCall, W. V. (2014) Therapeutic brain stimulation in treatment resistant schizophrenia. In: *Treatment-refractory schizophrenia: a clinical conundrum* (pp. 107–20). Allemagne, Springer.
- Ruby, E., Rothman, K., Corcoran, C., Goetz, R. R., & Malaspina, D. (2017). Influence of early trauma on features of schizophrenia. *Early intervention in psychiatry*, *11*(4), 322-333.
- Samara, M. T., Leucht, C., Leeflang, M. M., Anghelescu, I. G., Chung, Y. C., Crespo-Facorro, B., ... & Kayo, M. (2015). Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. *American journal of psychiatry*, *172*(7), 617-629.
- Saoud, M., Bation, R., & Daléry, J. (2012). 14. Troubles cognitifs. *Pathologies schizophréniques* (pp. 143-172). Lavoisier.
- Sar, V., Taycan, O., Bolat, N., Özmen, M., Duran, A., Öztürk, E., & Ertem-Vehid, H. (2010). Childhood trauma and dissociation in schizophrenia. *Psychopathology*, *43*(1), 33-40.
- Schäfer, I., & Fisher, H. L. (2011). Childhood trauma and psychosis-what is the evidence?. *Dialogues in clinical neuroscience*, *13*(3), 360.
- Schäfer, I., Fisher, H. L., Aderhold, V., Huber, B., Hoffmann-Langer, L., Golks, D., ... & Harfst, T. (2012). Dissociative symptoms in patients with schizophrenia: relationships with childhood trauma and psychotic symptoms. *Comprehensive Psychiatry*, *53*(4), 364-371.

- Schalinski, I., Fischer, Y., & Rockstroh, B. (2015). Impact of childhood adversities on the short-term course of illness in psychotic spectrum disorders. *Psychiatry research*, 228(3), 633-640.
- Schenkel, L. S., Spaulding, W. D., DiLillo, D., & Silverstein, S. M. (2005). Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Schizophrenia research*, 76(2-3), 273-286.
- Schneeberger, A. R., Muenzenmaier, K., Castille, D., Battaglia, J., & Link, B. (2014). Use of psychotropic medication groups in people with severe mental illness and stressful childhood experiences. *Journal of Trauma & Dissociation*, 15(4), 494-511.
- Schneider, K. (1950). *Klinische Psychopathologie [Clinical Psychopathology]*.
- Scott, A. I. (2005). College guidelines on electroconvulsive therapy: an update for prescribers. *Advances in Psychiatric Treatment*, 11(2), 150-156.
- Scott, J., Chant, D., Andrews, G., Martin, G., & McGrath, J. (2007). Association between trauma exposure and delusional experiences in a large community-based sample. *The British Journal of Psychiatry*, 190(4), 339-343.
- Selten, J. P., & Cantor-Graae, E. (2005). Social defeat: risk factor for schizophrenia?. *The British Journal of Psychiatry*, 187(2), 101-102.
- Selten, J. P., & Cantor-Graae, E. (2007). Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia?. *The British Journal of Psychiatry*, 191(S51), s9-s12.
- Selten, J. P., Veen, N. D., Hoek, H. W., Laan, W., Schols, D., van der Tweel, I., ... & Kahn, R. S. (2007). Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. *Schizophrenia Research*, 97(1-3), 79-87.
- Selten, J. P., van der Ven, E., Rutten, B. P., & Cantor-Graae, E. (2013). The social defeat hypothesis of schizophrenia: an update. *Schizophrenia bulletin*, 39(6), 1180-1186.
- Serafini, G., Canepa, G., Adavastro, G., Nebbia, J., Belvederi Murri, M., Erbutto, D., ... & Amore, M. (2017). The relationship between childhood maltreatment and non-suicidal self-injury: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*, 8, 149.
- Shannon, C., Douse, K., McCusker, C., Feeney, L., Barrett, S., & Mulholland, C. (2009). The association between childhood trauma and memory functioning in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37(3), 531-537.

- Sheinbaum, T., Kwapil, T. R., & Barrantes-Vidal, N. (2014). Fearful attachment mediates the association of childhood trauma with schizotypy and psychotic-like experiences. *Psychiatry research*, 220(1-2), 691-693.
- Shenton, M. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Pollak, S. D., LeMay, M., Wible, C. G., ... & McCarley, R. W. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *New England Journal of Medicine*, 327(9), 604-612.
- Shevlin, M., Houston, J. E., Dorahy, M. J., & Adamson, G. (2007). Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophrenia bulletin*, 34(1), 193-199.
- Shevlin, M., Murphy, J., Read, J., Mallett, J., Adamson, G., & Houston, J. E. (2011). Childhood adversity and hallucinations: a community-based study using the National Comorbidity Survey Replication. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 46(12), 1203-1210.
- Sideli, L., Fisher, H. L., Russo, M., Murray, R. M., Stilo, S. A., Wiffen, B. D. R., ... & Mule, A. (2014). Failure to find association between childhood abuse and cognition in first-episode psychosis patients. *European Psychiatry*, 29(1), 32-35.
- Siris, S. G., & Lavin, M. R. (1995). Schizoaffective disorder, schizophreniform disorder, and brief psychotic disorder. In *Comprehensive textbook of psychiatry* (Vol. 6, pp. 1019-1031).
- Sitko, K., Bentall, R. P., Shevlin, M., & Sellwood, W. (2014). Associations between specific psychotic symptoms and specific childhood adversities are mediated by attachment styles: an analysis of the National Comorbidity Survey. *Psychiatry research*, 217(3), 202-209.
- Sommer, I. E., Begemann, M. J., Temmerman, A., & Leucht, S. (2011). Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophrenia bulletin*, 38(5), 1003-1011.
- Souza, J. S., Kayo, M., Tassell, I., Martins, C. B., & Elkis, H. (2013). Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS spectrums*, 18(2), 82-89.
- Spencer, N., Wallace, A., Sundrum, R., Bacchus, C., & Logan, S. (2006). Child abuse registration, fetal growth, and preterm birth: a population based study. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60(4), 337-340.

- Spidel, A., Lecomte, T., Greaves, C., Sahlstrom, K., & Yuille, J. C. (2010). Early psychosis and aggression: predictors and prevalence of violent behaviour amongst individuals with early onset psychosis. *International journal of law and psychiatry*, 33(3), 171-176.
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Scordo, M. G., Ancione, M., Madia, A. G., ... & Perucca, E. (2000). Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology*, 148(1), 83-89.
- Stahl, S. M. (2015). Chapitre 4 : Psychoses et schizophrénie. Psychopharmacologie essentielle 4<sup>e</sup> édition. Base neuroscientifiques et applications pratiques (pp. 79-128). *Lavoisier, Médecine Sciences*.
- Stahl, S. M. (2016). Clozapine. Psychopharmacologie essentielle. Le guide du prescripteur, traduction de la 5<sup>e</sup> édition américaine (pp. 157-164). *Lavoisier, Médecine Sciences*.
- Stain, H. J., Brønne, K., Hegelstad, W. T., Joa, I., Johannessen, J. O., Langeveld, J., ... & Larsen, T. K. (2013). Impact of interpersonal trauma on the social functioning of adults with first-episode psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 40(6), 1491-1498.
- Stepp, S. D., Lazarus, S. A., & Byrd, A. L. (2016). A systematic review of risk factors prospectively associated with borderline personality disorder: Taking stock and moving forward. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 7(4), 316.
- Strauss, G. P., Harrow, M., Grossman, L. S., & Rosen, C. (2008). Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: A 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophrenia bulletin*, 36(4), 788-799.
- Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Uchida, H., Graff-Guerrero, A., & Mamo, D. C. (2011). Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophrenia research*, 133(1-3), 54-62.
- Swan, S., Keen, N., Reynolds, N., & Onwumere, J. (2017). Psychological interventions for post-traumatic stress symptoms in psychosis: a systematic review of outcomes. *Frontiers in psychology*, 8, 341.
- Taylor, D. M., Taylor, D. M., & Duncan-McConnell, D. (2000). Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology*, 14(4), 409-418.

- Teferra, S., Shibre, T., Fekadu, A., Medhin, G., Wakwoya, A., Alem, A., & Jacobsson, L. (2012). Five-year clinical course and outcome of schizophrenia in Ethiopia. *Schizophrenia research, 136*(1-3), 137-142.
- Tiihonen, J., Wahlbeck, K., & Kiviniemi, V. (2009). The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research, 109*(1-3), 10-14.
- Tomassi, S., Tosato, S., Mondelli, V., Faravelli, C., Lasalvia, A., Fioravanti, G., ... & De Santi, K. (2017). Influence of childhood trauma on diagnosis and substance use in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry, 211*(3), 151-156.
- Trauelsen, A. M., Bendall, S., Jansen, J. E., Nielsen, H. G. L., Pedersen, M. B., Trier, C. H., ... & Simonsen, E. (2016). Childhood adversities: social support, premorbid functioning and social outcome in first-episode psychosis and a matched case-control group. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 50*(8), 770-782.
- Trotta, A., Murray, R. M., David, A. S., Kolliakou, A., O'Connor, J., Di Forti, M., ... & Fisher, H. L. (2015a). Impact of different childhood adversities on 1-year outcomes of psychotic disorder in the genetics and psychosis study. *Schizophrenia bulletin, 42*(2), 464-475.
- Trotta, A., Murray, R. M., & Fisher, H. L. (2015b). The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine, 45*(12), 2481-2498.
- Trotta, A., Iyegbe, C., Di Forti, M., Sham, P. C., Campbell, D. D., Cherny, S. S., ... & Fisher, H. L. (2016). Interplay between schizophrenia polygenic risk score and childhood adversity in first-presentation psychotic disorder: a pilot study. *PloS one, 11*(9), e0163319.
- Truchot, D. (2018). Rapport de recherche sur la santé des soignants. Consulté sur : <https://www.asso-sps.fr/assets/rapport-de-recherche-sur-la-sante-des-soignants---pr-didier-truchot.pdf>.
- Tursz, A., Simmat-Durand, L., Gerbouin-Rérolle, P., Vellut, N., Cook, J. (2011). Les morts violentes de nourrissons : trajectoires des auteurs, traitements judiciaires des affaires. Implications pour la prévention. Paris: ONED.
- Üçok, A., & Bıkmaz, S. (2007). The effects of childhood trauma in patients with first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 116*(5), 371-377.

- Üçok, A., Serbest, S., & Kandemir, P. E. (2011). Remission after first-episode schizophrenia: results of a long-term follow-up. *Psychiatry research*, *189*(1), 33-37.
- Uno, Y., & Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *73*(5), 204-215.
- Van Dam, D. S., Korver-Nieberg, N., Velthorst, E., Meijer, C. J., & de Haan, L. (2014). Childhood maltreatment, adult attachment and psychotic symptomatology: a study in patients, siblings and controls. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *49*(11), 1759-1767.
- Van Nierop, M., Van Os, J., Gunther, N., Van Zelst, C., De Graaf, R., Ten Have, M., ... & van Winkel, R. (2014). Does social defeat mediate the association between childhood trauma and psychosis? Evidence from the NEMESIS-2 Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *129*(6), 467-476.
- Van Nierop, M., Viechtbauer, W., Gunther, N., Van Zelst, C., De Graaf, R., Ten Have, M., ... & Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. (2015). Childhood trauma is associated with a specific admixture of affective, anxiety, and psychosis symptoms cutting across traditional diagnostic boundaries. *Psychological medicine*, *45*(6), 1277-1288.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., ... & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*, *38*(4), 661-671.
- Velders, F. P., Kuningas, M., Kumari, M., Dekker, M. J., Uitterlinden, A. G., Kirschbaum, C., ... & Van Duijn, C. M. (2011). Genetics of cortisol secretion and depressive symptoms: a candidate gene and genome wide association approach. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(7), 1053-1061.
- Verma, S., Subramaniam, M., Abidin, E., Poon, L. Y., & Chong, S. A. (2012). Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*(4), 282-289.
- Vinkers, C. H., Van Gastel, W. A., Schubart, C. D., Van Eijk, K. R., Luykx, J. J., Van Winkel, R., ... & Cahn, W. (2013). The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val158Met polymorphism. *Schizophrenia research*, *150*(1), 303-311.

- Wahlbeck, K., Cheine, M., Essali, A., & Adams, C. (1999a). Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*, *156*(7), 990-999.
- Wahlbeck, K., Cheine, M. V., & Essali, A. (1999b). Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- Waintraub, L., & Péneau, E. (2017). 12.2 Clinique et orientations thérapeutiques. *Manuel de psychiatrie*, 256.
- Walker, E., Mittal, V., & Tessner, K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, *4*, 189-216.
- Walker, C. K., Roche, J. K., Sinha, V., & Roberts, R. C. (2018). Substantia nigra ultrastructural pathology in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *197*, 209-218.
- Wimberley, T., Støvring, H., Sørensen, H. J., Horsdal, H. T., MacCabe, J. H., & Gasse, C. (2016). Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry*, *3*(4), 358-366.
- Witt, A., Brown, R. C., Plener, P. L., Brähler, E., & Fegert, J. M. (2017). Child maltreatment in Germany: prevalence rates in the general population. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, *11*(1), 47.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*(1), 16-25.
- Wright, K. A., Turanovic, J. J., O'Neal, E. N., Morse, S. J., & Booth, E. T. (2019). The cycle of violence revisited: Childhood victimization, resilience, and future violence. *Journal of interpersonal violence*, *34*(6), 1261-1286.
- Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., Sytema, S., & Nienhuis, F. J. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, *70*(9), 913-920.
- Xie, P., Kranzler, H. R., Poling, J., Stein, M. B., Anton, R. F., Farrer, L. A., & Gelernter, J. (2010). Interaction of FKBP5 with childhood adversity on risk for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, *35*(8), 1684.

Yen, S., Shea, M. T., Battle, C. L., Johnson, D. M., Zlotnick, C., Dolan-Sewell, R., ... & Zanarini, M. C. (2002). Traumatic exposure and posttraumatic stress disorder in borderline, schizotypal, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *The Journal of nervous and mental disease, 190*(8), 510-518.

Yoshimura, R., Ueda, N., Shinkai, K., & Nakamura, J. (2003). Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in first episode untreated acute schizophrenia. *International clinical psychopharmacology, 18*(2), 107-111.

Yoshimura, B., Sakamoto, S., Sato, K., Takaki, M., & Yamada, N. (2019). Predictors of remission during acute treatment of first-episode schizophrenia patients involuntarily hospitalized and treated with algorithm-based pharmacotherapy: Secondary analysis of an observational study. *Early intervention in psychiatry, 13*(3), 589-597.

Zatti, C., Rosa, V., Barros, A., Valdivia, L., Calegari, V. C., Freitas, L. H., ... & Schuch, F. B. (2017). Childhood trauma and suicide attempt: a meta-analysis of longitudinal studies from the last decade. *Psychiatry research, 256*, 353-358.

Zhang, H. X., Shen, X. L., Zhou, H., Yang, X. M., Wang, H. F., & Jiang, K. D. (2014). Predictors of response to second generation antipsychotics in drug naïve patients with schizophrenia: a 1 year follow-up study in Shanghai. *Psychiatry research, 215*(1), 20-25.

# Annexes

## Annexe 1. Formulaire de consentement à destination des patients

Je soussigné(e) M, Mme, Mlle ..... (nom, prénom), né(e) le ..... (date de naissance) atteste que M/Mme ..... m'a proposé de participer à une étude intitulée :

**« Association entre traumatismes infantiles, troubles schizophréniques et résistance au traitement : une étude rétrospective »**

J'ai reçu une notice d'information précisant les modalités de déroulement de cette étude et décrivant le but de la recherche, la méthodologie, la durée, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles. J'ai disposé d'un temps de réflexion suffisant et j'ai pu obtenir des réponses satisfaisantes à toutes mes questions.

Ma participation est totalement volontaire et je peux si je le désire interrompre ma participation à l'étude à tout moment, sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui me sont dispensés.

Si je le demande, les résultats globaux de la recherche me seront communiqués à la fin de l'étude.

***Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche.***

Fait à .....

Le ..... / ..... / .....

Le ..... / ..... / .....

Le ..... / ..... / .....

Signature du participant

Signature de l'investigateur

Signature du mandataire judiciaire

Fait en deux exemplaires : un exemplaire remis au volontaire, un exemplaire conservé par l'investigateur.

## Annexe 2. Données sociodémographiques

<b>Age</b>	
<b>Sexe</b>	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
<b>Statut marital</b>	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> Marié <input type="checkbox"/> Divorcé <input type="checkbox"/> Concubinage <input type="checkbox"/> Séparé <input type="checkbox"/> Veuf
<b>Enfants</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Niveau d'études</b>	<input type="checkbox"/> Élémentaire <input type="checkbox"/> Secondaire <input type="checkbox"/> Formation spécialisée <input type="checkbox"/> Études supérieures
<b>Catégorie socio-professionnelle</b>	<input type="checkbox"/> Agriculteurs exploitants <input type="checkbox"/> Artisans, commerçants et chefs d'entreprise <input type="checkbox"/> Cadres et professions intellectuelles supérieures <input type="checkbox"/> Professions intermédiaires <input type="checkbox"/> Employés <input type="checkbox"/> Ouvriers <input type="checkbox"/> Retraités <input type="checkbox"/> Sans activité professionnelle/ étudiants
<b>Mesure de protection juridique</b>	<input type="checkbox"/> Tutelle <input type="checkbox"/> Curatelle <input type="checkbox"/> Sauvegarde de justice <input type="checkbox"/> Aucune

### Annexe 3. Données cliniques

<p><b>Diagnostic</b></p>	<input type="checkbox"/> Schizophrénie <input type="checkbox"/> Trouble schizoaffectif <input type="checkbox"/> Personnalité schizotypique
<p><b>Précision des symptômes prédominants</b></p> <p><u>NB</u> : prendre en compte l'expression symptomatique au cours de l'histoire de la maladie.</p>	<p><b><u>Schizophrénie</u></b></p> <input type="checkbox"/> Idées délirantes <input type="checkbox"/> Hallucinations <input type="checkbox"/> Discours désorganisé <input type="checkbox"/> Comportement désorganisé ou catatonique <input type="checkbox"/> Symptômes négatifs
<p><b>Intensité des symptômes et sévérité de la maladie (CGI-Scale)</b></p> <p><u>NB</u> : la sévérité et l'amélioration sont appréciées par l'expérience clinique du praticien dans la prise en charge de la population ciblée.</p> <p><b>Seuls les patients ayant un score CGI-S ≤ 3 peuvent être inclus dans l'étude.</b></p>	<p><b><u>Sévérité de la maladie (CGI-S)</u></b></p> <input type="checkbox"/> Normal (1) <input type="checkbox"/> A la Limite (2) <input type="checkbox"/> Légèrement malade (3) <input type="checkbox"/> Modérément malade (4) <input type="checkbox"/> Manifestement malade (5) <input type="checkbox"/> Gravement malade (6) <input type="checkbox"/> Parmi les patients les plus malades (7)
<p><b>Antécédents familiaux de troubles schizophréniques</b></p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <p><u>Si oui préciser :</u></p> <input type="checkbox"/> Premier degré <input type="checkbox"/> Deuxième degré <input type="checkbox"/> Troisième degré ou supérieur

<b>Age au début de la maladie (années)</b>	
<b>Fonctionnement pré-morbide</b>	<input type="checkbox"/> Bon <input type="checkbox"/> Mauvais <input type="checkbox"/> Non précisé
<b>Durée de psychose non traitée (mois).</b>  <u>NB</u> : la DUP est la durée entre le début des symptômes psychotiques et l'initiation du traitement.	
<b>Durée d'évolution de la maladie (années)</b>	
<b>Comorbidités addictives</b>  <u>NB</u> : seuls les patients répondant aux critères DSM-5 de troubles liés à une substance en rémission précoce ou prolongée (hors tabac) doivent être inclus.	<input type="checkbox"/> Trouble de l'usage du tabac  <u>Préciser si</u> : <input type="checkbox"/> Actif <input type="checkbox"/> En rémission précoce <input type="checkbox"/> En rémission prolongée  <input type="checkbox"/> Trouble de l'usage de l'alcool <input type="checkbox"/> Trouble de l'usage de cannabis <input type="checkbox"/> Trouble de l'usage des opiacés <input type="checkbox"/> Trouble de l'usage des stimulants (amphétamines ou cocaïne) <input type="checkbox"/> Trouble de l'usage de substances inhalées (hydrocarbures) <input type="checkbox"/> Trouble de l'usage de phencyclidine ou autre hallucinogène <input type="checkbox"/> Aucun trouble lié à une substance
<b>Critères de résistance au traitement</b>	<input type="checkbox"/> Traitement par CLOZAPINE <input type="checkbox"/> ≥ 2 traitements antipsychotiques différents à posologie adéquate, pendant une durée suffisante, sans amélioration clinique satisfaisante

#### Annexe 4. Childhood Trauma Questionnaire (version française à 28 items)

**Consignes :** Les questions suivantes concernent certaines expériences que vous avez peut-être vécues **au cours de votre enfance et votre adolescence**. Bien que certaines questions soient de nature personnelle, essayer néanmoins d'y répondre le plus sincèrement possible. **Pour chacune des questions, encerclez le numéro qui décrit le mieux ce que vous ressentez**. Vos réponses demeureront confidentielles. Les questionnaires complétés sont strictement utilisés aux fins de cette recherche. Aucune copie ne sera mise en circulation, ces documents étant confidentiels.

<b>Jamais</b>	<b>Rarement</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Très souvent</b>			
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>			
1. Je n'avais pas assez à manger.			1	2	3	4	5
2. Je savais qu'il y avait quelqu'un pour prendre soin de moi et me protéger.			1	2	3	4	5
3. Des membres de ma famille me traitaient de « stupide », « paresseux(se) », « laid(e) » ou d'autres noms semblables.			1	2	3	4	5
4. Mes parents étaient trop saouls ou drogués pour prendre soin de la famille.			1	2	3	4	5
5. Il y avait quelqu'un dans ma famille qui m'aidait à me sentir important(e) ou spécial(e).			1	2	3	4	5
6. J'ai dû porter des vêtements sales.			1	2	3	4	5
7. Je me sentais aimé(e).			1	2	3	4	5
8. Je pensais que mes parents souhaitaient que je ne sois jamais né(e).			1	2	3	4	5
9. J'ai été frappé(e) tellement fort par un membre de ma famille que j'ai dû voir un médecin ou aller à l'hôpital.			1	2	3	4	5
10. Il n'y avait rien que je voulais changer concernant ma famille.			1	2	3	4	5
11. Des membres de ma famille me frappaient si fort que cela laissait des bleus ou des marques.			1	2	3	4	5
12. J'ai été puni(e) avec une ceinture, une planche, une corde ou un autre objet dur.			1	2	3	4	5

13. Les membres de ma famille prenaient soin les uns des autres.	1	2	3	4	5
14. Des membres de ma famille me disaient des choses blessantes ou insultantes.	1	2	3	4	5
15. Je pense qu'on me maltraitait physiquement.	1	2	3	4	5
16. J'avais une enfance parfaite.	1	2	3	4	5
17. J'étais frappé(e) ou battu(e) si fort que cela a été remarqué par une personne comme un professeur, un voisin ou un médecin.	1	2	3	4	5
18. Je sentais que quelqu'un dans la famille me haïssait.	1	2	3	4	5
19. Les membres de ma famille étaient proches les uns des autres.	1	2	3	4	5
20. Quelqu'un a tenté de me toucher de manière sexuelle ou a essayé de me forcer à le toucher ainsi.	1	2	3	4	5
21. Quelqu'un m'a menacé(e) de me faire mal ou de raconter des mensonges sur moi si je ne faisais pas d'activités sexuelles avec lui ou elle.	1	2	3	4	5
22. J'avais la meilleure famille du monde.	1	2	3	4	5
23. Quelqu'un a tenté de me faire faire des choses sexuelles ou de m'en faire regarder.	1	2	3	4	5
24. Quelqu'un a abusé sexuellement de moi.	1	2	3	4	5
25. Je pense que j'ai été maltraité(e) émotionnellement.	1	2	3	4	5
26. Quelqu'un pouvait m'emmener chez le médecin si j'en avais besoin.	1	2	3	4	5
27. Je crois que j'ai été abusé(e) sexuellement.	1	2	3	4	5
28. Ma famille m'apportait force et soutien.	1	2	3	4	5

## Résumé

**Introduction** : Du fait d'une prévalence non négligeable et de conséquences à court, moyen et long terme, les traumatismes infantiles liés aux actes de maltraitance sont considérés comme une problématique majeure de santé publique. Plusieurs études ont suggéré un lien entre la maltraitance infantile, les troubles schizophréniques, et la résistance au traitement par antipsychotiques, mais sont encore trop peu nombreuses. Les objectifs de notre étude étaient de comparer l'exposition traumatique liée à la maltraitance infantile, entre une population de patients souffrant de troubles schizophréniques et une population témoin indemne de tout trouble psychiatrique, et entre des sous-groupes de patients identifiés comme résistants et non résistants au traitement par antipsychotiques.

**Matériels et méthode** : Notre étude rétrospective, monocentrique, menée sur 5 mois, incluait 37 individus au total. Le groupe clinique était composé de 14 patients présentant un trouble schizophrénique selon les critères du DSM-5, et le groupe témoin de 23 individus issus de la population soignante et administrative d'une structure de soins. Les critères de résistance au traitement par antipsychotiques de la HAS, nous ont permis d'identifier 6 patients résistants au sein de notre population clinique (soit 8 patients non résistants). L'exposition traumatique a été mesurée via le *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) dans sa version française à 28 items.

**Résultats** : Les patients présentaient une exposition traumatique globale significativement plus élevée que les témoins ( $p = 0,001$ ). Concernant les différents types de maltraitance, les patients étaient significativement plus exposés aux violences émotionnelles ( $p = 0,002$ ), aux violences physiques ( $p = 0,008$ ), aux violences sexuelles ( $p = 0,04$ ), aux négligences émotionnelles ( $p = 0,002$ ), et aux négligences physiques ( $p = 0,02$ ). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les sous-groupes de patients résistants et non résistants, concernant l'exposition traumatique globale et l'exposition spécifique aux différents types de maltraitance.

**Conclusion** : L'exposition traumatique significative chez les patients souffrant de troubles schizophréniques, suggère un lien entre la maltraitance infantile et l'émergence de ces troubles à l'âge adulte. L'absence de différence entre les patients résistants et non résistants ne nous permet pas de conclure quant au lien entre l'exposition traumatique et la résistance au traitement par antipsychotiques. Notre étude a toutefois le mérite de compléter le nombre restreint de données portant sur notre sujet, et invite à la réalisation d'études complémentaires.

**Mots clés** : *childhood trauma, child maltreatment, child abuse, psychosis, psychotic disorders, schizophrenia, schizophrenic disorders, treatment resistant schizophrenia.*



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



---

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !  
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

